

ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ АВТОНОМНОЕ ОБРАЗОВАТЕЛЬНОЕ
УЧРЕЖДЕНИЕ ВЫСШЕГО ОБРАЗОВАНИЯ РОССИЙСКИЙ
НАЦИОНАЛЬНЫЙ ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКИЙ МЕДИЦИНСКИЙ
УНИВЕРСИТЕТ ИМ. Н.И. ПИРОГОВА МИНЗДРАВА РОССИИ

На правах рукописи

Кожевникова Анастасия Владимировна

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

3.1.22. Инфекционные болезни

Диссертация на соискание ученой степени

кандидата медицинских наук

Научный руководитель:

Доктор медицинских наук, профессор

Никифоров Владимир Владимирович

Москва - 2026 г.

ОГЛАВЛЕНИЕ

ВВЕДЕНИЕ.....	4
Глава 1 ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ.....	16
1.1 Общее состояние проблемы.....	16
1.2 Нейтрализация ботулинического токсина.....	18
1.2.1 Возможности современных антитоксинов на основе антител к ботулиническому токсину.....	18
1.2.2 Анализ возможностей воздействия на внутриклеточные эффекты ботулинического токсина.....	25
1.3 Молекулярный механизм пролонгированного действия ботулинического токсина в цитозоле клеток нервной системы.....	35
1.4 Патогенетическая терапия больных ботулизмом: теоретические обоснования возможности применения солевого энтерального раствора	44
Глава 2 МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ.....	48
2.1 Общая характеристика вспышки ботулизма в июне-июле 2024 года.....	48
2.2 Базисная терапия больных ботулизмом в ГБУЗ «ИКБ №1 ДЗМ».....	50
2.3 Общеклинические, лабораторные, визуализационные методы исследования	54
2.4 Специальные микробиологические и токсикологические методы исследования.....	55
2.5 Солевой энтеральный раствор и его применение.....	55
2.6 Катамнестические наблюдения.....	58
Глава 3 КЛИНИЧЕСКАЯ КАРТИНА ПИЩЕВОГО БОТУЛИЗМА ТИПА А («ГОСПИТАЛЬНЫЙ ПЕРИОД» БОЛЕЗНИ)	60
3.1 Общая характеристика больных ботулизмом.....	60
3.2 Особенности инкубационного периода и манифестации заболевания.....	63
3.3 Клиническая диагностика ботулизма.....	66
3.4 Развернутая клиническая картина пищевого ботулизма типа А.....	80

3.4.1 Клинические проявления пищевого ботулизма типа А на период максимальной выраженности симптоматики (госпитальный период)..... 80

Глава 4 ОСТАТОЧНЫЕ ЯВЛЕНИЯ И ОТДАЛЕННЫЕ ПОСЛЕДСТВИЯ ПИЩЕВОГО БОТУЛИЗМА ТИПА А ПО РЕЗУЛЬТАТАМ КАТАМНЕСТИЧЕСКОГО НАБЛЮДЕНИЯ (ОСТАТОЧНЫЕ ЯВЛЕНИЯ И ОТДАЛЕННЫЕ ПОСЛЕДСТВИЯ).....	90
Глава 5 ЭФФЕКТИВНОСТЬ СОЛЕВОГО ЭНТЕРАЛЬНОГО РАСТВОРА В КОМПЛЕКСНОЙ ТЕРАПИИ БОЛЬНЫХ БОТУЛИЗМОМ.....	102
ЗАКЛЮЧЕНИЕ.....	113
ВЫВОДЫ.....	124
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ.....	126
ПЕРСПЕКТИВЫ ДАЛЬНЕЙШЕЙ РАЗРАБОТКИ ТЕМЫ	128
СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ.....	129
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ.....	130

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность темы исследования

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 еще в 18-м веке [1], 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 (Soluble N-ethylmaleimide-Sensitive Factor Attachment Proteins), 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) [2].

Однако до относительно недавнего прошлого не находилось ответа на вопрос о причинах длительной персистенции вызванных ботулизмом парезов поперечно-полосатой и гладкой мускулатуры, в том числе и мимической, при использовании препаратов типа «Ботокс» в косметических целях. Ситуация стала проясняться после выяснения того факта, что легкая цепь БнТ, во всяком случае типа А, «ускользает» от воздействия убиквитин-протеосомной системы, призванной разрушать в клетках теплокровных животных и человека чужеродные белки [3, 4].

Считается, что клинические проявления ботулизма, вызванного ботулиническим нейротоксином (БнТ) типа А, хорошо изучены, однако наблюдения эти отрывочны, проведены в разные 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. Таким образом, клиническая картина ботулизма типа А на всех этапах ее развития, от начальных

проявлений до полного регресса симптоматики, нуждается в углубленном изучении и детальном анализе.

В то же время использовавшиеся клиницистами прошлого века лечебные мероприятия были весьма эффективны. Так, введение в лечебную практику антитоксической противоботулинической (лошадиной) сыворотки (ПБС) позволило уже к концу 70-х гг. 20-го века резко снизить летальность при данном заболевании с 70–80% (без серотерапии) до вполне приемлемых на тот период 20–25%. Однако на стыке XX и XXI веков сывороточная терапия исчерпала свои возможности, и ждать от нее большего на сегодняшний день не представляется возможным. 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. Не вышли за рамки лабораторных испытаний и методы «интранейрональной терапии», основанной на попытке воздействия на уже находящийся в клетке БнТ с целью предотвращения денатурации им (токсином) комплекса белков SNARE или, с другой стороны, ускорения дезинтеграции молекулы токсина убиквитин-протеасомной системой [5, 6].

Существенный успех в терапии больных ботулизмом был достигнут при введении в клиническую практику искусственной вентиляции легких (ИВЛ) [7]. 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%.

Однако, если аппаратура для поддержания жизнедеятельности больных ботулизмом постоянно совершенствуется, то на сегодняшний день все общепринятые медикаментозные методы и методики лечения ботулизма достигли пределов своего совершенства.

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. При этом доказательств общетоксического действия ботулотоксина на организм 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.

Не умаляя значимости постоянно совершенствующейся технологии внутривенной инфузионной терапии при различного рода интоксикациях, следует отметить, что данные методы и методики в случае ботулизма призваны бороться со следствиями, но не с причиной. В этой связи ряд авторов в качестве ее дополнения или альтернативы рассматривают возможность интенсивной коррекции нарушений гомеостаза с помощью введения специальных жидкостей в желудочно-кишечный тракт (ЖКТ), так называемая энтеральная коррекция (ЭК). Ю.М. Гальпериным с соавторами в 1988 г. [8] был предложен близкий по макроэлементному составу химусу солевой энтеральный раствор (СЭР). 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.

Исходя из вышеизложенного, есть все основания считать, что применение ЭК с использованием СЭР 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 [2]. Однако классический пищевой ботулизм остается заболеванием достаточно редким, ввиду чего основная масса врачей «первого контакта» (персонал скорой медицинской помощи (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, которые были бы проведены на большой выборке пациентов относительно молодого возраста без выраженной сопутствующей патологии, могущей оказать существенное влияние и изменить течение основного процесса. Нет и систематических анализов отдаленных последствий ботулизма типа А на основе упорядоченных катамнестических наблюдений, тогда как ошибочное мнение о скоротечности ботулизма уходит корнями в тот период, когда больные тяжелыми формами ботулизма просто не выживали. Современная реанимационная аппаратура в настоящее время позволяет успешно преодолевать период декомпенсации острой дыхательной недостаточности, обусловленный действием БНТ, что резко снизило показатели летальности при данном заболевании, однако имеющиеся медикаментозные средства, включая противоботулиническую сыворотку, практически достигли пределов своих возможностей. Так, ПБС может нейтрализовать только свободно циркулирующий в крови БНТ, но на уже развившуюся клиническую картину болезни повлиять не может.

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 катамнестических 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-протеосомной 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 БnГ 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 катamnестического 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 результаты

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 описанием 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 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-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 катамнестического 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 и апробация 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».

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).

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 $> 95\%$ ($p < 0,05$).

Соответствие диссертации паспорту научной специальности

Согласно Приказу Минобрнауки России от 24.02.2021 г. N 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. N 1093» (Зарегистрировано в Минюсте России 06.04.2021 г. N 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, вошли в Клинические рекомендации «Ботулизм у взрослых», утвержденные Министерством здравоохранения Российской Федерации 16.05.2025 г., во «Временные методические рекомендации по диагностике и лечению ботулизма» Министерства здравоохранения Российской Федерации от 05.08.2024 г. и, таким образом, внедрены в практику работы инфекционных отделений на всей территории Российской Федерации в целом и в ГБУЗ «ИКБ №1 ДЗМ» в частности (справка о внедрении от 03.11.2025 г.).

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.

Публикации

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.

Глава 1 ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

1.1 Общее состояние проблемы

Являясь достаточно редким инфекционным заболеванием (в РФ 300–400 случаев в год), ботулизм тем не менее в силу тяжести своего течения (летальность 7–9%) [9] заставляет клиницистов и экспериментаторов всего мира искать пути и методы борьбы с данной патологией. В какой-то мере ситуация усугубляется и угрозой использования ботулинического нейротоксина (БнТ) в качестве биологического оружия [2]. С другой стороны, редкость заболевания в сочетании с тем фактом, что вакцинация от ботулизма лишает человека в перспективе возможности использовать в лечебных и косметических целях препараты БнТ типа Ботокса, ограничивает внедрение программ иммунизации населения против данного заболевания [10].

Хотя динамика развития процесса и сама клиника ботулизма, на наш взгляд, являются совершенно уникальными, на практике ботулизм, особенно при первичном обращении пациента за медицинской помощью к специалисту широкого профиля (врачу общей практики, участковому терапевту), весьма и весьма часто не диагностируется (или диагностируется неправильно) [11], причем отнюдь не только в России [12]. Анализ вспышек ботулизма в США, в которых некоторые случаи ботулизма были выявлены ретроспективно, то есть только после того, как пациенты были выписаны с альтернативными диагнозами, указывает на высокий процент диагностических ошибок [12, 13, 14]. Даже классические случаи ботулизма, судя по данным литературы, чаще всего ошибочно диагностируются как миастения, синдром Гийена-Барре и, несколько реже, как острое нарушение мозгового кровообращения, синдром Ламберта-Итона, менингит, энцефалит и клещевой энцефалит [15, 16, 17, 18, 19]. В дифференциальную диагностику ботулизма практикующие врачи в США включают широкий спектр обычных и экзотических этиологий: в анализе историй болезни 332 пациентов с возможным ботулизмом, по поводу которых врачи консультировались со специалистами

Centers for Disease Control and Prevention («Центры по контролю и профилактике заболеваний», США), (CDC) за период 1980–2016 гг., лечащие врачи предложили альтернативные диагностические соображения для 274 случаев (83%); в качестве возможных диагнозов наиболее часто фигурировали синдром Гийена-Барре (99 случаев) и миастения (76 случаев) [17]. Понятно, что такое положение вещей нельзя считать удовлетворительным.

Тем не менее успехи терапии больных ботулизмом весьма впечатляющи – если в начале прошлого века летальность при ботулизме составляла 70% [20], то, начиная с 40–50-х годов XX века, она стала прогрессивно снижаться и в мире составляет на сегодняшний день менее 5%, с тенденцией к дальнейшему «отрицательному росту», прямо пропорциональному развитию современных методов интенсивной терапии, особенно искусственной вентиляции легких (ИВЛ) [2, 20, 21].

Современная тактика лечения пациентов с ботулизмом (инфузия антитоксинов и длительная интенсивная поддерживающая терапия, включая ИВЛ) является ресурсозатратной и плохо подходит для ситуаций с большим количеством пострадавших. Кроме того, ограниченная способность антитоксина предотвращать и тем более устранять у больных явления острой дыхательной недостаточности (ОДН) еще больше усложняет стратегии лечения, особенно с учетом ограниченной доступности учреждений интенсивной терапии [22]. Однако даже если бы было разработано 100% эффективное интранейрональное антидотное лечение, разрешение нервно-мышечного паралича все равно было бы отложено до тех пор, пока белки SNARE не будут регенерированы, что в случае тяжелого течения ботулизма с развитием ОДН будет сопровождаться необходимостью в длительной респираторной поддержке [23, 24].

Терапевтические мероприятия при ботулизме, как используемые на практике, так и находящиеся в стадии разработки, можно условно разделить на три взаимодополняющие, но неравнозначные по объему, сложности проведения и эффективности группы. Первая группа мероприятий имеет своей целью любыми путями и методами осуществить нейтрализацию свободного ботулинического

нейротоксина (БНТ) в организме пациента (в крови, желудке, кишечнике) и таким образом прекратить дальнейшее поступление БНТ в нервные клетки и, как следствие, купировать нарастание клинических признаков специфической интоксикации. Сюда же можно отнести и антибактериальную терапию, имеющую целью исключить возможность (в том числе и гипотетическую) синтеза БНТ *in vivo*.

Второй блок мероприятий, находящихся в основной своей массе в стадии разработок «разной степени зрелости», можно условно охарактеризовать как попытки интранейрональной (антидотной) терапии, направленной на разрыв последовательной цепи внутриклеточных действий БНТ от интернализации в цитоплазму аксона по эндосомальному пути до повреждения комплекса белков SNARE, приводящих в конечном итоге к нарушению выброса ацетилхолина в синаптическую щель [10].

Третий блок терапевтических мероприятий направлен на устранение уже вызванных БНТ патологических процессов и явлений на организменном уровне (искусственная вентиляция легких – ИВЛ и прочее) [2].

1.2 Нейтрализация ботулинического токсина

1.2.1 Возможности современных антитоксинов на основе антител к ботулиническому токсину

Нейтрализация токсина может быть осуществлена как физическими, так и иммунологическими методами, причем возможности обоих направлений весьма ограничены.

Так, для чисто химического разрушения БНТ в просвете (и не более того) желудочно-кишечного тракта применяют 5%-ный раствор пищевой соды NaHCO_3 как в виде промываний желудка, так и высоких очистительных клизм [10, 25]. Понятно, что эффективность данной меры весьма и весьма низка и обратно пропорциональна времени, прошедшему от начала приема зараженной пищи [26].

На этапе миграции токсина из просвета кишечника до клетки-мишени токсин может (и должен) быть нейтрализован соответствующими антитоксическими антителами [2].

Необходимость использования специфических антитоксических препаратов в ходе лечения больных ботулизмом стала ясна с момента открытия Ван Эрменгемом возбудителя ботулизма в 1897 году и признания ведущей роли токсемии в патогенезе данного заболевания [24]. В России первые успешные попытки получения противоботулинических сывороток (ПБС) были сделаны еще С.В. Констансовым в 1904–1916 гг., а в 1929 году И.М. Великанов получил ПБС, не уступающую по качеству зарубежной [27]. В СССР противоботулиническая сыворотка, полученная путем иммунизации лошадей анатоксином по методу, предложенному в середине 20-х годов XX века М. Weinberg и Р. Goy [28, 29], была получена в промышленных масштабах уже в 1933 году [30].

В настоящее время во всем мире в качестве единственного широко и повсеместно используемого специфического антитоксического средства применяется лошадиный противоботулинический антитоксин, в России производящийся под наименованием противоботулинической сыворотки (ПБС) [31].

В СССР с 1965 г. ПБС производилась лошадиная ПБС типов А, В и Е с требованием вводить препарат внутримышечно и многократно. С 1988 г. в обращение была введена ПБС, получаемая не только от лошадей, но и крупного рогатого скота (КРС). При этом спектр антитоксинов был увеличен до типов А, В, С, Е и F, а дозировка ПБС ограничена только одной дозой сыворотки, вводимой строго внутривенно. Сыворотка КРС рассматривалась как альтернатива лошадиной ПБС при непереносимости последней. Однако 17.02.2000 г. была утверждена и по сей день действующая без существенных изменений «Инструкция по применению сывороток противоботулинических», где спектр антитоксинов был вновь сужен до трех (типы А, В и Е), а сыворотка, полученная при гипериммунизации КРС, более не фигурирует (и не производится) [2].

Что касается зарубежных коллег, то 22 марта 2013 г. Управление по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов США (FDA) ввело в оборот антитоксин сразу против семи типов БнТ (7-валентный противоботулинический антитоксин (НВАТ), (США)) — для нейтрализации всех возможных серотипов ботулизма (А, В, С, D, Е, F и G). НВАТ получают из «деспецифицированных» лошадиных IgG-антител, у которых была отщеплена часть Fc и сохранен F(ab')₂ фрагмент (НВАТ, Cangene Corporation) [26, 32, 33, 34, 35].

В Европе в основном используют американский НВАТ (в Великобритании без лицензии) и лошадиную трехвалентную (типов А, В и Е) антитоксическую сыворотку производства Behring, ФРГ [32, 36].

Ситуация складывается не совсем адекватная: в трехвалентной ПБС явно не хватает 4-го компонента — антитоксина типа F, так как имеются указания на возможность ботулизма этого типа у человека (с доказанной токсемией БнТ типа F на момент госпитализации), причем с весьма неблагоприятным исходом [37], тогда как описаний заболеваний людей, вызванных БнТ типов D и G, в доступной литературе нам не встретилось, ввиду чего целесообразность наличия в американском НВАТ антитоксинов против этих двух типов ботулотоксина внушает вполне обоснованные сомнения.

В то же время как ПБС, так и НВАТ, будучи в своей основе лошадиными белками, способны вызывать целый комплекс аллергических реакций, вплоть до анафилактического шока [36, 38].

В целях если не повысить эффективность специфической антитоксической терапии, то хотя-бы снизить количество подобного рода ятрогенных осложнений, еще в конце прошлого века, причем именно в нашей стране (на тот период в СССР), была предпринята попытка заменить лошадиную ПБС донорским противоботулиническим иммуноглобулином. Таким препаратом явился гомологичный (донорский) противоботулинический иммуноглобулин (ГПИГ), изготовленный под руководством Н. Б. Альбицкой на предприятии по производству бактериальных препаратов Томского НИИ вакцин и сывороток.

Гомологичный противоботулинический иммуноглобулин представлял собой иммунологически активную белковую фракцию, полученную из сыворотки или плазмы доноров (методом фракционирования этиловым спиртом при низких температурах), привитых ранее в плановом порядке трехкратно сорбированной химической брюшнотифозной вакциной с сорбированным очищенным секстанатоксином и ревакцинированных однократно сорбированным ботулиническим трианатоксином типов А, В, Е [39]. Препарат продемонстрировал свою высокую эффективность наравне с ПБС при практическом отсутствии аллергических реакций. Однако технология его производства допускала лишь внутримышечное его введение. Были начаты работы по получению ГПИГ с возможностью внутривенной инфузии [2], однако распад СССР остановил эти разработки, тогда как в США подобные работы продолжались.

23 октября 2003 г. FDA лицензировало донорский противоботулинический иммуноглобулин для внутривенного введения под названием BabyBIG® (Детский ботулинический иммуноглобулин) для лечения младенческого ботулизма типов А и В как в США, так и за пределами США (с 2005 г.) [40, 41, 42, 43]. Препарат получали из плазмы крови доноров, иммунизированных пентавалентным ботулиническим анатоксином. Для лечения детского ботулизма рекомендуется его внутривенная инфузия в объеме (дозе) 1 мл/кг (50 мг/кг) [44, 45]. BabyBIG® доступен в США согласно Программе профилактики и лечения детского ботулизма (the Infant Botulism Treatment and Prevention Program (IBTPP)). Иммуноглобулин вводится однократно внутривенно. Риск анафилактического шока крайне низок, применение препарата существенно (почти на 50%) сокращает длительность госпитализации. BabyBIG® высокоэффективен, и, несмотря на свою высокую стоимость почти в 50 тысяч долларов за флакон [46, 47], прогнозировалось, что его использование сэкономит более 85 миллионов долларов в течение первых 12 лет после лицензирования в США в 2003 г. за счет сокращения средней продолжительности пребывания в больнице на 3,6 недели на каждого младенца [46]. Несмотря на эти преимущества, BIG-IV ограничен к применению в некоторых

странах именно из-за высокой стоимости по сравнению с традиционными лошадиными антитоксинами [48].

В настоящее время схема производства BabyBIG® обновляется [36, 49].

Подводя к завершению обзор положительных и отрицательных сторон широко используемых в клинической практике лошадиных антитоксинов, нельзя не отметить, что их производство ограничено из-за длительного курса иммунизации, необходимого для развития адекватных уровней антител в сыворотке лошади, а короткий период полувыведения гетерологичных антитоксических антител из циркуляции требует больших количеств препарата на одну дозу [45, 48, 50, 51]. В добавок ко всему сказанному, производство иммунных сывороток и иммуноглобулинов включает в себя сложные и трудоемкие производственные процессы [52] и требует жесточайшего контроля качества и биобезопасности производства.

В то же время понятно, что в перспективе оптимальным будет создание моноклональных антител ввиду их априорной эффективности и безопасности [53], как это удалось сделать при лечении больных COVID-19. Такие попытки в отношении ботулизма (создание мономерного лошадиного иммуноглобулина и моноклональных (гомологичных, человеческих) антител) делались еще в 80-е годы прошлого столетия [54, 55], однако ввиду трудностей получения и, как следствие, крайне высокой стоимости препаратов, перечисленные выше альтернативные специфические антитоксические средства в то время не вышли за рамки клинических испытаний. Но время вносит свои коррективы – имеется уже достаточно большое количество сообщений о вполне успешных лабораторных разработках моноклональных антител против различных подтипов БнТ, от вполне классических – А, В, С [56, 57, 58, 59, 60] до моноклональных антител против БнТ типа Н [61], существование которого как самостоятельного типа БнТ оспаривается [62]. Рассматривается возможность (пока еще в условиях эксперимента) использования смеси моноклональных антител (против БнТ типов А и В) даже при ингаляционном поступлении токсина ботулизма [63].

Некоторые препараты на основе моноклональных антител уже находятся на рассмотрении Управления по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов США (FDA) [52].

Не отстает от этих исследований и Россия. 26.06.2024 г. Минздрав России выдал разрешение на клинические исследования нового препарата для нейтрализации токсина ботулизма А, разработанного НИЦЭМ им. Н.Ф. Гамалеи на основе моноклональных антител [64].

Впрочем, в широкой практике моноклональные антитела против БНТ пока не используются ни в одной стране мира [45].

Исследования в области антитоксической терапии продолжают – в эксперименте показало многообещающие результаты применение однодоменных антител [65], в том числе и для профилактики ботулизма: получен рекомбинантный аденоассоциированный вирус (rAAV-B11-Fc), экспрессирующий синтез однодоменных антител, слитых с Fc-фрагментом IgG человека (B11-Fc) и специфичных в отношении ботулотоксина типа А [66].

С другой стороны, возможности серотерапии (иммунотерапии, моноклональных антител) отнюдь не бесконечны и ограничиваются возможностью антитоксических антител связать токсин лишь на коротком отрезке времени нахождения его в крови [2], причем в идеале следует вводить антитоксин как можно быстрее от момента появления симптомов ботулизма, чтобы свести к минимуму количество поступающего в нервную клетку (интернализуемого) токсина [67].

Данные свидетельствуют о том, что пациентам, получавшим НВАТ в течение 48 часов от момента появления первых симптомов ботулизма, требуется меньшая длительность стационарного лечения и менее интенсивная терапия [20, 22]. Следовательно, советуют зарубежные авторы, во всех случаях подозрения на ботулизм необходимо вводить НВАТ без промедления и не ждать результатов лабораторной диагностики в связи с быстрым и необратимым прогрессированием ботулинической интоксикации [21]. Именно в связи с подобным положением вещей, отечественные инструкции по применению ПБС не просто рекомендуют, а

требуют введения ПБС немедленно при появлении первых симптомов ботулизма [68].

В целом можно констатировать, что специфическая антитоксическая терапия возможности повышения своих «прямых» лечебных свойств исчерпала еще в середине XX века и дальнейшие изыскания в этой области направлены лишь на снижение частоты и выраженности побочных (нежелательных) эффектов. В то же время снижение показателей летальности с почти 70% на период первой половины XX века (при доступности антитоксинов) до менее чем 2-8% в настоящее время при отсутствии существенных качественных изменений (улучшений) состава используемых специфических антитоксических препаратов (будь то ПБС или НВАТ) можно объяснить только развитием современных методов интенсивной терапии, в том числе и (особенно) ИВЛ [20, 21].

Что касается антибактериальной терапии, то при лечении больных раневым ботулизмом зарубежные авторы, кроме назначения антитоксина и хирургической санации инфицированной раны (абсцесса), для предотвращения дальнейшей выработки токсина *in vivo* вводят пенициллин и метронидазол [69]. Это резко контрастирует с принятой за рубежом тактикой лечения младенческого и пищевого ботулизма у взрослых, где антибактериальная терапия иностранными коллегами не рекомендуется ввиду потенциальной возможности лизиса вегетативных клеток *C. botulinum*, что, по их мнению, может привести к высвобождению внутриклеточного нейротоксина и нарастанию выраженности клинических проявлений ботулизма [42, 70, 71]. Подобные опасения, во всяком случае при пищевом ботулизме у взрослых, нам не вполне понятны, ибо однократно введенный антитоксин в течение достаточно продолжительного времени гарантированно нейтрализует любые дополнительные дозы нейротоксина, поступающего в кровоток из кишечника [2].

1.2.2 Анализ возможностей воздействия на внутриклеточные эффекты ботулинического токсина

Известно, что передача импульса с нерва на мышцу осуществляется ацетилхолином, выбрасываемым из ацетилхолинсодержащей везикулы в синаптическую щель в ответ на приходящий по аксону импульс, и что именно этот механизм и блокирует БНТ. Последнее было доказано серией блестящих экспериментов, проведенных N. Ambache в 1948 г., и сформулировано им одной фразой: «It is more probable that humoral secretion is at fault» — вероятно, что <токсином> нарушается гуморальная секреция <ацетилхолина> [72].

Принципиально важно, что существует энергетический барьер, препятствующий естественному слиянию биологических мембран, в данном случае мембраны ацетилхолинсодержащей везикулы и пресинаптической мембраны. Белки SNARE (от англ. soluble N-ethylmaleimide-sensitive factor attachment protein receptor) [73] — основная «движущая сила» слияния мембран и переноса мембран внутри эукариотических клеток в целом и нейронов в частности. Во время слияния мембран комплементарные SNARE, связанные с каждой из мембран, собираются, генерируя необходимые для слияния силу и энергию [74]. Этот комплекс включает белок, ответственный за фиксацию («заякоривание») ацетилхолинсодержащей везикулы (пузырька) в цитоплазме пресинаптического окончания и расположенный в мембране пузырька (синаптобrevин), тогда как за контакт везикулы с пресинаптической мембраной «отвечают» расположенные в акцепторной части мембран белки SNAP-25 и синтаксин.

Образно выражаясь, молекулы синаптобревина, выступающие со стороны пузырька, и синтаксина плюс SNAP-25 — со стороны пресинаптической мембраны, напоминают две одинаковые по форме (но не по материалу изготовления) расчески, зубья которых при сближении легко входят друг между другом.

Далее эти белки «перекручиваются» между собой и притягивают мембраны друг к другу с последующим их (мембран) слиянием.

При этом важнейшее воздействие на этот сложный белковый комплекс, встроенный в мембраны везикул и пресинаптической мембраны, а также высвобождение транмиттеров (в данном случае — ацетилхолина) регулируется мембранными ионными каналами и тесно связано с изменением внутриклеточной концентрации Ca^{2+} [75, 76].

Согласно принятой в настоящее время точке зрения, то есть гипотезе четырехступенчатого действия ботулинического нейротоксина (БнТ) [77, 78, 79], тяжелая цепь нейротоксина избирательно связывается с экторецепторами на нервном окончании. Связываясь с экторецепторами, БнТ пересекает плазматическую мембрану в процессе рецептор-опосредованного эндоцитоза, что приводит к захвату токсина в эндосомальной структуре (интернализации). Затем в результате АТФ-зависимого процесса внутриэндосомальный рН снижается до ~4,5, что приводит к конформационному изменению молекулы токсина и разделению двух цепей. Впоследствии гидрофобные домены N-третьей области тяжелой цепи встраиваются в эндосомальную мембрану, образуя канал для трансляции легкой цепи в цитозоль (транслокация). Легкая цепь, являющаяся цинк-зависимой эндопептидазой, расщепляющей свой субстрат в цитозоле (определенные белки SNARE), является последним этапом, внутриклеточным действием токсина [2, 77].

За последние 10 лет был сделан ряд важных открытий, которые продемонстрировали механизм молекулярного действия БнТ. Сравнение последовательностей показало, что легкая цепь всех серотипов БнТ имеет высококонсервативный сегмент длиной 20 остаточных линий, расположенный в середине пептида, содержащий цинк-связывающий домен цинк-зависимых эндопептидаз (протеаз) His-Glu-Xaa-Xaa-His [80]. Каждый из семи серотипов БнТ в качестве цинк-зависимой протеазы расщепляет один из трех белков SNARE, необходимых для слияния везикул в высвобождении транмиттеров: синаптобrevин (везикуло-ассоциированный мембранный белок, VAMP), SNAP-25 (синаптосомально-ассоциированный белок 25 кДа) и синтаксин [79]. В настоящее время установлено, что VAMP является мишенью для БнТ типа В [81], БнТ типа D [82], БнТ типа F [83] и БнТ типа G [84]. Специфической мишенью для расщепления

с помощью БНТ типа А и БНТ типа Е является SNAP-25 [85, 86]. Целевым белком для БНТ типа С является синтаксин [87]. В случае, если ботулиническая интоксикация не привела к смерти, выздоровление заключается в восстановлении нервно-мышечной передачи, что опосредовано, с одной стороны, синтезом новых белков SNARE взамен денатурированных токсином, а с другой – спрутингом, то есть образованием боковых отростков от поврежденного аксона в обход пораженного синапса [2].

В этой связи второй блок противоботулинических препаратов объединяет группы в основной своей массе только еще изучаемых соединений, которые имеют своей целью содействие высвобождению ацетилхолина в синаптическую щель или вмешательство в связывание, интернализацию, транслокацию, снижение эндопептидазной активности ботулинических токсинов [76] или ускорение деградации БНТ в цитозоле нервной клетки [10].

Первым среди препаратов, использованных в этом направлении, можно считать гидрохлорид гуанидина, который при лечении больных ботулизмом в 1968 г. рискнули применить М. Cherington и D.W. Ryan [88, 89]. Основывали они этот свой шаг тем, что гуанидин способствует освобождению ацетилхолина в мионевральных синапсах, оказывая хороший эффект при миастениях. Механизм действия гуанидина основан на его вмешательство во внутриклеточное связывание ионов Ca^{2+} в нервных терминалях, что тормозит аккумуляцию Ca^{2+} митохондриями. Последнее пролонгирует и увеличивает эффект кальция, который поступает внутрь нервного окончания во время реализации пресинаптического потенциала действия, в конечном итоге увеличивая освобождения ацетилхолина [88]. Действие гуанидина на течение ботулинической интоксикации изучалось как отечественными [90, 91], так и зарубежными [92] авторами. Препарат вводился больным в желудок через зонд в дозе от 10 мг/кг до 20–50 мг/кг в сутки, максимальное действие наступало через 30–60 мин. [91, 92]. Однако в ряде случаев лечение больных ботулизмом с использованием гуанидина ожидаемого положительного эффекта не оказало, а при длительном применении препарата был отмечен целый комплекс побочных эффектов от единичных подергиваний мышц

до кишечной непроходимости [90, 91]. В двойном слепом перекрестном исследовании [93], в котором пациенты получали плацебо или активный препарат в течение различных периодов времени, была проанализирована способность гуанидина гидрохлорида (от 20 до 35 мг/кг в сутки перорально) улучшать скорость выздоровления у пациентов с умеренным или тяжелым течением ботулизма типа А. Среди 14 пациентов, получавших традиционную базисную терапию плюс гуанидин, не было зафиксировано облегчения течения болезни по сравнению с результатами в группе без него. Иными словами, добавление гуанидина к базисной терапии не способствует ускорению обратного развития болезни (ботулизма) [93]. В конечном итоге, уже в 1994 г. был сделан окончательный вывод, что применение гуанидина, изученное в плацебо-контролируемых исследованиях, не приводит к облегчению клинического течения ботулизма [94].

Долгое время в медицинских кругах циркулировала гипотеза о том, что аминопиридины также могут обратить вспять симптомы ботулизма за счет увеличения высвобождения ацетилхолина [95]. Теоретически в качестве антидотов при ботулинической интоксикации можно было бы использовать 4-аминопиридин (4-AP) или 3,4-диаминопиридин (3,4-DAP).

Действительно, было показано, что 3,4-DAP, в зависимости от концентрации, временно уменьшает мышечный паралич, вызванный БнТ [96, 97, 98, 99]. 3,4-DAP является селективным блокатором калиевых каналов, который продлевает продолжительность потенциала нейронного действия, тем самым увеличивая приток Ca^{2+} через пресинаптические потенциал-зависимые каналы Ca^{2+} [100, 101, 102]. Поскольку слияние везикул сильно зависит от уровня Ca^{2+} , 3,4-DAP увеличивает вероятность высвобождения и высвобождения ацетилхолина [103, 104, 105, 106, 107]. Тем не менее, аминопиридины имели различную эффективность в лечении признаков и симптомов ботулизма в доклинических и клинических исследованиях, что вызывало беспокойство по поводу их эффективности и механизма действия.

Действительно, исследования подтверждают терапевтический эффект аминопиридинов при параличе скелетных мышц [95, 102, 108, 109]. Тем не менее,

клинические исследования с участием небольшого числа пациентов, подвергшихся воздействию различных серотипов БнТ, в разных дозах и на разных стадиях заболевания, оказались крайне противоречивыми, что привело к неопределенности в отношении терапевтического потенциала аминопиридинов [110, 111, 112, 113, 114]. Так, аминопиридины были описаны и как эффективные [115, 116], и как неэффективные препараты [117] в плане устранения признаков ботулизма типа С у крыс. Экспериментально было показано, что 3,4-DAP увеличивает длительность жизни мышей, затравленных летальными дозами БнТ типа А [55] — лечение восстанавливало мышечный тонус и подвижность животных на период, длившийся 2–3 часа. Но в то время как 3,4-DAP описывается как эффективный в лечении параличей, обусловленных БнТ типа А, и продлении выживаемости животных в экспериментах на грызунах [97, 99, 118], клинические исследования нередко указывают на отсутствие эффекта от указанного препарата [111]. Аналогичным образом сообщалось, что 3,4-DAP неэффективен при серотипе В у грызунов [97, 108, 119], однако в клиническом случае серотипа В с использованием искусственной вентиляции легких была продемонстрирована устойчивая терапевтическая эффективность [112].

Vazquez-Cintron E, et al., (2020) [120] полагают, что 3,4-DAP может являться потенциально важным дополнением к одобренному FDA гептавалентному анти毒素у ботулизма (НВАТ), поскольку клиническая польза от НВАТ ограничивается остановкой прогрессирования ботулизма, а не ускорением выздоровления [35]. Результаты исследований Vazquez-Cintron E, et al., (2020) [120] свидетельствуют о том, что 3,4-DAP может быть особенно эффективен на ранних этапах развития ботулинической интоксикации, когда у пациентов еще не развилась декомпенсированная дыхательная недостаточность, а также в смягчении длительной мышечной слабости, наблюдающейся в ходе обратного развития клинической картины ботулизма, тем самым ускоряя общее выздоровление. С клинической точки зрения ожидается, что это снизит риск опасных для жизни внутрибольничных заболеваний, снизит затраты на лечение и освободит ограниченные ресурсы здравоохранения для других пациентов в критических

состояниях [40, 121]. Фосфатная солевая форма 3,4-DAP (Firdapse) является одобренным FDA симптоматическим средством первой линии для лечения миастенического синдрома Ламберта-Итона (LEMS), который является аутоиммунным заболеванием, характеризующимся сниженным количественным содержанием и мышечной слабостью [122]. Поскольку терапевтический механизм действия 3,4-DAP идентичен для ботулизма и LEMS, 3,4-DAP может быть эффективен против обоих заболеваний в эквивалентных дозах [120]. Однако стоимость Firdapse в таблетках для приема внутрь по 10 мг составляет 29 298 долларов США за набор из 120 таблеток [123], что существенно ограничивает возможности его широкого использования.

Данных о эффективности при ботулизме 4-аминопиридина (4-AP) очень мало. Известно, например, что однократное введение 4-AP противодействует на ограниченный период времени нейромышечному параличу, вызванному у крыс БнТ типа А [124].

В то же время применение аминопиридинов сопровождается множеством побочных эффектов [55, 125], даже при низких дозах (менее 1 мг на 1 кг веса) наблюдались бессонница, тревога, возбуждение, парестезии, повышение артериального давления и прочее.

Кроме того, клинические и экспериментальные исследования свидетельствовали об эффективности 4-AP и 3,4-DAP при заболеваниях, вызванных только БнТ типов А и Е. В целом эффект аминопиридинов оказался непредсказуемым, а побочные эффекты полностью нивелировали кратковременные и сомнительные положительные результаты [55, 97, 125]. Единственное явно отмечаемое улучшение движений глазных яблок и конечностей не сопровождалось ожидаемым улучшением функционирования дыхательной мускулатуры [126]. С учетом всего вышесказанного был сделан вывод, что эффективность 4-AP и 3,4-DAP не установлена [112] и использование их в клинической практике при лечении больных ботулизмом нецелесообразно [2].

Интересна и история изучения тритерпеноида растительного происхождения Тусенданина (Тоосенданин, TSN) — действующего вещества, выделенного из коры

и плодов растения семейства *Melia* [127, 128], которое в Древнем Китае использовалось против гельминтов пищеварительного тракта и в качестве сельскохозяйственного инсектицида [129, 130].

Использовать TSN для снижения выраженности вызванных БнТ парезов и параличей китайские ученые пробовали еще в 80-х годах прошлого столетия [131, 132, 133, 134], после того как было установлено, что TSN избирательно блокирует высвобождение ацетилхолина из нервных окончаний [135].

Относительно новые данные свидетельствуют о том, что TSN является селективным агонистом Ca^{2+} каналов [136, 137] за счет ингибирования K^{+} -каналов. Связанное с этим повышение уровня Ca^{2+} будет способствовать высвобождению нейротрансмиттеров и может быть связано с противоботулиническим эффектом TSN [137].

В 2004 г. Y.L. Shi, Z.F. Wang [76] обнаружили, что TSN делает синапсомы устойчивыми к БнТ типа А-опосредованному расщеплению SNAP-25. Антагонизирующий эффект не был при этом обусловлен ингибированием эндопептидазной активности легкой цепи в БнТ типа А. Было высказано предположение, что именно и только блокирование сближения легкой цепи токсина (в качестве протеолитического фермента) с его субстратом (SNAP-25) в некотором роде ответственно за TSN-индуцированный противоботулинический эффект [137, 138].

Есть основания полагать, что TSN нарушает каналобразующую активность БнТ (во всяком случае типа А) в процессе трансляции легкой цепи токсина из эндосомы в цитозоль (транслокация) и, следовательно, защищает этим SNAP-25 от расщепления [139]. Возможно, нарушение тусенданином транслокации легкой цепи справедливо и для БнТ типа В [140].

В экспериментах, проведенных на обезьянах, наблюдался выраженный положительный эффект TSN [141]. Каждой макаке-резусу вводили по одной MLD БнТ типа А подкожно, терапию TSN (внутривенно, 0,9–1,0 мг/кг) начинали через 24 ч после заражения БнТ типа А БнТ типа А. В группе, получавшей TSN, 10 из 13 обезьян выжили и вернулись к нормальной активности, по сравнению с 2

выжившими из 12 обезьян в контрольной группе, не получавшей TSN. Тут же можно отметить, что TSN обладал аналогичным терапевтическим эффектом в экспериментах на мышцах с использованием БнТ типов В и Е [142].

Как следует из обзорной статьи Hu M. et al. (2023) [137], клинические испытания китайских авторов показали, что пероральный прием TSN (1,25–2,25 мг/кг) оказывал значительный терапевтический эффект у пациентов с отравлением ботулотоксином [137].

Перспективно тусенданин оценивают как антитоксин ботулинического токсина, несмотря на относительно высокую токсичность и малый терапевтический индекс ($LD_{50}/ED_{50} = 4,35-5,25$) [132]. Так, максимальная клиническая «противоботулиническая» доза TSN (2,25 мг/кг при пероральном приеме у человека) была близка к минимальной гепатотоксичной дозе (3,2 мг/кг для человека), что указывает на то, что тусенданин в подобной ситуации может вызывать серьезное повреждение печени [137].

Дальнейшие исследования, по мнению китайских исследователей, должны быть направлены на поиск и изучение терапевтической эффективности малотоксичных синтетических производных тусенданина [137], однако новых результатов таких исследований, кроме как цитированных выше китайских авторов, в доступной нам литературе не найдено. С другой стороны, поскольку TSN подавляет циклы развития насекомых [130, 143, 144], его использование в качестве безвредного инсектицида в Китае становится всё более популярным [145].

Действие тусенданина на потенциал концевых пластинок сходно с влиянием бета-бунгаротоксина и яда паука каракурта, которые так же повышают его (потенциал) в начальной фазе своего действия, однако обладают значительно большей токсичностью, чем тусенданин [132]. Так, яд паука каракурта в эксперименте улучшает нейромышечную передачу за счет повышения содержания ионов Ca^{++} в терминале двигательного нерва, что приводит к экзоцитозу ацетилхолин-содержащих везикул и этим устраняет вызванные ботулотоксином блок нейромышечной передачи [146, 146, 147, 148], однако токсичность этого препарата не позволяет использовать его в клинической практике [149].

Как уже отмечалось выше, после связывания с рецепторами на поверхности нервных окончаний, БНТ интернализуется эндоцитозом. Затем токсин, а точнее его легкая цепь, перемещается (транслоцируется) из эндосомы в цитозоль в результате рН-зависимого процесса. Некоторые препараты действуют на этом этапе, противодействуя эффекту БНТ. Такими соединениями, теоретически противодействующими транслокации, являются хлорид аммония и метиламина гидрохлорид. В 1983 г. L.L. Simpson [150] сообщил, что эти препараты вызывают зависящий от концентрации и времени антагонизм начала нервно-мышечной блокады, вызванной БНТ типов А, В и С. Препараты оказывали свое действие только при добавлении до или в течение 10–20 минут после введения токсина. В концентрациях, вызывающих антагонизм возникновения ВоНТ-индуцированного паралича, хлорид аммония и гидрохлорид метиламина не инактивировали молекулы токсина и не вызывали необратимых изменений в функции тканей. Кроме того, препараты не ингибировали связывание ВоНТ с рецептором и не обращали вспять нервно-мышечную блокаду. На этом эксперименты в данном направлении и закончились [76].

Сдвиг рН внутренней среды эндосомы в кислую сторону зависит от эндосомальной H^+ -АТФазы, которая действует как протонный насос для поступления H^+ из цитоплазмы в просвет эндосомы. Применение H^+ -перминированного ионофора может истощить этот градиент рН, не влияя на гидролиз АТФ [151, 152]. R.E. Sheridan в 1996 г. [153] обнаружил, что два ионофора, нигерицин и монензин, увеличивающие проницаемость мембран для H^+ и K^+ или H^+ , Na^+ и K^+ соответственно, блокируют эндосомальное закисление, действуя как H^+ шунты для нейтрализации градиентов рН. Наномолярные концентрации нигерицина или монензина задерживали развитие блокады в мышцах, обработанных БНТ типа А или БНТ типа В. Однако более высокая концентрация ионофоров напрямую блокирует синапсы. Таким образом, нигерицин и монензин могут задерживать наступление БНТ-ассоциированного паралича только в узком диапазоне концентраций [153].

В 1982 г. L.L. Simpson [154] показал, что хорошо всем известный хлорохин эффективен в отсрочке индуцированной БнТ типа А нервно-мышечной блокады [140]. Дальнейшие исследования показали, что среди протестированных аминокинолиновых соединений те, которые имеют конфигурацию 7-хлор-4-аминокинолина, аналогичную хлорохину (или структурно сходную группу 6-хлор-9-аминокинолин в хинакрине), были эффективны для продления времени, необходимого БнТ типа А для блокирования нервно-мышечной передачи [155, 156]. Механизм действия этих противомаларийных средств, вероятно, заключается в повышении уровня эндосомального pH.

Легкие цепи БнТ представляют собой цинк-зависимые металлопротеазы. Таким образом, ингибиторы этих ферментов и хелаторы тяжелых металлов по логике вещей могут быть ингибиторами действия БнТ.

Авторы S.S. Deshpande, R.E. Sheridan, M. Adler в 1995 г. [156] исследовали способность трех ингибиторов металлопротеаз задерживать начало развития паралича диафрагмы мышцы при воздействии ботулотоксинов типов А и В на *p. phrenicus*. Было установлено, что из трех исследованных соединений только фосфорамидон (phosphoramidon), клинически используемый ингибитор ангиотензинпревращающего фермента, значительно задерживал начало мышечного паралича, вызванного БнТ типа В, и замедлял до 50% динамику развития паралича, тогда как при использовании БнТ типа А последний эффект отсутствовал. Два других ингибитора металлопротеазы, каптоприл (captopril) и р-пептидгидроксамат (peptide hydroxamate), никакого эффекта в рамках описанного эксперимента вообще не оказали [156].

N,N,N',N'-тетраakis(2-пиридилметил)этилендиамин (N,N,N',N'-tetrakis(2-pyridylmethyl) ethylenediamine) (TPEN) является хелатором тяжелых металлов [76]. TPEN может заметно задерживать время блокировки вызванного мышечного напряжения в изолированных нервно-мышечных препаратах, подвергшихся воздействию БнТ, и TPEN эффективен при всех серотипах БнТ. Механизмом, по-видимому, является хелатирование каталитически важного цинка в активном центре легкой цепи БнТ [157, 158]. Для определения защитной эффективности

ТРЕН против воздействия ботулотоксинов *in vivo* мышам вводили ТРЕН в виде одного болюса или в виде нескольких инъекций за 30 минут до, одновременно и через 2, 4 и 6 ч после внутривенного введения БнТ типов А или В. Лечение ТРЕН не изменяло летальность у мышей, которым вводили БнТ типов А или В, но вызывало значительную задержку времени наступления смерти [76, 157, 158].

1.3 Молекулярный механизм пролонгированного действия ботулинического токсина в цитозоле клеток нервной системы

В настоящее время ботулизм описывается как острое заболевание, не переходящее в хроническую форму и не сопровождающееся длительной утратой трудоспособности [159].

Первое заявление вполне оправдано и связано с «хищническим» характером *C. botulinum*, для которого ткани живого организма не являются благоприятной средой обитания, коей является трупный материал – богатая белком субстанция, лишенная ко всему прочему губительного для возбудителя кислорода [2]. Исходя из этого, хронические формы пищевого ботулизма, во всяком случае у человека, невозможны ни теоретически, ни практически. Впрочем, в 2012 г. ветеринарами все-таки было сделано заявление о возможности развития хронических форм ботулизма у фермеров, имеющих дело с силосом, контаминированным спорами *C. botulinum* [160, 161]. Однако доказать существование такой формы им не удалось, и подобный феномен с тех пор более не обсуждался. Не описаны хронические формы также ни при раневом ботулизме, ни при ботулизме у грудных детей.

Второй же постулат нуждается в уточнении, так как при ближайшем рассмотрении проблема представляется совсем не простой и далеко не однозначной. Так, например, для ботулизма типа А описана возможность длительного, до полугода и более, персистирования неврологической симптоматики как в клинике, так и в эксперименте [2, 162, 163, 164].

Так, ярким примером феноменально длительного течения ботулизма (типа А) является история болезни пациента Ц., прошедшего на аппарате искусственной

вентиляции 127 дней (4 месяца), а на госпитальных койках (учитывая пребывание в различных стационарах) – 152 койко-дня, в том числе в реанимационных отделениях 145 суток. Спустя более полугодя после выписки самочувствие больного было в целом хорошим, но его продолжали беспокоить слабость и затруднения при чтении мелкого текста. К основной трудовой деятельности (бизнес) через полгода после выписки еще не вернулся [162].

С другой стороны, все существующие работы, посвященные длительности персистирования БНТ в цитозоле аксонов (исходя из данных доступной нам литературы), носят экспериментальный характер и не касаются последовательной – от момента начала заболевания до полного выздоровления – оценки динамики клинических проявлений ботулизма у человека. Единичные же клинические работы ограничиваются описанием отдельных случаев и не позволяют составить достоверную картину динамики обратного развития паралитического синдрома при ботулизме.

Отсутствие доказательств возможности значимого размножения *C. botulinum* в кишечнике и синтеза токсина *in vivo* не позволяют говорить о хроническом течении болезни, но длительность процесса заставляет задуматься о ведении таких больных после выписки их из стационара. Острота проблемы возникла лишь в последнее время, с развитием современных методов реанимационного обеспечения, ибо даже в обозримом прошлом основная масса «тяжелых» больных просто погибала, тогда как перенесшие легкие формы ботулизма больные особых забот амбулаторной службе не доставляли. Так, в первой половине XX века, когда сывороточная терапия уже доказала свою эффективность, но возможности аппаратной коррекции острой дыхательной недостаточности еще находились на уровне разработки, судить об истинной длительности течения ботулинической интоксикации не представлялось возможным. В 1951 г. Г.А. Ивашенцов с соавторами отмечали: «В случаях, заканчивающихся выздоровлением, болезненные явления могут тянуться до месяца. В легких случаях болезнь протекает 4–10 дней» [165]. Однако и в начале XXI века длительность персистирования симптомов ботулизма явно недооценивалась: по данным Я.Ю.

Попелянского, М.А. Фокина и С.Г. Пака (2000 г.), «большинство больных через 7–10 дней после болезни приступают к прежней работе. Мышечная слабость иногда сохраняется в течение 2–3 месяцев» [166].

Дифференцировать длительность течения ботулизма в зависимости от типа токсина стали лишь относительно недавно, однако малое число наблюдений позволило прийти только к одному утверждению: ботулизм типа А течет у человека наиболее тяжело и именно с ним связаны описания наиболее длительной (до полугода) персистенции неврологической симптоматики [25], что подтвердилось и в экспериментах [167, 168, 169].

В настоящее время нет никаких доказательств того, что ботулинические токсины действуют на какие-то другие цитозольные субстраты, кроме как на белки SNARE. При этом данные о том, что одновременное совместное воздействие БНТ типов А и Е не сопровождается аддитивным эффектом, согласуется с предположением, что все их эффекты опосредованы только и исключительно расщеплением SNAP-25 [168]. В случае, если ботулиническая интоксикация не привела к смерти, выздоровление заключается в восстановлении нервно-мышечной передачи, что опосредовано, с одной стороны, синтезом новых белков SNARE взамен денатурированных токсином, а с другой — спрутингом, то есть образованием боковых отростков от поврежденного аксона в обход пораженного синапса [2].

Интуитивно понятно, что для восстановления нейромышечной передачи разрушительное действие БНТ на белки SNARE в терминале аксона должно быть нейтрализовано. При этом есть основания полагать, что обратное развитие паралитического синдрома при ботулизме связано с действием белка-убиквитина, вызывающего деградацию БНТ и способствующее спрутингу [170, 171, 172, 173].

Считается, что различная токсичность и длительность персистенции БНТ в цитозоле связаны с различной устойчивостью последних к воздействию белков убиквитин-протеасомной системы (UPS) [3, 4, 174, 175]. Уместно подчеркнуть, что большая часть (до 80–90%) распада всех внутриклеточных белков осуществляется именно убиквитин-протеасомным путем [174, 175, 176], который присутствует в

ядре и цитоплазме эукариотических клеток и играет важную роль в распаде нормальных и аномальных белков [177].

Убиквитин-протеасомный путь можно рассматривать как последовательность трех процессов:

- распознавания белкового субстрата для распада;
- ковалентного присоединения цепочки полиубиквитина в качестве «метки» подлежащего утилизации белка;
- протеолиза белка комплексом 2500 кДа, называемым протеасомой 26S [177].

После того как белок был определен в качестве субстрата для распада в протеасоме, он ковалентно связывается с белком убиквитином, присутствующим во всех типах клеток и состоящим из 76 аминокислотных остатков. Процесс присоединения убиквитина к субстрату также включает три основные стадии: активация-конъюгация-лигирование, катализируемые соответствующими ферментами E1 (убиквитинактивирующий фермент), E2 (убиквитинприсоединяющий фермент) и E3 (убиквитинсвязывающий фермент — убиквитин-лигаза) [174]. На первой стадии под действием убиквитин-активирующего фермента E1 происходит АТФ-зависимое аденилирование C-концевой карбоксильной группы убиквитина, которая далее участвует в образовании тиоэфирной связи с каталитическим центром фермента E1. После этого осуществляется перенос убиквитина с E1 на каталитический центр фермента E2. На следующем этапе убиквитин-лигаза E3 взаимодействует с белком-мишенью и ферментом E2, сближая их на расстояние, достаточное для переноса убиквитина на субстрат [176, 178, 179]. Именно ферменты E3 обладают субстратной специфичностью и, следовательно, высоким разнообразием. E3 играет важную роль в распознавании субстрата белка для расщепления и в регулировании образования субстратного комплекса E2/E3. Аналогичным способом дополнительные молекулы убиквитина присоединяются к субстрату, имеющему одну присоединенную молекулу убиквитина. Необходима цепочка по крайней мере из четырех молекул убиквитина для того, чтобы белки, «помеченные» несколькими

молекулами убиквитина, были с легкостью распознаны и направлены к протеасоме 26S для расщепления.

В клетках эукариот обнаружено 2 фермента типа E1, около 40 ферментов типа E2 и более 600 ферментов типа E3 [179]. Ферменты E3 на основе структурного сходства, механизма переноса убиквитина и функциональных классов субстратов, которые они распознают, группируются в четыре основных семейства: RING, NECT, RBR и U-box [180].

Наличие убиквитина на молекуле субстрата еще не гарантирует «дезинтеграцию» последнего. Убиквитин может быть удален с помощью цистеиновых протеаз – деубиквитирующих ферментов, или деубиквитаза (DUB) – путем расщепления изопептидной связи убиквитина на конце цепи (экзопептидазная активность) или внутри полимера (эндопептидазная активность).

Классические деубиквитирующие ферменты относятся к семействам убиквитин-процессинговых (UBP) и убиквитинкарбокси-концевых гидролаз (UBH). В целом, UBP удаляют убиквитин из полиубиквитинированных белков, в то время как UBH удаляют небольшие аддукты из убиквитина и регенерируют свободный мономер убиквитин. Генов, кодирующих деубиквитазы, в геноме человека насчитывается около 100 [181].

Фактическое расщепление («утилизация») «убиквитинированных» белков происходит во внутренней камере протеасомы, но молекулы убиквитина отщепляются первыми, поэтому могут быть использованы повторно. Протеасома 26S является большим, состоящим из нескольких субъединиц комплексом, в который входит субъединица 20S в качестве протеолитического ядра с регулирующим комплексом 19S, присоединенным к одному или обоим концам субъединицы 20S. Регулирующие субъединицы участвуют в распознавании меченых белков, удалении убиквитиновых меток, а также в АТФ-зависимых процессах разворачивания белка и направления его в протеолитическое ядро субъединицы 20S, имеющее форму туннеля, где и происходит денатурация подлежащих утилизации белков [174, 177]. Деградация происходит в центральной полости протеасомы, где белки разрушаются до пептидов из 7–9 аминокислотных

остатков (хотя их длина может варьировать от 4 до 25 остатков в зависимости от вида клеток и субстрата) [182]. В то же время в целях сохранения «нужных» белков и предотвращения их ошибочной дезинтеграции в протеосоме, в клетке существует и деубиквитирующая система, которая разрушает связь белков с убиквитином или препятствует возникновению этой связи (рисунок 1).

Убиквитинирование белкового субстрата осуществляется в результате АТФ-зависимого ковалентного присоединения убиквитина (Уб) каскадом убиквитин-активирующих ферментов (E1), убиквитин-конъюгирующих ферментов (E2) и убиквитин-лигаз (E3). Повторяющиеся действия этих трех ферментов вызывают полиубиквитинирование субстрата с последующей его деградацией протеасомой и высвобождением свободных молекул убиквитина. Полиубиквитинированные субстраты также могут быть деубиквитинированы ферментами, называемыми деубиквитиназами (DUB), что приводит к высвобождению свободных молекул убиквитина и субстрата (У.И. Поденкова с соавт., 2023) [183].

В 2004 г. Aaron Ciechanover, Avram Hershko и Irwin Rose были удостоены Нобелевской премии по химии «за открытие убиквитин-зависимой деградации белка» ("forthediscoveryofubiquitin-mediatedproteindegradation") [184].

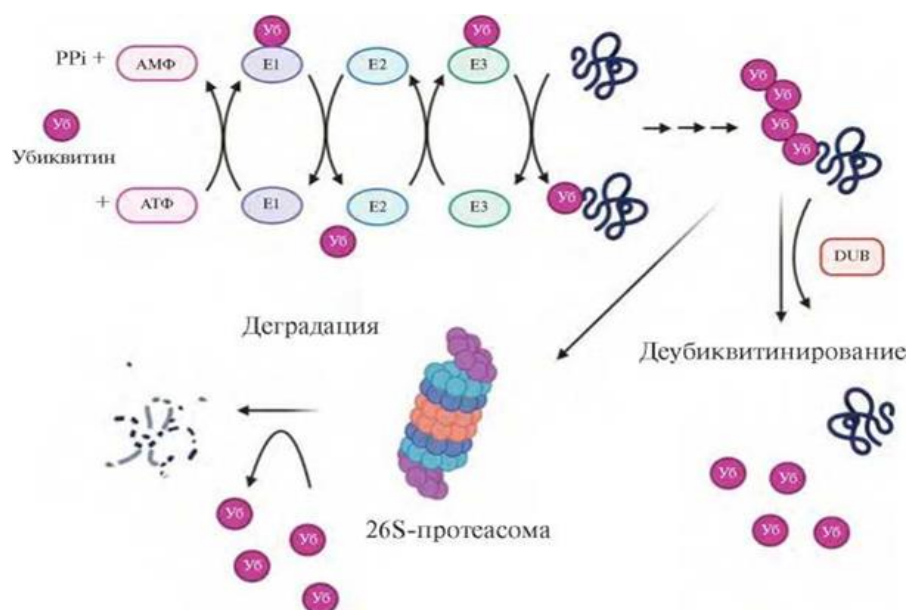


Рисунок 1 – Схематичное изображение убиквитин-зависимой деградации белкового субстрата протеасомой

По логике вещей, при прекращении поступления новых молекул БНТ в нервные клетки, что достигается введением противоботулинической сыворотки, UPS должна нейтрализовывать молекулы уже интернализованного БНТ достаточно быстро. Параллельно должна идти наработка новых молекул белков SNARE взамен разрушенных. Очевидно, что процессам восстановления нейромышечной передачи мешает неспецифическая интоксикация, закономерно развивающаяся при ботулизме, однако ее роль нельзя все-таки считать первостепенной.

Таким образом, длительность болезни, затягивающейся иногда на месяцы [162, 163, 168], требует своего объяснения. Очевидно, что способствовать персистенции клинических проявлений ботулизма могут несколько факторов, однако относительное время жизни легких цепей БНТ в пресинаптическом окончании, по-видимому, играет преобладающую роль [4, 185, 186]. Одной из характерных особенностей интоксикации БНТ, особенно серотипом А, который блокирует нейротрансмиссию путем расщепления SNAP-25, является персистенция параличей, длящаяся до 2–6 месяцев после однократного воздействия токсина [4, 163]. Однако возможность столь продолжительного времени активного функционирования чужеродной (микробной) эндопептидазы в цитозоли мотонейронов должна иметь разумное объяснение.

Так, в конце 90-х годов XX века Eleopra R. et al. [168] было высказано предположение, что расщепленный токсином типа А SNAP-25, который в этом случае сохраняет более 95% своих аминокислотных последовательностей, уже не выполняет своих прямых функций, но и не изменяется до такой степени, чтобы быть удаленным из цитозоля аксона в такой же степени, как SNAP-25, расщепленный токсином типа Е, который при этом теряет более 13% своих последовательностей. Иными словами, предполагалось, что SNAP-25, сильно поврежденный токсином типа Е, изменяется до такой степени, что нервная клетка это быстро обнаруживает, удаляет и заменяет вновь синтезированными молекулами SNAP-25 с параллельным более быстрым восстановлением функций, чего не наблюдается в случае воздействия токсина типа А [168].

Исследования последних лет показали, что каталитическая легкая цепь БнТ типа E (LCE), которая, как и легкая цепь БнТ типа A (LCA), также расщепляет SNAP-25, но вызывает значительно более кратковременное заболевание, относительно быстро разрушается в результате убиквитинации убиквитин-лигазой E3 TRAF2 [3]. Напротив, легкая LCA довольно стабильна [3, 174], что согласуется с ее протеолитической активностью, остающейся обнаруживаемой в культурах нейронов в течение нескольких месяцев [187, 188]. Активность убиквитин-лигаз по отношению к белкам очень специфична: несмотря на 35% идентичность последовательностей между легкими цепями БнТ типов A и E, нет никаких доказательств того, что TRAF2 убиквитинирует также и высокостабильную LCA [3, 86].

В работе Y.C. Tsai et al. (2017) [4] было доказано, что клеточная деубиквитиназа DUB VCIIP135 играет доминирующую роль в стабилизации LCA в клетках, взаимодействуя с C-концевой областью LCA, деубиквитинируя токсин и спасая его от протеасомной деградации [4]. LCA сохраняет активность, уклоняясь от протеасомного разрушения из-за своей ассоциации с валозин-содержащим белком (VCP) массой 135 кДа (VCIIP135), который является деубиквитинирующим ферментом (DUB), известным также как VCIIP1. DUB VCIIP135 стабилизирует LCA, разрывая связь убиквитина с LCA, тем самым ограничивая его полиубиквитинацию и дальнейшую деградацию протеасомой. В отсутствие DUB VCIIP135 легкая цепь БнТ типа A быстро подвергается разрушению после взаимодействия с убиквитин-лигазой HECTD2. Функциональный антагонизм между HECTD2 и VCIIP135 и определяет время жизни LCA и, следовательно, стойкость токсина [4].

Таким образом, феномен длительного (месяцами) сохранения блока нейромышечной передачи, вызванного БнТ типа A, объясняется «ускользанием» его легкой цепи (LCA) от разрушающего воздействия убиквитин-протеасомной системы.

В этой связи в настоящее время изучаются методы лечения ботулизма и ускорения процессов восстановления после ботулизма за счет ускорения распада

интернализованного БнТ путем соответствующих воздействий на UPS в целом и (или) на ее компоненты в частности [5, 6].

Есть основания полагать, что персистенцию функционирования токсина можно преодолеть, подвергнув LCA протеасомной деградации с помощью модифицированных, «дизайнерских» убиквитиновых лигаз, либо путем использования малых молекул, способных непосредственно проникать в клетки и перенацеливать другие убиквитин-лигазы на БнТ типа А [3], однако это остается уделом весьма отдаленного будущего.

Суммируя все вышесказанное, остается только признать факт, что на сегодняшний день все попытки изыскания препаратов, могущих разрушить блок нейромышечной передачи, вызванной БнТ [189], потерпели если не фиаско, то не оправдали возложенных на них надежд.

Кроме того, мета-анализ на сегодняшний день не выявил доказательств эффективности какого-либо медикаментозного средства борьбы с ботулинической интоксикацией, кроме ботулинического антитоксина [20].

1.4 Патогенетическая терапия больных ботулизмом: теоретические обоснования возможности применения солевого энтерального раствора

Очевидно, что крайней ступенью развития ботулинической интоксикации является острая дыхательная недостаточность (ОДН), борьба с которой и составляет третий блок терапевтических мероприятий при ботулизме [2]. Методики эти хорошо разработаны, и анализ их не является целью настоящего обзора.

Однако в патогенезе ботулизма пусть не самую главную и явную (по сравнению с ОДН), но весьма негативную роль играет парез кишечника, напрямую связанный с воздействием БнТ на парасимпатическую нервную систему.

Кишечник, являясь резервуаром различных микроорганизмов и разнообразных токсичных веществ, относится к числу органов с постоянным интенсивным обменом веществ, требующим доставки адекватного количества

пластического материала и энергии для поддержания нормального морфофункционального состояния [190]. Высокая чувствительность клеток эпителия кишечной стенки к гипоксии и ишемии определяет ранние повреждения эпителиального барьера, отделяющего энтеральную среду от внутренней, при состояниях, сопровождающихся нарушением микроциркуляции и гипоксемией [191], что закономерно имеет место быть при ботулизме [25].

Не умаляя значимости постоянно совершенствующейся технологии внутривенной инфузионной терапии, ряд авторов в качестве ее дополнения или альтернативы рассматривают возможность интенсивной коррекции нарушений гомеостаза с помощью введения специальных жидкостей в желудочно-кишечный тракт (ЖКТ) [191]. Для осуществления энтеральной коррекции (ЭК) при различных патологических состояниях предложены растворы и смеси различного состава [192, 193, 194]. Из литературных источников следует, что наиболее пригодными для ЭК являются химусоподобные жидкости [195]. Есть основания полагать, что в основу создания современных солевых энтеральных растворов легло авторское свидетельство на изобретение Ю.М. Гальперина и Н.М. Баклыковой «Способ определения пригодности питательных смесей для энтерального питания» (1980) [196], вслед за чем Ю.М. Гальпериним с соавторами в 1988 г. [8] был предложен близкий по макроэлементному составу химусу солевой энтеральный раствор (СЭР). В настоящее время в медицинских организациях РФ наиболее широко используется СЭР в виде набора концентратов для приготовления специализированного пищевого продукта диетического лечебного питания (энтерального питания) «СЭР» (солевой энтеральный раствор) [197].

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 [198]. В.А. Маткевичем с соавторами в 2020 г. [191] было показано, что ЭК с использованием СЭР, например при острых отравлениях психофармакологическими препаратами, оказывает многоплановое корригирующее воздействие на нарушенные

физиологические показатели, ключевым моментом которого является устранение водно-электролитного и кислотно-основного дисбаланса. Такой результат можно объяснить, с одной стороны, следствием детоксикационного эффекта энтеральных солевых растворов — устранения первопричины всех нарушений, а с другой — непосредственным влиянием СЭР на водно-электролитный обмен через кишечную стенку по принципу ауторегуляции благодаря химусоподобным физико-химическим характеристикам раствора. Таким образом, в основе лечебных механизмов ЭК лежат два процесса: удаление из организма патологических и избыточных химических веществ и поступление в кровеносное русло сбалансированного количества электролитов и воды. Присутствие в СЭР глюкозы повышает абсорбцию ионов натрия из кишки в кровь, за которыми «следует» вода, что в целом увеличивает скорость всасывания раствора [199, 200]. Кроме того, считается, что энтеральная коррекция с использованием солевого энтерального раствора является одним из наиболее эффективных методов восстановления моторной функции кишечника [201].

Выше уже отмечалось, что ботулинические токсины необратимо ингибируют белки группы SNARE. При благоприятном течении заболевания для преодоления возникшего блока нейромышечной передачи нервная клетка, с одной стороны, синтезирует новые молекулы белков SNARE, а с другой — использует спрутинг, то есть формирует боковые коллатеральные отростки аксона в обход заблокированного синапса. Очевидно, что процессам восстановления нейромышечной передачи мешает неспецифическая интоксикация, закономерно развивающаяся при ботулизме.

Есть основания полагать, что проявления синдрома кишечной недостаточности в той или иной степени возникают и сопровождают любое угрожаемое жизни состояние, особенно если речь идет о нарушении адекватной оксигенации тканей [202, 203, 204, 205, 206], которая закономерно имеет место при ботулизме [2, 25]. В условиях гипоксемии неизбежно страдает кровоснабжение кишечных ворсин с последующим каскадом механизмов, приводящих в итоге к нарушению пищеварительной, эвакуаторной и барьерной функции кишечника.

Следует отметить, что у больных, находящихся на ИВЛ, ввиду выключения механизма дыхательной помпы создаются предпосылки для венозного полнокровия, отека кишечной стенки и секвестрации жидкости в просвет кишечника [207]. При наличии воспалительных процессов в легочной ткани, нередко сопровождающих ботулизм, особенно у пациентов на ИВЛ и требующих параметров респираторной поддержки с постоянным положительным давлением в конце выдоха, возникает дополнительная нагрузка на правые отделы сердца, что усугубляет ситуацию. Безусловно, вышеописанные факторы приводят как к локальной ишемии кишечных ворсин, так и функциональной недостаточности эпителиального энтероцитарного барьера. Учитывая сроки жизни энтероцита при благоприятных физиологических условиях (не более 5 суток), при имеющихся неблагоприятных условиях неизбежно возникают локусы кишечника с несостоятельным или полным отсутствием эпителиального защитного слоя, что в свою очередь, безусловно, облегчает процесс транслокации и требует от организма усилий по созданию лейкоцитарного (преимущественно лимфоцитарного) постэпителиального барьера для поддержания гомеостаза [207].

Вне зависимости от генеза угнетения перистальтики в паретичном кишечнике накапливаются биологически активные вещества (гистамин, брадикинин, лизосомальные ферменты) и неспецифические токсины с последующей их транслокацией в кровоток. Происходит изменение рН, осмолярности и электролитного состава химуса. Кроме того, на фоне проводимой массивной антибактериальной терапии (для профилактики вторичных бактериальных осложнений в отделение реанимации и интенсивной терапии (ОРИТ)) происходит угнетение роста нормальной микрофлоры кишечника, что сопровождается стремительным ростом условно-патогенной и патогенной микрофлоры [202, 203, 204, 205, 207, 208, 209, 210], и, как следствие, нарушением состава микробиоты с почти обязательной последующей транслокацией неспецифических (бактериальных) токсинов из просвета кишечника в кровоток [211].

В этой связи целесообразным представляется устранение неспецифической интоксикации в целях ускорения процессов синтеза белков SNARE в нервных клетках и динамики спрутинга.

Таким образом, есть все основания считать, что применение ЭК с использованием СЭР при ботулизме является научно и практически оправданным, однако в доступной литературе нам не удалось найти сведений о применении этой методики при данной патологии ни в эксперименте, ни на практике.

Суммируя все сказанное выше, становится очевидным, что в настоящее время вопросы клиники и диагностики (клинической) ботулизма типа А нуждаются в уточнении, а терапия больных ботулизмом – в существенной коррекции.

Глава 2 МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

2.1 Общая характеристика вспышки ботулизма в июне-июле 2024 года

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 г. Е.Е. Андреевой, всего в Московском очаге летом 2024 г. пострадал 331 человек. Пациенты проходили лечение в ГБУЗ «ИКБ № 1 ДЗМ» (242 человека), ГКБ имени С.С. Юдина (72 человека), ЦКБ Управления делами Президента РФ (7 человек), 10 пациентов отказались от госпитализации (находились на амбулаторном лечении).

Из 242 пациентов, находившихся на излечении в ГБУЗ «ИКБ № 1 ДЗМ» летом 2024 г., через отделение реанимации и интенсивной терапии (ОРИТ) ИКБ №1 ДЗМ прошли 56 пациентов, 35-ти из которых проводилась инвазивная респираторная поддержка (искусственная вентиляция легких, ИВЛ). Ввиду необходимости в длительной ИВЛ были трахеостомированы 33 пациента. Средняя длительность ИВЛ составила 3–5 недель, максимальная длительность ИВЛ — 47 суток. Летальность — 0%.

Выписаны из стационара были 242 пациента

Особенность вспышки ботулизма в г. Москве в июне 2024 г., кроме массовости, заключалась в том, что на госпитальном этапе диагноз «ботулизм» ставился только на основании клинико-эпидемиологических данных, ибо детекция БнТ в крови пациентов (реакция нейтрализации на мышах) на тот период времени лабораториями Роспотребнадзора г. Москвы не проводилась (тип А БнТ был подтвержден только начиная с 10.07.2024 г.). В этой связи для анализа особенностей клинического течения и эффективности терапии больных

ботулизмом типа А нами были отобраны 134 пациента с четкими клиническими проявлениями ботулизма, заболевшие в период 12–15 июня (госпитализация пациентов с ботулизмом в ГБУЗ «ИКБ №1 ДЗМ» началась позже, только 14.06.2024 г., ввиду высокой частоты первичной гиподиагностики) и употреблявшие в пищу «Салата Лобио» или «Салат с тунцом, фасолью и яблоком» в период с 11 по 14 июня 2024 г. Такая выборка по временным факторам была обусловлена необходимостью отсечь или минимизировать возможные случаи аггравации (симуляции) со стороны пациентов, т. к. информация о вспышке ботулизма быстро распространилась по соцсетям и была большая вероятность, что будут госпитализированы люди, желающие получить какую-то материальную выгоду от госпитализации (страховка, судебные иски). Параллельно исключались возможные случаи спорадического ботулизма, имеющие другой эпидемиологический анамнез, ятрогенный ботулизм (связанный с передозировкой препаратов БНТ типа «Ботокс») и неврологические заболевания типа синдрома Гийена-Барре.

Пол, возраст, сопутствующие заболевания критериями включения-исключения не являлись.

В соответствии с вышеуказанными критериями отбора, поставленной целью и задачами работы, нами углубленно проанализировано течение ботулизма, его исходов и отдаленных последствий у 134 пациентов, госпитализированных в 10-е отделение ИКБ № 1 ДЗМ (71 пациент, наблюдавшийся лично автором и получавший базисную терапию в сочетании с солевым энтеральным раствором) и 12-е отделение ИКБ № 1 ДЗМ (63 пациента, группа сравнения, получавшие только базисную терапию) (рисунок 2).

Согласно Акту эпидемиологического расследования очага инфекционной (паразитарной) болезни с установлением причинно-следственной связи от 16 августа 2024 г., утвержденного Главным санитарным врачом по г. Москве Е.Е. Андреевой 16.08.2024 года., установлено следующее:

Диагноз «Ботулизм» во время вспышки 2024 г. подтвержден лабораторно у 6 человек (1,8%) из 331 заболевшего. От заболевших отобрано 204 пробы (129 проб промывных вод, 75 образцов крови), из них в ФБУН ГНЦ ПМБ Роспотребнадзора

направлена 131 проба биологического материала (69 проб промывных вод, 62 образца крови):

- бактериологическим методом диагноз «Ботулизм» подтвержден у 6 человек (при посеве на питательные среды выделен единый возбудитель — *Clostridium botulinum*);
- бактериологическим методом + биологическими методами (на беспородных мышах) — ботулинический токсин типа А обнаружен в двух пробах (от 2 человек);
- молекулярно-генетическим методом: выполнено полногеномное секвенирование 2-х образцов ботулинического токсина типа А — выявлен субтип ботулинического токсина А5 и сиквенс-тип ST16 в обоих исследуемых образцах.

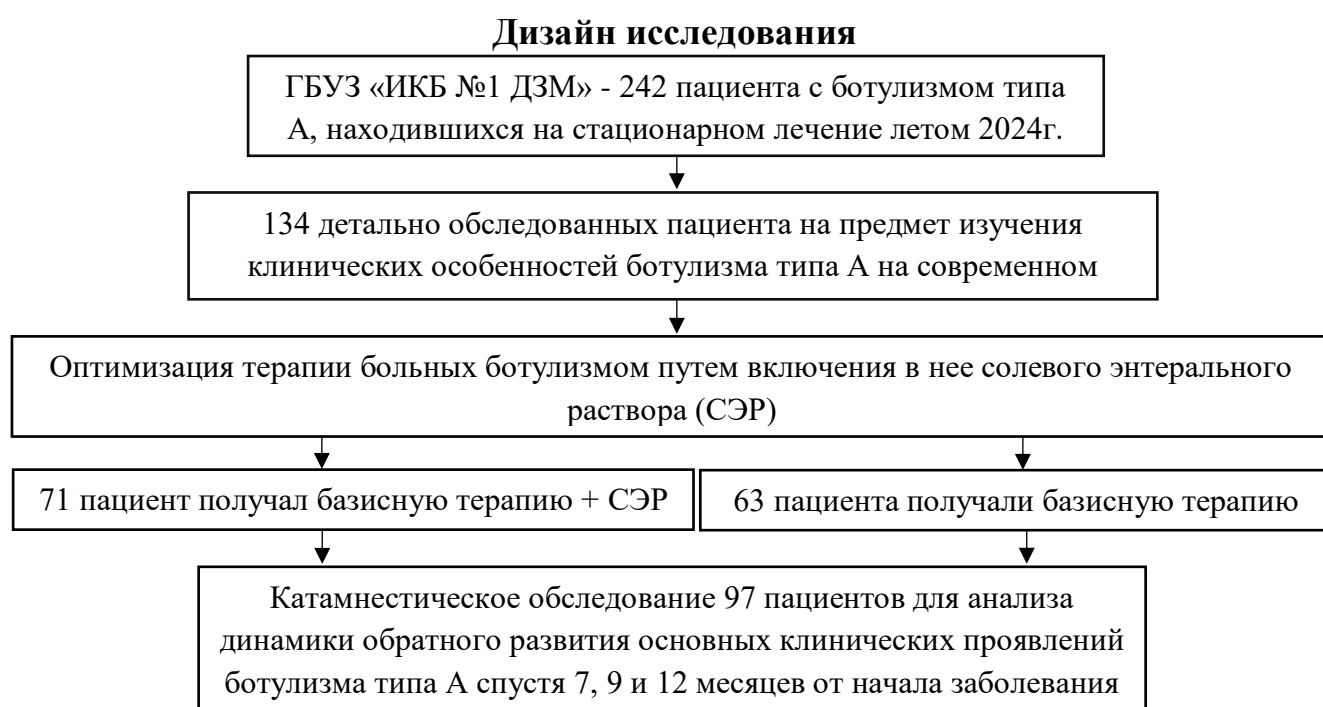


Рисунок 2 – Дизайн исследования

По заключению ФБУН ГНЦ ПМБ Роспотребнадзора (Протоколы: №№ 7115 от 30.07.2024 г., 7145 от 30.07.2024 г., 7074 от 30.07.2024 г., 7070 от 10.07.2024 г., 7072 от 10.07.2024 г.) микроорганизмы, относящиеся к *Clostridium botulinum*, были

обнаружены в 6 пробах (от 6 человек — промывные воды), из них: в 2-х пробах при молекулярно-генетическом исследовании установлен единый субтип ботулинического токсина А5 и сиквенс-тип ST16 в двух пробах.

Кроме того:

В 4-х пробах «Изделие кулинарное на основе овощей. Салат Лобио» (масса нетто 200 грамм, упаковано в МТС) выделены микроорганизмы, относящиеся к *Clostridium botulinum*, продуцирующей ботулотоксин (токсин типа "А") — по результатам полногеномного секвенирования в 1 пробе ботулотоксин (токсин типа "А") имел субтип А5 и сиквенс-тип ST 16.

В 3-х пробах остатков «Салата Лобио» во вскрытой упаковке выделены микроорганизмы, относящиеся к *Clostridium botulinum*, продуцирующей ботулотоксин (токсин типа А).

В 2-х пробах «Изделие кулинарное на основе овощей «Салат Лобио» (упаковано в МТС, масса нетто 200 грамм, полимерная упаковка) выделены микроорганизмы, относящиеся к *Clostridium botulinum*, продуцирующей ботулотоксин (токсин типа А).

Эпидемиологический диагноз: острый очаг с 331 случаем заболевания.

Возбудитель: *Clostridium botulinum*. Выделение возбудителя *Clostridium botulinum* (продуцирующего ботулинический токсин типа А, в т. ч. субтип А5 и сиквенс-тип ST16) из продуктов питания, которые употребляли заболевшие, а также выделение идентичного возбудителя (*Clostridium botulinum*, продуцирующего ботулинический токсин типа А, в т. ч. субтип А5 и сиквенс-тип ST16) от заболевших лиц свидетельствует о едином возбудителе инфекции.

Фактор (факторы, вероятные факторы) передачи инфекции: предполагаемым фактором передачи инфекции могли послужить продукты питания: «Салат Лобио» (производства «Кухня на районе»), который употребляли (85,9%) заболевших, и «Салат с тунцом, фасолью и яблоком», который употребляли (3,6%) заболевших».

2.2 Базисная терапия больных ботулизмом в ГБУЗ «ИКБ №1 ДЗМ»

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

Специфическая терапия – введение ПБС – проводилась в полном соответствии с «Инструкцией по применению Сыворотки противоботулинической типа А (В, Е) лошадиной очищенной концентрированной жидкой» и начиналась с проведения кожной пробы на переносимость лошадиного белка, что осуществлялось уже в приемном отделении ИКБ №1 ДЗМ, и заканчивалась внутривенным введением препарата в профильных инфекционных отделениях или в ОРИТ ИКБ №1 ДЗМ. Учитывая отсутствие на момент госпитального периода терапии официальной информации от Роспотребнадзора о типе токсина, вызвавшего заболевание, все пациенты получали по 1 дозе ПБС типов А, В и Е.

При поступлении в стационар всем пациентам осуществлялось промывание желудка и кишечника 5%-ым раствором гидрокарбоната натрия (NaHCO_3).

Всем пациентам назначались антибактериальные препараты системного действия для подавления гипотетической возможности образования БНТ вегетативными формами *C1. botulinum in vivo*.

Пациентам проводилась инфузионная терапия сбалансированными кристаллоидами в первые сутки госпитализации для нормализации волемического статуса из расчета 20-30 мл/кг/сут. Далее осуществлялась рестриктивная тактика инфузионной терапии, ведение пациентов в нулевом суточном и кумулятивном гидробалансе.

Все пациенты с ботулизмом (или предполагаемым диагнозом ботулизм) консультировались врачом анестезиологом-реаниматологом при поступлении в стационар и далее каждые 4 часа первых суток пребывания в стационаре для оценки выраженности клинических проявлений бульбарного синдрома, динамики

нейромышечной дыхательной недостаточности. При прогрессировании указанных нарушений больные переводились в ОРИТ.

При затруднении глотания жидкости пациентам устанавливался назогастральный зонд. При отсутствии застоя в желудке пациентам осуществлялась ранняя нутритивная зондовая алиментация изокалорическими питательными смесями из расчета 20-25 ккал/кг/сут.

Пациенты с тяжелым течением ботулизма и признаками ОДН (прогрессирующий бульбарный синдром — дисфагия, поперхивание, афония, нейромышечная дыхательная недостаточность — тахипноэ, диспноэ, чувство нехватки воздуха, снижение PaO_2 , нарастание $PaCO_2$, десатурация, участие вспомогательной дыхательной мускулатуры, ажитация, беспокойство, заторможенность) поступали (переводились из общих инфекционных отделений) в ОРИТ, где им осуществлялась оротрахеальная интубация трахеи и инициация ИВЛ по общепринятым методикам.

После начала ИВЛ выполнялась санационно-диагностическая бронхоскопия.

При проведении ИВЛ использовались протективные режимы вентиляции с управлением по инспираторному давлению под контролем газового состава артериальной крови.

Выполнение трахеостомии осуществлялось на 2–3 сутки проведения ИВЛ.

Использовались трахеостомические канюли с каналом для надманжеточной аспирации.

При проведении ИВЛ через трахеостомическую канюлю поверхностная седация дексмететомидином до уровня RASS1–2 использовалась только по дополнительным клиническим показаниям (ажитация, необходимость создания комфортного эмоционального фона, соблюдение циркадных ритмов, проведение инвазивных процедур). Всем пациентам на ИВЛ с 1-х суток при отсутствии клинических противопоказаний начиналось проведение ранней физической и психоэмоциональной реабилитации в ОРИТ с привлечением мультидисциплинарной команды специалистов (анестезиолог-реаниматолог, врач-реабилитолог, инструктор ЛФК, невролог, медицинский психолог, по показаниям

— психиатр). Осуществлялось проведение микробиологического, лабораторного и инструментального мониторинга для контроля возможного развития нозокомиальной инфекции, инициация проведения антимикробной терапии в соответствии с критериями стратегии контроля антибактериальной терапии (СКАТ) по клиническим показаниям.

При купировании нейромышечной дыхательной недостаточности, стабилизации состояния и восстановлении эффективного спонтанного дыхания пациенты велись на самостоятельном дыхании через трахеостомическую канюлю с увлажнителем до дальнейшего регресса бульбарных нарушений и деканюляции, после чего больные переводились в общие инфекционные отделения.

В описываемой ситуации с «массовым» и растянутым по времени поступлением больных ботулизмом в стационар выписка пациентов на амбулаторное лечение производилась при отсутствии затруднений при глотании жидкости (при полном восстановлении глотания жидкости), выраженной положительной динамике со стороны основных неврологических проявлений болезни и удовлетворительного общего самочувствия пациентов. Учитывая наиболее трудоспособный возраст пациентов, часть больных выписывалась из стационара ввиду производственной необходимости, в том числе и по требованию работодателей. Таким образом, пациенты переходили на амбулаторный режим с практически сохраненной клинической симптоматикой ботулизма, которая, однако, не была жизнеугрожающей и не требовала пребывания больного в стационаре. Ранняя выписка не привела и не способствовала развитию каких-либо нежелательных эффектов, обострений или рецидивов. Повторных госпитализаций по вышеуказанным причинам не зафиксировано.

2.3 Общеклинические, лабораторные, визуализационные 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 компьютерную томограмму (КТ) и/или магнитно-резонансная томография (МРТ) головного мозга, мультиспиральную компьютерную томографию органов грудной клетки, УЗИ органов брюшной полости.

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

Исследование крови проводилось в клинической лаборатории ГБУЗ «ИКБ №1 ДЗМ» на аппарате Pentra XL 80, где определяли уровни эритроцитов, гемоглобина, лейкоцитов, лейкоцитарной формулы, тромбоцитов. Биохимическое исследование крови проводилось на аппарате Beckman Coulter AU680 и включало: аспаратаминотрансферазу (АлАТ), аланинаминотрансферазу (АсАТ), щелочную фосфатазу (ЩФ), билирубин общий, билирубин прямой, билирубин непрямой, креатининкиназу, глюкозу, мочевины, креатинин, общий белок, лактатдегидрогеназу (ЛДГ), С-реактивный белок (СРБ), ферритин. Показатели свертываемости крови: МНО, протромбин, Д-димер определяли на аппарате ACL Elite Pro. При наличии показаний определяли уровень прокальцитонина.

Оценку гематологических показателей проводили с учётом референсных значений, предписанных в инструкции к аппаратам: Pentra XL 80, Beckman Coulter AU680, ACL Elite Pro и по общепринятым стандартам; общий анализ мочи с микроскопией мочевого осадка (UriSed, LabUMat277 Electronica).

2.4 Специальные микробиологические и токсикологические методы исследования

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 (г.о. Серпухов, п. Оболенск, тер. Квартал А, д. 2) с использованием стандартов, методов и методик: МР 4.2.0089-14. 4.2 «Методы контроля. Биологические и микробиологические факторы. Использование метода времяпролетной масс-спектрометрии с матрично-активированной лазерной десорбцией/ионизацией (MALDI-ToF MS) для индикации и идентификации возбудителей I-II групп патогенности», а также с использованием наборов Raissol Bio SG GM (ООО «Сесана», РФ, 105005, г. Москва, ул. Бауманская, дом 50/12, стр. 1) и Sequencing reagent (Illumina, США).

2.5 Солевой энтеральный раствор и его применение

В целях повышения эффективности комплексной терапии, к базисной терапии, которую получали все пациенты с ботулизмом в ГБУЗ «ИКБ №1 ДЗМ» и которая описана выше, больные в 10-ом отделении ИКБ №1 ДЗМ получали per os солевой энтеральный раствор.

Солевой энтеральный раствор (СЭР) представляет собой набор концентратов для приготовления специализированного пищевого продукта диетического лечебного питания (энтерального питания) «СЭР». В соответствии с инструкцией по применению и свидетельству о государственной регистрации № RU.77.99.32.004.R.000813.03.22 от 17.03.2022 г. [197], солевой энтеральный раствор (СЭР) перед каждым применением готовится из трёх концентратов и дистиллированной воды. Флакон СЭР-1: натрия хлорид (4,29 г), натрия ацетат (3,6 г), калия хлорид (1,93 г), натриевая соль ортофосфорной кислоты, антиокислитель этилендиаминтетраацетат динатрий, вода деионизированная до 65 мл; Флакон СЭР-2: магния сульфат (1,56 г), вода деионизированная (до 5 мл); Флакон СЭР-3: кальция хлорид (1,88 г), вода деионизированная (до 4 мл); Пакет СЭР-4: декстрозы моногидрат (3,6 г), цинка сульфат (0,01 г), пиридоксина гидрохлорид (вит. В6, 0,002 г), тиамин гидрохлорид (вит. В1, 0,0012 г).

В готовом к применению растворе содержатся макроэлементы в количествах (на 1000 мл): Натрий - 129,59 ммоль, Калий - 25,82 ммоль, Кальций - 8,56 ммоль, Хлориды 116,31 ммоль, Фосфаты 26,05 ммоль, Ацетаты 26,45 ммоль, Сульфаты 6,36 ммоль. Осмолярность полученного раствора – 225-265 ммоль/л. Значение pH раствора – 5,2-5,8.

При необходимости, с целью восполнения энергетических потерь у пациента, следует использовать содержимое дополнительного пакета «СЭР-4», содержащего витамины и декстрозу (D-глюкозу). Для этого содержимое пакета «СЭР-4» растворить в дистиллированной воде (в объеме 1000 мл) и вводить глюкозо-витаминный раствор в течение суток.

Область применения:

Использовать по показаниям для восстановления пропульсивной и всасывательной функции тонкой и толстой кишки, подготовки тонкой кишки перед введением полуэлементных питательных смесей, для неинвазивной детоксикации организма, профилактики кишечной недостаточности в пред- и послеоперационном периоде. Может применяться у больных в критических состояниях (синдром системного воспалительного ответа или в случае высокого риска его развития), в том числе при панкреонекрозе; у больных после хирургических вмешательств (абдоминальная хирургия, торакальная хирургия, тяжёлая сочетанная травма) со сниженной кишечной переносимостью энтерального питания при рефидинг-синдроме и гипофосфатемии; у ожоговых больных; у больных с тяжёлыми мукозитами, антибиотико-ассоциированными колитами; у больных после химиотерапии.

Рекомендации по применению:

Внутрь, перорально (питьё раствора, сипинг) или через зонд (назогастральный или, предпочтительнее, назоинтестинальный, заведённый дистальным участком за связку Трейтца).

Продукт используется в виде раствора, приготовленного из трёх концентратов и дистиллированной воды. Схема приготовления раствора представлена ниже.

Количество продукта зависит от степени обезвоживания и подбирается индивидуально под наблюдением врача.

Способ приготовления раствора из концентратов:

Приготовить две ёмкости, содержащие 700 мл (ёмкость № 1) и 200 мл (ёмкость № 2) дистиллированной (деионизированной или мягкой питьевой) воды (рисунок 3 и рисунок 4).

Содержимое флакона «СЭР-1» вылить в ёмкость, содержащую 700 мл воды, в эту же ёмкость вылить содержимое флакона «СЭР-2» и перемешать.



Рисунок 3 – Схема приготовления СЭР из концентратов

Первый этап.

Содержимое флакона «СЭР-3» вылить в ёмкость № 2, содержащую 200 мл воды, перемешать, после этого перелить содержимое в основную ёмкость (ёмкость № 1).

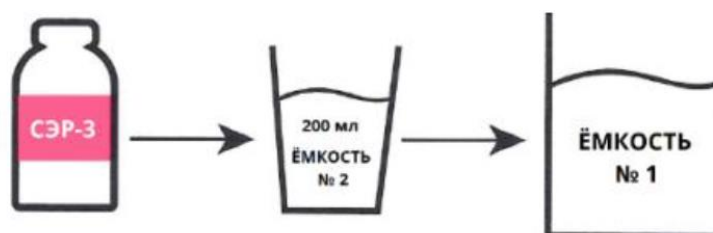


Рисунок 4 – Схема приготовления СЭР из концентратов

Второй этап.

Довести, используя дистиллированную (деионизированную или мягкую питьевую) воду, общий объём раствора до объёма 1 л.

Всего СЭР получали 71 пациент.

Группу сравнения составили 63 пациента, проходивших лечение в 12-ом отделении ГБУЗ «ИКБ №1 ДЗМ», которые получали только базисную терапию.

2.6 Катамнестические наблюдения

Ввиду краткости пребывания больных в стационаре, единственно возможным способом получить информацию о динамике обратного развития симптоматики ботулизма (вне зависимости от проводившейся в стационаре терапии) оставался катамнез. Пациентам были разосланы анкеты с перечнем вопросов об их настоящем самочувствии и динамике обратного развития симптоматики ботулизма после выписке из стационара. Первые анкеты были разосланы 134 пациентам через 7 месяцев от начала заболевания. Адекватные ответы прислали 97 пациентов, 36 из которых на этот период полностью себя выздоровевшими не считали. Этим 36 пациентам еще через 2 месяца (через 9 месяцев от начала болезни) вновь были разосланы аналогичного содержания. Ответили 25 больных, из которых 17 все еще себя полностью выздоровевшими не считали. На заключительном этапе катамнестического наблюдения, проведенного спустя год (12 месяцев) от начала заболевания, анкеты были разосланы этим оставшимся 17 больным. Ход катамнестического исследования схематично представлен на рисунке 5.

Анкетирование (катамнестическое исследование)

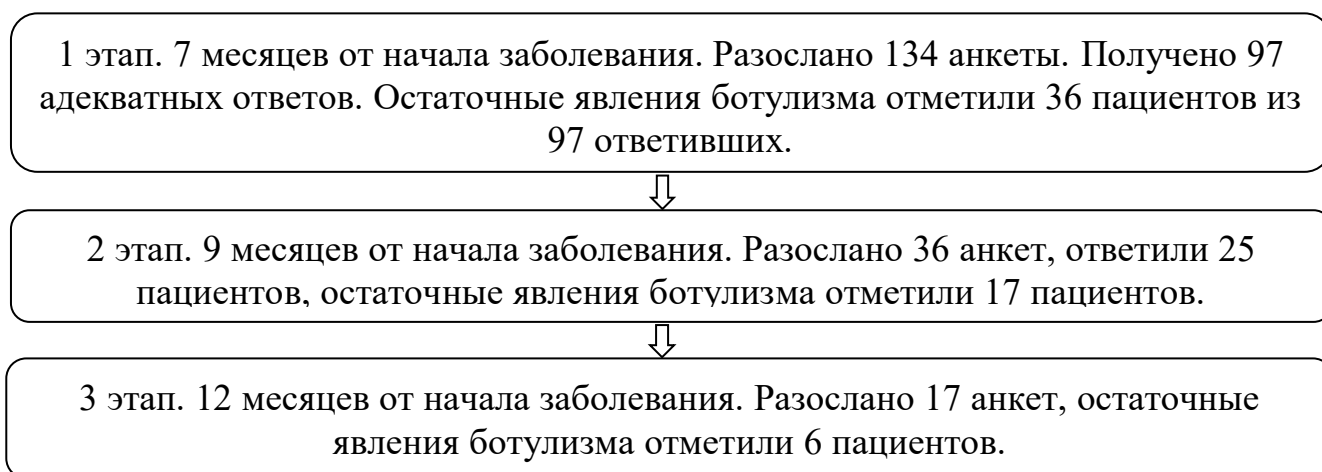


Рисунок 5 – Ход катамнестического исследования динамики обратного развития клинической картины ботулизма

Глава 3 КЛИНИЧЕСКАЯ КАРТИНА ПИЩЕВОГО БОТУЛИЗМА ТИПА А («ГОСПИТАЛЬНЫЙ ПЕРИОД» БОЛЕЗНИ)

3.1 Общая характеристика больных ботулизмом

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

В соответствии с Клиническими рекомендациями «Ботулизм у взрослых» Министерства здравоохранения Российской Федерации от 16.05.2025 г. [<https://pravo.ppt.ru/klinicheskie-rekomendatsii/313775>], ботулизм может протекать в трех формах тяжести.

Легкая его форма характеризуется малой выраженностью всей симптоматики. Паралитический синдром ограничивается поражением глазодвигательных мышц. В наших наблюдениях таких пациентов не было.

К среднетяжелой форме ботулизма относились случаи заболевания, протекавшие с выраженными неврологическими проявлениями (поражением мышц глотки и гортани), но без признаков декомпенсированной острой дыхательной недостаточности и при полностью сохраненной способности к глотанию жидкости. Тяжелая форма ботулизма характеризовалась максимальной выраженностью бульбарных нарушений, вплоть до развития острой дыхательной недостаточности (ОДН). При этом грозным признаком надвигающейся ОДН (вне зависимости от выраженности всех остальных признаков ботулизма) считалось нарушение глотания жидкости.

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 в состоянии компенсации не могли оказать

значительного влияния на клинические проявления и течение основного процесса (таблица 1).

Таблица 1 – Наличие сопутствующей патологии и частота ее регистрации* у больных ботулизмом**

Сопутствующая патология	Частота регистрации (абс. и %)
Гипертоническая болезнь	6 (7,8%)
Хронический простатит	4 (5,2%)
Гастрит, тонзиллит	4 (5,2%)
Поллиноз	4 (5,2%)
Аутоиммунный тиреоидит	3 (3,9%)
Хронический гастрит	3 (3,9%)
Хронический тонзиллит	3 (3,9%)
Гастрит, миопия	2 (2,6%)
Атопический дерматит	2 (2,6%)
Бронхиальная астма	2 (2,6%)
Железодефицитная анемия	2 (2,6%)
Остеохондроз	2 (2,6%)
Миопия	2 (2,6%)
Рак правой почки в анамнезе, анемия	1 (1,3%)
Варикозное расширение вен нижних конечностей (ВРВНК)	1 (1,3%)
Подагра	1 (1,3%)
Бронхиальная астма, атопический дерматит, ВРВНК	1 (1,3%)
Узловатый зоб, эутиреоз, ожирение	1 (1,3%)
Хронический гастрит, хронический синусит, гипертоническая болезнь II стадии	1 (1,3%)
Многоузловой зоб	1 (1,3%)
Остеохондроз позвоночника, синдром вегетативной дисфункции, инсомния	1 (1,3%)
Псориаз	1 (1,3%)
Мигрень (с аурой)	1 (1,3%)

Продолжение таблицы 1

Сопутствующая патология	Частота регистрации (абс. и %)
Синдром Жильбера	1 (1,3%)
Тревожное расстройство	1 (1,3%)
Хронический гастрит, ВРВНК	1 (1,3%)
Обсессивно-компульсивное расстройство, наблюдается у психиатра	1 (1,3%)
Гипертоническая болезнь, сахарный диабет 2-го типа, ожирение	1 (1,3%)
Хронический пиелонефрит	1 (1,3%)
Хронический тонзиллит, остеохондроз шейного и грудного отделов позвоночника	1 (1,3%)
Сахарный диабет 1 типа	1 (1,3%)
Язвенная болезнь 12-перстной кишки, анемия	1 (1,3%)
Эндометриоз	1 (1,3%)
Хронический тонзиллит, вегето-сосудистая дистония	1 (1,3%)
Депрессия	1 (1,3%)
Эндометриоз (наблюдается у гинеколога), миопия лёгкой степени, астигматизм, фокальная нодулярная гиперплазия печени	1 (1,3%)
Гипертоническая болезнь, хроническая обструктивная болезнь лёгких (ХОБЛ)	1 (1,3%)
Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь	1 (1,3%)
Врожденная дисплазия тазобедренного сустава, пролапс митрального клапана 1 степени, хронический тонзиллит	1 (1,3%)
Тромбоцитопеническая пурпура	1 (1,3%)
Хронический атрофический гастрит, жировой гепатоз	1 (1,3%)
Гипотериоз субклинический	1 (1,3%)
Бронхиальная астма, тревожное расстройство	1 (1,3%)
Гипертоническая болезнь, поликистоз яичников	1 (1,3%)
Доброкачественное пароксизмальное головокружение, синдром Толоса-Ханта	1 (1,3%)
Хронический цистит	1 (1,3%)
Ожирение II-III степени, артериальная гипертензия	1 (1,3%)
Миопия высокой степени, гипертоническая болезнь	1 (1,3%)

Продолжение таблицы 1

Сопутствующая патология	Частота регистрации (абс. и %)
Миопия высокой степени, гипертоническая болезнь	1 (1,3%)
Хронический ринит	1 (1,3%)
Синдром Жильбера, тромбоцитопатия	1 (1,3%)
Мочекаменная болезнь	1 (1,3%)
Итого	77 (100,0%)

*) Со слов пациентов

***) Сопутствующие диагнозы у одного больного перечислены через запятую.

3.2 Особенности инкубационного периода и манифестации заболевания

Во всех случаях болезнь начиналась остро.

Инкубационный период, составивший в среднем $26,8 \pm 17,8$ часа, устанавливался со слов больных, причем пациенты в основной своей массе как время употребления салата «Любио», так и начала заболевания чаще всего давали в привязке ко времени суток: «ел утром (днем, вечером)», «ел в течение дня», «заболел днем», «утром проснулся уже больным». В этом случае мы пытались максимально точно установить время события, однако погрешность составляла плюс-минус 2-4 часа. Длительность инкубации сокращалась по мере нарастания тяжести течения основного заболевания и составила для тяжелых и среднетяжелых форм ботулизма $24,2 \pm 14,5$ и $31,1 \pm 21,6$ часов соответственно. Хотя ввиду широкого разброса минимальной и максимальной длительности периода инкубации как при тяжелом (4–72 часа), так и при среднетяжелом (4–96 часов) течении последующей болезни эти различия не являются статистически достоверными ($P > 0,05$), короткий инкубационный период (до суток) являетсястораживающим предиктором тяжелого течения ботулизма. В то же время длительность инкубации в 3 дня (72 часа) не дает гарантии, что заболевание будет протекать достаточно благоприятно.

Для исключения субъективизма в оценке тяжести течения ботулизма была проанализирована длительность инкубации у пациентов с развернутой картиной ОДН, которым потребовалась ИВЛ, то есть с максимальной тяжестью основного процесса. Таких больных было 26, и инкубационный период у них составил $22,0 \pm 11,1$ часа с колебаниями от 4 (1 пациент) до 46 часов (2 пациента), тогда как в группе «тяжелых» больных без ОДН и ИВЛ (55 больных) эти показатели составили $26,2 \pm 15,9$ часов с колебаниями от 6 часов (1 пациент) до 72 часов (1 пациент).

Таким образом, даже при максимально тяжело протекающем пищевом ботулизме типа А инкубационный период остается показателем весьма переменным, хотя нахождение его в рамках 24-часового интервала заставляет думать, что заболевание в дальнейшем будет протекать тяжело.

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 – у 16 (11,94%). У остальных 42 (31,34%) больных ботулизм манифестировал одновременным появлением неврологической и диспепсической симптоматики. Есть основания полагать, что именно неврологический вариант начала болезни послужил причиной высокой частоты ошибочной диагностики поражения нервной системы сосудистого генеза, допущенной персоналом СМП, врачами амбулаторного звена и неврологами на первых этапах развития группового заболевания ботулизмом летом 2024 г.

Установлено, что вариант начала болезни оказался тесно связан с последующей тяжестью основного процесса. Так, тяжелые формы ботулизма достоверно чаще ($\chi^2 = 4,76$, $p < 0,05$) манифестировали неврологическими симптомами, тогда как средне-тяжелые формы ботулизма дебютировали диспепсическим и смешанным началом вместе взятыми, что представлено в таблице 2.

Таблица 2 – Зависимость тяжести ботулинической интоксикации от вариантов начального периода

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

На сегодняшний день в доступной литературе нет убедительного объяснения причин возникновения поноса и рвоты на начальных этапах ботулинической интоксикации.

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. Вероятно, этим уменьшается доза поступающего в кровотоки токсина и, как следствие, снижается тяжесть последующей интоксикации. Возможно, именно этим объясняется в целом более благоприятное течение у человека ботулизма типа В, для которого характерно начало именно с диспепсических расстройств [2]. Таким образом, начало заболевания непосредственно с неврологических проявлений, без «инициальных» диспепсических расстройств, является неблагоприятным прогностическим признаком в плане дальнейшего прогрессирования тяжести заболевания. Сочетание же такого варианта начала с коротким, менее 24 часов, инкубационным периодом является надежным предиктором развития тяжелой формы болезни.

3.3 Клиническая диагностика ботулизма

Сроки госпитализации пациентов по профилю основного заболевания (в ГБУЗ «ИКБ №1 ДЗМ») составили в среднем $74,5 \pm 11,4$ часов от начала болезни. Для

больных тяжелыми формами ботулизма этот показатель составил $70,1 \pm 10,8$ часов. Неожиданно длительность периода от момента первых проявлений болезни до госпитализации (перевода) больных в ГБУЗ «ИКБ №1 ДЗМ» у больных крайне тяжёлыми формами ботулизма, которым потребовалась ИВЛ, оказалась даже несколько большей и составила $71,8 \pm 23,6$ часа с колебаниями от 29 до 111 часов. Такая продолжительность периода от начала болезни до госпитализации по профилю основного заболевания и, соответственно, до начала специфической терапии, во многом была связана с ошибками при постановке правильного диагноза.

Длительность догоспитального периода у больных средне-тяжелыми формами ботулизма составил $80,9 \pm 14,7$ часов. Однако, в отличие от больных тяжелыми формами ботулизма, длительность анализируемого этапа у больных средне-тяжелыми формами ботулизма была обусловлена не столько и не только диагностическими ошибками, сколько чрезвычайно поздним обращением пациентов за медицинской помощью, что сами они объясняли умеренной выраженностью симптомов, производственной необходимостью оставаться на рабочем месте (для фрилансеров) и надеждой на самоизлечение. В действительности к поздней госпитализации по профилю основного диагноза привели лишь 8 случаев гиподиагностики ботулизма: ошибочной констатации острого нарушения мозгового кровообращения в 7 случаях и в одном случае в связи с ошибочной трактовкой клинической картины ботулизма как «неврит правого отводящего нерва».

При анализе литературных данных, касающихся длительности догоспитального периода у больных ботулизмом в г. Москве за предыдущие годы, выяснилось, что этот показатель оказался короче, чем был зарегистрирован для тяжелых форм ботулизма в 1975–1980 гг. (около 90 часов), но существенно удлинился по сравнению с показателями конца 90-х годов XX века ($51,31 \pm 5,64$ часов) [2].

Из 134 наблюдавшихся нами больных непосредственно в стационар ГБУЗ «ИКБ №1 ДЗМ» по СМП с диагнозом «Ботулизм» поступили 55 пациентов, и еще

трое – самостоятельно обратились в приемное отделение ГБУЗ «ИКБ №1 ДЗМ». Таким образом, при первичном обращении за медицинской помощью правильный диагноз «Ботулизм» был поставлен лишь 58 пациентам (43,3%). В остальных 76 случаях (56,7%) имели место быть самые разнообразные диагностические ошибки, среди которых на первом месте по частоте регистрации находится ошибочный диагноз «Острое нарушение мозгового кровообращения» (I 68 по МКБ-10) (таблица 3).

При этом следует учесть, что о возникновении в г. Москве вспышки ботулизма сотрудникам СМП и медицинской общественности г. Москвы стало известно достаточно быстро – есть основания полагать, что в противном случае ошибок было бы больше.

Приводим наиболее характерные клинические примеры.

Пациент Д.Р.Т., 28 лет, И.Б.№ МК 25490-24-С.

Со слов пациента, заболел остро утром 13.06.2024 г., когда появились двоение в глазах, недомогание. За медпомощью не обращался, ходил на работу. Тошноты и рвоты не было. 14.06.2024 г. отметил ухудшение самочувствия:росло двоение в глазах, появились выраженная слабость и сухость во рту. В связи с сохранением вышеуказанных жалоб вызвал СМП и был доставлен в приемное отделение ГКБ им. А.К. Ерамишанцева. Диагноз бригады СМП в медицинской документации не указан.

При поступлении в приёмное отделение (ПО) жаловался на двоение в глазах, нарушение глотания, гнусавость речи, затрудненный вдох, слабость в руках и ногах, усиливающуюся при ходьбе и движениях.

При осмотре выявлены легкой степени дизартрия, слабая дисфония. Глазные щели равные. Нистагм отсутствует. Движение глазных яблок не изменены. Роговичные рефлексы D=S. Реакция зрачков на свет в норме. Диплопия при взгляде вправо и влево, перед собой. Чувствительность лица не изменена. Мимическая мускулатура: лицо симметрично. Дисфагия.

Чувствительная сфера не изменена. Мышечная сила: четких парезов и параличей нет, в пробе Барре быстро устают верхние и нижние конечности в

проксимальных отделах. Мышечный тонус в норме. Сухожильные рефлексy на верхних конечностях снижены, на нижних конечностях оживлены. Координация движений не изменена. Походка не нарушена. В позе Ромберга пошатывается.

Диагноз при поступлении:

Основной диагноз: I63.5 Цереброваскулярная болезнь. Инфаркт головного мозга в вертебро-базилярной артериальной системе от 13.06.2024 г. Дифференциальный диагноз: Дебют демиелинизирующего заболевания центральной нервной системы.

Осмотрен неврологом. Госпитализирован в палату интенсивной терапии.

Выполнено МРТ головного мозга для исключения рассеянного склероза. Заключение: МР-признаков очаговых изменений в веществе головного мозга достоверно не выявлено.

15.06.2024 г. к 13:00 у пациента сохранялись жалобы на диплопию при взгляде перед собой, на дисфагию, но выросли общая слабость и затруднения при дыхании. Для дальнейшего наблюдения переведен в ОРИТ ОНМК.

К 15.06.2024 г. в г. Москве уже было известно о возникновении группового заболевания ботулизмом, тогда как отрицательная динамика основного процесса и отсутствие специфических изменений в тканях головного мозга по данным МРТ заставили усомниться в правильности первичного неврологического диагноза, ввиду чего с учетом жалоб, анамнеза, клинической картины и эпидемической обстановки для исключения ботулизма к больному была вызвана выездная бригада врачей-инфекционистов, прибывшая 15.06.2024 г. в 14:43 (наряд 406791438). В дополнение к известным анамнестическим фактам было установлено, что пациент накануне заболевания вечером 12.06.2024 г. ел заказанный через службу доставки «Самокат» салат «Лобио» производства «Кухни на районе», с которым и была связана описанная выше вспышка ботулизма. Салат «Лобио» больной ел один.

Заключение: Ботулизм исключить не представляется возможным. Перевод в инфекционный стационар по согласованию с администрацией через отдел медицинской эвакуации.

В ИКБ №1 ДЗМ пациент был доставлен в 18:24 15.06.2024 г. При поступлении общее состояние больного было расценено как тяжелое, что обуславливалось нарастающей неврологической симптоматикой, бульбарными нарушениями. Имели место выраженный двусторонний птоз, мидриаз, гнусавость голоса, поперхивание слюной. АД 110/70 мм.рт.ст.; ЧСС: 115/мин.

В ПО ИКБ №1 ДЗМ диагноз ботулизма сомнений не вызвал и, учитывая тяжесть общего состояния больного с признаками декомпенсации ОДН, пациент был направлен в отделение реанимации, где был немедленно переведен на ИВЛ, которая продлилась с 15.06.2024 г. по 16.06.2024 г.

В ходе лечения получал все предусмотренные действующими медицинскими документами виды терапии, включая 1 дозу ПБС (типов А, В и Е) внутривенно. Выписан на амбулаторное лечение 25.06.2024 г. в 12:30, проведя в стационаре 10 койко-дней.

Диагноз при выписке: А05.1 Ботулизм пищевой (клинико-эпидемиологически), тяжелое течение.

Пациентка В.В.М., 18 лет, И.Б. № МК 25352-24-С.

Со слов пациентки и сопровождающей её мамы, начало головокружения отметила с утра 12.06.2024 г., продолжалось весь день и сопровождалось головной болью (без тошноты и рвоты). 13.06.2024 г. утром отметила усиление головокружения по сравнению с предыдущим днем, неустойчивую походку. Была вызвана СМП, и пациентка доставлена в приемное отделение ГКБ им. И.В. Давыдовского. Диагноз бригады СМП в медицинской документации не указан.

Диагноз при поступлении: R55 Пресинкопальное состояние от 13.06.2024 г.

Компьютерная томография от 13.06.2024 г. 11:02. Заключение: Данных за внутричерепную гематому, ишемические изменения и костно-травматические изменения при настоящем исследовании не получено.

В 4:00 14.06.2024 г. отмечалась многократная рвота, двукратный жидкий стул. Внутримышечно был введен церукал, без видимого эффекта. После того как удалось купировать рвоту, пациентка отметила нарушение глотания. На утро указанная симптоматика усилилась, отмечено нарушение глотания жидкости,

скопление слюны в ротоглотке, нарушения дыхания, в связи с чем для продолжения лечения была переведена в ПИТ ОНМК.

14.06.2024 г. в 11:38 был проведен консилиум в составе профессора, д.м.н. З.М.В., заведующего отделением реанимации и интенсивной терапии Л.А.В., заведующего неврологическим отделением, к.м.н. К.Е.Н. и лечащего врача К.Ю.Н.

Заключение: Учитывая данные анамнеза, неврологического осмотра (наличие общемозговых симптомов и очаговых в виде поражения бульбарных и глазодвигательных мышц), отсутствие изменений по данным нейровизуализации, динамики клинической картины, органическое поражение головного мозга маловероятно.

В 15:59 14.06.2024 г. проведена магнитно-резонансная томография головного мозга с контрастированием. Заключение: МР данных за очаговые, объемные изменения в веществе головного мозга не получено.

Пациентка консультирована врачом-инфекционистом. Рекомендована консультация врача-отоларинголога, диагностическая люмбальная пункция, направление крови на предмет выявления токсинов ботулизма А, В, Е. Повторно консультирована по телефону (время в медицинских документах не указано), рекомендован перевод в инфекционный стационар с диагнозом ботулизм.

В 22:28 14.06.2024 г. больная была доставлена в ИКБ №1 ДЗМ. При поступлении пациентка говорить не могла из-за неврологических нарушений, анамнез был собран со слов сопровождающей ее мамы. Жалобы на нарушение глотания, затруднение при дыхании, двоение в глазах, головную боль, слабость.

В ходе опроса и осмотра в дополнение к анамнезу было установлено, что 11.06.2024 г. пациентка ела салат с консервированным тунцом (консервированный салат «Лобио» производства "Кухни на районе").

Учитывая тяжесть состояния, больная была в 23:18 14.06.2024 г. госпитализирована в отделение реанимации и интенсивной терапии (ОРИТ), где находилась вплоть до 10:29 10.07.2024 г. Декомпенсация ОДН потребовала немедленного начала ИВЛ.

В ходе лечения получала все предусмотренные действующими медицинскими документами виды терапии, включая 1 дозу ПБС (типов А, В и Е) внутривенно.

Диагноз при выписке:

Основной: А05.1 Ботулизм пищевой (клинико-эпидемиологически) тяжелой степени тяжести

Фоновый диагноз: F43.8 Другие реакции на тяжелый стресс

Осложнения основного заболевания: J96.0 Синдром бульбарных нарушений. Острая нейромышечная дыхательная недостаточность. ИВЛ от 15.06.2024 г. Двусторонний катарально-гнойный трахеобронхит I-II степени интенсивности воспаления. Трахеостомия от 23.06.2024 г. J18.9 Правосторонняя полисегментарная пневмония

Z93.0 Трахеостомия от 23.06.2024. Декануляция.

12.07.2024 г. в 19:11 выписана из стационара ИКБ №1 ДЗМ, проведя в нем 30 койко-дней.

Следует учесть, что у одного пациента ошибочных диагнозов могло быть несколько, что не всегда отражалось в медицинской документации.

Пациентка К.А.А., 26 лет, ИБ № МК 25352-24-С.

Со слов пациентки, заболевание началось остро днем 14.06.2024 г., когда появились общая слабость, тошнота, головокружение. Была вызвана СМП, осмотрена врачами, но оставлена дома. Вечером того же дня появились тошнота, рвота, потеряла сознание. Вновь была вызвана СМП, больна осмотрена сотрудниками СМП, но опять оставлена на дому. В обоих случаях диагноз СМП пациентке не известен. Утром 15.06.2024 г. вновь была рвота, эпизод потери сознания, третий раз была вызвана СМП и доставлена в приемно-диагностическое отделение М1 ГБУЗ «ГКБ имени С.С. Юдина ДЗМ».

При поступлении общее состояние пациентки расценено как средней тяжести; жаловалась на общую слабость, головокружение, головную боль, двоение в глазах, тошноту, рвоту, нарушение глотания.

В анамнезе рак левой почки в 2000 г., резекция левой почки. У онколога не наблюдается.

Предварительный диагноз: I10 Эссенциальная [первичная] гипертензия.
Синкопальное состояние от 15.06.2024 г.

Были проведены исследования:

Компьютерная томография головного мозга в 10:30 15.06.2024 г.

Заключение: КТ-признаков патологических изменений головного мозга на момент исследования не выявлены.

Компьютерная томография органов грудной клетки в 10:31 15.06.2024 г.

Заключение: КТ-признаков очаговых, инфильтративных изменений в легких на момент исследования не выявлено.

Компьютерная томография органов брюшной полости и малого таза в 11:03 15.06.2024 г.

Заключение: КТ-признаков патологических изменений со стороны брюшной полости не выявлено.

Компьютерная томография почек и мочевыводящих путей в 11:03 15.06.2024 г.

Заключение: КТ-картина состояния после левосторонней нефрэктомии.

Консультация специалиста-хирурга в 12:00 15.06.2024 г. Заключение: По результатам лабораторно-инструментального обследования данных за острую хирургическую патологию нет. Показаний к экстренной операции нет.

Рекомендовано: консультация врача-инфекциониста.

После консультации инфекциониста (запись в медицинской документации отсутствует) был заподозрен ботулизм, и больная переведена в ИКБ №1 ДЗМ с диагнозом: «Ботулизм? Синкопальное состояние» от 15.06.2024 г.

При осмотре в ИКБ №1 ДЗМ в 14:50 15.06.2024 г. пациентка жаловалась на головокружение, двоение в глазах, тяжесть при разговоре, затруднение при дыхании, слабость.

В дополнение к анамнезу было установлено, что 13.06.2024 г. пациентка употребляла в пищу купленную через интернет консервированную фасоль «Лоббио» производства «Кухни на районе».

Общее состояние ее при поступлении было расценено как тяжелое, что обуславливалось выраженностью бульбарных расстройств, нарушениями глотания и дыхания.

Больная была направлена в отделение реанимации и интенсивной терапии, где немедленно переведена на ИВЛ. В ОРИТ находилась с 15:16 15.06.2024 г. по 12:00 01.07.2024 г.

В ходе лечения получала все предусмотренные действующими медицинскими документами виды терапии, включая 1 дозу ПБС (типов А, В и Е) внутривенно.

Диагноз при выписке:

Основной диагноз: A05.1 Ботулизм пищевой (клинико-эпидемиологически) тяжелой степени тяжести.

Осложнения основного заболевания: J96.9 Синдром бульбарных нарушений. Острая нейромышечная дыхательная недостаточность. Диффузный двусторонний катаральный трахеобронхит I степени. ИВЛ от 15.06.2024 г. Левосторонняя нижнедолевая пневмония.

Сопутствующие заболевания: R55 Синкопальное состояние от 14.06.2024 г., Z93.0 Трахеостомия от 22.06.2024 г. Деканюляция.

Всего провела в стационаре ИКБ №1 ДЗМ 26 койко-дней.

В данном конкретном случае мы имеем три последовательных вызова СМП на фоне выраженной отрицательной динамики со стороны основного процесса, но ни в одном случае даже предположения о возможности у больной ботулизма у персонала СМП не возникло.

Определенный интерес представляет история болезни пациента К.Н.Д., 29 лет, № МК 25399-24-С, тел. +7903....81, трудовая деятельность которого связана с нагрузкой на голосовые связки (певец).

Пациент К.Н.Д., считал себя больным с утра 13.06.2024 г., когда появилось двоение в глазах. Обратился самостоятельно в приемное отделение ГКБ имени С.П. Боткина ДЗМ, где был осмотрен офтальмологом, неврологом, рекомендована госпитализация в неврологическое отделение, от которой К.Н.Д. первоначально отказался. Диагноз больному не известен, но о ботулизме речь не шла. Утром

14.06.2024 г. к нарушениям зрения присоединились замедленность речи, опущение век, головокружение, шаткость походки. Больной вызвал бригаду СМП, был доставлен в ГКБ имени В.В. Вересаева ДЗМ и госпитализирован в неврологическое отделение для обследования и лечения. Диагноз СМП в медицинской документации не отмечен.

Общее состояние пациента при поступлении в ГКБ имени В.В. Вересаева 14.06.2024 г. в 13.18 расценено как удовлетворительное. В разделе «Эпиданамнез» отмечено: 12.06.2024 г. заказывал салат лобио из службы доставки «Самокат», однако далее эта информация никак не учитывалась.

Диагноз при поступлении: «G37.9 Демиелинизирующая болезнь центральной нервной системы неуточненная? Дифференциальный диагноз с миастенией». Проведены обследования: рентгенография органов грудной клетки от 14.06.2024 г. 13:40. Заключение: РГ-признаков очаговых и инфильтративных изменений в легких не определяется. Компьютерная томография головного мозга от 14.06.2024 г. 14:47. Заключение: патологических изменений со стороны вещества головного мозга не выявлено. В общем анализе крови и биохимическом анализе крови (уровни альфа-амилазы, мочевины, АЛТ, АСТ, глюкозы, общего белка, креатинина, СРБ, билирубина прямого и общего) – без патологических изменений.

В 15:00 14.06.2024 г. был проведен консилиум в составе врача-невролога Д.В.А. и зав. неврологическим отделением Л.О.В. Общее состояние пациента было опять расценено как удовлетворительное. ЧДД=16 в 1 мин., SPO₂=98%, АД=120/80 мм.рт.ст., ЧСС=82 в 1 мин. Проведенная в 15:35 «прозеринавая проба» отрицательная. Больной в сознании, ориентирован правильно, эмоционально лабилен. Двухсторонний полуптоз, зрачки D=S, фотореакции сохранены. Движения глазных яблок ограничены по горизонтали и вертикали по типу элементов межъядерной офтальмоплегии. Жалобы на диплопию во всех отведениях. Нистагма нет. Дизартрия, дисфония. Глотание не нарушено, глоточный рефлекс сохранен. Координационные пробы выполняет нечетко с двух сторон. В простой пробе Ромберга пошатывается.

Диагноз. Основное заболевание: Демиелинизирующая болезнь центральной нервной системы неуточненная.

Дифференциальный диагноз: 1. Миастения, краниобульбарная форма. 2. Синдром Миллера-Фишера (G37.9).

Пациенту была назначена патогенетическая и симптоматическая терапия, соответствующая вышеприведенным диагнозам. Состояние и самочувствие больного на этом фоне продолжали прогрессивно ухудшаться. Для уточнения диагноза пациент утром 15.06.2024 г. был консультирован выездной инфекционной бригадой, которая диагностировала ботулизм и рекомендовала перевод в ИКБ №1, куда пациент поступил в 7:45 15.06.2024 г.

При поступлении в ИКБ №1 общее состояние больного расценено как тяжелое. Жалобы на выраженное головокружение, нарушение четкости зрения, двоение в глазах, резкую общую слабость и слабость в конечностях, затруднение глотания, смазанность речи, невозможность открыть глаза без помощи рук, шаткость походки. Дополнительно пациентом было сообщено, что 12.06.2024 г. в 17:00 он ел салат «Любио», заказанный через интернет и доставленный ему на дом службой доставки "Самокат".

Диагноз при поступлении: Ботулизм (A05.1).

Учитывая тяжесть общего состояния с высоким риском развития дыхательной недостаточности, требующей проведения ИВЛ, пациент из приемного отделения направлен в ОРИТ, куда поступил в 9:44 15.06.2024 г.

Непосредственно после поступления в ОРИТ больному после кожной пробы внутривенно введено по 1 лечебной дозе противоботулинической сыворотки типов А, В и Е.

Однако состояние больного продолжало ухудшаться. В 10:30 15.06.2024 г., учитывая нарастание неврологического дефицита в виде прогрессирования бульбарных нарушений с развитием дыхательной недостаточности и аспирационной пневмонии, пациенту выполнена интубация трахеи и начата ИВЛ.

Ввиду нарушения глотания жидкой пищи, для эвакуации застойного содержимого и последующего энтерального питания пациенту был установлен назогастральный зонд (удален 28.06.2024 г.).

Учитывая необходимость в продленной ИВЛ, в 9:50 21.06.2024 г. под общей анестезией произведена трахеостомия.

Диагноз до операции МКБ-10: A05.1 Ботулизм. Послеоперационный диагноз МКБ-10: Z93.0 Наличие трахеостомы.

ИВЛ по общепринятой методике проводилась с 15.06.2024 г. по 02.07.2024 г. В течение указанного времени имела место постепенная регрессия неврологической симптоматики и восстановление способности к самостоятельному дыханию. ИВЛ полностью прекращена 02.07.2024 г. 03.07.2024 г. пациент деканюлирован. К сожалению, за период проведения ИВЛ заболевание осложнилось диффузным катаральным трахеобронхитом, правосторонней полисегментарной пневмонией, что потребовало осуществления 7 санационных бронхоскопий и массивной антибактериальной терапии. В 12:05 04.07.2024 г. больной был переведен в инфекционное отделение с нейроинфекциями и менингитом № 10 ИКБ №1 и 11.07.2024 г. выписан. Всего провел в стационаре 26 койко-дней, из них 19 – в отделении реанимации (18 дней ИВЛ).

Диагноз при выписке:

Основное заболевание: A05.1 Ботулизм (клинико-эпидемиологически), тяжёлое течение.

Осложнения основного заболевания: J20.8 Диффузный катаральный трахеобронхит. Правосторонняя полисегментарная пневмония. Синдром бульбарных нарушений. Острая нейромышечная дыхательная недостаточность. ИВЛ 15.06-02.07.2024 г.

Сопутствующие заболевания: Z93.0 Трахеостомия от 21.06.2024 г. Декануляция от 03.07.2024 г.

По результатам проведенной терапии была отмечена положительная динамика в виде улучшения общего самочувствия и регресса неврологической симптоматики. Головокружение при ходьбе не беспокоит. Затруднений при приеме

пищи и воды не отмечает. Поперхивание отрицает. Стул регулярный, стойко не лихорадит, аппетит удовлетворительный.

Пациент не нуждался в дальнейшем лечении в условиях инфекционного стационара и был выписан на амбулаторное долечивание под наблюдение врача-терапевта, невролога, офтальмолога, кардиолога, оториноларинголога по месту жительства. Была рекомендована обработка кожи вокруг места постановки трахеостомы ватным тампоном с антисептиком с последующим заклеиванием тканевым пластырем – 1 раз в день и соблюдение диеты (стол №5) в течение 1 месяца с исключением жирного, жареного, копченостей, маринадов, солений, кофе, какао, сдобы, консервов, чипсов, орехов, помидоров, грибов, шоколада, алкогольных и газированных напитков.

Спустя 7 месяцев от начала заболевания (катамнестическое наблюдение) пациент на вопросы о самочувствии отметил: «До сих пор не до конца восстановился голос (не до конца вернулся тонус связок, при пении после определенной высоты происходит «кикс», не смыкаются связки), плюс не до конца восстановилось зрение (постоянно «плавает» в течение дня – то вижу хорошо, то расплывчато). Глотание твердой пищи нормализовалось практически сразу после выписки, в середине июля. Сухость во рту периодически ощущаю до сих пор, но редко. Слабость прошла где-то в середине или ближе к концу августа» (стиль изложения полностью сохранен). К 9-му месяцу катамнестического наблюдения пациент сообщил: «Жалобы остались те же – глаза и голос. В целом при хорошем освещении глаза нормально фокусируются и с бинокулярным зрением проблем нет. Но с утра и по вечерам (когда ещё не до конца проснулся и когда устал) глаза фокусируются плохо. Врачи-окулисты разводят руками и говорят, что, скорее всего, нужно ещё подождать».

На заключительном этапе катамнестического наблюдения, практически через год от начала заболевания (опрос от 06.06.2025 г.), больной ответил: *«Пока что я ещё восстанавливаюсь. В частности, не полностью восстановился голосовой аппарат — продолжаю работу с вокальным реабилитологом, наблюдаюсь у фонистра. До сих пор до конца не восстановились мышцы,*

отвечающие за движение и «сведение» глаз в одно место. По вечерам, когда сильно устаю, правый глаз начинает «убегать» и сложно удержатъ бинокулярное зрение. Но в целом днём и после хорошего сна проблем уже нет — читаю, работаю, вожу машину».

Таким образом, на ранних этапах болезни ботулизм не был распознан ни в приемном отделении ГКБ им. С.П. Боткина, ни персоналом СМП, ни в ГКБ им. В.В. Вересаева, что привело к задержке с введением ПБС более чем на 60 часов. В дальнейшем пациенту потребовалась длительная ИВЛ и чрезвычайно продолжительный период реабилитации. Изменениям голоса и речи (дисфонии и дизартрии), их выраженности и длительности персистирования в описании клинических особенностей ботулизма обычно не уделяется много внимания, т.к. в обычных условиях эти проявления болезни не оказывают существенного влияния на трудоспособность и не снижают качество жизни. В данном же конкретном случае длительная остаточная дисфония стала более чем годовым препятствием для полноценного исполнения реконвалесцентом таких своих профессиональных обязанностей, как пение (более детально динамика обратного развития клинических проявлений ботулизма будет рассмотрена ниже).

Результатом приведенных в качестве примеров гиподиагностики ботулизма (на фоне отчетливого нарастания выраженности паралитического синдрома) явилась закономерная декомпенсация ОДН с необходимостью в последующем длительной ИВЛ.

При анализе допущенных ошибок (таблица 3) отмечено преобладание диагнозов, так или иначе связанных с поражением сосудов ЦНС. Понятно, что некоторые симптомы ботулизма перекликаются с таковыми при ОНМК, однако молодой возраст пациентов к подозрению на наличие у больных сосудистой патологии никак не располагал. Кроме того, количество диагностических ошибок при госпитализации больных ботулизмом с подобного рода диагнозами в терапевтические (неврологические) отделения должно быть как минимум удвоено, ибо первую ошибку совершал персонал СМП, доставляя больного ботулизмом «не

по адресу», а вторую – сотрудники приемных покоев неврологических отделений терапевтических стационаров, этот ошибочный диагноз подтверждавшие.

Следует отметить, что к началу июля 2024 г. маятник ошибочной диагностики в г. Москве качнулся в другую сторону – под маской ботулизма в приемное отделение ИКБ №1 ДЗМ бригады СМП излишне часто стали доставлять пациентов с реальными ОНМК.

Таблица 3 – 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%)

Продолжение таблицы 3

Формулировка ошибочного диагноза	Количество наблюдений (абс. и %)
Пресинкопальное состояние	1 (1,3%)
Демиелинизирующая болезнь ЦНС неуточненная	1 (1,3%)
ОРВИ	1 (1,3%)
Лихорадка неясной этиологии	1 (1,3%)
Итого	76

*) 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.

3.4 Развернутая клиническая картина пищевого ботулизма типа А

3.4.1 Клинические проявления пищевого ботулизма типа А на период максимальной выраженности симптоматики (госпитальный период)

Больных тяжелыми формами ботулизма в нашем исследовании 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.

Как правило, больные поступали в стационар с уже полностью развернутой клинической картиной ботулизма. 21 больной с тяжелой формой ботулизма был непосредственно из ПО направлен в ОРИТ ИКБ №1 ДЗМ, где 14 из них сразу потребовался перевод на ИВЛ. У 27 пациентов, первоначально направленных в общие инфекционные отделения, тяжесть процесса продолжала неуклонно нарастать, несмотря на весь проводимый комплекс лечебных мероприятий, включая введение ПБС. Подобное положение вещей послужило причиной перевода их в ОРИТ, где 15 из них состояние удалось стабилизировать, тогда как 12 пациентам через $19,3 \pm 9,8$ часов (с колебаниями от 1 до 55 часов) от момента

госпитализации все-таки потребовалась ИВЛ. Если учесть, что сыворотка вводилась пациентам в течение 1-2 часов от момента госпитализации (с учетом обязательных потерь 50 минут на проведение кожной пробы), что гарантировало к истечению этого срока полную нейтрализацию токсина, если он на тот момент еще циркулировал в кровотоке, то указанное ухудшение состояния пациентов (в пределах 1–2 суток от момента введения ПБС) следует считать не признаком неправильной и (или) неэффективной терапии, а лишь вполне предсказуемой задержкой антитоксического эффекта ПБС, которая лишь блокирует поступление новых молекул БНТ в нервную клетку, но не способна воздействовать на действие уже интернированного в цитозоль аксона токсина.

Таким образом, следует признать, что на сегодняшний день терапевтических методов и методик, могущих даже не кардинально улучшить, а хотя бы способных остановить нарастание симптоматики ботулизма в течение первых 1–2 суток от момента госпитализации (применения ПБС), не существует.

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. Учитывая чисто токсический характер патологии и достаточно равномерное распределение БНТ по тканям организма, в общей клинической картине ботулизма (типа А) не должно и не может наблюдаться значимое количество случаев полного «выпадения» какого-либо одного симптома или, напротив, явного преобладания какого-либо единственного, «ведущего» симптомокомплекса, а также явной асимметрии проявлений паралитического синдрома. Такая ситуация (нередко временная) может иногда иметь место ввиду случайно возникающих неравномерностей поступления и без того сверхмалых доз БНТ в клетки нервной системы. В этой связи необходимо отметить, что, анализируя по данным литературы такие разделы описания клинической картины, как «жалобы», надо иметь в виду, что они (жалобы) имеют при тяжелом течении ботулизма весьма относительную ценность. Очевидно, например, что при наличии чувства нехватки воздуха (перед началом ИВЛ) пациент не будет акцентироваться

на наличии сухости во рту и соответствующие жалобы предъявлять, как правило, не будет. В результате этот симптом в медицинской документации закономерно не отразится, что при дальнейшем анализе может быть расценено как его отсутствие. При этом конструктивное общение с пациентом становится возможным только после компенсации ОДН, хотя при нахождении на ИВЛ этот процесс представляет определенные технические трудности. В этой связи цепь событий, предшествовавших госпитализации и началу ИВЛ, включая жалобы на момент госпитализации и динамику их появления, нам нередко приходилось восстанавливать уже после возвращения пациента к спонтанной вентиляции. Естественно, что во многом эти данные носили субъективный характер. В то же время у 27 пациентов тяжесть состояния прогрессировала и после поступления в стационар, ввиду чего наибольший интерес представляет характер жалоб больных не на некий неконкретный «момент госпитализации» (тем более что госпитализации по профилю основного заболевания нередко предшествовали госпитализации в терапевтические и неврологические стационары), а на период наибольшей выраженности симптоматики (в 26 случаях — перед переводом на ИВЛ), что представлено в таблице 4.

Таблица 4 – Основные жалобы больных тяжелыми формами ботулизма типа А на момент наибольшей выраженности («разгара») симптоматики

Жалобы	Количество наблюдений	%
Общая (мышечная) слабость	81	100,0
Нарушение глотания твердой пищи	81	100,0
«Туман» перед глазами	77	95,1
Трудности при открывании глаз	76	93,8
Сухость во рту	76	93,8
Дисфония, дизартрия	71	87,7
Диплопия	70	86,4
Запор	63	77,8
Нарушение глотания жидкой пищи (воды)	48	59,3

Продолжение таблицы 4

Жалобы	Количество наблюдений	%
Чувство нехватки воздуха	37	45,7
Головокружение	36	44,4
Головная боль	17	21,0
Боли в животе	2	2,5

В целом можно отметить, что практически однородная группа пациентов по половозрастному составу и одинаковый эпидемиологический анамнез с единым типом БнТ (тип А) обусловили в целом и достаточно однородную клиническую картину, характерную для тяжелых форм ботулизма вообще и типа А в частности. При этом отклонения от «рутинных» проявлений ботулизма (типа умеренных анизокории, страбизма или отсутствия мидриаза) хоть и имели место быть, но регистрировались в единичных случаях. Всё сказанное выше представлено в таблице 5.

Таблица 5 – 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

Продолжение таблицы 5

Симптомы	Количество наблюдений	%
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

Практически все больные тяжелой формой ботулизма предъявляли жалобы на плохое самочувствие, выраженную мышечную слабость, грубые нарушения глотания, дисфонию и дизартрию, нарушения зрения («туман» перед глазами, диплопия) и трудность при открывании глаз. У 48 пациентов имело место быть чувство нехватки воздуха. При осмотре у основной массы пациентов выявлялись патогномоничные для тяжелых форм ботулизма амимичность лица, птоз, выраженный мидриаз и ограничение движений глаз во все стороны, затруднения при глотании воды (поперхивание) и прочее.

Однако максимальная выраженность паралитического синдрома имела место не всегда. Так, у 6 больных в более или менее полном объеме сохранялись движения глазных яблок, а у 7 больных зрачки живо реагировали на свет. При этом остальные симптомы ботулизма были выражены в полной мере. Подобные отклонения от ожидаемой максимальной выраженности «классической» клинической картины обнаруживались и при анализе всех остальных симптомов ботулизма, от пареза мимической мускулатуры до подвижности мягкого нёба.

Поражения нервных структур были в целом симметричны, однако у 10 пациентов имелись нерезко выраженная анизокория и у 8 – страбизм, причем у 7 больных имело место сочетание страбизма и анизокории.

В литературе иногда указывают на возможность задержки или недержания мочи, а также на крайне редкие наблюдения парадоксальных симптомов типа миоза

и гиперсаливации (без указания типа БнТ, вызвавшего заболевание) [2, 94, 218], однако таковой симптоматики у пациентов с ботулизмом типа А в наших наблюдениях не встретилось.

Анализ клинических проявлений ботулизма показывает, что границы между средне-тяжелой и тяжелой формами заболевания достаточно условны и принципиального значения в определении тактики базисной терапии не играют – доза ПБС, например, одинакова для всех пациентов вне зависимости от тяжести основного процесса. Важность определения тяжести течения ботулизма приобретает первостепенное значение, когда над больным нависает реальная угроза развития декомпенсированной острой дыхательной недостаточности. Как уже отмечалось выше, важнейшим предиктором развития ОДН и, соответственно, критерием тяжелого течения ботулизма считалось нарушение глотания жидкости.

Изменения со стороны внутренних органов были вторичными по отношению к действию токсина. Так, имели место более или менее выраженные приглушенность тонов сердца и тахикардия, которые нарастали по мере прогрессирования выраженности явлений ОДН. Изменения уровня артериального давления (АД) были разнонаправленными и коррелировали в первую очередь с динамикой развития ОДН, начальные явления которой сопровождались некоторым подъемом АД, тогда как развернутая клиника ОДН характеризовалась некоторым его снижением.

Изменения со стороны дыхательной системы (при отсутствии аспирационных пневмоний) по мере прогрессирования ОДН характеризовались уменьшением экскурсий грудной клетки и ослаблением везикулярного дыхания.

Со стороны органов брюшной полости, кроме почти обязательного запора, у 43 пациентов имело место вздутие живота (метеоризм). Застой в желудке был выявлен у 29 пациентов, однако реальные цифры могут быть несколько большими, так как наличие данного симптома регистрировалось при введении назогастрального зонда.

Температура тела у больных тяжелыми формами ботулизма при поступлении составляла в среднем $36,8 \pm 0,28^\circ$. Дальнейший статистический анализ

температурных кривых нами не проводился ввиду того, что на них оказывали существенное воздействие как присоединение вторичных микробных осложнений, так и реакции на внутривенные капельные введения различных дезинтоксикационных и питательных растворов.

При отсутствии сопутствующих заболеваний и осложнений каких-либо статистически достоверных изменений в клинических анализах крови, мочи, в биохимических пробах зафиксировано не было.

26 из 81 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).

Средне-тяжелое 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.

Что касается клинических проявлений, то в целом по частоте регистрации они были аналогичными таковым при тяжелом течении основного процесса, с той лишь разницей, что выраженность симптоматики была существенно меньшей. Так, у больных средне-тяжелыми формами ботулизма не было ни выраженных затруднений при глотании жидкости (воды), ни, естественно, чувства нехватки воздуха.

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.

Таким образом, суммируя всё сказанное выше и сопоставляя полученные нами данные и данные литературы [2, 15, 16, 17, 21, 25, 26, 164, 166], можно сделать вывод, что клиника ботулизма типа А на момент максимального разгара (госпитальный период) в целом не имеет каких-либо достоверных отличий ($P > 0,05$) от описания ее в «классической» литературе.

В то же время следует признать, что ситуация с диагностикой ботулизма, несмотря на стабильность его клинических проявлений, остается неудовлетворительной и тенденции к улучшению в последнее время не имеет. На это следует обратить внимание при преподавании курса инфекционных болезней как в учреждениях высшего профессионального образования, так и дополнительного профессионального образования, особенно при аттестации и аккредитации специалистов СМП и врачей амбулаторного звена медицинской помощи.

Проведенное исследование в сочетании с обзором литературных данных [2, 11, 15, 17, 21, 94, 214, 215, 216, 217, 218] позволило сформулировать основные диагностические критерии ботулизма типа А, которые следует постоянно иметь в виду специалистам «первого контакта» – врачам общей практики, участковым терапевтам, неврологам, а также бригадам СМП:

1. Наличие в анамнезе:

Эпизода употребления в пищу:

- консервированных продуктов кустарного изготовления (соленые и маринованные грибы и овощи, в том числе чеснок и черемша) или продуктов питания животного происхождения, в толще которых возможно создание анаэробных условий (соленая и вяленая рыба, сало, солонина); крайне редко, при нарушении технологии производства, причиной заболевания могут служить консервы коммерческого производства;

- любых продуктов растительного или животного происхождения в вакуумной упаковке домашнего или коммерческого производства;

- готовых салатов, приобретенных в розничной торговой сети, в состав которых входят консервы животного или растительного происхождения;

А также

2. Посещение (нелицензированного) косметического салона с одномоментным введением больших доз препаратов ботулинического токсина типа «Ботокс» (возможна передозировка при использовании контрафактного БНТ);

3. Возможность одновременного заболевания нескольких человек (групповой характер заболевания);
4. Наличие инкубационного периода длительностью от 2–4 часов (минимально) до 3-4 суток (максимально). Более длительный инкубационный период должен вызывать сомнения и требует либо почасового анализа «пищевого» анамнеза, либо поиска альтернативного источника БНТ;
5. Острое начало;
6. Возможность начала заболевания с диареи и (или) рвоты, сменяющихся впоследствии стойкими запором и застоем в желудке;
7. Наличие обязательной тетрады жалоб: а) общей мышечной слабости, б) нарушений зрения («туман» в глазах, диплопия), в) сухости во рту, г) затруднений при глотании различной степени выраженности (от ощущения «комка за грудиной» до невозможности сделать глоток воды без поперхивания);
8. Нисходящий характер развития паралитического процесса: поэтапное вовлечение в процесс мышц глаз и мимической мускулатуры (нарушение зрения, диплопия, птоз), мышц языка и гортаноглотки (дисфония, дизартрия, дисфагия), межреберных мышц и диафрагмы (нарастающее чувство нехватки воздуха);
9. Симметричность (или очень незначительная асимметричность) поражений. Ярко выраженная асимметрия неврологических проявлений (односторонние парезы, анизокория, страбизм) диагноз ботулизма полностью исключает.
10. Отсутствие ментальных нарушений и нарушений чувствительности;
11. Отсутствие выраженной лихорадочной реакции (при отсутствии вторичных гнойных осложнений);
12. Минимальное вовлечение в процесс паренхиматозных органов (исключая легкие за счет высокой вероятности в первую очередь аспирационных пневмоний);
13. Отсутствие изменений в рутинных клинических лабораторных анализах и данных инструментальных тестов (кроме электромиографии).

Глава 4 ОСТАТОЧНЫЕ ЯВЛЕНИЯ И ОТДАЛЕННЫЕ ПОСЛЕДСТВИЯ ПИЩЕВОГО БОТУЛИЗМА ТИПА А ПО РЕЗУЛЬТАТАМ КАТАМНЕСТИЧЕСКОГО НАБЛЮДЕНИЯ (ОСТАТОЧНЫЕ ЯВЛЕНИЯ И ОТДАЛЕННЫЕ ПОСЛЕДСТВИЯ

Как уже отмечалось выше, 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.

Первоначально нами планировалось проведение телефонного опроса по тем номерам сотовых телефонов, которые имелись в медицинских документах пациентов. Однако практически сразу выяснилось, что большинство абонентов не отвечают на звонки с неизвестного им номера. Тогда мы разработали анкету с минимальным набором самых важных вопросов и разослали ее с помощью интернет-мессенджера.

Мы осознавали, что вся информация (характер жалоб), вносимая пациентами в предложенную им анкету, носила сугубо субъективный характер. Мы не можем ни доказать, ни опровергнуть декларируемые больными динамику угасания тех или иных симптомов и наличие или отсутствие остаточных явлений перенесенной ботулинической интоксикации на момент опроса. Справедливости ради необходимо отметить, что обоснованность таких жалоб, как общая мышечная слабость, затруднение глотания твердой пищи, ощущение сухости во рту, наличие диплопии и трудности при чтении мелкого шрифта, даже при объективном осмотре не может опровергнуть ни один специалист, будь то невролог, окулист, терапевт или гастроэнтеролог.

Негативный ответ («Нет») на вопрос о полном выздоровлении включал в себя не только наличие симптомов, прямо связанных с действием БнТ (нарушение зрения, мышечная слабость, сухость во рту и прочее), но и любые жалобы, связь возникновения которых с действием БнТ, на наш взгляд, прямо не прослеживается

(боли в позвоночнике, панические атаки и прочее), но пациенты связывали их появление именно с ботулизмом.

К сожалению, имел место разный уровень образования больных, ввиду чего их ответы не отличались единообразием ни по форме, ни по содержанию, что существенно затрудняло оценку полученной информации и ее обработку. Такие ответы от **пациентки** Б.А.А. (35 лет, телефон +7-903-....-33) как «*В ноябре месяце 2024 г. у меня зажало нервы, пошел абстинентный синдром после ботулизма*» и похожие в разработку не принимались. В некоторых анкетах были ответы не на все вопросы или ответы «не помню».

В результате было проанализировано обратное развитие ботулизма по данным более или менее полных ответов в анкетах у 97 пациентов, среди которых с исходно тяжелым течением ботулизма было 59 человек, 16 из которых пациентам ввиду развития ОДН потребовалась искусственная вентиляция легких по стандартным методикам. Больных со среднетяжелым течением процесса, адекватно ответивших на вопросы анкеты, было 38.

Средний возраст пациентов составил $32,84 \pm 7,98$ лет с колебаниями от 19 до 52 лет. Мужчин было 47, женщин – 50. В то же время распределение по полу в группах с тяжелым и среднетяжелым течением ботулизма было различным: в группе больных с тяжелыми формами ботулизма преобладали женщины (37 из 59, или 62,7%), а в группе со средне-тяжелым течением болезни – мужчины, которых было 25 из 38 (65,8%).

У 53 респондентов имелась та или иная сопутствующая патология, которая, однако, не оказала значительного влияния на течение основного процесса, что было детально рассмотрено в разделе 3.1 настоящей работы.

Спустя 7 месяцев считали себя полностью выздоровевшими 61 (62,9%) из 97 ответивших на вопросы анкеты пациентов (34 из 59 больных тяжелыми формами ботулизма и 27 из 38 пациентов со среднетяжелым течением болезни), тогда как остальные 36 (37,1%) респондентов отмечали у себя те или иные остаточные явления перенесенного заболевания. Так, остаточные явления (сохраняющаяся слабость, нарушение зрения вблизи и прочие жалобы, которые пациенты связывали

с перенесенной госпитальной фазой ботулизма) имели место у 25 больных тяжелыми формами ботулизма и у 11 пациентов со среднетяжелым течением болезни, что представлено в таблице 6. Беспристрастный анализ показывает, что более быстрое и полное выздоровление пациентов со средне-тяжелым течением ботулизма по сравнению с пациентами, у которых было зафиксировано тяжелое течение основного процесса, является кажущимся и при статистической обработке не подтверждается ($\chi^2 = 1,79$, $p > 0,05$) – в обеих когортах выздоровление пациентов идет крайне медленно.

Достаточно интересным представляется наблюдение изменений зрения у пациента Ф. Н. А., 28 лет, тел. +7919...00. На вопрос о выздоровлении спустя 7 месяцев после выписки из стационара пациент ответил положительно, указав при этом следующее: *«Зрение восстановилось в середине июля или начале августа. Зрение было -4D, по какой-то непонятной причине улучшилось на 1,5 диоптрии, теперь у меня -2,5 D»*.

Наиболее долго у пациентов сохранялись нарушение зрения в виде трудности (невозможности) чтения мелкого шрифта (парез аккомодации) (рисунок 6), общая мышечная слабость (рисунок 7) и сухость во рту (рисунок 9).

Таблица 6 – Обратное развитие клинических проявлений ботулизма (после 7 месяцев наблюдения)

Тяжесть течения	Полное выздоровление (кол-во пациентов и %)	Имеются остаточные явления (кол-во пациентов и %)	Всего (кол-во пациентов и %)
Тяжелое течение	34 (57,6%)	25 (42,4%)	59 (100%)
Средне-тяжелое течение	27 (71,1%)	11 (28,9%)	38 (100%)
ВСЕГО	61 (62,9%)	36(37,1%)	97 (100%)
$\chi^2 = 1,79$		$p > 0,05$	

Наиболее информативным в плане изучения динамики обратного развития ботулизма представляется процесс восстановления зрения (чтение мелкого текста

вблизи) у больных тяжелыми формами ботулизма, что представлено на рисунке 6. Его анализ показывает, что аккомодация восстанавливалась медленно, но достаточно равномерно, однако даже к 7 месяцу от начала заболевания сохраняющиеся нарушения зрения беспокоили 22 (37,3%) больных из 59, причем 5 пациентов с исходно «хорошим зрением» (со слов больных) вынуждены были начать носить очки для чтения (+ D).

Динамика угасания такого симптомокомплекса, как мышечная слабость, была близка к динамике восстановления зрения, что представлено на рисунке 6.

Так, к 7 месяцу от начала заболевания она сохранялась у 9 (15,3%) из 59 пациентов тяжелыми формами ботулизма. Впрочем, понятие «слабость» и «мышечная слабость» являются более субъективными, нежели чем четко фиксируемые и доставляющие больше неудобств затруднения при чтении мелкого шрифта.

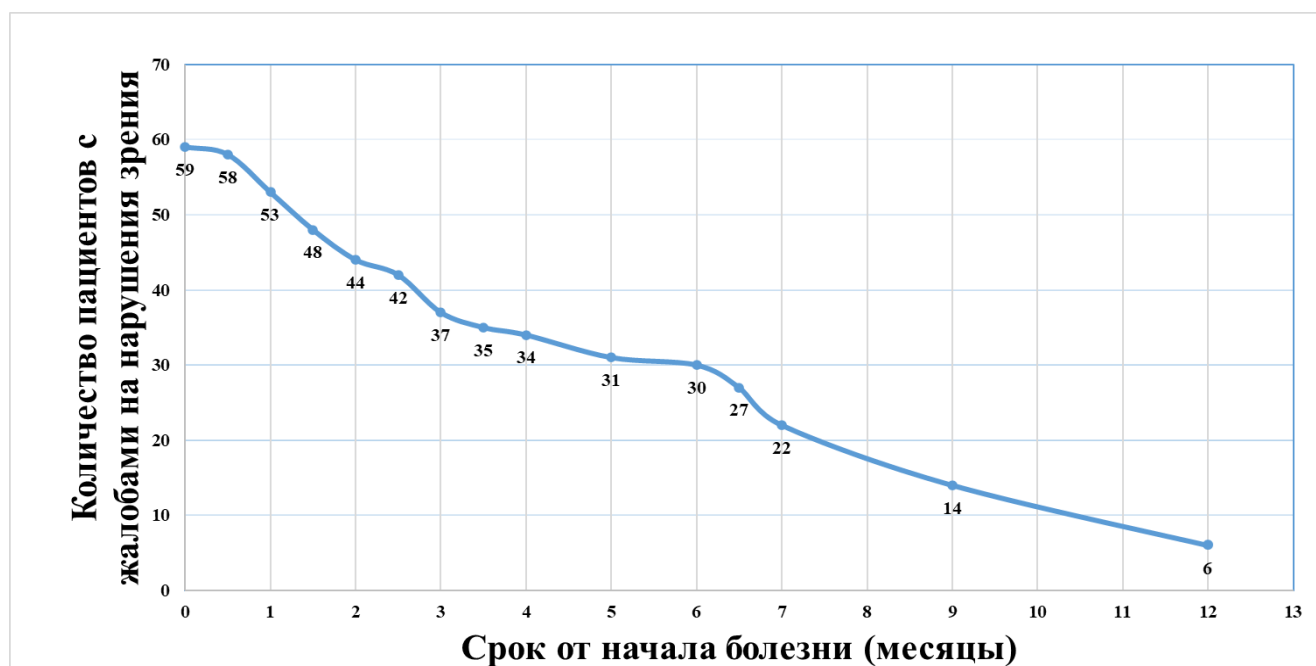


Рисунок 6 – Динамика обратного развития нарушений зрения (пареза аккомодации и конвергенции) у больных с тяжелым течением ботулизма

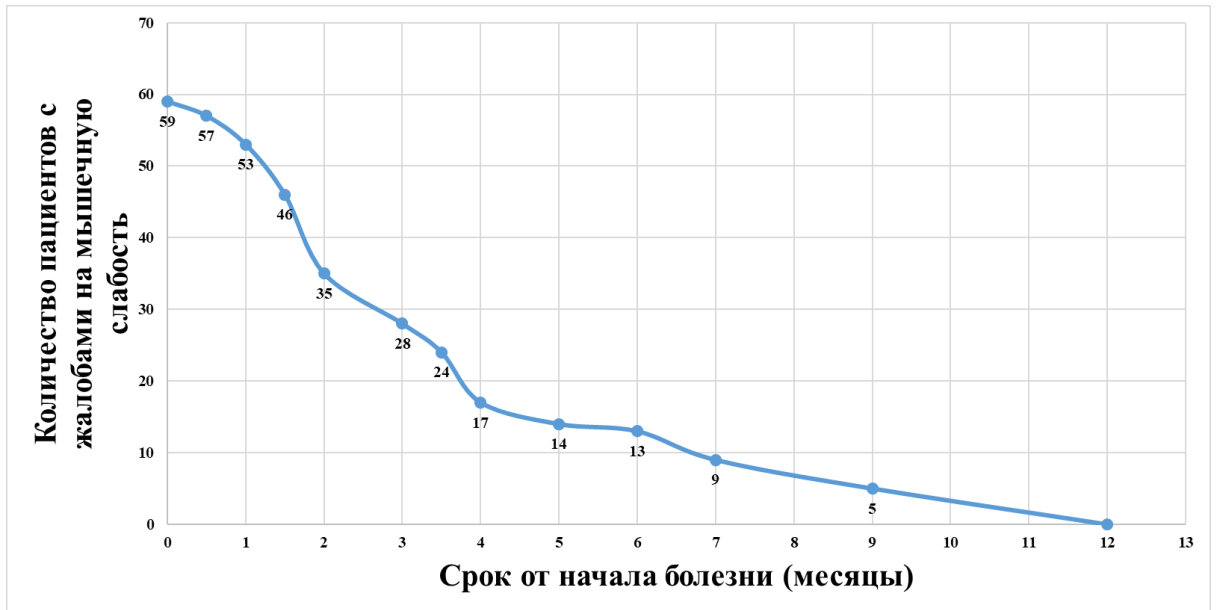


Рисунок 7 – Динамика обратного развития миастенического синдрома у больных с тяжелым течением ботулизма

Что касается нарушения глотания, то это проявление ботулизма сохранялось более коротко и перестало беспокоить всех без исключения пациентов с тяжелым течением ботулизма к 3,5 месяцам от момента начала заболевания (рисунок 8).

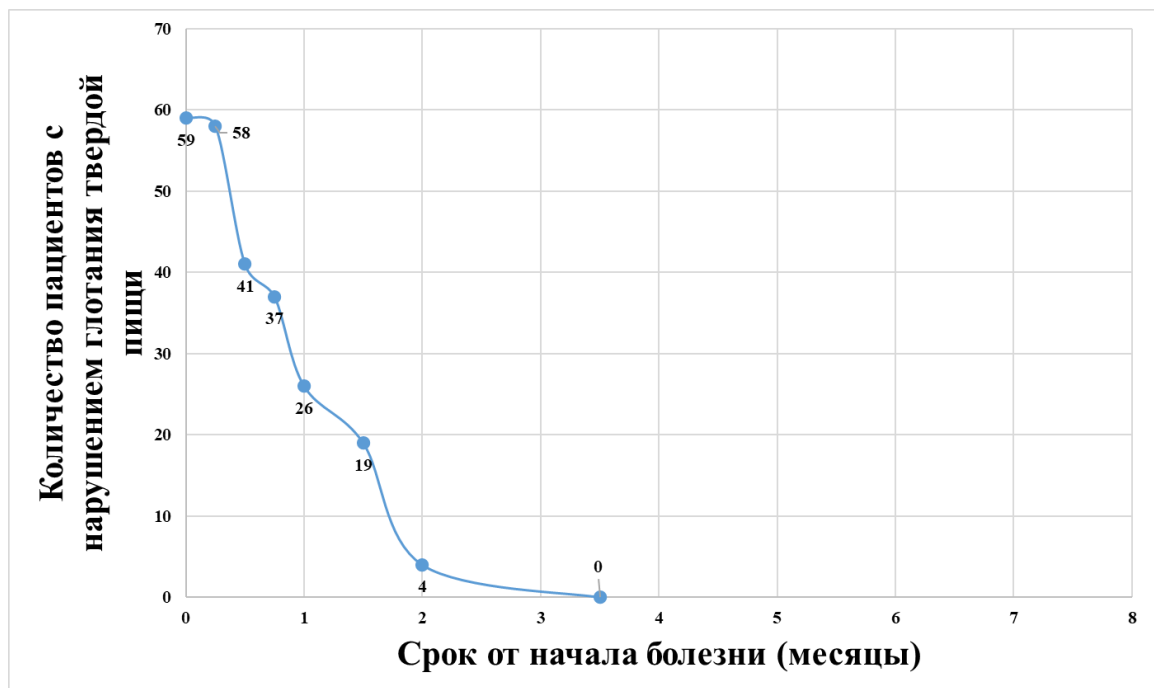


Рисунок 8 – Динамика восстановления акта глотания у больных с тяжелым течением ботулизма

Не очень поддается четкому анализу такой патогномичный симптом ботулизма, как сухость во рту, что является столь же обязательной жалобой на госпитальном этапе, как и нарушение зрения. Некоторая часть опрошенных ответ этот вопрос или проигнорировала, или о сухости во рту (была она или нет, а если была, то когда перестала беспокоить) ответили фразой «не помню». Таких негативных ответов при первом анкетировании через 7 месяцев после выписки оказалось 35 из 97. Анализируя динамику обратного развития этого симптома у 33-х больных тяжелыми формами ботулизма, которые это проявление ботулизма у себя все-таки отметили, то к 7-ому месяцу наблюдения на сухость во рту ещё жаловались 9 пациентов (27,3%), что в наглядной форме представлено на рисунке 9. Возможно, такая ситуация обусловлена тем, что сухость во рту не является столь «беспокоящим» пациентов симптомом, как нарушение зрения, и больные в своих ответах просто не придают значения этому проявлению ботулизма.

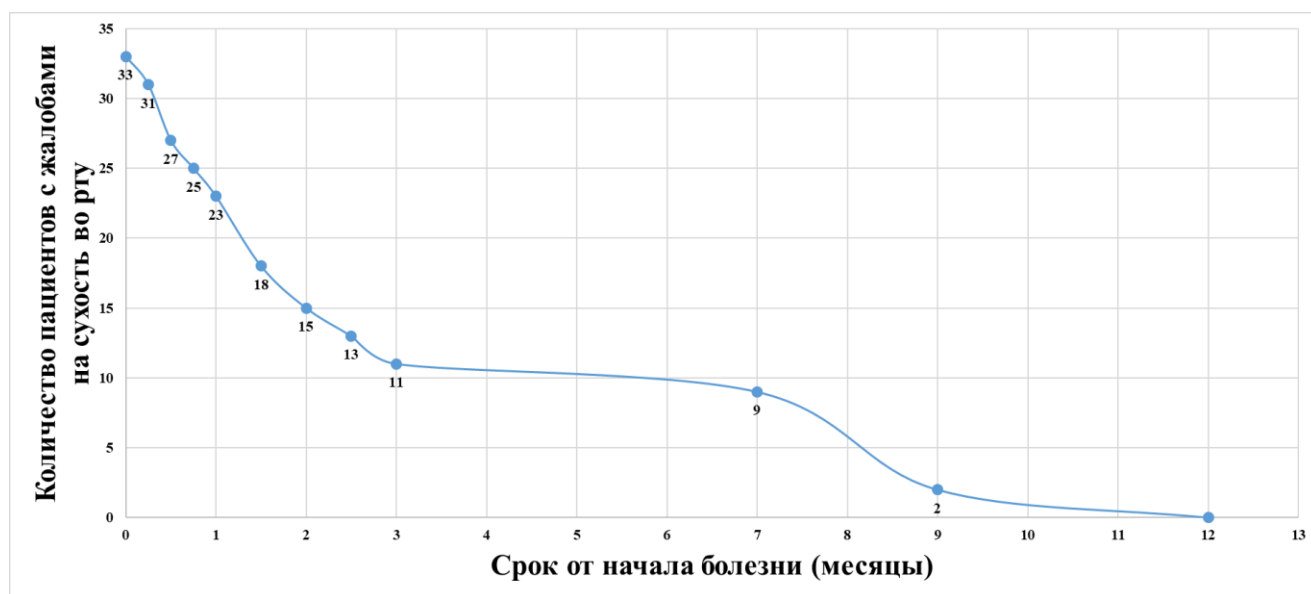


Рисунок 9 – Динамика исчезновения сухости во рту у больных с тяжелым течением ботулизма

Динамика обратного развития симптоматики у больных со средне-тяжелым течением ботулизма к 7-му месяцу наблюдения в целом повторяла таковую у пациентов с тяжелыми его формами, но в несколько более сжатые сроки. Так,

нарушение зрения на этот период беспокоили только 11 из 38 пациентов (28,9%) со средне-тяжелым течением болезни против 22 из 59 больных тяжелыми формами ботулизма (37,3%), однако эти различия при статистической обработке не подтверждаются ($\chi^2 = 0,72$, $p > 0,05$).

Вероятнее всего, эти различия все-таки существуют, но для достоверности этого вывода необходим существенно больший массив наблюдений.

С целью дальнейшего выяснения возможной длительности клинических проявлений ботулинической интоксикации, мы в середине марта 2025 г., через 9 месяцев от начала заболевания, отправили повторные сообщения (вторая анкета) через интернет мессенджер тем 36 больным (25 пациентов с исходно тяжелой формой ботулизма, 11 – со среднетяжелой) из 97, которые в январе месяце 2025 г., после 7-и месяцев от начала «острой фазы» болезни, жаловались на те или иные остаточные явления ботулизма, с просьбой оценить свое состояние и самочувствие на данный период времени. На запрос ответили 25 больных, среди которых 18 больных исходно тяжелыми формами ботулизма и 7 – среднетяжелыми. Всё еще предъявляли патогномоничные 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-х. Отсутствие ответа у 11 пациентов на наш запрос мы с некоторой долей упрощения посчитали свидетельством их (пациентов) окончательного выздоровления.

Таким образом, после 9 месяцев катamnестического наблюдения из 97 больных, участвующих в анализе динамики обратного развития симптоматики ботулизма, выздоровевшими себя считали лишь 80 (82,5%) пациентов (таблица 7). Таким образом, как и после 7 месяцев наблюдения, на 9 месяце катamnестического анализа кажущаяся большей доля полностью выздоровевших больных при исходно средне-тяжелом течении ботулизма по сравнению с пациентами, перенесшими тяжелую его форму (92,1% против 79,3% соответственно), при статистической обработке результатов не подтверждается ($\chi^2 = 2,90$, $p > 0,05$).

Таблица 7 – Обратное развитие клинических проявлений ботулизма (после 9 месяцев наблюдения)

Тяжесть течения	Полное выздоровление (кол-во пациентов и %)	Имеются остаточные явления (кол-во пациентов и %)	Всего (кол-во пациентов и %)
Тяжелое течение	45 (76,3%)	14 (23,7%)	59 (100%)
Средне-тяжелое течение	35 (92,1%)	3 (7,9%)	38 (100%)
ВСЕГО	80 (82,5%)	17(17,5%)	97(100%)
$\chi^2 = 2,90$		$p > 0,05$	

Зрение не полностью восстановилось у 14 больных с исходно тяжелыми формами ботулизма (рисунок 2), что составляет 23,8% от исходных 59 тяжелых больных, ответивших на первое анкетирование. Двое больных продолжали носить очки, причем у одной **пациентки** (Е.М.М., 31 года, тел. +7-983-...-94) изменения зрения носили уникальный характер: *«У меня зрение было минус 4, я носила линзы. Из-за отравления у меня появился плюс и до сих пор не уходит. Сейчас мне необходимо носить очки +»* (стиль изложения полностью сохранен). Еще одна **пациентка** (Л.Е.С., 24 года, тел. +7-926-...-32) остаточные нарушения зрения описала следующим образом: *«Вблизи дwoятся буквы и мелкие детали, и я вижу длинные лучи, исходящие от источника света»* (стиль изложения полностью сохранен). У 11 оставшихся пациентов нарушения были достаточно однотипными и сводились к жалобам на трудности при чтении мелкого шрифта, что усиливалось при плохом освещении.

Сохраняющуюся и на 9 месяце от начала заболевания слабость отметили 5 пациентов (из 18 больных тяжелыми формами болезни, ответивших на вопросы второй анкеты), причем у всех параллельно сохранялись и нарушения зрения (рисунки 6 и 7).

К 9 месяцу катamnестического наблюдения сухость во рту сохранялась у 2 пациентов с исходно тяжелыми формами ботулизма (рисунок 9).

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

Еще у 3 больных средне-тяжелыми формами ботулизма на фоне исчезновения характерных для ботулизма жалоб в период между 7 и 9 месяцами катамнестического наблюдения появились не вписывающиеся в общие представления о патогенезе и клинической картине ботулизма жалобы (стиль изложения полностью сохранен):

Пациент Б.А.В., 42 года, тел. +7-985-...97: *«Почему-то увеличились все внутренние органы (печень, селезенка и прочее). Тоже грешу на следствие ботулизма».*

Пациентка Ч.П.А., 26 лет, тел. +7-977-...-13: *«Остался синдром тазовой боли (так в тексте анкеты), невролог связывает это с ботулизмом».*

Пациент П.В.Ю., 28 лет, тел. +7-967-...-97: *«Появились бессонница и незначительные подергивания различных частей тела».*

Мы считаем, что данные жалобы прямого отношения к ботулизму все-таки не имеют и отражают какие-то другие проблемы со здоровьем у данных пациентов.

Третий, заключительный этап катамнестического наблюдения был проведен нами с 06 по 10 июня 2025 г., спустя год после возникновения анализируемого группового заболевания. Через интернет мессенджер мы в третий раз обратились к тем 17 пациентам, которые при опросе от 20.03.2025 г. ещё не считали себя полностью выздоровевшими. Все больные с исходно средне-тяжелым течением ботулизма на вопрос о полном выздоровлении отметили утвердительно. Это же относится и к тем трем пациентам, которые при втором анкетировании предъявляли нехарактерные для ботулизма жалобы. Что касается 14 пациентов с тяжелым течением основного процесса, отмечавших к 9 месяцу катамнестического наблюдения сохраняющиеся нарушения зрения, то к 12 месяцу катамнеза у 4 больных сохранялись затруднения при фокусировке взгляда на мелкие предметы (шрифт) вблизи, не приносящие больным сильных неудобств, а еще двое пациентов еще вынуждены были носить очки с «+» линзами (рисунок б).

Пациент К.Е.Д., 29 лет, тел. +7-903...81: *«Пока что я ещё восстанавливаюсь. До сих пор до конца не восстановились мышцы, отвечающие за движение и «сведение» глаз в одно место. По вечерам, когда сильно устаю, правый глаз начинает убегать и сложно удерживать бинокулярное зрение. Но в целом днём и после хорошего сна проблем уже нет – читаю, работаю, возжу машину».*

Других жалоб, кроме вышеописанных, пациенты к 12 месяцу катамнестического наблюдения не предъявляли – к окончанию катамнестического наблюдения ни мышечная слабость, ни сухость во рту пациентов более не беспокоили.

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

Некоторые жалобы, кроме нарушения зрения, вероятно, были каким-то образом связаны с периодом пребывания в отделении реанимации и достаточно длительной ИВЛ.

Так, у **пациентки** Л.Е.С., 24 года, тел. +7-926-...-32 по состоянию на 06.06.2025 г. жалобы на приобрели несколько иной характер: *«Зрение вблизи не восстановилось (нет фокусировки, двоение), беспокоят ночные кошмары, лечусь у психотерапевта (антидепрессант/транквилизатор)»* (стиль изложения полностью сохранен).

Пациентка П.Т.А., 24 лет, тел. +7-915-...20:

«К сожалению, что-то еще осталось, и есть всякие последствия, которые беспокоят после перенесенного. Зрение лучше, но тоже до конца еще не ушло, прям совсем вблизи если рассматривать что-то, то немного плывет/давит еще. Сейчас также пока не знаю, что у меня с суставами и может ли это тоже быть связано. Пока выясняют. Предполагают, что, возможно, какой-то аутоиммунный процесс начался. Также после болезни теперь сложно у меня поддается лечению гастрит,

очень слабые сосуды стали (появляется множество гематом, при заборе крови часто вены лопаются). Глотание и дыхание при стрессе ухудшаются опять. Говорила с неврологом, сказали, что, значит, еще не восстановилась нервная система. То есть я имею в виду, что я стала хуже переносить стрессы, у меня начинают быстро проявляться дисфагия, иногда даже небольшое нарушение мелкой моторики было. Сухость в носоглотке полегче стала. Слабость бывает, но тоже полегче уже с этим».

Списать все перечисленные жалобы на ипохондрию или иные психосоматические особенности респондентов не представляется возможным, хотя исключить полностью элемент неосознанной аггравации нельзя, так как ситуация с массовым заболеванием ботулизмом летом 2024 г. имела ко всему прочему и несомненный психотравмирующий эффект. Следует признать, что на сегодняшнем уровне представлений об механизмах патогенеза ботулинической интоксикации столь длительная персистенция ее наиболее специфических клинических проявлений (нарушение зрения, мышечная слабость) не находит своего объяснения даже с учетом «блокирования» ботулиническим токсином типа А убиквитин-протеасомной системы. Не ясна и целесообразность такой персистенции: в реальных жизненных условиях для достижения конечной цели – смерти макроорганизма (то есть создания среды обитания *C. botulinum*) – возбудителю достаточно нескольких суток. Впрочем, как уже отмечалось выше, нельзя исключить, что сохраняющиеся 6-9 месяцев и более остаточные явления (затруднения при чтении мелкого шрифта, миастенический синдром) могут быть обусловлены вторичными морфологическими изменениями мышц в результате длительной токсин-опосредованной частичной денервации. При этом, если у пациентов со среднетяжелым исходным течением ботулизма остаточные нарушения зрения к 9 месяцу наблюдения сохраняются лишь в 8% случаев (у 3 из 38 пострадавших), то при тяжелом течении эти показатели достигают более чем 25% (у 14 из 59 больных) и сохраняются на значимом уровне в 10,2% (у 6 пациентов) даже спустя год.

Таким образом, в настоящее время патогенез ботулизма не укладывается в единую стройную картину. В этой связи есть все основания говорить о пищевом ботулизме (во всяком случае типа А) как об уникальном заболевании токсического генеза с чрезвычайно длительным (более 9 и даже 12 месяцев) периодом обратного развития симптоматики. Ситуация настоятельно требует не только разработки кардинально новых подходов к лечению (в том числе и на молекулярном уровне), но и упорядочения соответствующих этапов диспансерного наблюдения (с участием инфекционистов, окулистов и неврологов) и реабилитационных мероприятий для пациентов, перенесших ботулизм.

Глава 5 ЭФФЕКТИВНОСТЬ СОЛЕВОГО ЭНТЕРАЛЬНОГО РАСТВОРА В КОМПЛЕКСНОЙ ТЕРАПИИ БОЛЬНЫХ БОТУЛИЗМОМ

Эффективность солевого энтерального раствора (СЭР) в комплексной терапии была изучена нами у 71 больного ботулизмом, находившихся на лечении в отделении № 10 ИКБ № 1 ДЗМ. Среди них мужчин – 35, женщин – 36. Средний возраст составил $31,7 \pm 6,3$ лет с колебаниями от 21 до 50 лет. В тяжелой форме заболевание протекало у 44 больных, в средне-тяжелой форме – у 27. Инкубационный период у больных тяжелыми формами ботулизма составил $24,2 \pm 12,3$ с колебаниями от 4 до 50 часов, средне-тяжелыми – $28,3 \pm 18,0$ часов с колебаниями от 5 до 96 часов.

Из 44 больных с тяжелой формой болезни 23 пациента в начальный период госпитализации находились в ОРИТ: 5 пациентов поступили в указанное отделение непосредственно из приемного покоя, а 18 были направлены в ОРИТ ввиду нарастания тяжести состояния из общего инфекционного отделения. 13 из 44 пациентов с тяжелым течением болезни потребовалась ИВЛ.

Группу сравнения составили 63 пациента, проходивших лечение в отделении № 12 ИКБ № 1 ДЗМ, которые получали только базисную терапию. Среди них мужчин – 24, женщин – 39. Средний возраст составил $30,8 \pm 8,1$ лет с колебаниями от 18 до 52 лет. В тяжелой форме заболевание протекало у 37 больных, в средне-тяжелой форме – у 26. Инкубационный период у больных тяжелыми формами ботулизма составил $24,0 \pm 15,6$ часов с колебаниями от 6 до 72 часов, средне-тяжелыми – $35,9 \pm 26,4$ часов с колебаниями от 5 до 96 часов. Из 37 пациентов с тяжелой формой болезни 24 пациента начальный этап госпитального периода провели в ОРИТ: 15 пациентов поступили в указанное отделение непосредственно из приемного покоя, а 9 были направлены в ОРИТ ввиду нарастания тяжести состояния из общего инфекционного отделения. 13 пациентам данной подгруппы потребовалась ИВЛ.

Таким образом, сравниваемые группы пациентов по полу, возрасту, тяжести основного процесса статистически достоверно одинаковы (достоверные отличия по всем параметрам отсутствуют, $p > 0,05$) (таблица 8).

Базисная терапия в обеих анализируемых группах была идентичной.

Таблица 8 – 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%)	
Средне-тяжелое	27 (38,0%)	26 (41,3%)	
Длительность инкубационного периода (часы) при:			$p > 0,05$
Тяжелом течении	$24,2 \pm 12,3$	$24,0 \pm 15,6$	
Средне-тяжелом течении	$28,3 \pm 18,0$	$35,9 \pm 26,4$	

Сложность оценки эффективности и успешности того или иного терапевтического мероприятия при пищевом ботулизме, особенно при тяжелом его течении, заключается в широком разбросе получаемых результатов, которые напрямую связаны с дозой токсина, вызвавшего заболевание. В случае «банального» инфекционного процесса динамика развития его клинических проявлений достаточно четкая, последовательная и мало зависящая от заражающей дозы (за исключением возможности некоторого сокращения инкубационного периода при массивном заражении), ибо подчинена законам взаимодействия возбудителя с организмом хозяина (заражение, обязательное размножение возбудителей в определенных тканях *in vivo* и последующая элиминация патогенов). Соответственно, достаточно четко представляется и порядок обратного развития симптоматики.

В то же время при ботулизме ситуация кардинально иная. Так, клинические проявления тяжелых его форм (максимальная выраженность паралитического синдрома, острая дыхательная недостаточность и необходимость в ИВЛ) будут абсолютно идентичны при поступлении в организм пострадавшего как одной минимальной смертельной дозы (DLM) БнТ, так и 1000 DLM. Однако обратное развитие процесса будет четко «привязано» именно к дозе токсина. Поэтому одним больным (при относительно «небольшой» дозе БнТ) будет необходимо и достаточно 5–7 дней ИВЛ, а у других она может продолжаться 2–3 месяца и более (при больших дозах БнТ), причем какому-либо прогнозированию ожидаемая длительность ИВЛ не поддается. Ввиду того что радикальные способы устранения вызванного ботулиническим токсином блока нейромышечной передачи в настоящий момент отсутствуют, а доза поступившего в организм пациента установлена быть не может, результаты патогенетической терапии могут существенно различаться в рамках такого собирательного и не имеющего четких клинических критериев понятия, как «тяжелое течение» ботулизма.

Опыта применения СЭРа при ботулизме в доступных нам литературных источниках выявлено не было. В этой связи априори, с учетом анализа методов использования СЭР при других патологических состояниях, сопровождающихся парезами кишечника, и полученных при этом положительных результатов, решено было применять СЭР в объеме 2 литров в сутки per os (при сохраненной способности к глотанию жидкости) или вводить через назогастральный зонд непосредственно в желудок (при нарушениях глотания жидкости и при условии отсутствия застоя в желудке). Исходя из того же принципа, скорость введения СЭР была определена как 2 литра в течение 2–4 часов.

Использование СЭРа начиналось после утреннего обхода лечащим врачом при поступлении пациентов в отделение № 10 ИКБ № 1 ДЗМ из приемного отделения или из ОРИТ ИКБ № 1 ДЗМ. Как правило, самостоятельный стул регистрировался в течение 3–6 часов от окончания введения препарата. Далее препарат назначался ежедневно, фактически до момента выписки из стационара. В случае ухудшения общего состояния пациента в общем инфекционном отделении и переводе его в

ОРИТ с последующим началом ИВЛ, введение СЭРа на весь период ИВЛ прекращалось по техническим причинам и возобновлялось при переходе на спонтанную вентиляцию и возвращении пациента в общее инфекционное отделение.

Объективными критериями эффективности применения СЭРа 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 СЭРа отмечали более или менее выраженное улучшение общего самочувствия – улучшалось настроение, уменьшалась тревога, улучшались сон и аппетит.

Однако, как и в случае с противоботулинической сывороткой, применение СЭРа на фоне нарастания выраженности неврологических проявлений ботулизма не могло оказать и не оказывало «обрывающего» действия на негативную динамику развития процесса, если таковая имела место быть на момент госпитализации (на начало введения СЭРа). Так, 9 больных тяжелыми формами ботулизма ввиду ухудшения их состояния в течение первых суток базисной терапии (включая ПБС) с использованием СЭРа были переведены из общего отделения в ОРИТ, где четверем из них в дальнейшем потребовалась ИВЛ. Введение СЭРа было им было продолжено по описанной выше схеме уже после возвращения в инфекционное отделение.

Объективным критерием эффективности СЭРа считалось появление самостоятельного стула. Как и следовало ожидать, сроки от момента окончания приема СЭРа 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 средне-тяжелом 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 средне-тяжелом 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. Так, при средне-тяжелом течении болезни в трети случаев (у 9 из 27 пациентов) стул появлялся достоверно раньше ($\chi^2 = 5,054$, $p < 0,05$) 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, 90,9 %) очищение кишечника произошло в более поздний период – спустя 3 часа и вплоть до 15 часов после окончания приема препарата ($\chi^2 = 5,054$, $p < 0,05$), что наглядно представлено на рисунках 10 и 11 и на таблице 9. Подобное положение вещей вполне объяснимо и вытекает из более глубокого уровня поражения перистальтики при тяжелом течении болезни, что требует и большего времени для восстановления пропульсивной способности кишечника.

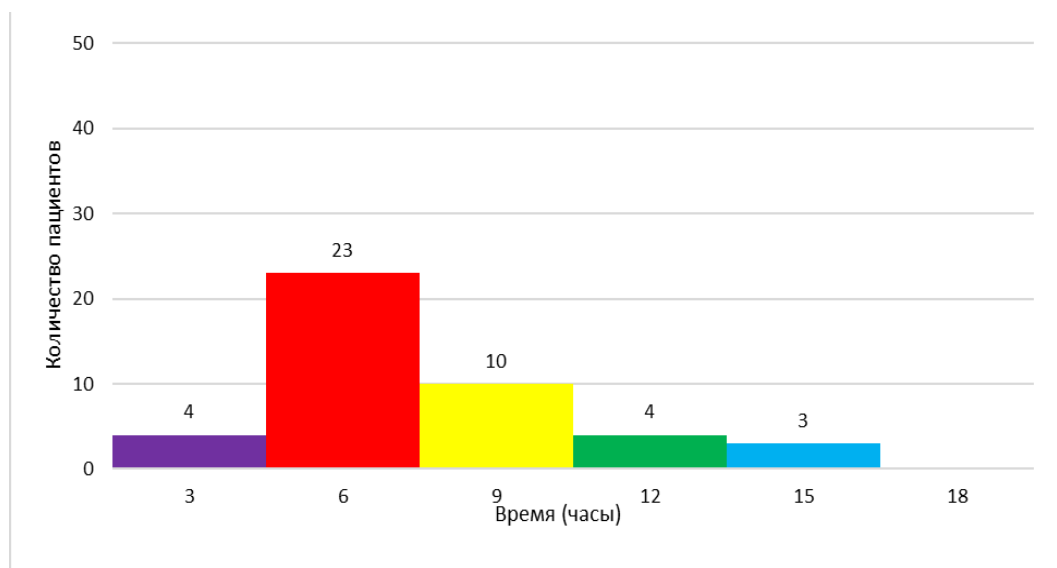


Рисунок 10 – Сроки появления самостоятельного стула у больных тяжелыми формами ботулизма, получавших СЭР

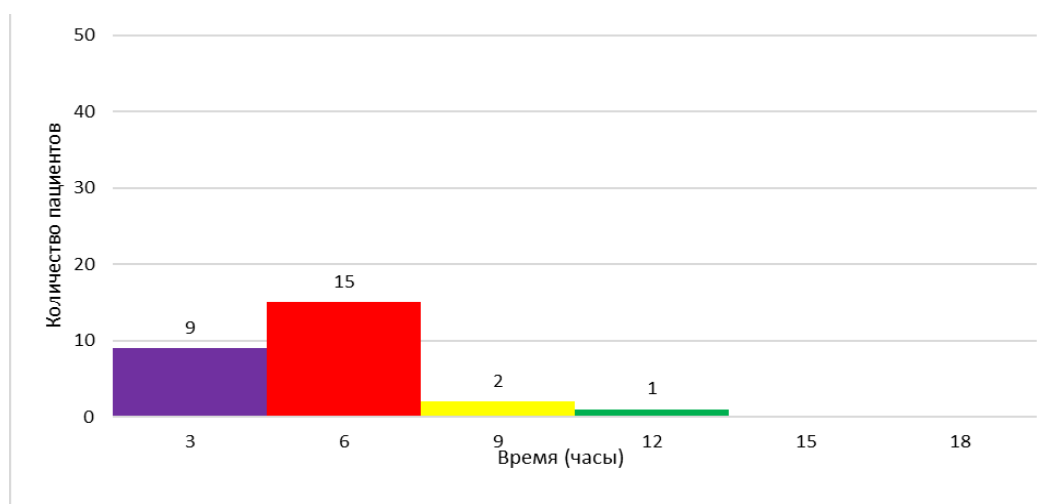


Рисунок 11 – Сроки появления самостоятельного стула у больных средне-тяжелыми формами ботулизма, получавших СЭР

Таблица 9 – Время появления (t) самостоятельного стула у больных ботулизмом при приеме СЭР

Тяжесть течения (кол-во наблюдений, абс. и %)	Время (t) появления самостоятельного стула от окончания первого приема СЭР, часы					Всего
	t < 3 часов	3 ≤ t < 6 часов	6 ≤ t < 9 часов	9 ≤ t < 12 часов	12 ≤ t < 15 часов	
Тяжелое течение	4 (9,1%)	23 (52,3%)	10 (22,7%)	4 (9,1%)	3 (6,8%)	44 (100%)
Средне-тяжелое течение	9 (33,3%)	15 (55,6%)	2 (7,4%)	1 (3,7%)	0 (0%)	27 (100%)
	$\chi^2 = 5,054$ p < 0,05	$\chi^2 = 5,054$ p < 0,05				

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

На госпитальном этапе оценить эффективность воздействия СЭРа на динамику обратного развития специфической неврологической симптоматики ботулизма не представлялось возможным ввиду краткости пребывания пациентов в стационаре. При этом четким положительным результатом использования СЭРа явилась возможность полного отказа от ежедневных очистительных клизм, которые являются во многом физиологичными, вызывают отрицательные эмоции у пациентов и добавляют нагрузку среднему медицинскому персоналу.

В этой связи основным способом оценки эффективности СЭР в комплексной терапии больных ботулизмом в плане воздействия на динамику обратного развития неврологической симптоматики стали катamnестические наблюдения.

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

Анализ эффективности применения СЭР в комплексной терапии больных ботулизмом показывает, что назначение солевого энтерального раствора по описанной выше методике привело к выраженному ускорению обратного развития всей симптоматики ботулизма, достоверному для больных тяжелыми формами ботулизма, что представлено в таблице 10.

Таблица 10 – 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 %)
Тяжелое течение	37 (100,0%)	22 (100,0%)
Из них:		
Полностью выздоровели	25 (67,6%)	9 (40,9%)
Имеются остаточные явления	12 (32,4%)	13 (59,1%)
$\chi^2 = 4.015$ $p < 0,05$		
Средне-тяжелое течение	19 (100,0%)	19 (100,0%)
Из них:		
Полностью выздоровели	13 (68,4%)	14 (73,6%)
имеются остаточные явления	6 (31,6%)	5 (26,4%)
$\chi^2 = 0.091$ $p > 0,05$		

Так, к 7-му месяцу катamnестического наблюдения полностью выздоровевшими считали себя 25 из 37 пациентов с тяжелым течением ботулизма, получавших СЭР (67,6%), против 9 из 22-х больных, его (СЭР) не получавших (40,9%) ($\chi^2 = 4,015$, $p < 0,05$). Для пациентов со средне-тяжелым течением процесса эти показатели составили 13 из 19 (68,4%) и 14 из 19 (73,7%) пациентов соответственно ($\chi^2 = 0,091$, $p > 0,05$).

Естественно, что наибольший интерес представляет в этом плане анализ скорости восстановления утраченных под воздействием БНТ функций у больных именно тяжелыми формами ботулизма.

Наиболее «чувствительным» показателем в этом плане является динамика исчезновения жалоб на нарушение зрения, тем более что это проявление ботулизма существенно ухудшает качество жизни и игнорировать его просто невозможно. Так, зрение полностью восстановилось к 7-му месяцу наблюдения у 25 из 37 больных (67,6%) (нарушение зрения в виде «тумана» и диплопии сохранялись лишь у 12 из 37 пациентов), получавших СЭР, против 12 из 22 (54,6%), его не получавших (сохранялись у 10 из 22 пациентов) (рисунок 12).

Для наглядного отображения воздействия СЭР на динамику обратного развития нарушений зрения, мы представили этот процесс в виде графика (рисунок 13), где на оси ординат обозначена доля выздоровевших пациентов (жалобы на нарушение зрения отсутствуют) в группах, получавших и не получавших СЭР на госпитальном этапе (в процентах от общего числа больных в группе), а на оси абсцисс – длительность заболевания в месяцах. Анализ полученных результатов показывает, что темпы восстановления зрения в группе пациентов, получавших СЭР, опережали динамику обратного развития «глазной симптоматики» у группы сравнения на этапах со 2-го по 7-ой месяцы наблюдения. Есть основания полагать, что данная ситуация во многом была опосредована процессом спрутинга, раннее начало которого и большая выраженность были стимулированы применением СЭР на госпитальном этапе.

Слабость к 7-му месяцу наблюдения перестала беспокоить 34 из 37 больных тяжелыми формами ботулизма, получавших СЭР (92%), против 16 из 22 (73%), его не получавших.

Из 33 пациентов с исходно тяжелой формой болезни, ответивших на вопрос первой анкеты о сухости во рту, то она (сухость) перестала беспокоить к 7-му месяцу наблюдения 14 из 18 (77,8%) больных, получавших СЭР, против 10 из 15 (66,7%), его не получавших.

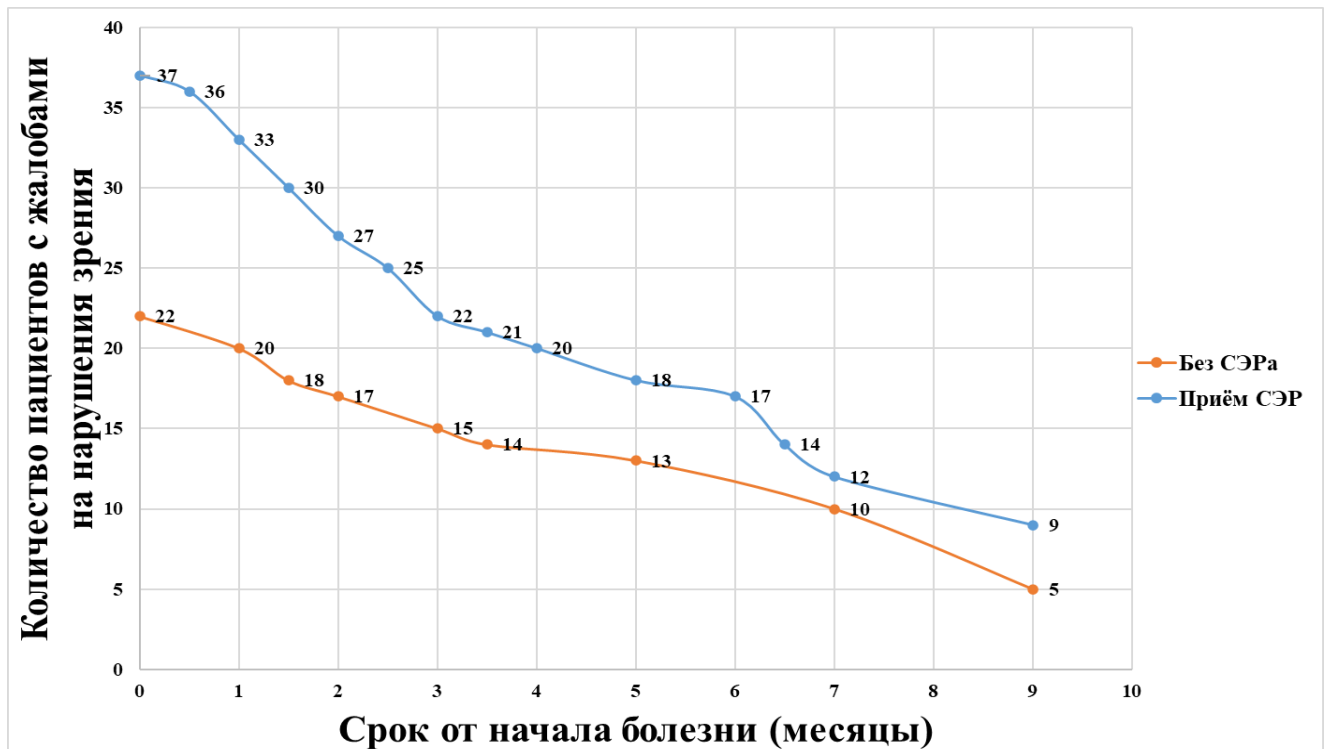


Рисунок 12 – Динамика обратного развития нарушений зрения у больных с тяжелым течением ботулизма в зависимости от характера комплексной терапии — с применением СЭР и без него

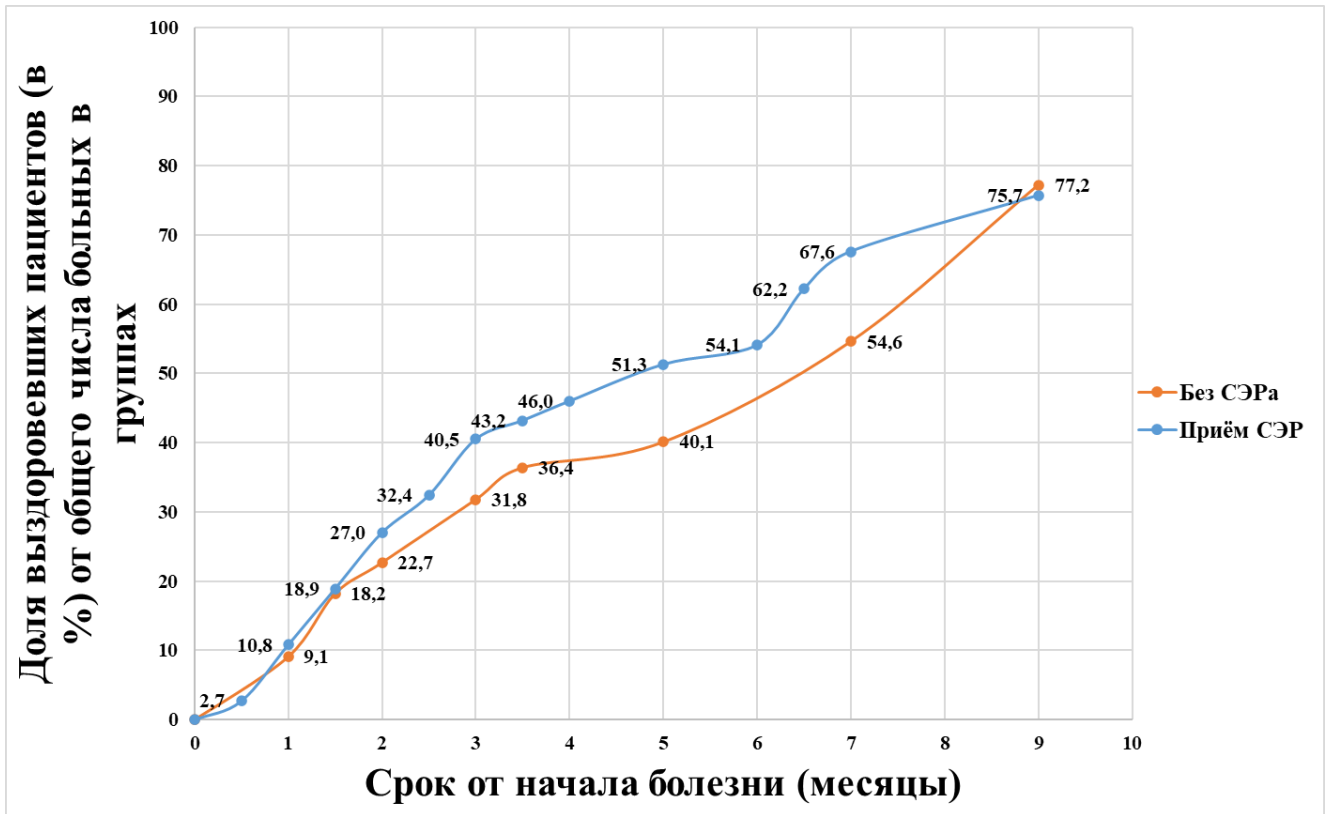


Рисунок 13 – Динамика восстановления зрения (количество выздоровевших пациентов в % от общего числа пострадавших) по месяцам наблюдения в зависимости от характера комплексной терапии – с применением СЭР и без него

Что касается динамики обратного развития симптоматики у пациентов, течение заболевания у которых было расценено как среднетяжелое, то она в целом повторяла таковую у больных тяжелыми формами ботулизма, но в более сжатые сроки. Малое количество наблюдений (всего 38 пациентов, ответивших на вопросы анкеты) и относительная быстрота выздоровления пациентов обеих групп не позволили дать оценку эффективности воздействия СЭР на динамику обратного развития симптомов ботулизма у пациентов со средне-тяжелым течением болезни.

Анализ влияния приема СЭР на сохраняющиеся и после 7 месяцев от начала заболевания нарушения зрения, то к девятому месяцу наблюдения разница в динамике обратного процесса у больных, получавших СЭР (основная группа) и не получавших СЭР на госпитальном этапе (контрольная группа), практически нивелировалась: указанные жалобы сохранялись у 9 больных из 37 основной

группы (24%) и у 5 из 22 пациентов (23%) контрольной группы с исходно тяжелыми формами ботулизма. Можно считать, 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 [212, 213]. На сегодняшний день нам не известны терапевтические средства и методы лечения, направленные на купирование этих изменений.

Таким образом, к 6–7 месяцам от момента начала заболевания у существенной части от всего пула (97 человек) катamnестически 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 СЭРа в комплексной терапии больных ботулизмом позволяет существенно ускорить процесс выздоровления и достоверно ($\chi^2 = 4,015$, $p < 0,05$) увеличить к этому периоду долю полностью поправившихся пациентов с исходно тяжелыми формами ботулизма типа А.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В настоящее время ботулизм считается хорошо изученным и описывается как острое заболевание, не сопровождающееся длительной утратой трудоспособности, что не совсем соответствует действительности. Как показывает действительность, редкость данной патологии обуславливает и отсутствие опыта ведения подобного рода пациентов у основной массы практикующих врачей, что приводит к большому количеству диагностических ошибок при первичном обращении больных ботулизмом за медицинской помощью. С другой стороны, для ботулизма типа А описана возможность длительного, до полугода и более, персистирования неврологической симптоматики как в клинике, так и в эксперименте, что объясняется «ускользанием» легкой цепи БнТ от разрушающего воздействия убиквитин-протеосомной системы. В то же время можно констатировать, что на сегодняшний день все попытки изыскания препаратов, могущих разрушить блок нейромышечной передачи, вызванной БнТ, потерпели если не фиаско, то не оправдали возложенных на них надежд. Кроме того, все предшествующие мета-анализы не выявили доказательств эффективности какого-либо медикаментозного средства борьбы с ботулинической интоксикацией, кроме ботулинического антитоксина. В этой связи являются актуальными как изучение клинических особенностей течения ботулизма от момента появления первых его симптомов до полного выздоровления, так и усилия по оптимизации результатов комплексной терапии больных с данной патологией.

В ходе исследования нами детально проанализировано течение и исходы пищевого ботулизма типа А у 134 пациентов. Заболевание было вызвано употреблением в пищу коммерческого «Салата Любио» с консервированной фасолью, в которой 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,

Как и следовало ожидать, длительность инкубации сокращалась по мере нарастания тяжести течения основного заболевания 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.

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, без «инициальных» диспепсических расстройств, 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 ИКБ с диагнозом «Ботулизм» поступили 58 пациента (55 больных по СМП и трое – самостоятельно обратились в приемное отделение). 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%) имели место быть самые разнообразные диагностические ошибки, среди которых на первом месте по частоте регистрации находится ошибочный диагноз «Острое нарушение мозгового кровообращения» (I 68 по МКБ-10)

Сроки госпитализации пациентов по профилю основного заболевания (в ИКБ №1 ДЗМ) составили в среднем $74,5 \pm 11,4$ часов от начала болезни. Для больных тяжелыми формами ботулизма этот показатель составил $70,1 \pm 10,8$ часов. Такая продолжительность периода от начала болезни до госпитализации по профилю основного заболевания и, соответственно, до начала специфической терапии, во многом была связана с ошибками при постановке правильного диагноза.

Больных тяжелыми формами ботулизма в нашем исследовании 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.

Как правило, больные поступали в стационар с уже полностью развернутой клинической картиной ботулизма. 21 пациент с тяжелой формой ботулизма был непосредственно из ПО направлен в ОРИТ ИКБ №1 ДЗМ, где 14 из них сразу потребовался перевод на ИВЛ. У 27 пациентов, первоначально направленных в общие инфекционные отделения, тяжесть процесса продолжала неуклонно нарастать, несмотря на весь проводимый комплекс лечебных мероприятий, включая введение ПБС. Подобное положение вещей послужило причиной

перевода их в ОРИТ, где 15 из них состояние удалось стабилизировать, тогда как 12 пациентам через $19,3 \pm 9,8$ часов (с колебаниями от 1 до 55 часов) от момента госпитализации потребовалась ИВЛ. Таким образом, следует признать, что на сегодняшний день терапевтических методов и методик, способных остановить нарастание симптоматики ботулизма в течение первых 1–2 суток от момента госпитализации, включая применения ПБС, не существует.

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 ($P > 0,05$).

В целом можно отметить, что практически однородная группа пациентов по поло-возрастному составу и одинаковый эпидемиологический анамнез с единым типом БНТ (тип А) обусловили в целом и достаточно однородную клиническую картину, характерную для тяжелых форм ботулизма вообще и типа А в частности. При этом отклонения от «рутинных» проявлений ботулизма (типа умеренных анизокории, страбизма или отсутствия мидриаза) хоть и имели место быть, но регистрировались в единичных случаях.

При отсутствии сопутствующих заболеваний и осложнений каких-либо статистически достоверных изменений в клинических анализах крови, мочи, в биохимических пробах зафиксировано не было.

26 из 81 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).

Средне-тяжелое 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. Что касается клинических проявлений, то в целом они

были аналогичными таковым при тяжелом течении основного процесса с той лишь разницей, что выраженность симптоматики была существенно меньшей. Так, у больных средне-тяжелыми формами ботулизма не было ни выраженных затруднений при глотании жидкости (воды), ни, естественно, чувства нехватки воздуха.

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.

Подходя к завершению раздела, посвященного клинической диагностике и современной клинической картине ботулизма, 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 катамнестическое исследование выписанных 134 пациентов путем анкетирования через интернет мессенджер. 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 г.

Более или менее полные и адекватные ответы были получены от 97 пациентов, среди которых с исходно тяжелым течением ботулизма было 59 человек, больных со среднетяжелым течением процесса – 38.

Спустя 7 месяцев от начала болезни считали себя полностью выздоровевшими 61 (62,9%) из 97 ответивших на вопросы анкеты пациентов (34 из 59 больных тяжелыми формами ботулизма и 27 из 38 пациентов со среднетяжелым течением болезни), тогда как остальные 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 больных тяжелыми формами ботулизма и у 11 больных со среднетяжелым течением болезни. Беспристрастный 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 ($\chi^2 = 1,79$, $p > 0,05$) – в обеих когортах выздоровление пациентов идет крайне медленно.

Наиболее информативным в плане изучения динамики обратного развития ботулизма представляется процесс восстановления зрения (чтение мелкого текста вблизи) у больных тяжелыми формами ботулизма. 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).

Динамика угасания такого симптомокомплекса, как мышечная слабость, была близка к динамике восстановления зрения. Так, к 7 месяцу от начала заболевания она сохранялась у 9 (15,3%) из 59 больных тяжелыми формами ботулизма. Впрочем, понятия «слабость» и «мышечная слабость» являются более субъективными, нежели чем четко фиксируемые и доставляющие больше неудобств затруднения при чтении мелкого шрифта.

Что касается нарушения глотания, то полностью это проявление ботулизма перестало беспокоить всех без исключения пациентов с тяжелым течением ботулизма к 3,5 месяцам от момента начала заболевания.

Динамика обратного развития симптоматики у больных со средне-тяжелым 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 катamnестического наблюдения только 11 из 38 пациентов (28,9%) со

средне-тяжелым течением ботулизма против 22 из 59 пациентов (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.

С целью дальнейшего выяснения возможной длительности клинических проявлений ботулинической интоксикации 20 марта 2025 г., 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 г., 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, среднетяжелое – у 3. Отсутствие ответа 11 пациентов на наш запрос мы с некоторой долей упрощения посчитали свидетельством их (пациентов) окончательного выздоровления.

Зрение не полностью восстановилось у 14 пациентов 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 г. (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 г. ещё не считали себя полностью выздоровевшими. Все больные с исходно средне-тяжелым течением ботулизма на вопрос о полном выздоровлении отметили утвердительно. Что касается 14

пациентов с тяжелым течением основного процесса, отмечавших к 9 месяцу катамнестического наблюдения сохраняющиеся нарушения зрения, то к 12 месяцу катамнеза у 4 больных ещё сохранялись затруднения при фокусировке взгляда на мелкие предметы (шрифт) вблизи, не приносящие больным сильных неудобств, а еще двое и 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 месяцу катамнестического наблюдения сохраняются у 30 из 59 больных тяжелыми формами ботулизма (50,9%), к 7 месяцу – у 22 из 59 пациентов (37,3%), к 9 – у 14 из 59 пациентов (23,7%) и к 12 – у 6 (10,2%) соответственно.

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 СЭРом 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 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%) пациентов, в средне-тяжелой форме – у 27 (38,0%).

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 средне-тяжелой форме – у 26 (41,3%).

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

Объективными критериями эффективности применения СЭРа 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 СЭРа отмечали более или менее выраженное улучшение общего самочувствия – улучшалось настроение, уменьшалась тревога, улучшались сон и аппетит.

Объективным критерием эффективности СЭРа считалось появление самостоятельного стула. Как и следовало ожидать, сроки от момента окончания приема СЭРа 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 средне-тяжелом 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 средне-тяжелом течении основного процесса — самостоятельный стул фиксировался в период от 3 до 6 часов после окончания первого приема СЭРа. Однако на этом сходство эффектов воздействия СЭРа на динамику появления самостоятельного стула у больных разными по тяжести формами ботулизма заканчивается. Так, при средне-тяжелом течении болезни в трети случаев (у 9 из 27 пациентов) стул появлялся достоверно раньше ($\chi^2 = 5,054$, $p < 0,05$) 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, 90,9 %) очищение кишечника произошло в более поздний период – спустя 3 часа и вплоть до 15 часов после окончания приема препарата ($\chi^2 = 5,054$, $p < 0,05$).

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

На госпитальном этапе оценить эффективность воздействия СЭРа на динамику обратного развития специфической неврологической симптоматики ботулизма не представлялось возможным ввиду краткости пребывания пациентов в стационаре. При этом четким положительным результатом использования СЭРа 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.

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

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

При этом к 7-му месяцу катamnестического 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%) ($\chi^2 = 4,015$, $p < 0,05$). Для пациентов со средне-тяжелым течением процесса эти показатели составили 13 из 19 (68,4%) и 14 из 19 (73,7%) пациентов соответственно ($p > 0,05$).

Таким образом, можно констатировать, что к 6–7 месяцам от момента начала заболевания у существенной части от всего пула (97 человек) катamnестически

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 СЭРа 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 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 XX 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 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 %).

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).

6. 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 ДАЛЬНЕЙШЕЙ РАЗРАБОТКИ ТЕМЫ

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 СОКРАЩЕНИЙ

БнТ – ботулинический нейротоксин

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

ПБС – противоботулиническая сыворотка

ИВЛ – искусственная вентиляция легких

ОДН – острая дыхательная недостаточность

ЖКТ – желудочно-кишечный тракт

ЭК – энтеральная коррекция

ТРЕН – (N,N,N',N'-тетраakis(2-пиридилметил)этилендиамин) - липидорастворимый хелатор тяжёлых металлов

СЭР – солевой энтеральный раствор

НВАТ – 7-валентный противоботулинический антитоксин (США)

ГПИГ – гомологичный противоботулинический иммуноглобулин

КРС – крупный рогатый скот

4-AP – 4-аминопиридин

3,4-DAP – 3,4 диаминопиридин

TSN – тусенданин

UPS – убиквитин-протеасомная система

ОРИТ – отделение реанимации и интенсивной терапии

ПО – приемное отделение

СМП – скорая медицинская помощь

АД – артериальное давление

ЧСС – частота сердечных сокращений

ЧДД – частота дыхательных движений

SpO₂ – степени насыщения гемоглобина кислородом

КТ – компьютерная томография

МРТ – магнитно-резонансная томография

АлАТ – аланинаминотрансфераза

АсАТ – аспартатаминотрансфераза

ЩФ – щелочная фосфатаза

ЛДГ – лактатдегидрогеназа

СРБ – С-реактивный белок

МНО – международное нормализованное отношение

Д-димер – маркер тромбообразования

ВРВНК – варикозное расширение вен нижних конечностей

ХОБЛ – хроническая обструктивная болезнь лёгких

КИНЭ – кишечная инфекция неустановленной этиологии

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Kerner, J. Neue Beobachtungen uber die in Wurttemberg so haufig vorfallenden todlichen Vergiftungen durch den Genuss geraucherter Wurste / J. Kerner. — Tubingen : Osiander, 1820. — 150 S.
2. Никифоров, В. В. Ботулизм / В. В. Никифоров. — Санкт-Петербург : Эко-Вектор, 2024. — 528 с. — URL: <https://doi.org/10.17816/b.bot2023>.
3. Tsai, Y. C. Targeting botulinum neurotoxin persistence by the ubiquitin-proteasome system / Y. C. Tsai, R. Maditz, C. L. Kuo [et al.] // Proceedings of the National Academy of Sciences USA. — 2010. — Vol. 107, No. 38. — P. 16554–16559. — DOI: 10.1073/pnas.1008302107.
4. Tsai, Y. C. Deubiquitinating enzyme VCIP135 dictates the duration of botulinum neurotoxin type A intoxication / Y. C. Tsai, A. Kotiya, E. Kiris [et al.] // Proceedings of the National Academy of Sciences USA. — 2017. — Vol. 114, No. 26. — P. E5158–E5166. — DOI: 10.1073/pnas.1621076114.
5. Rawson, A. M. Pathogenicity and virulence of Clostridium botulinum / A. M. Rawson, A. W. Dempster, C. M. Humphreys [et al.] // Virulence. — 2023. — Vol. 14, No. 1. — P. 2205251. — DOI: 10.1080/21505594.2023.2205251.
6. Sen, E. Screening of a Focused Ubiquitin-Proteasome Pathway Inhibitor Library Identifies Small Molecules as Novel Modulators of Botulinum Neurotoxin Type A Toxicity / E. Sen, K. P. Kota, R. G. Panchal [et al.] // Frontiers in Pharmacology. — 2021. — Vol. 12. — P. 2659.
7. Попова, Л. М. Патогенез и лечение расстройств дыхания при ботулизме / Л. М. Попова // Клиническая медицина. — 1964. — № 2. — С. 83–87.
8. Гальперин, Ю. М. Энтеральные инфузии мономерно-электролитных растворов при массивных кровопотерях / Ю. М. Гальперин, К. С. Ковальская, Г. Б. Катковский // Хирургия. — 1988. — № 4. — С. 75–80.
9. Диагностика и лечение ботулизма : временные методические рекомендации / В. В. Никифоров, В. П. Чуланов, А. В. Кожевникова [и др.] ; Министерство здравоохранения Российской Федерации. — Москва, 2024. — 16 с.

— URL: http://epid.gcgie.ru/documents/2_5370607684523413139.pdf (дата обращения: 14.02.2026).

10. Rawson, A. M. Pathogenicity and virulence of *Clostridium botulinum* / A. M. Rawson, A. W. Dempster, C. M. Humphreys [et al.] // *Virulence*. — 2023. — Vol. 14, No. 1. — P. 2205251. — DOI: 10.1080/21505594.2023.2205251.

11. Никифоров, В. В. Гиподиагностика ботулизма как причина трагедии: случай из практики / В. В. Никифоров, А. В. Кожевникова, И. Н. Тюрин [и др.] // *Эпидемиология и инфекционные болезни*. — 2024. — Т. 29, № 3. — С. 204–214. — DOI: 10.17816/EID632547.

12. Chatham-Stephens, K. Clinical features of foodborne and wound botulism: a systematic review of the literature, 1932–2015 / K. Chatham-Stephens, S. Fleck-Derderian, S. D. Johnson [et al.] // *Clinical Infectious Diseases*. — 2017. — Vol. 66, Suppl. 1. — P. S11–S16. — DOI: 10.1093/cid/cix811.

13. Harvey, R. R. Outbreak of foodborne botulism in an immigrant community: Overcoming delayed disease recognition, ambiguous epidemiologic links, and cultural barriers to identify the cause / R. R. Harvey, R. Cooper, S. Bennett [et al.] // *Clinical Infectious Diseases*. — 2017. — Vol. 66, Suppl. 1. — P. S82–S84. — DOI: 10.1093/cid/cix817.

14. Rao, A. K. Outbreak of botulism due to illicit prison-brewed alcohol: public health response to a serious and recurrent problem / A. K. Rao, M. Walters, J. Hall [et al.] // *Clinical Infectious Diseases*. — 2017. — Vol. 66, Suppl. 1. — P. S85–S91. — DOI: 10.1093/cid/cix936.

15. Hughes, J. M. Clinical features of types A and B food-borne botulism / J. M. Hughes, J. R. Blumenthal, M. H. Merson [et al.] // *Annals of Internal Medicine*. — 1981. — Vol. 95, No. 4. — P. 442–445. — DOI: 10.7326/0003-4819-95-4-442.

16. St Louis, M. E. Botulism from chopped garlic: delayed recognition of a major outbreak / M. E. St Louis, S. H. Peck, D. Bowering [et al.] // *Annals of Internal Medicine*. — 1988. — Vol. 108, No. 3. — P. 363–368. — DOI: 10.7326/0003-4819-108-3-363.

17. Rao, A. K. Clinical criteria to trigger suspicion for botulism: an evidence-based tool to facilitate timely recognition of suspected cases during sporadic events and outbreaks / A. K. Rao, N. H. Lin, S. E. Griese [et al.] // *Clinical Infectious Diseases*. — 2017. — Vol. 66, Suppl. 1. — P. S38–S42. — DOI: 10.1093/cid/cix814.
18. Badell, M. L. Botulism during pregnancy and the postpartum period: a systematic review / M. L. Badell, B. H. Rimawi, A. K. Rao [et al.] // *Clinical Infectious Diseases*. — 2017. — Vol. 66, Suppl. 1. — P. S30–S37. — DOI: 10.1093/cid/cix813.
19. Griese, S. E. Pediatric botulism and use of equine botulinum antitoxin in children: a systematic review / S. E. Griese, H. M. Kisselburgh, M. T. Bartenfeld [et al.] // *Clinical Infectious Diseases*. — 2017. — Vol. 66, Suppl. 1. — P. S17–S29. — DOI: 10.1093/cid/cix812.
20. O’Horo, J. C. Efficacy of antitoxin therapy in treating patients with foodborne botulism: a systematic review and meta-analysis of cases, 1923–2016 / J. C. O’Horo, E. P. Harper, A. El Rafei [et al.] // *Clinical Infectious Diseases*. — 2017. — Vol. 66, Suppl. 1. — P. S43–S56. — DOI: 10.1093/cid/cix815.
21. Rao, A. K. Clinical guidelines for diagnosis and treatment of botulism, 2021 / A. K. Rao, J. Sobel, K. Chatham-Stephens [et al.] // *MMWR Recommendations and Reports*. — 2021. — Vol. 70, No. 2. — P. 1–30. — DOI: 10.15585/mmwr.rr7002a1.
22. Yu, P. A. Safety and Improved Clinical Outcomes in Patients Treated With New Equine-Derived Heptavalent Botulinum Antitoxin / P. A. Yu, N. H. Lin, B. E. Mahon [et al.] // *Clinical Infectious Diseases*. — 2017. — Vol. 66, Suppl. 1. — P. S57–S64. — DOI: 10.1093/cid/cix816.
23. Zanetti, G. Botulinum neurotoxin C mutants reveal different effects of syntaxin or SNAP-25 proteolysis on neuromuscular transmission / G. Zanetti, S. Sikorra, A. Rummel [et al.] // *PLoS Pathogens*. — 2017. — Vol. 13, No. 8. — P. e1006567. — DOI: 10.1371/journal.ppat.1006567.
24. Cohen, L. D. Metabolic Turnover of Synaptic Proteins: Kinetics, Interdependencies and Implications for Synaptic Maintenance / L. D. Cohen, R. Zuchman, O. Sorokina [et al.] // *PLoS ONE*. — 2013. — Vol. 8, No. 5. — P. e63191. — DOI: 10.1371/journal.pone.0063191.

25. Никифоров, В. Н. Ботулизм / В. Н. Никифоров, В. В. Никифоров. — Ленинград : Медицина, 1985. — 199 с.
26. Lonati, D. Foodborne botulism: clinical diagnosis and medical treatment / D. Lonati, A. Schicchi, M. Crevani [et al.] // *Toxins*. — 2020. — Vol. 12, No. 8. — P. 509. — DOI: 10.3390/toxins12080509.
27. Великанов, И. М. Успехи серотерапии ботулизма в СССР / И. М. Великанов, М. Х. Колесникова // *Советская врачебная газета*. — 1934. — № 10. — С. 743–749.
28. Weinberg, M. De l'anatoxine botulinique / M. Weinberg, P. Goy // *Comptes Rendus de la Société de Biologie*. — 1924. — Vol. 91. — P. 148.
29. Weinberg, M. Emploi de l'anatoxine dans la préparation de sérum antitoxinique / M. Weinberg, P. Goy // *Comptes Rendus de la Société de Biologie*. — 1925. — Vol. 92. — P. 564.
30. Гогин, Е. Изготовление лечебной сыворотки против ботулизма / Е. Гогин, П. Дрейцер, Ю. Макарова-Тарасевич // *Советская врачебная газета*. — 1933. — № 3-4. — С. 124–127.
31. Сыворотка противоботулиническая типа А лошадиная очищенная концентрированная жидкая // *Видадь : справочник лекарственных средств*. — Москва : Видадь Рус, 2019. — URL: https://www.vidal.ru/drugs/serum_antibotulinic_type_a_horse_purified_concentrated_liquid__31545 (дата обращения: 15.02.2026). — Текст : электронный.
32. US Food and Drug Administration (FDA). Approval History, Letters, Reviews, and Related Documents - BAT (Botulism Antitoxin Heptavalent (A, B, C, D, E, F, G)) (Equine) // FDA : официальный сайт. — Silver Spring, 2018. — URL: <https://www.fda.gov/vaccines-blood-biologics/approved-blood-products/bat-botulism-antitoxin-heptavalent-b-c-d-e-f-g-equine> (дата обращения: 15.02.2026). — Текст : электронный.
33. Package Insert - Botulism Antitoxin Heptavalent (A, B, C, D, E, F, G) - (Equine) // U.S. Food and Drug Administration : официальный сайт. — Silver Spring, 2017. — URL: <https://www.fda.gov/media/85514/download> (дата обращения: 15.02.2026). — Текст : электронный.

34. Schussler, E. Allergic reactions to botulinum antitoxin: a systematic review / E. Schussler, J. Sobel, J. Hsu [et al.] // *Clinical Infectious Diseases*. — 2017. — Vol. 66, Suppl. 1. — P. S65–S72. — DOI: 10.1093/cid/cix827.
35. Yu, P. A. Safety and improved clinical outcomes in patients treated with new equine-derived heptavalent botulinum antitoxin / P. A. Yu, N. H. Lin, B. E. Mahon [et al.] // *Clinical Infectious Diseases*. — 2017. — Vol. 66. — P. S57–S64. — DOI: 10.1093/cid/cix816.
36. Pirazzini, M. Challenges in searching for therapeutics against botulinum neurotoxins / M. Pirazzini, O. Rossetto // *Expert Opinion on Drug Discovery*. — 2017. — Vol. 12. — P. 497–510.
37. Николаева, И. В. Случай пищевого ботулизма типа F / И. В. Николаева, Ф. С. Гилмуллина, А. Ю. Казанцев [и др.] // *Эпидемиология и инфекционные болезни*. — 2022. — Т. 27, № 6. — С. 360–367. — DOI: 10.17816/EID120021.
38. Black, R. E. Hypersensitivity reactions associated with botulinum antitoxin / R. E. Black, R. A. Gunn // *The American Journal of Medicine*. — 1980. — Vol. 69, No. 4. — P. 567–570.
39. Ташпулатов, Ш. А. Сравнительная эффективность гомологичного противоботулинического иммуноглобулина и гетерологичной противоботулинической сыворотки при различном по тяжести течении ботулизма : автореферат диссертации ... кандидата медицинских наук / Ш. А. Ташпулатов. — Москва, 1985. — 23 с.
40. Arnon, S. S. Human botulism immune globulin for the treatment of infant botulism / S. S. Arnon, R. Schechter, S. E. Maslanka [et al.] // *The New England Journal of Medicine*. — 2006. — Vol. 354. — P. 462–471. — DOI: 10.1056/NEJMoa051926.
41. Arnon, S. S. Creation and Development of the Public Service Orphan Drug Human Botulism Immune Globulin / S. S. Arnon // *Pediatrics*. — 2007. — Vol. 119, No. 4. — P. 785–789. — DOI: 10.1542/peds.2006-0646.
42. Fenicia, L. Infant botulism / L. Fenicia, F. Anniballi // *Annali dell'Istituto Superiore di Sanità*. — 2009. — Vol. 45, No. 2. — P. 134–146.
43. US Food and Drug Administration (FDA). BabyBIG // U.S. Food and Drug Administration : официальный сайт. — Silver Spring, 2021. —

URL: <https://www.fda.gov/vaccines-blood-biologics/approved-blood-products/babybig> (дата обращения: 15.02.2026). — Текст : электронный.

44. Culler, E. E. Albumin IVIG and derivatives / E. E. Culler, E. Lögdberg // *Blood Banking and Transfusion Medicine* / edited by C. D. Hillyer. — 2nd ed. — Philadelphia : Churchill Livingstone/Elsevier, 2007. — P. 887.

45. Rasetti-Escargueil, C. Antibodies and vaccines against botulinum toxins: available measures and novel approaches / C. Rasetti-Escargueil, M. R. Popoff // *Toxins*. — 2019. — Vol. 11, No. 9. — P. 528. — DOI: 10.3390/toxins11090528.

46. Payne, J. R. Efficacy of Human Botulism Immune Globulin for the Treatment of Infant Botulism: the First 12 Years Post Licensure / J. R. Payne, J. M. Khouri, N. P. Jewell [et al.] // *The Journal of Pediatrics*. — 2018. — Vol. 193. — P. 172–177. — DOI: 10.1016/j.jpeds.2017.10.035.

47. Van Horn, N. L. Infantile Botulism / N. L. Van Horn, M. Street // *StatPearls — Treasure Island (FL) : StatPearls Publishing, 2024.* — URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK493217/> (дата обращения: 17.02.2026). — Текст : электронный.

48. Vanella de Cuetos, E. E. Equine botulinum antitoxin for the treatment of infant botulism / E. E. Vanella de Cuetos, R. A. Fernandez, M. I. Bianco [et al.] // *Clinical and Vaccine Immunology*. — 2011. — Vol. 18, No. 11. — P. 1845–1849. — DOI: 10.1128/CVI.05261-11.

49. Khouri, J. M. Safety and immunogenicity of investigational recombinant botulinum vaccine, rBV A/B, in volunteers with pre-existing botulinum toxoid immunity / J. M. Khouri, R. N. Motter, S. S. Arnon // *Vaccine*. — 2018. — Vol. 36, No. 15. — P. 2041–2048. — DOI: 10.1016/j.vaccine.2018.02.042.

50. Thanongsaksrikul, J. Botulinum neurotoxins and botulism: a novel therapeutic approach / J. Thanongsaksrikul, W. Chaicumpa // *Toxins*. — 2011. — Vol. 3, No. 5. — P. 469–488. — DOI: 10.3390/toxins3050469.

51. Fagan, R. P. Initial Recovery and Rebound of Type F Intestinal Colonization Botulism After Administration of Investigational Heptavalent Botulinum Antitoxin / R. P. Fagan, K. P. Neil, R. Sasich [et al.] // *Clinical Infectious Diseases*. — 2011. — Vol. 53, No. 9. — P. e125–e128. — DOI: 10.1093/cid/cir550.

52. Matsumura, T. Fully Human Monoclonal Antibodies Effectively Neutralizing Botulinum Neurotoxin Serotype B / T. Matsumura, S. Amatsu, R. Misaki [et al.] // *Toxins*. — 2020. — Vol. 12, No. 5. — P. 302. — DOI: 10.3390/toxins12050302.
53. Nowakowski, A. Potent neutralization of botulinum neurotoxin by recombinant oligoclonal antibody / A. Nowakowski, C. Wang, D. B. Powers [et al.] // *Proceedings of the National Academy of Sciences of the USA*. — 2002. — Vol. 99, No. 17. — P. 11346–11350. — DOI: 10.1073/pnas.172229899.
54. Morris, I. G. Botulism in the United States, 1979 / I. G. Morris, C. L. Hatheway // *The Journal of Infectious Diseases*. — 1980. — Vol. 142, No. 2. — P. 302–305.
55. Lewis, G. E., Jr. Approaches to the prophylaxis, immunotherapy, and chemotherapy of botulism / G. E. Lewis, Jr. // *Biomedical Aspects of Botulism* / edited by G. E. Lewis, Jr. — New York : Academic Press, 1981. — P. 261–270.
56. Nayak, S. U. Safety and Pharmacokinetics of XOMA 3AB, a Novel Mixture of Three Monoclonal Antibodies against Botulinum Toxin A / S. U. Nayak, J. M. Griffiss, R. McKenzie [et al.] // *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*. — 2014. — Vol. 58, No. 9. — P. 5047–5053. — DOI: 10.1128/AAC.02830-14.
57. Fan, Y. Monoclonal antibodies that inhibit the proteolytic activity of botulinum neurotoxin serotype B / Y. Fan, J. Dong, J. Lou [et al.] // *Toxins*. — 2015. — Vol. 7, No. 9. — P. 3405–3423. — DOI: 10.3390/toxins7093405.
58. Fan, Y. A three monoclonal antibody combination potently neutralizes multiple botulinum neurotoxin serotype F subtypes / Y. Fan, C. Garcia-Rodriguez, J. Lou [et al.] // *PLoS ONE*. — 2017. — Vol. 12, No. 3. — P. e0174187. — DOI: 10.1371/journal.pone.0174187.
59. Garcia-Rodriguez, C. A Three Monoclonal Antibody Combination Potently Neutralizes Multiple Botulinum Neurotoxin Serotype E Subtypes / C. Garcia-Rodriguez, A. Razai, I. N. Geren [et al.] // *Toxins*. — 2018. — Vol. 10, No. 3. — P. 105. — DOI: 10.3390/toxins10030105.
60. Snow, D. M. Safety and Pharmacokinetics of a Four Monoclonal Antibody Combination Against Botulinum C and D Neurotoxins / D. M. Snow, K. Riling, A. Kimbler [et

al.] // *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*. — 2019. — Vol. 63, No. 12. — P. e01270-19. — DOI: 10.1128/AAC.01270-19.

61. Fan, Y. Immunological characterization and neutralizing ability of monoclonal antibodies directed against botulinum neurotoxin type H / Y. Fan, J. R. Barash, J. Lou [et al.] // *The Journal of Infectious Diseases*. — 2016. — Vol. 213, No. 10. — P. 1606–1614. — DOI: 10.1093/infdis/jiv770.

62. Maslanka, S. E. A Novel Botulinum Neurotoxin, Previously Reported as Serotype H, Has a Hybrid-Like Structure With Regions of Similarity to the Structures of Serotypes A and F and Is Neutralized With Serotype A Antitoxin / S. E. Maslanka, C. Luquez, J. K. Dykes [et al.] // *The Journal of Infectious Diseases*. — 2015. — Vol. 213, No. 3. — P. 379–385. — DOI: 10.1093/infdis/jiv327.

63. Snow, D. M. A Monoclonal Antibody Combination against both Serotypes A and B Botulinum Toxin Prevents Inhalational Botulism in a Guinea Pig Model / D. M. Snow, R. R. Cobb, J. Martinez [et al.] // *Toxins*. — 2021. — Vol. 13, No. 1. — P. 31. — DOI: 10.3390/toxins13010031.

64. Минздрав разрешил клинические испытания нового препарата для лечения ботулизма // *Интерфакс : новостной сайт*. — Москва, 2024. — 26 июня. — URL: <https://www.interfax.ru/russia/968108> (дата обращения: 14.02.2026). — Текст : электронный.

65. Godakova, S. A. Camelid VHHs Fused to Human Fc Fragments Provide Long Term Protection Against Botulinum Neurotoxin A in Mice / S. A. Godakova, A. N. Noskov, I. D. Vinogradova [et al.] // *Toxins*. — 2019. — Vol. 11, No. 8. — P. 464. — DOI: 10.3390/toxins11080464.

66. Derkaev, A. A. rAAV expressing recombinant neutralizing antibody for the botulinum neurotoxin type A prophylaxis / A. A. Derkaev, E. I. Ryabova, I. B. Esmagambetov [et al.] // *Frontiers in Microbiology*. — 2022. — Vol. 13. — P. 960937. — DOI: 10.3389/fmicb.2022.960937.

67. Tacket, C. O. Equine antitoxin use and other factors that predict outcome in type A foodborne botulism / C. O. Tacket, W. X. Shandera, J. M. Mann [et al.] // *The American Journal of Medicine*. — 1984. — Vol. 76, No. 5. — P. 794–798.

68. Сыворотка противоботулиническая типа А лошадиная очищенная концентрированная жидкая : инструкция по медицинскому применению : раствор для инъекций, 10000 МЕ/доза // Видаль : справочник лекарственных средств. — Москва : Видаль Рус, 2019. URL: https://www.vidal.ru/drugs/serum_antibotulinic_type_a_horse_purified_concentrated_liquid__31545 (дата обращения: 14.02.2026). — Текст : электронный.
69. Schulte, M. Effective and rapid treatment of wound botulism, a case report / M. Schulte, U. Hamsen, T. A. Schildhauer [et al.] // BMC Surgery. — 2017. — Vol. 17, No. 1. — P. 103. — DOI: 10.1186/s12893-017-0300-4.
70. Brook, I. Infant botulism / I. Brook // Journal of Perinatology. — 2007. — Vol. 27, No. 3. — P. 175–180. — DOI: 10.1038/sj.jp.7211651.
71. Arnon, S. S. Botulism as an intestinal toxemia / S. S. Arnon // Infections of the gastrointestinal tract / edited by M. J. Blaser, P. D. Smith, J. I. Ravdin [et al.]. — New York : Raven Press, 1995. — P. 257–271.
72. Ambache, N. The peripheral action of Clostridium botulinum toxin / N. Ambache // The Journal of Physiology. — 1949. — Vol. 108, No. 2. — P. 127–141.
73. Berg, J. M. Biochemistry / J. M. Berg, J. L. Tymoczko, G. J. Gatto, Jr., L. Stryer. — 6th ed. — Paris : Medicine-Sciences Flammarion, 2006. — P. 882–883.
74. SNARE // Wikipédia : l'encyclopédie libre. — San Francisco : Wikimedia Foundation, 2024. — URL: <https://fr.wikipedia.org/wiki/SNARE> (дата обращения: 14.02.2026). — Текст : электронный.
75. Catterall, W. A. Structure and function of neuronal Ca²⁺ channels and their role in neurotransmitter release / W. A. Catterall // Cell Calcium. — 1998. — Vol. 24, No. 5-6. — P. 307–323. — DOI: 10.1016/S0143-4160(98)90055-0.
76. Shi, Y. L. Cure of experimental botulism and antibotulismic effect of toosendanin / Y. L. Shi, Z. F. Wang // Acta Pharmacologica Sinica. — 2004. — Vol. 25, No. 6. — P. 839–848.
77. Montecucco, C. Bacterial protein toxins penetrate cells via a four-step mechanism / C. Montecucco, E. Papini, G. Schiavo // FEBS Letters. — 1994. — Vol. 346, No. 1. — P. 92–98. — DOI: 10.1016/0014-5793(94)00449-8.

78. Shi, Y. L. Progress on study of mechanism of botulinum neurotoxin action / Y. L. Shi, Q. Hu // *Progress in Biochemistry and Biophysics*. — 1998. — Vol. 25. — P. 126–130. — Текст : китайский (аннотация на английском).
79. Schiavo, G. Neurotoxins affecting neuroexocytosis / G. Schiavo, M. Matteoli, C. Montecucco // *Physiological Reviews*. — 2000. — Vol. 80, No. 2. — P. 717–766. — DOI: 10.1152/physrev.2000.80.2.717.
80. Fujii, N. A zinc-protease specific domain in botulinum and tetanus neurotoxins / N. Fujii, K. Kimura, N. Yokosawa [et al.] // *Toxicon*. — 1992. — Vol. 30, No. 11. — P. 1486–1488. — DOI: 10.1016/0041-0101(92)90525-A.
81. Schiavo, G. Tetanus and botulinum-B neurotoxins block neurotransmitter release by proteolytic cleavage of synaptobrevin / G. Schiavo, F. Benfenati, B. Poulain [et al.] // *Nature*. — 1992. — Vol. 359, No. 6398. — P. 832–835. — DOI: 10.1038/359832a0.
82. Yamasaki, S. Synaptobrevin/vesicle-associated membrane protein (VAMP) of *Aplysia californica*: structure and proteolysis by tetanus toxin and botulinal neurotoxins type D and F / S. Yamasaki, Y. Hu, T. Binz [et al.] // *Proceedings of the National Academy of Sciences of the USA*. — 1994. — Vol. 91, No. 11. — P. 4688–4692. — DOI: 10.1073/pnas.91.11.4688.
83. Schiavo, G. Botulinum neurotoxin serotype F is a zinc endopeptidase specific for VAMP/synaptobrevin / G. Schiavo, C. C. Shone, O. Rossetto [et al.] // *The Journal of Biological Chemistry*. — 1993. — Vol. 268, No. 16. — P. 11516–11519.
84. Schiavo, G. Botulinum G neurotoxin cleaves VAMP/synaptobrevin at a single Ala-Ala peptide bond / G. Schiavo, C. Malizio, W. S. Trimble [et al.] // *The Journal of Biological Chemistry*. — 1994. — Vol. 269, No. 32. — P. 20213–20216.
85. Blasi, J. Botulinum neurotoxin A selectively cleaves the synaptic protein SNAP-25 / J. Blasi, E. R. Chapman, E. Link [et al.] // *Nature*. — 1993. — Vol. 365, No. 6442. — P. 160–163. — DOI: 10.1038/365160a0.
86. Binz, T. Proteolysis of SNAP-25 by types E and A botulinal neurotoxins / T. Binz, J. Blasi, S. Yamasaki [et al.] // *The Journal of Biological Chemistry*. — 1994. — Vol. 269, No. 3. — P. 1617–1620.

87. Blasi, J. Botulinum neurotoxin C1 blocks neurotransmitter release by means of cleaving HPC-1/syntaxin / J. Blasi, E. R. Chapman, S. Yamasaki [et al.] // *The EMBO Journal*. — 1993. — Vol. 12, No. 12. — P. 4821–4828. — DOI: 10.1002/j.1460-2075.1993.tb06171.x.
88. Cherington, M. Treatment of botulism with guanidine: early neurophysiologic studies / M. Cherington, D. W. Ryan // *The New England Journal of Medicine*. — 1970. — Vol. 282, No. 4. — P. 195–197. — DOI: 10.1056/NEJM197001222820405.
89. Puggiari, M. Botulism and guanidine. Ten years later / M. Puggiari, M. Cherington // *JAMA*. — 1978. — Vol. 240, No. 21. — P. 2276–2277.
90. Моррисон, В. В. Влияние гуанидина на развитие экспериментальной ботулинической интоксикации / В. В. Моррисон // *Механизмы инфекционного процесса и реактивности организма*. Ч. 1. — Саратов, 1980. — С. 69–71.
91. Моррисон, В. В. Гуанидинотерапия при ботулизме / В. В. Моррисон // *Патофизиология инфекционного процесса и аллергии*. — Саратов, 1981. — С. 42–49.
92. Sebald, M. Aspects actuels du botulisme / M. Sebald, J. Jouglard // *La Revue du Praticien*. — 1977. — Vol. 27, No. 3. — P. 173–180.
93. Kaplan, J. E. Botulism, type A, and treatment with guanidine / J. E. Kaplan, L. E. Davis, V. Narayan [et al.] // *Annals of Neurology*. — 1979. — Vol. 6, No. 1. — P. 69–71. — DOI: 10.1002/ana.410060117.
94. Roblot, P. Retrospective study of 108 cases of botulism in Poitiers, France / P. Roblot, F. Roblot, J. L. Fauchere [et al.] // *Journal of Medical Microbiology*. — 1994. — Vol. 40, No. 6. — P. 379–384. — DOI: 10.1099/00222615-40-6-379.
95. Lundh, H. Antagonism of the paralysis produced by botulinum toxin in the rat. The effects of tetraethylammonium, guanidine and 4-aminopyridine / H. Lundh, S. Leander, S. Thesleff // *Journal of the Neurological Sciences*. — 1977. — Vol. 32, No. 1. — P. 29–43. — DOI: 10.1016/0022-510X(77)90037-5.
96. Bradford, A. B. 3,4-diaminopyridine reverses paralysis in botulinum neurotoxin-intoxicated diaphragms through two functionally distinct mechanisms / A. B. Bradford, J. B. Machamer, T. M. Russo [et al.] // *Toxicology and Applied Pharmacology*. — 2018. — Vol. 341. — P. 77–86. — DOI: 10.1016/j.taap.2018.01.012.

97. Siegel, L. S. Effect of 3,4-diaminopyridine on the survival of mice injected with botulinum neurotoxin type A, B, E, or F / L. S. Siegel, A. D. Johnson-Winegar, L. C. Sellin // *Toxicology and Applied Pharmacology*. — 1986. — Vol. 84, No. 2. — P. 255–263. — DOI: 10.1016/0041-008X(86)90133-X.
98. Mayorov, A. V. Symptomatic relief of botulinum neurotoxin/A intoxication with aminopyridines: a new twist on an old molecule / A. V. Mayorov, B. Willis, A. Di Mola [et al.] // *ACS Chemical Biology*. — 2010. — Vol. 5, No. 12. — P. 1183–1191. — DOI: 10.1021/cb1002366.
99. Adler, M. Antagonism of botulinum toxin A-mediated muscle paralysis by 3,4-diaminopyridine delivered via osmotic minipumps / M. Adler, B. Capacio, S. S. Deshpande // *Toxicol.* — 2000. — Vol. 38, No. 10. — P. 1381–1388. — DOI: 10.1016/S0041-0101(99)00231-7.
100. Thomsen, R. H. Effects of 4-aminopyridine and 3,4-diaminopyridine on transmitter release at the neuromuscular junction / R. H. Thomsen, D. F. Wilson // *The Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics*. — 1983. — Vol. 227, No. 1. — P. 260–265.
101. Meriney, S. D. Reported direct aminopyridine effects on voltage-gated calcium channels is a high-dose pharmacological off-target effect of no clinical relevance / S. D. Meriney, D. Lacomis // *The Journal of Biological Chemistry*. — 2018. — Vol. 293, No. 41. — P. 16100. — DOI: 10.1074/jbc.L118.005425.
102. Delbono, O. Relation between action potential duration and mechanical activity on rat diaphragm fibers. Effects of 3,4-diaminopyridine and tetraethylammonium / O. Delbono, B. A. Kotsias // *Pflügers Archiv : European Journal of Physiology*. — 1987. — Vol. 410, No. 4-5. — P. 394–400. — DOI: 10.1007/BF00586516.
103. Lin-Shiau, S. Y. Use of ion channel blockers in studying the regulation of skeletal muscle contractions / S. Y. Lin-Shiau, S. Y. Day, W. M. Fu // *Naunyn-Schmiedeberg's Archives of Pharmacology*. — 1991. — Vol. 344, No. 6. — P. 691–697. — DOI: 10.1007/BF00177530.
104. Südhof, T. C. Synaptic vesicle exocytosis / T. C. Südhof, J. Rizo // *Cold Spring Harbor Perspectives in Biology*. — 2011. — Vol. 3, No. 12. — P. a005637. — DOI: 10.1101/cshperspect.a005637.

105. Lundh, H. The mode of action of 4-aminopyridine and guanidine on transmitter release from motor nerve terminals / H. Lundh, S. Thesleff // *European Journal of Pharmacology*. — 1977. — Vol. 42, No. 4. — P. 411–412. — DOI: 10.1016/0014-2999(77)90176-5.
106. Sellin, L. C. The action of botulinum toxin at the neuromuscular junction / L. C. Sellin // *Medical Biology*. — 1981. — Vol. 59, No. 1. — P. 11–20.
107. Qiao, J. Effects of 4-aminopyridine on motor evoked potentials in patients with spinal cord injury / J. Qiao, K. C. Hayes, J. T. C. Hsieh [et al.] // *Journal of Neurotrauma*. — 1997. — Vol. 14, No. 3. — P. 135–149. — DOI: 10.1089/neu.1997.14.135.
108. Simpson, L. L. A preclinical evaluation of aminopyridines as putative therapeutic agents in the treatment of botulism / L. L. Simpson // *Infection and Immunity*. — 1986. — Vol. 52, No. 3. — P. 858–862. — DOI: 10.1128/iai.52.3.858-862.1986.
109. Adler, M. Antagonism of botulinum toxin-induced muscle weakness by 3,4-diaminopyridine in rat phrenic nerve-hemidiaphragm preparations / M. Adler, J. Scovill, G. Parker [et al.] // *Toxicon*. — 1995. — Vol. 33, No. 4. — P. 527–537. — DOI: 10.1016/0041-0101(94)00183-9.
110. Friggeri, A. 3,4-Diaminopyridine may improve neuromuscular block during botulism / A. Friggeri, F. Marçon, S. Marciniak [et al.] // *Critical Care*. — 2013. — Vol. 17, No. 5. — P. 449. — DOI: 10.1186/cc12880.
111. Davis, L. E. Human type A botulism and treatment with 3,4-diaminopyridine / L. E. Davis, J. K. Johnson, J. M. Bicknell [et al.] // *Electromyography and Clinical Neurophysiology*. — 1992. — Vol. 32, No. 7-8. — P. 379–383.
112. Dock, M. Traitement d'un botulisme grave par la 3,4-diaminopyridine / M. Dock, A. Ben Ali, A. Karras [et al.] // *La Presse Médicale*. — 2002. — Vol. 31, No. 13. — P. 601–602.
113. Oriot, C. One collective case of type A foodborne botulism in Corsica / C. Oriot, E. D'Aranda, M. Castanier [et al.] // *Clinical Toxicology*. — 2011. — Vol. 49, No. 8. — P. 752–754. — DOI: 10.3109/15563650.2011.606222.

114. Ball, A. P. Human botulism caused by *Clostridium botulinum* type E: the Birmingham outbreak / A. P. Ball, R. B. Hopkinson, I. D. Farrell [et al.] // *Quarterly Journal of Medicine*. — 1979. — Vol. 48, No. 191. — P. 473–491.
115. Morrison, V. V. [Effect of 4-aminopyridine on the development of experimental botulism] / V. V. Morrison, G. N. Kryzhanovskii // *Byulleten' Eksperimental'noy Biologii i Meditsiny*. — 1985. — Vol. 100, No. 10. — P. 445–447. — Текст : русский (название на английском).
116. Morbiato, L. Neuromuscular paralysis and recovery in mice injected with botulinum neurotoxins A and C / L. Morbiato, L. Carli, E. A. Johnson [et al.] // *European Journal of Neuroscience*. — 2007. — Vol. 25, No. 9. — P. 2697–2704. — DOI: 10.1111/j.1460-9568.2007.05529.x.
117. Siegel, L. S. Ineffectiveness of 3,4-diaminopyridine as a therapy for type C botulism / L. S. Siegel, J. I. Price // *Toxicon*. — 1987. — Vol. 25, No. 9. — P. 1015–1018. — DOI: 10.1016/0041-0101(87)90166-8.
118. Harris, T. L. Lycopodium clavatum exine microcapsules enable safe oral delivery of 3,4-diaminopyridine for treatment of botulinum neurotoxin A intoxication / T. L. Harris, C. J. Wenthur, A. Diego-Taboada [et al.] // *Chemical Communications*. — 2016. — Vol. 52, No. 22. — P. 4187–4190.
119. Adler, M. Effect of 3,4-diaminopyridine on rat extensor digitorum longus muscle paralyzed by local injection of botulinum neurotoxin / M. Adler, D. A. Macdonald, L. C. Sellin [et al.] // *Toxicon*. — 1996. — Vol. 34, No. 2. — P. 237–249. — DOI: 10.1016/0041-0101(95)00127-1.
120. Vazquez-Cintron, E. Symptomatic treatment of botulism with a clinically approved small molecule / E. Vazquez-Cintron, J. Machamer, C. Ondeck [et al.] // *JCI Insight*. — 2020. — Vol. 5, No. 2. — P. e132891. — DOI: 10.1172/jci.insight.132891.
121. Souayah, N. Trends in outcome and hospitalization charges of adult patients admitted with botulism in the United States / N. Souayah, L. S. Mehyar, H. M. Khan [et al.] // *Neuroepidemiology*. — 2012. — Vol. 38, No. 4. — P. 233–236. — DOI: 10.1159/000336354.

122. Sanders, D. B. 3,4-Diaminopyridine (DAP) in the treatment of Lambert-Eaton myasthenic syndrome (LEMS) / D. B. Sanders // *Annals of the New York Academy of Sciences*. — 1998. — Vol. 841. — P. 811–816. — DOI: 10.1111/j.1749-6632.1998.tb11022.x.

123. Firdapse (amifampridine) // *Drugs.com* : drug prices and information. — [Tampa] : Drugs.com, 2025. — URL: <https://www.drugs.com/price-guide/firdapse> (дата обращения: 14.02.2026). — Текст : электронный.

124. Lundh, H. The mode of action of 4-aminopyridine and guanidine on transmitter release from motor nerve terminals / H. Lundh, S. Thesleff // *European Journal of Pharmacology*. — 1977. — Vol. 42, No. 4. — P. 411–412. — DOI: 10.1016/0014-2999(77)90176-5.

125. Morris, I. G. Current trends in therapy of botulism in the United States / I. G. Morris // *Biomedical Aspects of Botulism* / edited by G. E. Lewis, Jr. — New York : Academic Press, 1981. — P. 317–326.

126. Neal, K. R. Improvement in bulbar weakness with guanoxan in type B botulism / K. R. Neal, E. M. Dunbar // *Lancet*. — 1990. — Vol. 335, No. 8700. — P. 1286–1287. — DOI: 10.1016/0140-6736(90)91360-m.

127. Chang, C. C. The structure of Chuanliansu / C. C. Chang, T. H. Hsie, S. F. Chen [et al.] // *Acta Chimica Sinica*. — 1975. — Vol. 33. — P. 35–47. — Текст : китайский.

128. Shu, G. X. A correction of the structure of Chuanliansu / G. X. Shu, X. T. Liang // *Acta Chimica Sinica*. — 1980. — Vol. 38. — P. 196–198. — Текст : китайский.

129. Shi, Y. L. Toosendanin, a new presynaptic blocker: pharmacology, antibotulismic effect and as an antifeedant against insects / Y. L. Shi // *Study and Utility of Toxins* / edited by Y. C. Chen, S. L. Yuan. — Beijing : Science Press, 1998. — P. 192–206. — Текст : китайский.

130. Shi, Y. L. Effect of toosendanin on the sensory inputs of chemoreceptor in the armyworm larval (*Mythimna Seperata*) / Y. L. Shi, W. P. Wang, C. Y. Liao [et al.] // *Acta Entomologica Sinica*. — 1986. — Vol. 29. — P. 233–239. — Текст : китайский.

131. Cip, P. [Efficacy of the treatment of botulism toxin poisoning of toosendanin] / P. Cip, J. Jou, N. Miao // *Chemical Abstracts*. — 1983. — Vol. 98, No. 3. — P. 12662. — Реферат статьи.
132. Shin, J. Anti-botulismic effect of toosendanin and its facilitatory action on miniature endplate potentials / J. Shin, K. Hsu // *The Japanese Journal of Physiology*. — 1983. — Vol. 33, No. 4. — P. 677–680. — DOI: 10.2170/jjphysiol.33.677.
133. Zhong, G. [Isolation of toosendanin from the aqueous extract of bark of Melia] / G. Zhong, J. Cheu, J. Ku // *Chemical Abstracts*. — 1981. — Vol. 95, No. 20. — P. 175610. — Реферат статьи.
134. Zhuo, J. [Study on toosendanin in dynamics in the bark of Melia toosendan S. et Z.] / J. Zhuo, J. Gu, C. Rou [et al.] // *Chemical Abstracts*. — 1981. — Vol. 95, No. 23. — P. 200564. — Реферат статьи.
135. Shi, Y. L. Electrophysiological analysis on the presynaptic blocking effects of toosendanin on neuromuscular transmission / Y. L. Shi, W. P. Wang, K. Xu // *Acta Physiologica Sinica*. — 1981. — Vol. 33. — P. 259–265. — Текст : китайский.
136. Xu, T. H. Toosendanin increases free-Ca²⁺ concentration in NG108-15 cells via L-type Ca²⁺ channels / T. H. Xu, J. Ding, Y. L. Shi // *Acta Pharmacologica Sinica*. — 2004. — Vol. 25, No. 5. — P. 597–601.
137. Hu, M. Therapeutic potential of toosendanin: Novel applications of an old ascaris repellent as a drug candidate / M. Hu, M. Xu, Y. Chen [et al.] // *Biomedicine & Pharmacotherapy*. — 2023. — Vol. 167. — P. 115541. — DOI: 10.1016/j.biopha.2023.115541.
138. Zhou, J. Y. Antagonism of botulinum toxin type A-induced cleavage of SNAP-25 in rat cerebral synaptosome by toosendanin / J. Y. Zhou, Z. F. Wang, X. M. Ren [et al.] // *FEBS Letters*. — 2003. — Vol. 555, No. 2. — P. 375–379. — DOI: 10.1016/S0014-5793(03)01291-2.
139. Li, M. F. Toosendanin inhibits pore formation of botulinum toxin type A at PC12 cell membrane / M. F. Li, Y. L. Shi // *Acta Pharmacologica Sinica*. — 2006. — Vol. 27, No. 1. — P. 66–70. — DOI: 10.1111/j.1745-7254.2006.00236.x.
140. Sun, S. Receptor binding enables botulinum neurotoxin B to sense low pH for translocation channel assembly / S. Sun, S. Suresh, H. Liu [et al.] // *Cell Host &*

Microbe. — 2011. — Vol. 10, No. 3. — P. 237–247. — DOI: 10.1016/j.chom.2011.06.012.

141. Zou, J. The effect of toosendanin on monkey botulism / J. Zou, W. Y. Miao, F. H. Ding [et al.] // *Journal of Traditional Chinese Medicine*. — 1985. — Vol. 5, No. 1. — P. 29–30.

142. Li, P. Z. Treatment of animals intoxicated by botulinum toxin with toosendanin / P. Z. Li, J. Zou, W. Y. Miao [et al.] // *Chinese Traditional and Herbal Drugs*. — 1982. — Vol. 13, No. 6. — P. 28–33. — Текст : китайский.

143. Chiu, S. F. Recent advances in research on botanical insecticides in China / S. F. Chiu // *Insecticides of Plant Origin* / edited by J. T. Arnason, B. J. R. Philogene, P. Morand. — Washington, D.C. : American Chemical Society, 1989. — P. 69–77.

144. Carpinella, M. C. Anti-feedant and insecticide properties of a limonoid from *Melia azedarach* (Meliaceae) with potential use for pest management / M. C. Carpinella, M. T. Defago, G. Valladares [et al.] // *Journal of Agricultural and Food Chemistry*. — 2003. — Vol. 51, No. 2. — P. 369–374. — DOI: 10.1021/jf025811w.

145. Zhang, X. An innocuous insecticide, toosendanin / X. Zhang, X. L. Wang, J. T. Feng // *Acta of Northwest University of Agriculture*. — 1993. — Vol. 21. — P. 1–5. — Текст : китайский.

146. Fritz, L. C. Ultrastructure of Lobster neuromuscular junction treated with black widow spider venom: correlation between ultrastructure and physiology / L. C. Fritz, H. L. Atwood, S. S. Jahromi // *Journal of Neurocytology*. — 1980. — Vol. 9, No. 5. — P. 699–721. — DOI: 10.1007/BF01205034.

147. Pumplin, D. W. Action of brown widow spider venom and botulinum toxin on the frog neuromuscular junction examined with freeze-fracture technique / D. W. Pumplin, T. S. Reese // *The Journal of Physiology*. — 1977. — Vol. 273. — P. 443–457. — DOI: 10.1113/jphysiol.1977.sp012103.

148. Pumplin, D. W. The release of acetylcholine elicited by extracts of black widow spider glands: Studies using rat superior cervical ganglia and inhibitors of electrically stimulated release / D. W. Pumplin, W. O. McClure // *The Journal of*

Pharmacology and Experimental Therapeutics. — 1977. — Vol. 201, No. 2. — P. 312–319.

149. Clark, A. W. Changes in the fine structure of the frog neuromuscular junction caused by black widow spider venom / A. W. Clark, W. P. Hurlbut, A. Mauro // *The Journal of Cell Biology*. — 1972. — Vol. 52, No. 1. — P. 1–14. — DOI: 10.1083/jcb.52.1.1.

150. Simpson, L. L. Ammonium chloride and methylamine hydrochloride antagonize clostridial neurotoxins / L. L. Simpson // *The Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics*. — 1983. — Vol. 225, No. 3. — P. 546–552.

151. Anderson, D. C. Proton gradient linkage to active uptake of [³H]acetylcholine by Torpedo electric organ synaptic vesicles / D. C. Anderson, S. C. King, S. M. Parsons // *Biochemistry*. — 1982. — Vol. 21, No. 13. — P. 3037–3043. — DOI: 10.1021/bi00256a001.

152. Lukacs, G. L. Phagosomal acidification is mediated by a vacuolar-type H⁺-ATPase in murine macrophages / G. L. Lukacs, F. D. Rotstein, S. Grinstein // *The Journal of Biological Chemistry*. — 1990. — Vol. 265, No. 34. — P. 21099–21107.

153. Sheridan, R. E. Protonophore antagonism of botulinum toxin in mouse muscle / R. E. Sheridan // *Toxicon*. — 1996. — Vol. 34, No. 8. — P. 849–855. — DOI: 10.1016/0041-0101(96)00040-2.

154. Simpson, L. L. The interaction between aminoquinolines and presynaptically acting neurotoxins / L. L. Simpson // *The Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics*. — 1982. — Vol. 222, No. 1. — P. 43–48.

155. Deshpande, S. S. Efficacy of certain quinolines as pharmacological antagonists in botulinum neurotoxin poisoning / S. S. Deshpande, R. E. Sheridan, M. Adler // *Toxicon*. — 1997. — Vol. 35, No. 3. — P. 433–445. — DOI: 10.1016/S0041-0101(96)00147-X.

156. Deshpande, S. S. A study of zinc-dependent metalloendopeptidase inhibitors as pharmacological antagonists in botulinum neurotoxin poisoning / S. S. Deshpande, R. E. Sheridan, M. Adler // *Toxicon*. — 1995. — Vol. 33, No. 4. — P. 551–557. — DOI: 10.1016/0041-0101(94)00188-E.

157. Simpson, L. L. Chelation of zinc antagonizes the neuromuscular blocking properties of the seven serotypes of botulinum neurotoxin as well as tetanus toxin / L. L. Simpson, J. A. Coffield, N. Bakry // *The Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics*. — 1993. — Vol. 267, No. 2. — P. 720–727.
158. Sheridan, R. E. Interactions between heavy metal chelators and botulinum neurotoxin at the neuromuscular junction / R. E. Sheridan, S. S. Deshpande // *Toxicon*. — 1995. — Vol. 33, No. 4. — P. 539–549. — DOI: 10.1016/0041-0101(94)00185-B.
159. Инфекционные болезни : национальное руководство : краткое издание / под редакцией Н. Д. Ющука, Ю. Я. Венгерова. — Москва : ГЭОТАР-Медиа, 2019. — 848 с.
160. Krüger, M. Visceral botulism at dairy farms in Schleswig Holstein, Germany: prevalence of *Clostridium botulinum* in feces of cows, in animal feeds, in feces of the farmers, and in house dust / M. Krüger, A. Große-Herrenthey, W. Schrödl [et al.] // *Anaerobe*. — 2012. — Vol. 18, No. 2. — P. 221–223. — DOI: 10.1016/j.anaerobe.2011.12.013.
161. Rodloff, A. C. Chronic *Clostridium botulinum* infections in farmers / A. C. Rodloff, M. Krüger // *Anaerobe*. — 2012. — Vol. 18, No. 2. — P. 226–228. — DOI: 10.1016/j.anaerobe.2011.12.011.
162. Никифоров, В. В. Случай тяжелого течения ботулизма: 127 дней искусственной вентиляции легких / В. В. Никифоров, Ю. Н. Томилин, А. В. Давыдов [и др.] // *Эпидемиология и инфекционные болезни*. — 2013. — № 6. — С. 49–57.
163. Shoemaker, C. B. Persistence of Botulinum neurotoxin inactivation of nerve function / C. B. Shoemaker, G. A. Oyler // *Current Topics in Microbiology and Immunology*. — 2013. — Vol. 364. — P. 179–196. — DOI: 10.1007/978-3-642-33570-9_9.
164. Cherington, M. Botulism. Ten-year experience / M. Cherington // *Archives of Neurology*. — 1974. — Vol. 30, No. 6. — P. 432–437. — DOI: 10.1001/archneur.1974.00490360008003.

165. Ивашенцов, В. А. Курс острых инфекционных болезней / В. А. Ивашенцов, М. Д. Тушинский, В. А. Башенен [и др.]. — 7-е изд. — Ленинград : Медгиз, 1951. — 528 с.
166. Попелянский, Я. Ю. Поражение нервной системы при ботулизме / Я. Ю. Попелянский, М. А. Фокин, С. Г. Пак. — Москва : Медицина, 2000. — 189 с.
167. Sloop, R. R. Human response to botulinum toxin injection: type B compared with type A / R. R. Sloop, B. A. Cole, R. O. Escutin // *Neurology*. — 1997. — Vol. 49, No. 1. — P. 189–194. — DOI: 10.1212/wnl.49.1.189.
168. Eleopra, R. Different time courses of recovery after poisoning with botulinum neurotoxin serotypes A and E in humans / R. Eleopra, V. Tugnoli, O. Rossetto [et al.] // *Neuroscience Letters*. — 1998. — Vol. 256, No. 3. — P. 135–138. — DOI: 10.1016/S0304-3940(98)00775-7.
169. Shoemaker, C. B. Persistence of Botulinum neurotoxin inactivation of nerve function / C. B. Shoemaker, G. A. Oyler // *Current Topics in Microbiology and Immunology*. — 2013. — Vol. 364. — P. 179–196. — DOI: 10.1007/978-3-642-33570-9_9.
170. De Paiva, A. Functional repair of motor endplates after botulinum neurotoxin type A poisoning: biphasic switch of synaptic activity between nerve sprouts and their parent terminals / A. De Paiva, F. A. Meunier, J. Molgó [et al.] // *Proceedings of the National Academy of Sciences USA*. — 1999. — Vol. 96, No. 6. — P. 3200–3205. — DOI: 10.1073/pnas.96.6.3200.
171. Holland, R. L. Nerve growth in botulinum toxin poisoned muscles / R. L. Holland, M. C. Brown // *Neuroscience*. — 1981. — Vol. 6, No. 6. — P. 1167–1179. — DOI: 10.1016/0306-4522(81)90081-6.
172. Adler, M. Toxicity of botulinum neurotoxin by inhalation: implications in bioterrorism / M. Adler, D. R. Franz // *Aerobiology : the Toxicology of Airborne Pathogens and Toxins* / edited by H. Salem, S. Katz. — Cambridge : Royal Society of Chemistry, 2016. — P. 167–185.
173. Meunier, F. A. Botulinum neurotoxins: from paralysis to recovery of functional neuromuscular transmission / F. A. Meunier, G. Schiavo, J. Molgó // *Journal of Physiology (Paris)*. — 2002. — Vol. 96, No. 1–2. — P. 105–113. — DOI: 10.1016/S0928-4257(01)00086-9.

174. Танец знамений: убиквитин и протеасома в судьбе внутриклеточных белков // Биомолекула : научно-популярный сайт. — [Москва], 2024. — 19 марта. — URL: <https://biomolecula.ru/articles/tanets-znamenii-ubikvitin-i-proteasoma-v-sudbe-vnutrikletochnykh-belkov> (дата обращения: 14.02.2026). — Текст : электронный.
175. Kwon, Y. T. The Ubiquitin Code in the Ubiquitin-Proteasome System and Autophagy / Y. T. Kwon, A. Ciechanover // Trends in Biochemical Sciences. — 2017. — Vol. 42, No. 11. — P. 873–886. — DOI: 10.1016/j.tibs.2017.09.002.
176. Nandi, D. The ubiquitin-proteasome system / D. Nandi, P. Tahiliani, A. Kumar [et al.] // Journal of Biosciences. — 2006. — Vol. 31, No. 1. — P. 137–155. — DOI: 10.1007/BF02705243.
177. Убиквитин-протеасомный путь распада белков // MedUniver : медицинский информационный сайт. — [Москва], 2024. — URL: https://meduniver.com/Medical/Physiology/ubikvitin-proteasomnii_put_raspada_belkov.html (дата обращения: 15.02.2026). — Текст : электронный.
178. Kleiger, G. Perilous journey: a tour of the ubiquitin-proteasome system / G. Kleiger, T. Mayor // Trends in Cell Biology. — 2014. — Vol. 24, No. 6. — P. 352–359. — DOI: 10.1016/j.tcb.2013.12.003.
179. Deol, K. K. Enzymatic Logic of Ubiquitin Chain Assembly / K. K. Deol, S. Lorenz, E. R. Strieter // Frontiers in Physiology. — 2019. — Vol. 10. — P. 835. — DOI: 10.3389/fphys.2019.00835.
180. Yang, Q. E3 ubiquitin ligases: styles, structures and functions / Q. Yang, J. Zhao, D. Chen [et al.] // Molecular Biomedicine. — 2021. — Vol. 2, No. 1. — P. 23. — DOI: 10.1186/s43556-021-00043-2.
181. Fang, Y. Z. Deubiquitination complex platform: A plausible mechanism for regulating the substrate specificity of deubiquitinating enzymes / Y. Z. Fang, L. Jiang, Q. He [et al.] // Acta Pharmaceutica Sinica B. — 2023. — Vol. 13, No. 7. — P. 2955–2962. — DOI: 10.1016/j.apsb.2023.02.019.

182. Voges, D. The 26S proteasome: a molecular machine designed for controlled proteolysis / D. Voges, P. Zwickl, W. Baumeister // *Annual Review of Biochemistry*. — 1999. — Vol. 68. — P. 1015–1068. — DOI: 10.1146/annurev.biochem.68.1.1015.

183. Поденкова, У. И. Убиквитин-протеасомная система в регуляции клеточной плюрипотентности и дифференцировки / У. И. Поденкова, И. В. Зубарев, А. Н. Томилин [и др.] // *Цитология*. — 2023. — Т. 65, № 3. — С. 232–245.

184. The Nobel Prize in Chemistry 2004 // NobelPrize.org : официальный сайт Нобелевского комитета. — [Stockholm], 2004. — URL: <https://www.nobelprize.org/prizes/chemistry/2004/summary/> (дата обращения: 15.02.2026). — Текст : электронный.

185. Rossetto, O. Botulinum neurotoxins: genetic, structural and mechanistic insights / O. Rossetto, M. Pirazzini, C. Montecucco // *Nature Reviews Microbiology*. — 2014. — Vol. 12, No. 8. — P. 535–549. — DOI: 10.1038/nrmicro3295.

186. Pantano, S. The blockade of the neurotransmitter release apparatus by botulinum neurotoxins / S. Pantano, C. Montecucco // *Cellular and Molecular Life Sciences*. — 2014. — Vol. 71, No. 5. — P. 793–811. — DOI: 10.1007/s00018-013-1380-7.

187. Keller, J. E. Persistence of botulinum neurotoxin action in cultured spinal cord cells / J. E. Keller, E. A. Neale, G. Oyler [et al.] // *FEBS Letters*. — 1999. — Vol. 456, No. 1. — P. 137–142. — DOI: 10.1016/S0014-5793(99)00948-5.

188. Whitmarsh, R. C. Persistence of botulinum neurotoxin a subtypes 1-5 in primary rat spinal cord cells / R. C. Whitmarsh, W. H. Tepp, E. A. Johnson [et al.] // *PLoS ONE*. — 2014. — Vol. 9, No. 3. — P. e90252. — DOI: 10.1371/journal.pone.0090252.

189. Burn, J. H. Evidence that acetylcholine releases noradrenaline in the sympathetic fibre / J. H. Burn // *Journal of Pharmacy and Pharmacology*. — 1977. — Vol. 29, No. 6. — P. 325–329. — DOI: 10.1111/j.2042-7158.1977.tb11329.x.

190. Поцхверия, М. М. Программа энтеральной коррекции нарушений гомеостаза и ее влияние на кишечную проницаемость при острых отравлениях / М.

М. Поцхверия, В. А. Маткевич, Ю. С. Гольдфарб [и др.] // Трансплантология. — 2022. — Т. 14, № 1. — С. 45–57. — DOI: 10.23873/2074-0506-2022-14-1-45-57.

191. Маткевич, В. А. Коррекция нарушений параметров гомеостаза с помощью солевого энтерального раствора при острых отравлениях психофармакологическими препаратами / В. А. Маткевич, М. М. Поцхверия, А. Ю. Симонова [и др.] // Журнал имени Н. В. Склифосовского «Неотложная медицинская помощь». — 2020. — Т. 9, № 4. — С. 551–563. — DOI: 10.23934/2223-9022-2020-9-4-551-563.

192. Заривчатский, М. Ф. Энтеральный путь поддержания и коррекции гомеостаза у хирургических больных : автореферат диссертации ... доктора медицинских наук / М. Ф. Заривчатский. — Пермь, 1990. — 41 с. — URL: <https://search.rsl.ru/ru/record/01000141491>(дата обращения: 15.02.2026). — Текст : электронный.

193. Брюсов, П. Г. Энтеральная коррекция гемодинамики при массивной кровопотере / П. Г. Брюсов, Г. В. Бутко // Вестник хирургии имени И. И. Грекова. — 1998. — Т. 157, № 1. — С. 39–43.

194. Booth, I. P. Recommendations for composition of oral rehydration solution from the children of Europe. Report of an ESPGAN working group / I. P. Booth, R. C. Ferreira, J. F. Desjeux // Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition. — 1992. — Vol. 14, No. 1. — P. 108–114.

195. Гальперин, Ю. М. Пищеварение и гомеостаз / Ю. М. Гальперин, П. И. Лазарев. — Москва : Наука, 1986. — 304 с.

196. Гальперин, Ю. М. Способ определения пригодности питательных смесей для энтерального питания : авторское свидетельство на изобретение № 1102571 СССР, МПК4 А 61 В 10/00 / Ю. М. Гальперин, Н. М. Баклыкова ; заявл. 02.04.1980 ; опубл. 15.07.1984.

197. Солевой энтеральный раствор : свидетельство о государственной регистрации № RU.77.99.32.004.R.000813.03.22 от 17.03.2022 г. — URL: <https://patents.google.com/patent/RU2699222C1/ru> (дата обращения: 15.02.2026). — Текст : электронный.

198. Маткевич, В. А. Кишечный лаваж / В. А. Маткевич // Медицинская токсикология : национальное руководство / под редакцией Е. А. Лужникова. — Москва : ГЭОТАР-Медиа, 2012. — Гл. 4. — С. 162–186. — (Серия : Национальные руководства).

199. Ершова, И. Б. Актуальность пероральной регидратации как естественного метода восполнения водно-солевого баланса организма / И. Б. Ершова, А. А. Молчанова, С. Н. Черноусова [и др.] // Здоровье ребенка. — 2012. — № 8 (43). — С. 105–107.

200. Абатуров, А. Е. Современные принципы пероральной регидратации при лечении острых кишечных инфекций у детей / А. Е. Абатуров, О. Н. Герасименко, И. Л. Высочина [и др.] // Здоровье ребенка. — 2012. — № 2 (37). — С. 84–90.

201. Киселев, В. В. Энтеральная коррекция как компонент стартовой терапии энтерального питания у пациентов в ОРИТ / В. В. Киселев, А. А. Рык // Материалы конгресса. — 2019.

202. Интенсивная терапия : национальное руководство : в 2 томах / под редакцией И. Б. Заболотских, Д. Н. Проценко. — 2-е издание, переработанное и дополненное. — Москва : ГЭОТАР-Медиа, 2020. — Том 2. — 1056 с. — DOI: 10.33029/9704-5018-5-ICNG-2020-1-1056.

203. Маткевич, В. А. Кишечный лаваж при экзо- и эндотоксикозе : методические рекомендации / В. А. Маткевич, Е. А. Лужников, К. К. Ильяшенко [и др.] ; Департамент здравоохранения г. Москвы. — Москва, 2010. — 20 с.

204. Мазурок, В. А. Желудочно-кишечный тракт при критических состояниях: первый страдает, последний, кому уделяют внимание / В. А. Мазурок, А. С. Головкин, А. Е. Баутин [и др.] // Вестник интенсивной терапии имени А. И. Салтанова. — 2016. — № 2. — С. 28–37.

205. Leaphert, C. L. The gut is a motor of organ system dysfunction / C. L. Leaphert, J. J. Tapes // Surgery. — 2007. — Vol. 141, No. 5. — P. 563–569.

206. Klingensmith, N. J. The Gut as the Motor of Multiple Organ Dysfunction in Critical Illness / N. J. Klingensmith, C. M. Coopersmith // *Critical Care Clinics*. — 2016. — Vol. 32, No. 2. — P. 203–212. — DOI: 10.1016/j.ccc.2015.11.004.

207. Быков, М. В. Использование внебольничных пневмоний, вызванных COVID-19 / М. В. Быков, Д. В. Чернышёв, Ю. А. Лоптев [и др.] // *Лечащий врач*. — 2020. — № 7. — С. 58–63.

208. Беликов, В. Л. Энтеральная оксигенотерапия при энтеропатиях критических состояний : автореферат диссертации ... кандидата медицинских наук / В. Л. Беликов. — Санкт-Петербург, 2016. — 34 с. — URL: https://rusneb.ru/catalog/000199_000009_006663778/ (дата обращения: 15.02.2026).

209. Быков, М. В. Способ лечения интестинальной недостаточности оксигенированным солевым энтеральным раствором : патент на изобретение № 2709113 RU / М. В. Быков, Л. В. Быкова, Н. Ю. Семёнов [и др.] ; заявл. 16.12.2019. — URL: https://rusneb.ru/catalog/000224_000128_0002709113_20191216_C1_RU/ (дата обращения: 15.02.2026). — Текст : электронный.

210. Hill, L. T. Gut dysfunction in the critically ill — mechanisms and clinical implications / L. T. Hill // *Journal of Critical Care*. — 2013. — Vol. 29, No. 1. — P. 11–15.

211. Маткевич, В. А. Роль кишечной транслокации в генезе эндотоксемии при острых отравлениях и детоксикационный эффект кишечного лаважа / В. А. Маткевич, Е. А. Лужников, М. В. Белова [и др.] // *Журнал имени Н. В. Склифосовского «Неотложная медицинская помощь»*. — 2015. — № 4. — С. 16–21.

212. Моррисон, В. В. Гистохимическая характеристика быстрых и медленных мышц при местном ботулизме / В. В. Моррисон, В. И. Перепелов // *Труды Саратовского медицинского института*. — 1978. — Т. 98. — С. 58–61.

213. Чеснокова, Н. П. К механизму нарушения энергетического обмена мышц при ботулинической интоксикации / Н. П. Чеснокова, О. Г. Астафьева // *Вопросы медицинской химии*. — 1980. — Вып. 1. — С. 32–36.

214. Bai, L. Clinical analysis of 86 botulism cases caused by cosmetic injection of botulinum toxin (BoNT) / L. Bai, X. Peng, Y. Liu [et al.] // *Medicine*. — 2018. — Vol. 97, No. 34. — P. e10659. — DOI: 10.1097/MD.00000000000010659.

215. Ибатуллин, Р. А. Случай ятрогенного ботулизма при ботулинотерапии в клинической практике / Р. А. Ибатуллин, Р. В. Магжанов // *Терапевтический архив*. — 2018. — Т. 90, № 11. — С. 102–104. — DOI: 10.26442/terarkh20189011102-104.

216. Малов, В. А. Ботулинотерапия и ятрогенный ботулизм: взгляд инфекциониста на проблему / В. А. Малов, В. В. Малеев, В. И. Покровский // *Инфекционные болезни*. — 2019. — Т. 17, № 4. — С. 55–61. — DOI: 10.20953/1729-9225-2019-4-55-61.

217. Botulism, iatrogenic – update on cases in Europe, March 2023 // ECDC : официальный сайт Европейского центра профилактики и контроля заболеваний. — [Stockholm], 2023. — 3 апреля. — URL: <https://www.ecdc.europa.eu/en/news-events/botulism-iatrogenic-update-cases-europe-march-2023> (дата обращения: 15.02.2026). — Текст : электронный.

218. Lecour, H. Food-borne botulism. A review of 13 outbreaks / H. Lecour, H. Ramos, B. Almeida [et al.] // *Archives of Internal Medicine*. — 1988. — Vol. 148, No. 3. — P. 578–580.