
СОДЕРЖАНИЕ

Предисловие	6
Список сокращений	9
Глава 1. Этиология ботулизма	10
Глава 2. Эпидемиология ботулизма	32
Глава 3. Патогенез ботулизма	113
Глава 4. Клиническая картина ботулизма	135
Глава 5. Диагностика ботулизма	212
Глава 6. Лечение больных ботулизмом	264
Глава 7. Осложнения и исходы ботулизма	370
Глава 8. Ботулинический токсин — яд и лекарство. Ятрогенный ботулизм	408
Глава 9. Профилактика ботулизма	438
Список литературы	451
Приложение 1. Наставление по применению противоботулинической сыворотки 1965 г.	493
Приложение 2. Инструкция по применению противоботулинической сыворотки типов А, В, С, Е, F от 28.12.1988.	494
Приложение 3. Инструкция по применению противоботулинической сыворотки типов А, В, Е от 17.02.2000	495
Приложение 4. Лекция для практикующих врачей «Ботулизм»	496

ГЛАВА 4

КЛИНИЧЕСКАЯ КАРТИНА БОТУЛИЗМА

Клиническая картина ботулизма, описанная еще «старыми» авторами, в настоящее время не подверглась сколько-нибудь заметным изменениям. Однако, несмотря на четко очерченную симптоматику, практикующему врачу нередко бывает трудно представить себе истинное «лицо» заболевания, что в первую очередь связано с наличием нескольких клинических классификаций болезни.

В научной литературе можно встретить классификацию (Михайлов В. В., 1980), в основе которой лежат доминирующие симптомы и синдромы: «ботулиновый» острый гастроэнтерит, диспепсическо-паралитическая, офтальмо-паралитическая и асфиксическая формы. При этом абсолютно не учитывается такой важный показатель, как степень тяжести процесса: если под асфиксической формой понимается тяжелое течение болезни (с клинической картиной ОДН), то для остальных трех форм данный критерий необходимо вводить дополнительно, что делает формулировку диагноза необоснованно громоздкой. В то же время по мере прогрессирования патологического процесса одна форма может закономерно переходить в другую (что признают и авторы данной классификации), что, естественно, приведет и к изменению диагноза. Исходя из этого, классификация ботулизма, на наш взгляд, должна базироваться на

наиболее важным критерии — на степени выраженности парали- тического синдрома (обуславливающего в итоге и тяжесть заболе- вания) без излишней детализации в окончательной формулировке диагноза отдельных проявлений болезни. Естественно, лаборатор- ное подтверждение должно быть зафиксировано в окончательном диагнозе, например: «Ботулизм, тип А, среднетяжелое течение». Несколько забегаая вперед, отметим, что легкое течение ботулизма характеризуется минимальной выраженностью неврологических нарушений. У пациентов со среднетяжелой формой болезни па- ралитический синдром выражен более резко. Критерием тяжелого течения мы считаем максимальную (или близкую к таковой) вы- раженность неврологических симптомов, среди которых наиболее неблагоприятные проявления — нарушения глотания жидкости и, естественно, спонтанного дыхания.

Инкубационный период ботулизма исключительно вариабелен и колеблется в пределах от 2–3 ч до 7 сут (а иногда и более), что в среднем составляет 18–36 ч.

В настоящее время общепризнано, что длительность инкубацион- ного периода ботулизма обратно связана с тяжестью последующего заболевания: чем короче период инкубации, тем тяжелее протекает ботулизм. В целом это действительно так, но подобная закономер- ность наблюдается не всегда: как в литературе, так и на личном опы- те нам неоднократно приходилось встречаться с ее нарушениями.

Больше пользы приносят данные об усилении выраженности неврологических проявлений. Если симптоматика нарастает, как снежный ком, и к концу первого дня болезни достигает максиму- ма, то в принципе глубоко безразлично, какова была длительность предшествующего инкубационного периода: прогноз тяжести по- следующей болезни будет неутешительным. Мы полностью соглас- ны с мнением Т. И. Дмитриховской и соавт. (1982, 1986), которые указывают на значение быстроты развития неврологических сим- птомов для диагностики тяжести состояния больного. Как и мы, они констатируют, что для тяжелого течения ботулизма характер- на полная выраженность неврологической симптоматики к концу первых суток от начала заболевания, при среднетяжелом и легком течении болезни клиническая картина неврологических проявле- ний разворачивается постепенно, в течение 2–3 дней.

Как правило, болезнь начинается остро и складывается из трех основных синдромов: паралитического, гастроинтестинального и общеинтоксикационного. Последний неспецифичен и характеризуется недомоганием, плохим общим самочувствием, головной болью, головокружением и пр. Твердо укоренилось мнение, что для ботулизма (в неосложненных случаях) патогномонично отсутствие лихорадочной реакции. Однако, по нашим данным, среднетяжелые и тяжелые формы болезни нередко протекают на фоне низкого субфебрилитета ($37,1-37,3$ °C), в то время как более высокие показатели свидетельствуют о присоединении вторичных микробных осложнений. Гастроинтестинальный синдром — не обязательное, но частое проявление болезни, развивается у 40–60% пациентов. Некоторые авторы для данного феномена предлагают термин «ботулинический гастроэнтерит», но ввиду отсутствия морфологических признаков воспаления слизистой оболочки желудка и кишечника мы этот термин считаем не вполне удачным. Следует оговорить, что под гастроинтестинальным синдромом мы понимаем возникающие в начале заболевания боли в животе, тошноту, рвоту и/или понос, в то время как развивающийся в последующем парез желудочно-кишечного тракта, клинически проявляющийся запорами и застоем в желудке, — прямое следствие угнетения токсином парасимпатической нервной системы и в связи с этим может быть отнесен к проявлениям паралитического синдрома. Как правило, понос при ботулизме длится не более суток, число актов дефекации не превышает 4–10, обезвоживания не наступает. Период тошноты и рвоты также продолжается не более суток, рвота необильная. Боли в животе могут быть как схваткообразными, так и постоянными и, как правило, локализуются в области эпигастрия. Несмотря на отсутствие симптомов раздражения брюшины, интенсивность болей и их характер нередко служат причиной ошибочных хирургических диагнозов (острый аппендицит, острый панкреатит и пр.). Как правило, ни рвота, ни понос облегчения больным не приносят, однако у некоторых пациентов после периода рвоты и/или поноса может наблюдаться так называемый светлый промежуток длительностью от нескольких часов до 1–2 сут. В это время больные чувствуют себя хорошо и каких бы то ни было жалоб не предъявляют, что создает иллюзию выздоровления

и дает повод к ошибочному диагностированию банальной пищевой токсикоинфекции.

Вне зависимости от наличия или отсутствия гастроинтестинального синдрома появление неврологической симптоматики знаменует собой начало паралитического этапа болезни. При этом важнейший, кардинальный признак ботулизма — симметричность поражений. Наиболее чувствительны к действию БnT, как уже отмечалось в предыдущих разделах, двигательные нервные образования, находящиеся в состоянии особо высокой функциональной активности. Это клетки (а точнее — терминальные части их аксонов) двигательных ядер черепно-мозговых нервов и клетки мезэнцефалитического и бульбарного отделов парасимпатической нервной системы. Так, первой жалобой больных ботулизмом являются, как правило, нарушения зрения и сухость во рту, причем последнее обязательный симптом даже при самых легких формах болезни. При объективном исследовании выявляют сухость слизистой оболочки ротовой полости, что связано со снижением саливации. Язык больных сухой, обложен белым, бело-желтым или коричневым налетом (рис. 4.1, а). Слюна становится вязкой, тягучей. Зев умеренно гиперемирован, с явлениями фарингита, что, видимо, следствие снижения защитных (бактерицидных) свойств слюны из-за уменьшения ее абсолютного количества. Однако сухость во рту может носить и чисто субъективный характер: за почти пять десятилетий изучения ботулизма мы наблюдали нескольких пациентов, у которых наряду с жалобами на сухость во рту отмечались явные признаки гиперсаливации. Эти наблюдения перекликаются с данными американских коллег: в описании вспышки ботулизма в Огайо в 2015 г., связанной с картофельным салатом, сообщалось, что пациенты жаловались «на обильные выделения из полости рта», возможно, из-за дисфагии и снижения способности глотать выделения из полости рта (CDC, неопубликованные данные, 2016, цит. по: К. А. Rao и соавт., 2021).

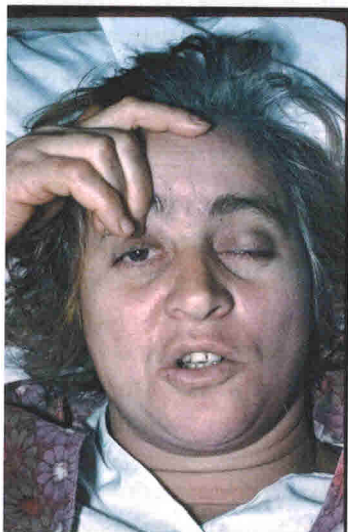
Нарушения зрения обусловлены поражением III, IV и VI пар черепно-мозговых нервов. Так, в результате поражения *nn. ciliares breves*, входящих в состав *n. oculomotorius*, выраженно расширяются зрачки (мидриаз) со снижением или отсутствием их реакции на свет, возникают конвергенция и аккомодация. Мидриаз, как



а



б



в



г

Рис. 4.1. Пациенты с ботулизмом: а — тугоподвижный, сухой, обложенный белым налетом язык; б — птоз; в, г — полная наружная и внутренняя офтальмоплегия

правило, равномерен, хотя иногда наблюдается и легкая анизокория, обнаруживаемая только при тщательном осмотре. Другое следствие поражения *nn. ciliares breves* — расслабление цинновой связки, ввиду чего хрусталик уплощается, лишая больного возможности аккомодировать. Поражение глазодвигательных (*n. oculomotorius*), блоковидных (*n. trochlearis*) и отводящих нервов (*n. abducens*) приводит к нарушению (ограничению) движений глазных яблок во все стороны и к опущению верхних век — птозу. При этом малейшая неравномерность поражения наружных мышц глаз, а точнее — иннервирующих их нервов, если даже она незаметна при объективном исследовании (то есть при отсутствии выраженного

ГЛАВА 6

ЛЕЧЕНИЕ БОЛЬНЫХ БОТУЛИЗМОМ

Лечение больных ботулизмом представляет собой весьма трудоемкий процесс и включает целый комплекс самых различных по своей направленности мероприятий: введение специфических антитоксических средств (серотерапия и иммунотерапия) и антибиотиков, неспецифических дезинтоксикационных растворов, проведение сеансов ГБО, ИВЛ и др. Основные этапы терапии больных ботулизмом кажутся хорошо разработанными, но сохраняющиеся на сегодняшний день во всем мире высокие показатели летальности (до 15–16%) не подтверждают данного впечатления. Одно из путей решения проблемы уменьшения количества неблагоприятных исходов — поиск новых специфических и неспецифических противоботулинических средств. Другой путь заключается в попытке максимального увеличения эффективности уже известных способов терапии больных ботулизмом, так как принципиально новые противоботулинические средства пока еще не вышли за стены лабораторий. В этой связи из существующих способов лечения больных ботулизмом наиболее перспективными можно считать серотерапию и иммунотерапию.

Необходимость использования специфических антитоксических препаратов в ходе лечения больных ботулизмом стала ясна

с момента выяснения Ван Эрменгемом ведущей роли токсемии в этиогенезе данного заболевания. Действие их направлено на нейтрализацию циркулирующего в крови токсина, что способствует стабилизации процесса, останавливая дальнейшее поступление токсина к клеткам-мишеням.

Получение лечебной ПБС оказалось проблемой сложной и на первых порах трудноразрешимой. Еще Ван Эрменгем пытался путем введения маленьких доз БнТ вызвать анитоксический иммунитет у животных. Первые попытки W. Kempner в 1897 г. иммунизировать кроликов и морских свинок малыми дозами токсина успехом не увенчались (Kempner W., 1897). Все последующие эксперименты в этом направлении в большей или меньшей степени наталкивались на две проблемы. С одной стороны, летальная доза токсина оказывалась при этом меньше иммуногенной, с другой стороны, исследователи стали сталкиваться с реализацией так называемого феномена Беринга (Emil Adolf von Behring, 15 марта 1854 — 31 марта 1917) — суммация токсического воздействия при повторных введениях сублетальных доз бактериальных токсинов, при которых животное погибает до того, как достигнет даже половину минимальной смертельной дозы экзотоксина. Феномен был описан в 1893 г. немецким ученым Э. Берингом в ходе работы по получению противодифтерийной сыворотки. Феномен Беринга проявляется при введении дробных доз не только дифтерийного, но и ботулинического и столбнячного токсинов (Behring E., 1900).

Механизм развития феномена Беринга не известен. Повышение чувствительности животных к бактериальным экзотоксинам при частом введении им малых доз напрямую не связано с величиной введенной дробной дозы и с реакцией клеток, вырабатывающих специфические антитела. Однако установлено, что при введении дробных доз бактериальных экзотоксинов с интервалом 15–60 мин интоксикация развивается быстрее, чем при введении тех же доз с интервалом 24 ч.

Учитывая заслуги Беринга перед человечеством, в 1901 г. ему была присуждена первая Нобелевская премия по физиологии и медицине с формулировкой «за работу по сывороточной терапии, главным образом за ее применение при лечении дифтерии, что

открыло новые пути в медицинской науке и дало в руки врачей победоносное оружие против болезни и смерти» («for his work on serum therapy, especially its application against diphtheria, by which he has opened a new road in the domain of medical science and thereby placed in the hands of the physician a victorious weapon against illness and deaths»).

Дело существенно продвинулось только после того, как М. Weinberg, P. Goy в 1924–1925 гг. вместо нативного БНТ решили использовать для иммунизации животных анатоксин, полученный путем нейтрализации БНТ 0,3–0,8% формалином (Weinberg M., Goy P., 1924; 1925).

В нашей стране первые успешные попытки получения ПБС были сделаны С. В. Констансовым в 1904–1916 гг., а в 1929 г. И. М. Великанов получил ПБС, не уступающую по качеству зарубежной (Великанов И. М., 1934). В СССР ПБС, полученную путем иммунизации лошадей анатоксином по методу М. Weinberg, P. Goy, начали выпускать в промышленных масштабах в 1933 г. (Гогин Е. и др., 1933).

На первых порах серотерапия ботулизма признания в мире не нашла. Напротив, Комиссия по изучению ботулизма в США даже пришла к выводу, что ПБС лечебного действия вообще не оказывает (Матвеев К. И., 1949). Причиной тому мог быть целый ряд факторов: и позднее введение антитоксина, и малая его антитоксическая активность, и несоответствие типа сыворотки типу токсина, вызвавшего заболевание. Впрочем, одновременно высказывались и прямо противоположные мнения. Так, в 1937 г. С. Я. Штейнберг и соавт. писали: «В качестве особенно характерного явления мы должны отметить наблюдавшееся у ряда больных быстрое и значительное ослабление субъективных симптомов болезни после применения сыворотки. Такие симптомы, как головная боль, головокружение, общее беспокойство, одышка, сухость во рту, неясное зрение, нередко значительно ослабевали уже через 2–3 ч после впрыскивания сыворотки. Мы выделили из наших данных все случаи, в которых явное улучшение наступило в течение первых суток после введения сыворотки, и условно охарактеризовали такое действие как явный и быстрый эффект серотерапии. Из общего числа 19 заболеваний средней тяжести и 42 легких заболеваний ботулизмом мы

наблюдала такой явный и быстрый эффект в 46 случаях» (Штейнберг С. Я. и др., 1937).

Признавая эффективность серотерапии ботулизма в целом и в частности, мы позволим себе усомниться в адекватности столь восторженной оценки возможностей серотерапии. «По умолчанию и по определению» сыворотка не может ликвидировать уже развившуюся клиническую картину ботулизма, ибо связавшийся с нервными структурами БnT для антител недоступен, а вызванные им нарушения экзоцитоза в терминале аксона необратимы, восстановление происходит только по мере синтеза новых белков SNARE и спрутинга. Можно предположить, что одновременно с ПБС пациенты цитируемых авторов получали еще и весь комплекс патогенетических лечебных мероприятий, благодаря которым редуцировали выраженность неспецифических проявлений ботулизма и улучшились общее состояние и самочувствие больных.

В середине прошлого века как отечественные (Матвеев К. И., 1959), так и иностранные (Legroux R., Jeramec C., 1943; Legroux R. et al., 1945) ученые одновременно с применением ПБС предлагали «для стимуляции активного иммунитета» использовать и ботулинический поливалентный анатоксин. Методика эта признания, естественно, не получила. Здравый смысл возобладал, идея благомысленно канула в Лету, а обсуждать бессмысленность и даже вредность данного мероприятия у нас нет желания. Как говорится, без комментариев.

В настоящее время во всем мире в качестве единственного широко и повсеместно применяемого специфического анитоксического средства используют лошадиный противоботулинический анитоксин, известный в России как противоботулиническая сыворотка — ПБС (https://www.vidal.ru/drugs/serum_antibotulinic_type_a_horse_purified_concentrated_liquid_31545). Однако так было не всегда и не везде.

В СССР с 1965 г. производили и в лечебно-профилактических целях применяли только лошадиную ПБС и только типов А, В и Е (приложение 1).

С 1988 г. в обращение были введены ПБС, получаемые не только от гипериммунизированных лошадей, но и от крупного рогатого

ГЛАВА 8

ЯД И ЛЕКАРСТВО. ЯТРОГЕННЫЙ БОТУЛИЗМ

Всё есть яд, и ни что не лишено ядовитости,
одна только доза делает яд незаметным.

Парацельс

Если ты не можешь их победить,
присоединяйся к ним.

Аристотель

Еще на заре изучения ботулизма J. Kerner, описывая свойства гипотетического wurstgift (нем. колбасный яд), с которым он связывал клинические проявления ботулизма, утверждал, что, с одной стороны, этот яд смертелен в малых дозах, а с другой — совсем уж небольшие его дозы могут быть полезны в лечении «пляски святого Витта» (нем. Veitstanz) и для подавления «гиперсекреций жидкостей организма» (то есть потливости) (Ting P., Freiman A., 2004), чем фактически предвосхитил появление все более широко используемых в современной медицине (и косметологии) препаратов на основе БнТ, о чем, собственно, и пойдет речь. Однако и идея прямо противоположного применения ботулотоксина не замедлила не только появиться на свет, но и вполне успешно материализоваться. «На удивило бы, если бы человеческий гений, используя все средства как в добрых, так и в злых целях, не искал бы среди достижений науки в области инфекционных болезней оружия, предназначенного для уничтожения других людей» (Шарль Николь, 1866–1936).

О строении и функциях БнТ было подробно рассказано в первых главах настоящей монографии, но некоторые цифры поистине впечатляют. Так, в опытах на мышах БнТ оказался (для токсина

типа А) в 375,5 тыс. раз активнее нейротоксина гремучей змеи (DLM в нг/кг веса тела животного) (Бургасов П. Н., Румянцев С. Н., 1974) и в 10 тыс. раз токсичнее нейропаралитического газа зарина. Один грамм этого токсина может уничтожить 60 млрд мышей, вес которых составит 1 200 000 т (<https://vetvo.ru/botulizm.html>). Расчетную дозу для человека (при весе 70 кг) токсина типа А, смертельного для 50% популяции (LD_{50}), оценивают на основе исследований на животных примерно в 0,09–0,15 мкг при внутривенном введении, от 0,7 до 0,9 мкг при ингаляционном поражении и 70 мкг при пероральном приеме (Halliwell J., Gwenin C., 2013). Вообще же смертельной дозой для человека называют даже от 1 до 3 десятиллионных долей грамма (0,0000001–0,0000003 г) (Rossow H. et al., 2012). БнТ примерно в 100 млрд раз более токсичен, чем цианид (Sharma A., 2021).

Первые попытки создания биологического оружия были предприняты в Германии во время Первой мировой войны, но ни одна из них не увенчалась каким-либо значимым успехом. Разработки по использованию БнТ в качестве агента биологической войны начались, видимо, перед Второй мировой войной. Главный руководитель японской боевой биологической группы («Отряд 731») Квантунской армии Исии Сиро испытывал действие БнТ (со смертельными исходами) на китайских заключенных во время японской оккупации Маньчжурии (Hill E. V., 1947).

С началом Второй мировой войны американское правительство начало интенсивно исследовать возможности биологического оружия, в том числе и такого, в основу которого был положен токсин ботулизма. Так, Управление стратегических служб Соединенных Штатов (прообраз ЦРУ) разработало план использования китайских проституток для убийства высокопоставленных японских офицеров. Предполагалось осуществить это за счет смертельной дозы БнТ в желатиновой капсуле размером с булавоочную головку, которую женщины должны были подложить в пищу или питье предполагаемой жертве. Партия таких капсул была подготовлена и отправлена в отряд ВМС США в Чанкинге (Китай) для испытаний. Методика была опробована на бездомных ослах, но, поскольку животные выжили, проект был заброшен (Sotos J. G., 2001). Споры о том, почему осла в данном «опыте» оказались невосприимчивы к ботулизму (токсину), продолжаются, но автору кажется, что

причину нужно искать не в несчастных осликах, а, скорее всего, в «некачественном» составе БнТ. Исходя из предположения, что Германия тоже имеет на вооружении токсин ботулизма, США изготовили более 1 млн доз ботулинического анатоксина для союзных войск, готовившихся к вторжению в Нормандию в день «Д» в 1944 г. (Cochrane R. C., 1947; Bryden J., 1989; Sharma A., 2021).

В идеале биологическое оружие должно с легкостью (и при этом незаметно) производиться, иметь форму аэрозоля, вызывать эпидемии с высокими показателями летальности среди заболевших, а также создавать панику и прочие деструктивные процессы в обществе (Lamb A., 2001). Можно считать, что БнТ и сейчас остается идеальным оружием, потому что обладает многими из перечисленных свойств. И все это даже несмотря на то, что современные биотехнологии позволяют создавать гораздо более эффективное оружие, в том числе генно-модифицированных возбудителей сибирской язвы, вирусных геморрагических лихорадок и пр. Разговоры о том, что БнТ на самом деле недостаточно хорош в качестве оружия, потому что

- 1) должен быть введен *per os* в достаточном количестве;
- 2) показатели летальности при приеме внутрь сильно варьируют;
- 3) недостаточно стоек в окружающей среде и быстро инактивируется при использовании стандартных методик обеззараживания воды;
- 4) не передается от одного человека к другому;
- 5) поддается терапии ВАТ (Ting P., Freiman A., 2004),

не следует принимать во внимание, ибо при аэрозольном применении эти его «недостатки» не существенны. Добавим, что некоторые аналитики занижали военный потенциал БнТ как биологического оружия из-за проблем с концентрацией и стабилизацией токсина для аэрозольного распространения.

БнТ — полиапликационный яд. Типичные случаи заболевания могут быть вызваны при нанесении его на слизистые оболочки при введении *per os* или парентерально. Исключение представляет аэрогенное (ингаляционное, аэрозольное) заражение, которое в эксперименте, кроме всего прочего, приводит еще и к выраженному геморрагическому отеку легких. Последнее можно объяснить повышением проницаемости легочных капилляров с развитием отека легких и появлением множественных точечных геморрагий под воздействием больших доз БнТ (Ambache N., 1949).

Сообщений об ингаляционном ботулизме у человека чрезвычайно мало. В доступной нам литературе встретилось только одно описание заражения подобным образом. Инцидент произошел с тремя ветеринарными работниками, которые подвергались воздействию вторичного аэрозоля БнТ при утилизации павших кроликов и морских свинок, чей мех был покрыт БнТ типа А (как следствие испытания на животных его воздействия в аэрозольной форме). БнТ типа А был обнаружен в образцах сыворотки всех трех пораженных. Заболевание протекало в нетяжелой форме, все трое поправились, в том числе и на фоне введения ботулинического антитоксина (Holzer V. E., 1962). Данный пример демонстрирует не более как принципиальную возможность и опасность аэрозольного поражения ботулизмом. На наш взгляд, пострадавших спасла лишь явно мизерная доза БнТ во вторичном аэрозоле. Однако возникает вопрос к немецким ученым: почему их сотрудники, работавшие с БнТ, не были вакцинированы?

Одновременно следует еще раз подчеркнуть, что БнТ был и по-прежнему считается самым ядовитым веществом в мире. В период холодной войны разработки биологического оружия, в том числе и с применением БнТ, продолжались. Иран, Ирак, Северная Корея и Сирия были названы правительством США «государствами — спонсорами терроризма» (United States Department..., 2001), которые разработали или, по слухам, разрабатывают БнТ в качестве оружия. После войны в Персидском заливе (1991) Ирак признал перед экспертной группой Организации Объединенных Наций, что изготовил 19 000 л концентрированного БнТ, из которых около 10 000 л было загружено в средства доставки — боеголовки ракет и авиационные бомбы. Этих 19 000 л концентрированного БнТ при аэрозольном применении хватило бы для более чем трехкратного уничтожения всего человечества. В 1990 г. Ирак развернул ракеты специальной конструкции с дальностью полета 600 км; 13 из них были снаряжены ботулотоксином, 10 — афлатоксином и 2 — спорами сибирской язвы. Ирак также создал специальные 400-фунтовые (180-килограммовые) бомбы: 100 бомб содержали БнТ, 50 — споры сибирской язвы и 7 — афлатоксин (United Nations Security..., 1995). Примечательно, что Ирак для вооружения своей армии отдал предпочтение именно ботулотоксину, а не другим известным

Ботулизм — острое инфекционное заболевание, возникающее под воздействием специфического белкового нейротоксина, продуцируемого микроорганизмом *C. botulinum* и (редко) некоторыми другими представителями клостридиальной флоры. В настоящее время известно несколько принципиально различных (в эпидемиологическом плане, по механизму заражения и по основным моментам патогенеза) форм болезни: пищевой ботулизм, ятрогенный ботулизм, раневой (инъекционный) ботулизм, ботулизм у грудных детей. Первая форма обусловлена употреблением в пищу продуктов питания, уже содержащих токсин, вторая — с передозировкой лечебных препаратов на основе БнТ, в то время как остальные две разновидности вызываются токсином, вырабатываемым возбудителем *in vivo*: в инфицированных тканях (раневой, он же инъекционный, ботулизм) или в желудочно-кишечном тракте детей (ботулизм грудных детей). В группе инъекционного ботулизма можно отдельной строкой обозначить «ятрогенный ботулизм» как результат передозировки препаратов типа Ботокс, вводимых с лечебной или косметической целью. Выделяют еще так называемую кишечную форму ботулинической интоксикации у взрослых, по патогенезу идентичную ботулизму грудничков, но которая казуистически редка и для возникновения которой нужны чрезвычайно специфические условия (глубокие изменения кишечного микробиома).

В РФ за последнее десятилетие регистрировали от 100 до 300 случаев пищевого ботулизма в год с летальностью 7–9%. В 2012 г. от ботулизма в России пострадали 274 человека, из них умер 21 пациент (7,7%), в 2013 г. — 230 и 24 (10,4%), в 2014 г. — 219 и 12 (5,5%) соответственно. В 2020 г. в России зафиксировано 112 случаев ботулизма, из которых 7 (6,25%) закончились смертью пациента, в 2021 г. в РФ заболели ботулизмом 148 человек, из них 22 умерли (летальность — 14,9%). За первое полугодие 2022 г. от ботулизма пострадали 65 человек, из них 6 случаев с летальным исходом (9,2%).

Таким образом, показатели летальности весьма неравномерны по разным годам, но факт остается фактом — никакой положительной динамики в плане уменьшения летальности мы не наблюдаем. По неведомой нам причине раневой ботулизм и ботулизм грудничков в РФ в доступных нам литературных и статистических источниках не зафиксированы. В США структура заболеваемости ботулизмом принципиально иная. Так, с 2014 по 2018 г. было 978 случаев ботулизма, то есть приблизительно около 200 случаев в год. Однако из них 722 (73,8%) случая — это ботулизм у грудничков (приблизительно 140 случаев в год), 135 (13,8%) случаев — раневой ботулизм (около 30 в год), и только 120 случаев (12,3%), то есть 24 заболевших в год, приходится на пищевой ботулизм. Остальные единичные случаи диагностированы как «вероятная кишечная колонизация взрослых» и «ботулизм неясного происхождения». Из зафиксированных за 5 лет 120 случаев пищевого ботулизма 8 закончились смертью пациентов, то есть летальность в этой когорте больных составила 6,7%.

В настоящее время доподлинно известны 8 антигенных вариантов БнТ (типы от А до G, включая С1 и С2). Ботулизм у людей в первую очередь обусловлен токсинами *C. botulinum*, но нейротоксигенными также могут быть *C. baratii* (способны продуцировать токсин типа F) и *C. butyricum* (может продуцировать токсин типа E). Заболевание у человека в основном вызывают токсины типов А, В, Е. В литературе описаны лишь единичные случаи ботулизма типа F.

В 2013 г. сообщалось о «типе H» БнТ, но позже он был обозначен как «мозаичный» токсин, поскольку его LC примерно на 80% совпадает с LC подтипов БнТ типа F, а его HC на 84% идентична HC БнТ типа А. Следовательно, этот токсин может быть нейтрализован антителами против БнТ типа А (см. ниже).

БнТ может синтезироваться не только *C. botulinum*, но и другими представителями кластридиальной флоры — *C. butyricum*, *C. boratti* и, видимо, *C. difficile*. *C. botulinum* продуцирует все типы токсинов, а *C. butyricum* и *C. boratti* вырабатывают только E и F соответственно.

При этом диагноз «ботулизм» будет основываться именно и только на характеристике токсина, а не на виде кластридий, его продуцирующих (*C. botulinum*, *C. butyricum* или *C. boratti*).

Молекула БнТ любого типа состоит из двух цепей — НС с молекулярной массой 100 000 дальтон и LC с молекулярной массой 50 000 дальтон, соединенных дисульфидной связью.

Тяжелая цепь обладает высоким сродством к специфическим рецепторам, локализованным на поверхности нейронов-мишеней. Легкая цепь характеризуется протеазной активностью. Она специфична в отношении цитоплазматических участков синаптосомально-связанных белков, участвующих в процессах экзоцитоза ацетилхолина.

Первая стадия действия БнТ заключается в специфическом связывании молекулы БнТ с наружной мембраной терминальной части аксона.

Вторая стадия — проникновение связанного токсина в цитоплазму нейронов путем эндоцитоза. Внутри клетки легкая цепь специфически ингибирует один или несколько белков SNARE-комплекса (от англ. Soluble N-ethylmaleimide-sensitive-factor attachment protein receptor) — синаптобrevин, синтаксин и белок SNAP-25, которые являются основными «движущими силами» слияния мембран и абсолютно необходимы для стыковки ацетилхолин-содержащей везикулы с внутренней частью пресинаптической мембраны. Серотипы ботулотоксина различаются по своему сродству к белкам SNARE-комплекса. Типы А и Е токсина блокируют SNAP-25, типы В, D, F, G — синаптобrevин, а тип С подавляет образование синтаксина и SNAP-25 одновременно. Процесс пресинаптического расщепления транспортных белков ботулотоксином необратим и занимает в среднем 30–60 мин. Именно поэтому специфический ботулинический антитоксин эффективен лишь в очень ограниченный период времени — от поступления токсина в кровоток до проникновения внутрь нейрона.

Ингибирование образования белков SNARE препятствует слиянию содержащих ацетилхолин везикул с терминальной мембраной, что на *третьей стадии* приводит к блокаде высвобождения ацетилхолина из пресинаптических окончаний холинергических нейронов.

Конечный результат — продолжительная хемоденервация, что клинически выражается в расслаблении мышц.

Для простоты восприятия всех эволюций, которые происходят в терминали аксона под действием БнТ, можно представить себе

содержащие ацетилхолин везикулы в виде мыльных пузырей, которые легко прилипают, например, к стене (имитация пресинаптической мембраны), а затем лопаются. БнТ превращает эти «мыльные пузырьки» в структуры, напоминающие по консистенции шарики для игры в настольный теннис (пинг-понг) с их естественным свойством отскакивать от стен.

Однако непосредственно после воздействия токсина в организме начинается процесс реиннервации за счет формирования латеральных отростков — терминальных ветвлений нервных окончаний (спрутинг), что уже через 12 нед. (в эксперименте) после воздействия токсина приводит к восстановлению мышечных сокращений. Эти отростки впоследствии регрессируют, в то время как первичная нейромышечная передача реактивируется, восстанавливается. Иными словами, изменения, вызванные БнТ, полностью обратимы. Наша же задача, как врачей, сохранить жизнь больному в течение острого и восстановительного периода заболевания.

Токсичность ботулинического яда исключительно высока. Несмотря на то что результаты, полученные разными исследователями в сходных опытах, различаются на 1–3 порядка, сила токсина, даже по самым заниженным оценкам, во много раз превосходит самые ядовитые вещества, известные человеку. Величина DLM токсина зависит от штамма-продуцента, его типа, способов очистки и путей введения токсина. К действию БнТ чувствительны все позвоночные животные, но межвидовые различия весьма различны и в большой мере зависят от типа токсина. Растительоядные животные проявляют высокую (абсолютную) чувствительность к токсинам всех типов, в то время как эврифаги чувствительны к типам А и Е и более устойчивы к типам В, С и D. Вот тут необходимо сделать лирическое отступление и удивиться бесконечной мудрости природы и ее Творца. У природы ничего не пропадает зря. Трупы павших животных уничтожаются, в том числе и животными-падальщиками. Не исключено, что во многих разлагающихся трупах может содержаться токсин, причем не важно, пали животные непосредственно от ботулизма или токсин выработался в трупах после прорастания спор, до момента наступления смерти животного находившихся в его кишечнике в интактном состоянии (см. ниже). При этом падальщики генетически довольно