

Вопросы интенсивной терапии тяжелых форм ботулизма у детей

К.м.н. М.В. Быков^{1,2}, Д.Ф. Быков³, профессор В.В. Лазарев¹, член-корр. РАН А.В. Горелов^{2,4}

¹ Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова, Москва

² Центральный НИИ Эпидемиологии Роспотребнадзора, Москва

³ Морозовская городская детская клиническая больница № 1 Департамента здравоохранения г. Москвы

⁴ ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет), Москва

РЕЗЮМЕ

Ботулизм — тяжелая инфекционная болезнь, вызванная действием на нервную систему сильнейшего из всех известных бактериальных токсинов. Возбудителем ботулизма является анаэробная спорообразующая палочка *Clostridium botulinum*. Первые симптомы заболевания проявляются поражением ЖКТ: тошнотой, рвотой, жидким стулом, болями в эпигастрии; при тяжелых формах заболевания может развиться парез ЖКТ. Прогрессирует неврологическая симптоматика. Для ботулизма характерны диплопия, птоз, мидриаз, гнусавость голоса, поперхивание (парез мягкого неба), выраженная вялость, снижение брюшных рефлексов, чаще тахикардия, сухость слизистых, белый дермографизм. Лечение больных ботулизмом должно осуществляться только в условиях стационара. Интенсивная терапия тяжелых форм ботулизма у детей требует многокомпонентных своевременных действий, от которых зависят эффективность интенсивной терапии и количество потенциально жизнеугрожающих осложнений. Важным фактором помимо необходимой медикаментозной терапии является создание благоприятной доброжелательной атмосферы, настраивающей пациента на упорную совместную работу, которая обеспечивает скорейшее восстановление нарушенных функций и выздоровление.

Ключевые слова: ботулизм, *Clostridium botulinum*, ботулотоксин, дети, интенсивная терапия.

Для цитирования: Быков М.В., Быков Д.Ф., Лазарев В.В., Горелов А.В. Вопросы интенсивной терапии тяжелых форм ботулизма у детей // PMJ. Медицинское обозрение. 2018. № 8(II). С. 88–91.

ABSTRACT

Aspects of intensive therapy of severe forms of botulism in children

M.V. Bykov^{1,2}, D.F. Bykov³, V.V. Lazarev¹, A.V. Gorelov^{2,4}

¹ Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow

² Central Research Institute of Epidemiology, Moscow

³ Morozov Children's Municipal Clinical Hospital, Moscow

⁴ Sechenov University, Moscow

Botulism is a serious infectious disease caused by an effect on the nervous system of the strongest of all known bacterial toxins. The causative agent of botulism is an anaerobic spore-forming rod *Clostridium botulinum*. First symptoms of the disease are manifested by a gastrointestinal tract lesion: nausea, vomiting, loose stools, epigastric pain; in severe forms of the disease, gastrointestinal tract paresis may develop. Neurological symptoms are progressing. Botulism is characterized by diplopia, ptosis, corectasis, rhinolalia, choking (paresis of the soft palate), lethargy, decrease in abdominal reflexes, more often tachycardia, dry mucous membranes, white dermatographism. Treatment of patients with botulism should be carried out only in a hospital. The effectiveness of intensive therapy and the number of potentially life-threatening complications depend on multicomponent, timely actions during intensive treatment of severe forms of botulism in children. An important factor in addition to the necessary drug therapy is the creation of a favorable, benevolent atmosphere that teaches the patient to work hard, ensuring an early rehabilitation of impaired functions and recovery.

Key words: botulism, *Clostridium botulinum*, botulinum toxin, children, intensive therapy.

For citation: Bykov M.V., Bykov D.F., Lazarev V.V., Gorelov A.V. Aspects of intensive therapy of severe forms of botulism in children // RMJ. Medical Review. 2018. № 8(II). P. 88–91.

ВВЕДЕНИЕ

Ботулизм — тяжелая инфекционная болезнь, вызванная действием на нервную систему сильнейшего из всех известных бактериальных токсинов. В РФ за последнее десятилетие в среднем регистрировалось 400–500 случаев ботулизма в год с летальностью 7–9% [1].

Возбудителем ботулизма является анаэробная спорообразующая палочка *Clostridium botulinum*. Известно 7 видов возбудителя — А, В, С, D, Е, F, G, различающихся по антигенной структуре выделяемого токсина. На территории России встречаются преимущественно типы А, В, Е. Строгие анаэробные условия для токсинообразования требуются

не всегда, особенно для серотипа Е. Споровые формы бактерий *Cl. botulinum* устойчивы во внешней среде: выдерживают температуру 6 °С в течение нескольких месяцев, 100 °С — в течение нескольких часов, 120 °С — в течение 30 мин. Вегетативные формы бактерий малоустойчивы к внешним факторам — погибают при температуре 60 °С. Ботулотоксин (БТ) — самый сильный из природных токсинов (летальная доза для человека составляет 5–50 нг/кг массы тела). БТ разрушается при температуре 80 °С в течение 30 мин, при температуре 100 °С — в течение 10 мин, хорошо нейтрализуется в щелочной среде.

Вегетативные формы возбудителя и БТ попадают в организм человека при употреблении инфицированной пищи. БТ не разрушается ферментами пищеварительного тракта. Особенностью БТ является всасываемость через слизистую оболочку желудка и кишечника, после чего он разносится током крови по всему организму. Токсин избирательно поражает холинергические отделы нервной системы, вызывая характерные для ботулизма параличи различных групп мышц. Эти параличи связывают с прекращением выделения ацетилхолина в нервных синапсах, в то время как холинэстеразная активность существенно не нарушается. Параличи мышц гортани, глотки, дыхательных мышц и парез желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) приводят к нарушению глотания, пассажа по ЖКТ и дыхательным расстройствам, таким как острая дыхательная недостаточность (ОДН). Особенностью развития ОДН при ботулизме является то, что она может быть вызвана не только парезом дыхательной мускулатуры, но и обструкцией воздухопроводных путей паретическими языком, надгортанником и другими мягкими тканями гортаноглотки, а также аспирацией желудочного содержимого. Обычно больные погибают от паралича дыхания или от вторичной инфекции дыхательной системы [2–4].

Клиническая картина

Инкубационный период variabelен и может длиться от 2 ч до 2 и даже 7 сут. Первые симптомы заболевания проявляются, как правило, поражением ЖКТ с появлением тошноты, рвоты, жидкого стула, болей в эпигастрии; при тяжелых формах заболевания может развиться парез ЖКТ. Параллельно с гастроинтестинальными симптомами наблюдается прогрессирующая неврологическая симптоматика.

Для ботулизма характерны диплопия, птоз, мидриаз, гнусавость голоса, поперхивание (парез мягкого неба), выраженная вялость, снижение брюшных рефлексов, чаще тахикардия, сухость слизистых (в редких случаях может быть гиперсаливация из-за нарушения глотания, но это нехарактерно), белый дермографизм (за счет гиперкатехоламинемии).

Нехарактерны для ботулизма: нарушение сознания (при адекватной вентиляции легких), анизокория и другая очаговая неврологическая симптоматика, снижение сухожильных рефлексов, восходящие парезы и параличи.

Диагностика

Дифференциальную диагностику ботулизма необходимо проводить с пищевыми токсикоинфекциями другой этиологии, отравлением ядовитыми грибами, белладонной и атропином, полиомиелитом, энцефалитами, острыми на-

рушениями мозгового кровообращения, синдромом Гийенна — Барре и др.

Для подтверждения диагноза необходимо проведение исследования на БТ и возбудитель ботулизма. Для этого до введения противоботулинической сыворотки (ПБС) у больного следует взять на анализ кровь (в объеме 10 мл), мочу, промывные воды желудка (рвотные массы), а также исследовать продукты питания, предположительно являющиеся источником ботулизма.

При подозрении на ботулизм показана экстренная госпитализация в инфекционный стационар, инфекционное отделение многопрофильной клиники; при тяжелой форме — в отделение интенсивной терапии или реанимации (ОРИТ). Транспортировка больных с ботулизмом любой степени тяжести (как в клинику, так и между отделениями) проводится в положении на боку с приподнятым головным концом, что, с одной стороны, предотвращает аспирацию желудочного содержимого, с другой стороны — не позволяет обтурировать дыхательные пути паретическими мягкими тканями ротоглотки.

Лечение

Лечение больных ботулизмом должно осуществляться только в условиях стационара. В настоящее время радикальных лекарственных средств, направленных на улучшение состояния больного и уменьшение неврологической симптоматики сразу после начала лечения, не существует. Успех терапевтических мероприятий во многом зависит от быстроты установления диагноза ботулизма. В ОРИТ противоботулинического центра, функционировавшего на базе ДИБ № 5 г. Москвы, эффективно применялись нижеописанные методы лечения.

Специфическая терапия

С целью прекращения поступления в организм БТ как можно раньше необходимо вводить ПБС (поливалентные или моновалентные): А, С, Е — в дозе 10000 МЕ, В — в дозе 5000 МЕ, F — в дозе 3000 МЕ внутривенно капельно в 200 мл физиологического раствора, нагретого до 37 °С, со скоростью 60–90 капель в мин. Следует учитывать, что ПБС (лошадиная сыворотка) является чужеродным белком и способна вызвать целый комплекс аллергических реакций, вплоть до анафилактического шока. При явлениях аллергической реакции во время введения ПБС вводится преднизолон 50–75 мг болюсно. Противопоказанием к дальнейшему введению ПБС является развитие анафилактического шока. Сыворотки вводятся только однократно. Для лечения заболевания, вызванного неизвестным типом токсина (возбудителя) ботулизма, используют смесь моновалентных сывороток или поливалентную сыворотку.

Особенности проведения респираторной терапии при ботулизме

Главным критерием тяжелой формы ботулизма и перевода больного в отделение реанимации является нарушение глотания любой степени выраженности независимо от всех остальных признаков заболевания. Невозможность глотания является показанием к превентивной назотрахеальной интубации трахеи (а не явления ОДН, которая при ботулизме появляется после афагии, к тому же внезапно) — с целью обеспечения каркасности верхних от-

делов дыхательных путей и профилактики аспирационной пневмонии. Мониторинг: обязательно пульсоксиметрия, желательна капнография.

Показания к искусственной вентиляции легких (ИВЛ) — малейшие нарушения спонтанного дыхания, дыхательный дискомфорт (чувство нехватки воздуха, затрудненный вдох, одышка, нарастание углекислоты по данным оценки кислотно-щелочного состояния (КЩС)). Особенность больных ботулизмом: им не требуется медикаментозная седация для синхронизации с респиратором. С учетом абсолютной контактности и адекватности пациентов критериями эффективного подбора параметров ИВЛ считаются исчезновение признаков дыхательного дискомфорта и нормализация показателей КЩС.

Интубацию и последующую переинтубацию (осуществляется каждые 3–5 дней) необходимо проводить через нос, для чего используется свободный носовой ход. Поскольку на ИВЛ больной может находиться длительное время (в тяжелых случаях — даже до 127 дней) [5], необходимо проводить тщательный уход за носовыми ходами, стараться избегать установки через них постоянного желудочного зонда (при необходимости зонд ставится через рот). Важно беречь носовые ходы для переинтубаций, проводить тщательную и деликатную санацию, орошение слизистых носовых ходов антисептиками (октенидина дигидрохлорид + феноксэтанол, бензилдиметил-миристоиламино-пропиламмоний и др.) для профилактики синуситов.

Технически переинтубацию можно проводить следующим образом. Старую интубационную трубку (ИТ) подтягивают, оставляя над голосовыми связками, но не вытаскивая, продолжают ИВЛ, далее подсоединяют шланги респиратора к новой ИТ, проводят ее за голосовые связки и только после этого удаляют старую ИТ. Как показала наша практика, такая тактика позволяет избежать трудной интубации, связанной с возможным кровотечением из мест пролежней на слизистой носоглотки после удаления старой ИТ. Следует помнить, что вентилируется пациент, как правило, с исходно здоровыми легкими. Продолжительность ИВЛ у детей с ботулизмом в большинстве случаев составляет 8–12 сут, поэтому важной задачей является уберечь пациента от ИВЛ-ассоциированной пневмонии. Обычно на всем протяжении ИВЛ используется FiO_2 (концентрация кислорода во вдыхаемой смеси) не более 23–25% и с дыхательным объемом 6–7 мл/кг. Необходимо соблюдение асептики при санации трахеобронхиального дерева, использование антибактериальных фильтров. Для профилактики гипостатической пневмонии каждые 3–4 ч меняется положение тела, используется prone-позиция (на животе), для улучшения отхождения мокроты в течение 3–4 мин полезно проводить перкуссионный или вибрационный массаж. Для профилактики подсвязочных постинтубационных стенозов нужно контролировать давление в манжете интубационной трубки — оно не должно превышать 25 см вод. ст. Если такой возможности нет, то с целью предупреждения развития пролежней и восстановления, возможно, нарушенного кровотока в зоне нахождения манжеты ИТ в положении на боку после санации ротоглотки следует на 15–20 мин 3–4 раза в сутки спускать манжету ИТ, предварительно повысив положительное давление в конце выдоха до 5–6 см вод. ст. для профилактики пассивного затекания слизистого содержимого из ротоглотки и надманжеточного пространства [6–8].

АНТИБАКТЕРИАЛЬНАЯ ТЕРАПИЯ

С учетом гипотетической возможности продукции БТ *in vivo* обязательным является назначение антибиотиков, среди которых наиболее эффективным считается левомицетин; при сохраненном пассаже по ЖКТ его назначают внутрь по 0,5 по 3–4 р./сут в течение 7–10 сут. При нарушении функции ЖКТ необходимо введение внутримышечно левомицетина сукцината по 0,5–1 г 3 р./сут (в зависимости от возраста и массы тела). Антибиотик широкого спектра назначают с 1-го дня ИВЛ, т. к. исходно может быть токсическая пневмония.

ПАТОГЕНЕТИЧЕСКАЯ ТЕРАПИЯ И УХОД

Для ботулизма характерны тяжелые парезы ЖКТ, как правило, в течение первых 3–5 сут. Для удаления и нейтрализации невсосавшегося токсина необходимы промывание желудка 5% раствором NaHCO_3 , а также ежедневные высокие щелочные клизмы. Важны полноценное парентеральное питание и витаминотерапия с конца 1-х сут. При наличии минимальной моторики ЖКТ, которая должна контролироваться не только аускультативно, но и с помощью УЗИ, показаны проведение сеанса кишечного лаважа, назначение сорбента, слабительного (лактолозы), обладающего пребиотическими свойствами, т. к. неизбежный парез кишечника в течение 4–7 сут приводит к угрозе транслокации микроорганизмов из кишечника в кровоток и развития вторичных инфекционных осложнений. Энтеральное питание через желудочный зонд необходимо начинать немедленно после исчезновения признаков пареза ЖКТ и застоя в желудке в постепенно нарастающем объеме, параллельно уменьшая объем и калораж парентерального питания.

Проведение ЭКГ в 1-е сут и далее с 7-х сут через день необходимо как для диагностики поздних поражений миокарда БТ, так и для выявления сывороточной болезни вследствие введения ПБС. Миокардит возникает, как показывает практика нашего отделения, на 7–12 сут.

На наш взгляд, особое внимание следует уделять физической и психологической реабилитации больных ботулизмом. Известно, что правильный уход не только облегчает физическое и моральное состояние пациента, но и способствует быстрейшему выздоровлению, восстановлению сил и работоспособности. Очень важно сразу установить контакт с больным и его родственниками, настроить их на совместную упорную работу. Как правило, дети, попадавшие в наш противоботулинический центр, были в возрасте от 6 до 16 лет, поэтому между медперсоналом ОРИТ и пациентом всегда была возможность установления тесного психологического контакта. Помогали этому посещение и присутствие родственников ребенка. Чрезвычайно важно с первых суток настраивать ребенка и родственников на активную работу, целями которой являются ранняя активизация и скорейшее восстановление утраченных жизненно важных функций. Одно из основных требований: «Ты не должен лежать пластом» [9, 10].

На рисунках 1 и 2 представлена пациентка 13 лет на различных этапах интенсивной терапии. Девочка поступила в наше отделение в тяжелом состоянии, в течение 7 сут находилась на ИВЛ, но, несмотря на такую ситуацию, медперсонал стимулировал ее к выполнению доступных физических нагрузок различными методами, в частности, с привлечением специальной доски, на которой девочка могла писать свои пожелания и жалобы — сначала пальцем, затем, по мере улучшения состояния, ручкой.



Рис. 1. Ребенок с тяжелой формой ботулизма, подключенный к аппарату ИВЛ, через специальную доску общается с медперсоналом (путем написания пожеланий и жалоб)

Работа по отлучению больного от ИВЛ начинается сразу после прекращения прогрессирования неврологической симптоматики. В связи с этим целесообразно с 1-го дня проводить ИВЛ в режиме SIMV (синхронизированная перемежающаяся механическая вентиляция легких), с ежедневными попытками снижения количества принудительных циклов под контролем КЩС и газового состава крови с последующим переходом на PSV (поддержка давлением). Экстубация при условии адекватного дыхания и полного восстановления глотания жидкости должна осуществляться на протяжении не менее 24 ч.

Еще один важный параметр — восстановление способности глотания. Так как функция мышц глотки восстанавливается несимметрично, врачу необходимо обращать внимание на то, в какую сторону отклоняется язычок (*uvula*), и учить больного глотать той половиной, где начинается восстановление. По мере восстановления способности к самостоятельному глотанию жидкости пациентам следует проводить тренировку акта глотания, начиная с нескольких глотков сладкого чая или минеральной воды через соломинку или тонкий зонд, постепенно уве-



Рис. 2. Ребенок отсоединен от аппарата ИВЛ, но не экстубирован

личивая дозу выпиваемой жидкости и питательной смеси с параллельным уменьшением объема питания, вводимого через зонд. В последующем консистенция пищи становится более грубой. Обязательно постепенное — вначале пассивное, а далее активное — увеличение двигательной активности в конечностях, что улучшает не только микроциркуляцию и трофику тканей, но и газообмен в целом. В течение дня больной, выполняя возможную для него работу, должен уставать. Ночью, даже если больной находится на вспомогательных режимах вентиляции легких или на самостоятельном дыхании, должен осуществляться полный мониторинг жизненно важных функций с установлением соответствующих порогов тревог монитора [10].

Прогноз при ботулизме всегда серьезный, во многом обусловленный своевременностью оказания помощи и профилактики осложнений. Даже при тяжелых формах ботулизма наиболее раннее обращение за медицинской помощью способствует более быстрому регрессу неврологической симптоматики и расстройств пассажа по ЖКТ, которые имеют обратимый характер. Летальность в России за период с 1993 по 2004 г. составляла 6,5–10,6%, в Московском противоботулиническом центре за этот же период — 1,5–8,3%.

Пациенты, перенесшие тяжелую форму ботулизма с использованием в комплексной терапии ИВЛ, нуждаются в последующем диспансерном наблюдении и реабилитационной терапии в течение 6 мес.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Как и при многих неотложных ситуациях, в практике интенсивной терапии при лечении тяжелых форм ботулизма важны быстрые и патогенетически обоснованные лечебные мероприятия на этапе поступления и транспортировки больных в отделение реанимации. Их своевременность и правильность выполнения во многом обуславливают дальнейшее течение заболевания. Тщательный уход, асептика, создание и поддержание доброжелательной атмосферы (в т. ч. совместно с родственниками пациента), его постоянный настрой на упорную работу и скорейшее выздоровление позволяют в более короткие сроки восстанавливать жизненно важные функции и предотвращать многие осложнения, сопряженные с длительным пребыванием на ИВЛ и в палате ОРИТ.

Литература

1. Клинические рекомендации (протокол лечения) оказания медицинской помощи взрослым больным ботулизмом (классическим пищевым отравлением, вызванным *Clostridium botulinum*), 2016 г. [Klinicheskiye rekomendatsii (protokol lecheniya) okazaniya meditsinskoj pomoshchi vzroslym bol'nym botulizmom (klassicheskim pishchevym otravleniyem, vyzvannym Clostridium botulinum)], 2016 g. (in Russian)]. (Электронный ресурс). URL: <http://ia-rf.ru/upload/iblock/f78/f78c522a46034c2206e53dcfd58c98c6.pdf> (дата обращения: 25.09.2018).
2. Шувалова Е.П. Инфекционные болезни. М.: Медицина, 1990. 558 с. [Shuvalova Ye.P. Infektsionnyye bolezni. M.: Meditsina, 1990. 558 s. (in Russian)].
3. Нисевич Н.И., Учайкин В.Ф. Инфекционные болезни у детей. М.: Медицина, 1990. 624 с. [Nisevich N.I., Uchaykin V.F. Infektsionnyye bolezni u detey. M.: Meditsina, 1990. 624 s. (in Russian)].
4. Кассиль В.Л., Лескин Г.С., Выжигина Н.А. Респираторная поддержка. М.: Медицина, 1997. 319 с. [Kassil' V.L., Leskin G.S., Vyzhigina N.A. Respiratornaya podderzhka. M.: Meditsina, 1997. 319 s. (in Russian)].
5. Никифоров В.В., Томилини Ю.Н., Давыдов А.В. и др. Случай тяжелого течения ботулизма: 127 дней искусственной вентиляции легких // Эпидемиология и инфекционные болезни. 2013. № 6. С. 49–57 [Nikiforov V.V., Tomilin Yu.N., Davydov A.V. i dr. Sluchay tyazhlogo techeniya botulizma: 127 dney iskusstvennoy ventilyatsii legkikh // Epidemiologiya i infektsionnyye bolezni. 2013. № 6. S. 49–57 (in Russian)].

Полный список литературы Вы можете найти на сайте <http://www.rmj.ru>