

Диева Т.В., Батусов О.В., Сергунин Д.А., Демьяненко А.В., Борисов И.А., Далинин В.В.

УСПЕШНОЕ ЛЕЧЕНИЕ КРАЙНЕ ТЯЖЕЛОГО СЛУЧАЯ ПИЩЕВОГО БОТУЛИЗМА, ОСЛОЖНЕННОГО СЕПСИСОМ

ФКУ «Центральный военный клинический госпиталь им. П.В. Мандрыка» Минобороны России, 107014, Москва, Россия

Описан случай успешной диагностики и лечения пациента с тяжелой формой пищевого ботулизма, осложненной сепсисом. Обсуждаются вопросы диагностики ботулизма, микробиологической верификации возбудителя инфекционных осложнений, подбор антибактериальной терапии, методы и длительность проведения ИВЛ.

Ключевые слова: ботулизм пищевой; антибактериальная терапия; интенсивная терапия.

Для цитирования: Диева Т.В., Батусов О.В., Сергунин Д.А., Демьяненко А.В., Борисов И.А., Далинин В.В. Успешное лечение крайне тяжелого случая пищевого ботулизма, осложненного сепсисом. *Клиническая медицина*. 2022;100(6):314–317.

DOI: <http://dx.doi.org/10.30629/0023-2149-2022-100-6-314-317>

Для корреспонденции: Далинин Вадим Вадимович — e-mail: vdalinin@mail.ru

Dieva T.V., Batusov O.V., Sergunin D.A., Demianenko A.V., Borisov I.A., Dalinin V.V.

SUCCESSFUL TREATMENT OF AN EXTREMELY SEVERE CASE OF NUTRITIONAL BOTULISM COMPLICATED BY SEPSIS

Central Military Clinical Hospital named after P.V. Mandryka of the Ministry of Defense of Russia, 107014, Moscow, Russia

A successful diagnosis and treatment of a patient with a severe case of botulism complicated by sepsis is described. The issues of diagnostics, microbiological verification of the precursor of the infectious complications, the choice of antibacterial therapy, methods and duration of mechanical ventilation are discussed.

Key words: botulism; antibacterial therapy; intensive therapy.

For citation: Dieva T.V., Batusov O.V., Sergunin D.A., Demianenko A.V., Borisov I.A., Dalinin V.V. Successful treatment of an extremely severe case of nutritional botulism complicated by sepsis. *Klinicheskaya meditsina*. 2022;100(6):314–317.

DOI: <http://dx.doi.org/10.30629/0023-2149-2022-100-6-314-317>

For correspondence: Dalinin Vadim Vadimovich — e-mail: vdalinin@mail.ru

Conflict of interests. The authors declare no conflict of interests.

Acknowledgments. The study had no sponsorship.

Received 20.04.2022

Ботулизм — редкое, опасное для жизни заболевание, обусловленное действием нейротоксина. Оно характеризуется вялым нисходящим параличом, который начинается с паралича черепно-мозговых нервов и может прогрессировать с развитием слабости конечностей и дыхательной недостаточности. Ежегодно на территории Российской Федерации регистрируется около 400–500 случаев ботулизма при уровне летальности среди заболевших от 3 до 10% [1].

Ботулинический нейротоксин, который ингибирует высвобождение ацетилхолина в нервно-мышечном соединении, вырабатывается анаэробной грамположительной бактерией *Clostridium botulinum* и, редко, родственными видами (*C. baratii* и *C. butyricum*). В отличие от воздействия фосфорорганических соединений, которые конкурентно ингибируют ацетилхолиновые рецепторы, в случае ботулизма выработка ацетилхолина прекращается окончательно.

Воздействие нейротоксина происходит при его проглатывании в составе продуктов питания (ботулизм пищевого происхождения), бактериальной колонизации раны (раневой ботулизм) или кишечника (детский ботулизм и взрослый кишечный колонизационный ботулизм) и высококонцентрированных косметических или терапевтических инъекций токсина (ятрогенный ботулизм).

Кроме того, обсуждаются возможности проявлений биотерроризма, связанного с воздействием токсинов и преднамеренного загрязнения ими пищевых продуктов либо напитков или аэрозолизации [2].

Неврологические симптомы одинаковы при всех видах ботулизма, независимо от пути воздействия. Некоторые неврологические заболевания (например, миастения и синдром Гийена–Барре) имеют признаки и симптомы, которые сходны с ботулизмом. И здесь решающую роль играет правильно собранный анамнез.

Лечение включает, в первую очередь, введение противоботулинической антитоксической сыворотки, а также поддерживающую терапию и искусственную вентиляцию легких. Не стоит забывать, что основная масса пациентов при наличии адекватной интенсивной терапии гибнет от инфекционных осложнений. Они связаны в основном с длительной искусственной вентиляцией легких, парезом кишечника и неврологическими расстройствами.

Основным методом лечения ботулизма является применение противоботулинической сыворотки в зависимости от типа ботулотоксина (А, В или Е). Важное влияние на результаты лечения данной нозологии оказывает своевременность диагностики и адекватная профилактика потенциальных осложнений [1–4].

Представляем клинический случай. Пациент Л., 1997 года рождения доставлен санитарной авиацией в отделение реанимации госпиталя с предварительным диагнозом: «бульбарный синдром неясного генеза».

По данным сопроводительных документов болен с 12.03.2022, когда обратился за помощью в медицинское учреждение по месту командировки с жалобами на затруднение глотания и дыхания и был госпитализирован. В связи со значительным ухудшением состояния на следующий день переведен в более крупное медицинское учреждение в отделение реанимации. Из-за нарушения функции дыхания был интубирован, переведен на искусственную вентиляцию легких (ИВЛ), установлен назогастральный зонд. Выполнена спинномозговая пункция с исследованием пунктата, при которой патологических изменений не выявлено. При компьютерной томографии (КТ) головного мозга с контрастированием также не было выявлено патологических изменений. По результатам проведенных исследований был установлен диагноз: «бульбарный синдром неясного генеза».

Для дальнейшего лечения и дообследования пациент эвакуирован авиатранспортом в ЦВКГ им. П.В. Мандрыка МО РФ. По неуточненным данным, до заболевания употреблял в пищу консервы (молочные?) местного производства.

При поступлении пациент находится на ИВЛ в режиме SIMV с PS 18 мм H₂O, ЧД 14 в мин, P_{insp} — 24, PEEP — 7 см H₂O, FiO₂ — 40%. Вербальный контакт невозможен, вне седации возбужден, судорожные подергивания конечностей, пытается писать, выполняет простейшие команды. Лицо симметричное, дисфагия, глоточный рефлекс отсутствует, двусторонний птоз век, надбровный и корнеальный рефлекс отсутствуют, движения глазных яблок в стороны минимальные. Парез зрения вверх и вниз. Фотореакции прямая и содружественная снижены. Зрачки расширены до 5 мм. Парезов в конечностях нет. Паралич дыхательной мускулатуры. Сила и тонус в конечностях значительно ослаблены. Глубокие рефлексы низкие, равные. Отчетливых нарушений чувствительности нет. Патологических стопных рефлексов не выявлено. Интенция при выполнении координационных проб с двух сторон. Менингеальных знаков не обнаружено. Кожные покровы чистые. Над поверхностью легких единичные сухие хрипы. Гемодинамика стабильная: АД 125/75 мм рт. ст., пульс ритмичный 86 в 1 мин. На ЭКГ без острых очаговых изменений, синусовый ритм с ЧСС 86 в 1 мин. Живот не вздут, мягкий, безболезненный, перистальтика не выслушивается. Стула не было 3 дня. Мочеиспускание не контролирует, мочится по катетеру, моча концентрированная в достаточном количестве. Рентгенологическая картина органов грудной клетки (ОГК) без патологии.

Осмотрен инфекционистом. Учитывая картину заболевания и анамнестические данные, выставлен диагноз: «ботулизм пищевой, тяжелая форма с бульбарным синдромом, дыхательной недостаточностью III степени».

Учитывая длительность заболевания (ориентировочно 6 сут), выполнить исследование на ботулотоксин

не представлялось возможным, биологическая проба на ботулизм не выполнялась.

Начато введение пациенту противоботулинической антитоксической сыворотки по Безредко в количестве 2 доз с интервалом 12 ч под прикрытием 30 мг преднизолона за 1 ч до применения сыворотки. Первая доза внутримышечно: типа А 10 тыс. МЕ, типа В 5 тыс. МЕ, типа Е 10 тыс. МЕ. Вторая доза внутривенно капельно: типа А 10 тыс. МЕ, типа В 5 тыс. МЕ, типа Е 10 тыс. МЕ.

Назначены энтеросорбенты, внутривенно цiproфлоксацин по 500 мг 2 раза в сутки, зондовое питание, мониторинг и коррекция витальных функций, водноэлектrolитного баланса, кислотно-щелочного состояния.

На следующие сутки после введения сыворотки в неврологическом статусе изменений не наблюдалось. В дальнейшем проводилось назначенное симптоматическое лечение. На 4-е сутки, ввиду пролонгированной ИВЛ, наложена трахеостома.

Помимо неврологической симптоматики обращали на себя внимание вялая кишечная перистальтика и гастростаз — попытки кормления через назогастральный зонд без эффекта, питательные смеси не усваивались. Неоднократные клизмы — без эффекта. Налажено кормление пациента через интестинальный зонд, введенный за связку Трейтца при гастроскопии. Питание стало усваиваться после удаления каловых камней из сигмовидной кишки и неоднократных клизм, в том числе и гипертонических, появился стул обычной окраски, кашицеобразный. Питание проводилось препаратом Nutrison Energy в разведении с водой 3:1 для обеспечения проходимости по интестинальному зонду. Калорийность питания в сутки составила 1800–1850 ккал/сут.

На протяжении первой недели пребывания в отделении реанимации отмечался субфебрилитет до 37,4 °С. На рентгеновских снимках ОГК патологии не выявлялось, лейкоцитоз крови был в пределах 9–12 × 10⁹/л, п/я до 5%, пациент получал цефалоспорины III поколения. На 12-е сутки возникла лихорадка до 39,4 °С с ознобом, нестабильностью гемодинамики, лейкоцитозом 24 × 10⁹/л, п/я 12%, прокальцитонин более 2. На высоте лихорадки выполнены посевы крови, мочи, при санационно-диагностической бронхоскопии взят посев бронхоальвеолярного лаважа, выполнено исследование кала на микрофлору кишечника.

Результаты КТ: в заднебазальных отделах обоих легких (S6, S9, S10) определяются участки пневмонии. Наличие незначительного количества жидкости в основной пазухе.

В посевах крови была выявлена *Klebsiellae pneumoniae* 10⁶ с чувствительностью к амикацину. Этот же возбудитель был выявлен в бронхоальвеолярном лаваже в 10⁵, в кишечнике обильный рост *Klebsiellae pneumoniae* на фоне полного отсутствия кишечной палочки. На основании клинико-лабораторных данных диагноз был уточнен. Основной: «пищевой ботулизм тяжелого течения с бульбарным синдромом. ОДН III стадии». Осложнения основного: «сепсис. Двусторонняя по-

лисементарная пневмония. Гипомоторная дискинезия желудка. Полиорганная недостаточность (дыхательная, печеночная, энтеральная). Реактивный панкреатит. Токсический гепатит».

Была назначена антибактериальная терапия с учетом антибиотикорезистентности: амикацин по 500 мг в/в 2 раза в сутки (14 сут), колистин в ингаляциях по 1 г 3 раза в сутки (4 нед.). В интестинальный зонд вводился бактериофаг клебсиелл поливалентный по 1 фл. 3 раза в сутки.

В результате проводимой терапии достигнуто нестойкое улучшение состояния в виде снижения температуры тела до субфебрильных цифр, нормализации лейкоцитоза, уменьшения палочкоядерного сдвига, положительной динамики на КТ. Через 2 нед. на фоне проводимого лечения возник рецидив лихорадки с отрицательной динамикой по КТ в виде возникновения нового очага пневмонии в S3 справа. Во взятом на высоте температуры посеве крови сохраняется рост *Klebsiellae pneumoniae* БЛРС 10⁵. Схема антибактериальной терапии изменена: завицефта 2,5 г внутривенно 3 раза в день, азтреонам по 2 г внутривенно 3 раза в сутки, также, учитывая длительное и интенсивное лечение антибиотиками широкого спектра действия, к терапии добавлен противогрибковый препарат эраксис по принятой схеме. На этом фоне состояние пациента значительно улучшилось: нормализовалась температура, уменьшились симптомы интоксикации, лейкоцитоз снизился до $7,5 \times 10^9/\text{л}$, п/я 2%, гемоглобин 110 г/л. Разрешение пневмонии достигнуто на 32-е сутки ее лечения.

Динамика респираторной поддержки следующая: 1-я неделя — SIMV с PS 18 мм H₂O, ЧД 14, P_{insp} 24, PEEP 7 см H₂O, FiO₂ 40% с седацией пропофолом. До 8 ч дробно в «прон-позиции» и на боках. Со 2-й недели и в последующем в режиме SPN-CPAP/PS с параметрами: PEEP +5, FiO₂ 40%, P_{supp} 16, с постепенным и крайне медленным снижением P_{supp}. Седация дексдором в ночное время. С 3-й недели седация прекращена.

С 34-х суток пребывания в ОРИТ больной начал делать попытки самостоятельного дыхания, начато отлучение от аппарата ИВЛ, в течение 2–3 дней пациент адаптировался и длительность периодов самостоятельного дыхания увеличивалась от 5–10 мин до 3–5 ч в сутки.

На 50-е сутки от начала заболевания в состоянии пациента отмечена выраженная положительная динамика — самостоятельное адекватное дыхание, пациент активно передвигается в пределах палаты. Удалена трахеостомическая трубка.

Регресс неврологической симптоматики протекал крайне медленно. Начиная с 14-х суток от начала заболевания отмечалось уменьшение двустороннего птоза, пареза взора вверх и вниз, восстановление двигательной функции мимических мышц. Далее, через 4 дня отмечено снижение уровня пареза в дистальных отделах верхних и нижних конечностей — у больного отмечено восстановление двигательной активности в локтевых суставах, появились движения стоп. Начиная с 35-х суток

состояние мимико-артикулярных мышц (зажмуривание, подмигивание, движения щек и губ) восстановилось в полном объеме. Амплитуда движения языка, высовывания языка из полости рта недостаточна. Отмечалось восстановление рвотного рефлекса. Язычок стал подвижен. Свисание мягкого нёба сохранялось слева.

В последующем отмечалось восстановление объема и силы двигательной и мышечной активности. Нормализация акта глотания и перистальтики желудка произошла в последнюю очередь, на 56–57-е сутки от начала заболевания. Был удален интестинальный зонд, пациент переведен на питание блендированной жидкой пищей. Жевательные мышцы полностью к этому сроку не восстановились (восстановление произошло на 72-е сутки заболевания).

В удовлетворительном состоянии на 64-е сутки после начала заболевания пациент Л. переведен в отделение стационара.

В процессе лечения также применялись следующие препараты и методы: непрямые антикоагулянты, стимуляторы моторики ЖКТ, нейротропные, гепатопротекторы, гастропротекторы, ферменты, витамины группы B₁, B₂, B₁₂, C, пероральные иммуностимуляторы, пробиотики. В ранние сроки присоединены лечебная физкультура, массаж, занятия с логопедом. Проводился постоянный инструментальный (компьютерная томография органов грудной клетки, эхокардиография, ультразвуковое исследование органов брюшной полости, трахеобронхоскопия) и клинико-лабораторный контроль.

Заключение

Данный клинический пример демонстрирует важность своевременной диагностики ботулизма и назначения этиотропного лечения в виде противоботулинической сыворотки в кратчайшие сроки, а также профилактики, своевременного выявления и лечения его инфекционных осложнений на основе микробиологической верификации. Развитие септического состояния чаще всего обусловлено контаминацией из ЖКТ на фоне его тотального пареза и антибактериальной терапии.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

ЛИТЕРАТУРА

1. Шувалова Е.П. Инфекционные болезни. Медицина, 2005:138–142. [Shuvalova E.P. Infectious disease. Medicine, 2005:138–142. (In Russian)].
2. Rao A.K., Sobel J., Chatham-Stephens K., Luquez C. Clinical guidelines for diagnosis and treatment of botulism. 2021. *MMWR Recomm. Rep.* 2021;70(RR-2):1–30. DOI: <http://dx.doi.org/10.15585/mmwr.rr7002a1>
3. Ящук Н.Д., Венгерова Ю.Я. Инфекционные болезни. Национальное руководство. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2009:1056. [Yashchuk N.D., Vengerova Yu.Ya. Infectious disease. Nacional guideline. M.: GEOTAR-Media, 2009: 1056. (In Russian)].
4. Spickler, Anna Rovid. Botulism. 2018 (Last Updated). At cfsph.iastate.edu/diseaseinfo/factsheets/

Информация об авторах/Information about the authors

Диева Татьяна Всеволодовна (Dieva Tatiana V.) — заведующая отделением кардиохирургической реанимации Центра сердечно-сосудистой хирургии ЦВКГ им. П.В. Мандрыка

Батусов Олег Викторович (Batusov Oleg V.) — канд. мед. наук, начальник неврологического отделения ЦВКГ им. П.В. Мандрыка

Сергунин Дмитрий Александрович (Sergunin Dmitry A.) — врач — анестезиолог-реаниматолог Центра сердечно-сосудистой хирургии ЦВКГ им. П.В. Мандрыка

Демьяненко Алексей Владимирович (Demianenko Alexey V.) — канд. мед. наук, заместитель начальника ЦВКГ им. П.В. Мандрыка по медицинской части

Борисов Игорь Алексеевич (Borisov Igor A.) — д-р мед. наук, профессор, начальник Центра сердечно-сосудистой хирургии ЦВКГ им. П.В. Мандрыка, <https://orcid.org/0000-0001-9671-6852>

Далинин Вадим Вадимович (Dalinin Vadim V.) — д-р мед. наук, заведующий кардиохирургическим отделением Центра сердечно-сосудистой хирургии ЦВКГ им. П.В. Мандрыка, <https://orcid.org/0000-0002-4552-3513>