https://doi.org/10.26442/00403660.2024.11.202999

BY-NC-SA 4.0

ОБЗОР

Младенческий ботулизм: недооцененная проблема

В.А. Малов✉[1], В.В. Малеев[2], В.П. Чуланов[1], Д.С. Сарксян[3]

[1]ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет), Москва, Россия;
[2]ФБУН «Центральный научно-исследовательский институт эпидемиологии» Роспотребнадзора, Москва, Россия;
[3]ФГБОУ ВО «Ижевская государственная медицинская академия» Минздрава России, Ижевск, Россия

Аннотация
Статья посвящена мало изученной в нашей стране форме ботулизма, регистрируемой исключительно у младенцев. Принципиальное отличие данной формы от наиболее распространенного пищевого ботулизма состоит в том, что младенцы инфицируются путем заглатывания спор с последующим их прорастанием, колонизацией кишечника и выработкой ботулотоксина *in situ*, что приводит к развитию опасных для жизни вялых параличей. С учетом особенностей патогенеза клинические проявления младенческого ботулизма имеют некоторые особенности, что обсуждается авторами. Особое внимание уделяется эпидемиологии и факторам риска развития заболевания. В статье подробно обсуждаются вопросы диагностики и лабораторной верификации этиологии заболевания. Представлены современные данные по лечению младенческого ботулизма.

Ключевые слова: ботулизм, младенческий ботулизм, *Clostridium botulinum*
Для цитирования: Малов В.А., Малеев В.В., Чуланов В.П., Сарксян Д.С. Младенческий ботулизм: недооцененная проблема. Терапевтический архив. 2024;96(11):1069–1075. DOI: 10.26442/00403660.2024.11.202999
© ООО «КОНСИЛИУМ МЕДИКУМ», 2024 г.

REVIEW

Infant botulism: an underestimated problem. A review

Valeri A. Malov✉[1], Viktor V. Maleev[2], Vladimir P. Chulanov[1], Denis S. Sarksyan[3]

[1]Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow, Russia;
[2]Central Research Institute of Epidemiology, Moscow, Russia;
[3]Izhevsk State Medical Academy, Izhevsk, Russia

Abstract
The article is devoted to a form of botulism that has been little studied in our country and is registered exclusively in infants. The fundamental difference between this form and the most common foodborne botulism is that infants become infected by ingestion of spores, followed by their germination, colonization of the intestines and production of botulinum toxin *in situ*, which leads to the development of life-threatening flaccid paralysis. Taking into account the peculiarities of pathogenesis, the clinical manifestations of infant botulism have some features, which are discussed by the authors. Particular attention is paid to the epidemiology and risk factors for the development of the disease. The article discusses in detail the issues of diagnosis and laboratory verification of the etiology of the disease. Current data on the treatment of infant botulism are presented.

Keywords: botulism, infant botulism, *Clostridium botulinum*
For citation: Malov VA, Maleev VV, Chulanov VP, Sarksyan DS. Infant botulism: an underestimated problem. A review. Terapevticheskii Arkhiv (Ter. Arkh.). 2024;96(11):1069–1075. DOI: 10.26442/00403660.2024.11.202999

Введение

В зависимости от механизма инфицирования и особенностей развития заболевания выделяют несколько форм ботулизма, однако проблема доступности современных лабораторных методов верификации диагноза серьезно ограничивает установление некоторых форм, описанных в последние десятилетия [1–5]. Ботулизм младенцев (БМ) по своей медико-социальной значимости занимает особое место и в настоящее время зарегистрирован во многих странах мира [6–11], однако в нашей стране пока не получил должного освещения и изучения. Среди причин – не только недоступность в рутинной практике определенных методов исследований, но и недостаточная информированность практикующих врачей как инфекционного профиля, так и смежных дисциплин, прежде всего неврологов.

Собственно, данный факт и побудил нас к написанию работы с целью освещения современных данных и достижений по проблеме ботулизма у младенцев.

Информация об авторах / Information about the authors

✉**Малов Валерий Анатольевич –** д-р мед. наук, проф., проф. каф. инфекционных болезней Института общественного здоровья ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» (Сеченовский Университет). E-mail: valmalov@list.ru

✉**Valeri A. Malov.** E-mail: valmalov@list.ru; ORCID: 0000-0002-6157-1654

Малеев Виктор Васильевич – акад. РАН, д-р мед. наук, проф., советник дир. по научной работе ФБУН «ЦНИИ эпидемиологии»

Viktor V. Maleev. ORCID: 0000-0001-5748-178X

Чуланов Владимир Петрович – д-р мед. наук, проф. каф. инфекционных болезней Института общественного здоровья ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» (Сеченовский Университет)

Vladimir P. Chulanov. ORCID: 0000-0001-6303-9293

Сарксян Денис Сосович – д-р мед. наук, доц. каф. инфекционных болезней и эпидемиологии ФГБОУ ВО ИГМА

Denis S. Sarksyan. ORCID: 0000-0003-3014-6468

https://doi.org/10.26442/00403660.2024.11.202999

История проблемы

Впервые словосочетание «ботулизм и младенцы» использовано в 1976 г. [12]. При наблюдении двух младенцев 2- и 3-месячного возраста в клинике калифорнийского университета, у которых помимо характерной для ботулизма неврологической симптоматики в стуле также обнаружены ботулинические нейротоксины (БТ), авторы заключили, что ботулизм у младенцев, вероятно, встречается чаще, чем мы его диагностируем. Данная работа побудила провести архивный поиск историй болезней с диагнозом ботулизма у детей младшего возраста в клинике Стэнфордского университета в Сан-Франциско [13]. Документально установлено, что первое упоминание о ботулизме у младенца относится к 1931 г. В силу ограниченных знаний о формах ботулизма установленный случай заболевания у ребенка 3,5 мес в записях обозначен как «подозрение на ботулизм», а окончательным диагнозом стал «энцефалит». Ретроспективный анализ всех обстоятельств данного случая свидетельствовал о типичном течении ботулизма, и, более того, в стуле ребенка обнаружен рост *Clostridium botulinum*, что более чем достаточно и убедительно для верификации диагноза, но в силу возраста ребенка посчитали это невозможным. Уже в последующих исследованиях многие авторы отмечали, что под маской необъяснимых случаев гипотонии у младенцев с поражением черепно-мозговых нервов (ЧМН) и так называемого синдрома вялого ребенка вполне может скрываться ботулизм.

Актуальность

БМ – уникальная форма заболевания, принципиальное отличие которой от пищевого ботулизма состоит в том, что споры *C. botulinum,* попав в желудочно-кишечный тракт (ЖКТ), прорастают в вегетативные формы и колонизируют слизистую оболочку толстого кишечника, вырабатывая БТ *in situ* с последующей его абсорбцией и системным нейротоксическим действием. Данная форма ботулизма регистрируется у детей в возрасте от 6 дней до 12 мес (наиболее часто – в возрастном диапазоне от 2 до 6 мес).

Хотя БМ подобно другим формам ботулизма является потенциально опасным для жизни заболеванием, многочисленные публикации свидетельствуют, что большинство госпитализированных пациентов с БМ выживали даже без использования противоботулинических сывороток (ПБС), получая лишь поддерживающую терапию. В то же время многие авторы отмечают, что у пациентов с БМ даже при относительно удовлетворительном и стабильном состоянии в считанные часы может произойти остановка дыхания. Более того, имеются наблюдения, свидетельствующие о возможной роли БМ в развитии синдрома внезапной детской смерти [14]. Эти данные свидетельствуют о недостаточности наших представлений относительно распространенности и летальности при БМ, что еще больше актуализирует данную проблему.

Этиология

C. botulinum – облигатная анаэробная грамположительная эндоспорообразующая палочка, имеющая убиквитарное распространение и обнаруживаемая в почве, воде, содержимом кишечника животных, птиц, обитателей водной среды. Несмотря на повсеместное распространение, споры *C. botulinum,* как правило, не представляют угрозы для здоровья людей, если только они не прорастают в вегетативные клетки, продуцирующие нейротоксин, что может наблюдаться исключительно при некоторых формах ботулизма, в том числе при БМ [5, 15].

C. botulinum отличаются большим генетическим разнообразием и в настоящее время на основании филогенетического анализа, биохимических и серологических характеристик подразделяются на 3 основные группы. Другие представители рода *Clostridium*, кроме *C. botulinum (C. baratii, C. butyricum, C. argentinense),* также способные продуцировать БТ, составляют группы IV, V и VI. Будучи полифилетическим таксоном, *C. botulinum* классифицируются исключительно по их способности продуцировать БТ, которые являются ключевым фактором вирулентности [16]. На основе нейтрализации специфическими антисыворотками описано как минимум семь «классических» серотипов БТ, которые имеют буквенное обозначение A, B, C, D, E, F и G, и свыше 40 подтипов, различающихся на основе аминокислотных последовательностей белков. Подтипы одного и того же серотипа могут различаться по биологической активности [17]. Несмотря на такое разнообразие, все БТ имеют схожую структуру и механизм действия.

Почти все случаи БМ бывают обусловлены серотипами A и B, и только в отдельных случаях – другими серотипами [4, 11, 18]. Пока остается до конца не понятным феномен особенностей преимущественного географического распространения спор, продуцирующих различные серотипы БТ и вызывающих разнообразные формы ботулизма [19]. США являются страной с наиболее высоким уровнем заболеваемости с лабораторно подтвержденными случаями БМ [20].

Эпидемиология

Обязательным условием развития БМ является поступление спор *C. botulinum* в ЖКТ с их последующей вегетацией, колонизацией слизистой оболочки толстого кишечника и выработкой *in situ* БТ. Как показывают исследования, количество спор, способных колонизировать кишечник, невелико и составляет порядка 10–100 микробных клеток. Исключительное значение спор в развитии заболевания подтверждается тем, что БТ никогда не обнаруживался в продуктах, которые употреблял ребенок, тогда как в кале определяются и споры, и вегетативные формы *C. botulinum*, и сам БТ. Именно факт инфицирования спорами клостридий затрудняет точное установление факторов их «доставки» в организм младенцев. Данная проблема продолжает широко обсуждаться в специальной литературе, однако в большинстве случаев источник поступления спор остается не установленным.

Традиционно к числу наиболее значимых источников спор относят мед, что основывается на исследованиях 1970–1980-х годов как в США, так и в некоторых странах Европы [21, 22]. По этим данным, в 15–20% случаев развитию БМ предшествовало употребление меда, а около 1/4 проб меда оказались положительными на споры *C. botulinum*. В качестве факторов передачи спор рассматривались и другие продукты, в частности молочные сухие смеси, настои трав (ромашка, анис, мята, цветы липы и др.). Споры *C. botulinum* обнаружены и в кукурузном сиропе, что потребовало изменения технологии его приготовления. Мед до сих пор продолжает привлекать внимание исследователей, хотя его значение не столь велико. Так, в работе B. Maikanov и соавт. [23] при использовании метода полимеразной цепной реакции гены токсинов *C. botulinum* обнаружены только в одной пробе из 197 образцов меда, взятых в различных районах Казахстана. Интересные данные приводятся в работе A. Bamumin и соавт. [24], проведенной в Саудовской Аравии, в которой мед «считается чудодейственным лекарством, которое решает широкий спектр проблем…», а потому используется исключительно

широко, в том числе и у младенцев, что не соотносится с числом случаев БМ.

Факторами инфицирования спорами также могут служить бытовая и почвенная пыль. Показано, что проживание в зонах с высоким запылением воздуха (вблизи строек, ферм и т.д.) или работа родителей в условиях постоянного контакта с почвой может служить фактором заноса спор в жилые помещения с последующим риском их заглатывания младенцами [25]. Высокий уровень грунтовых вод, щелочноземельные почвы благоприятны для роста и накопления спор *C. botulinum*. Домашние питомцы также могут служить фактором заноса спор в жилые помещения. Младенцы, проживающие в сельской среде, подвергаются более высокому риску инфицирования. Существует мнение, что в случаях, когда источник инфицирования не идентифицируется, развитие заболевания обусловлено заглатыванием спор, находящихся на микроскопических частицах пыли. В частности, это может быть реализовано путем вдыхания инфицированной пыли с последующим прилипанием спор к слюне и их проглатыванием.

БМ регистрируется исключительно в виде спорадических случаев и никогда не бывает связан со случаями пищевого ботулизма в семьях.

Факторы риска

Помимо поступления спор в ЖКТ младенца для развития заболевания необходимы дополнительные факторы и условия, которые определяют риски развития. БМ развивается исключительно у детей в возрастном диапазоне от менее 1 нед до 1 года, но чаще до 6 мес (в среднем 3,8±2,2 мес) [20]. Хотя речь идет о младенческом возрасте, течение беременности, роды, коморбидный фон, пол ребенка не влияют на риск развития заболевания.

Роль грудного вскармливания до конца не ясна. Отмечается, что у детей на искусственном вскармливании БМ развивается в более раннем возрасте. Анализ публикаций показывает, что бóльшая часть заболевших находились на грудном вскармливании.

Пристальное внимание в настоящее время уделяется функциональному состоянию ЖКТ. Такие факторы, как несовершенство кишечной микробиоты у младенцев, временное ее нарушение, связанное с отлучением от грудного молока, антибактериальная терапия представляют серьезный риск колонизации *C. botulinum* слизистой оболочки толстого кишечника [15, 26]. Установлено, что сформированная индигенная микрофлора кишечника способна эффективно блокировать размножение *C. botulinum* и снижать абсорбцию нейротоксинов [19, 27]. В качестве аргументации обычно приводится сравнительная характеристика микроэкологии кишечного содержимого младенцев, находящихся на естественном и искусственном вскармливании. Еще одной отличительной чертой является то, что у младенцев при естественном вскармливании заболевание развивается более медленно в отличие от младенцев на искусственном вскармливании, у которых, кроме того, возможно молниеносное течение заболевания.

Благоприятным условием прорастания спор *C. botulinum* в кишечнике являются запоры, хотя в случае БМ бывает сложно дифференцировать запор как фактор риска и один из ранних признаков заболевания, учитывая более постепенное прогрессирование БМ.

Патогенез

Независимо от того, о какой форме ботулизма идет речь, ключевым звеном в патогенезе развития заболевания неизменным остается БТ. Механизмы действия БТ подробно рассмотрены в ряде работ и не проявляют какую-либо специфичность при БМ [3, 17, 28], кроме более постепенного развития ботулинической интоксикации вследствие пролонгированной эндогенной выработки нейротоксина, его абсорбции и системного действия. В эксперименте на мышах показано, что абсорбция введенных в петли кишечника БТ происходит в течение 20–60 мин [29]. Считается, что первые клинические проявления заболевания могут отмечаться уже спустя 18–36 ч после инфицирования спорами.

Прорастание спор и выработка БТ происходят в толстом кишечнике ввиду наиболее оптимальных микроэкологических условий, откуда абсорбируется в кровь и лимфатические сосуды с последующим системным распространением, необратимым связыванием с холинергическими рецепторами на пресинаптических клеточных мембранах, вызывая вялый паралич [19]. Именно ингибирование высвобождения нейротрансмиттеров в нервных окончаниях занимает центральное место в парадигме действия БТ. Все типы БТ имеют идентичный механизм действия, включающий следующие этапы:

1) связывание с пресинаптической мембраной нервных окончаний;

2) интернализация посредством рецептор-опосредованного эндоцитоза;

3) транслокация легкой цепи в цитозоль после восстановления дисульфидной связи с активацией L-металлопротеазного домена;

4) селективный протеолиз soluble N-ethylmaleimide-sensitive factor attachment protein receptors (SNARE) белков с последующей блокадой высвобождения нейротрансмиттера и развитием паралича.

Различные типы БТ взаимодействуют с конкретными целевыми компонентами комплекса SNARE белков: БТ типов A, C и E нацелены на SNAP-25; тип C дополнительно действует на синтаксин, а типы B, D, F и G – на везикуло-ассоциированный мембранный протеин (VAMP) или синаптобревин [30]. Расшифровка внутриклеточных эффектов БТ, как показывают исследования, открывает перспективы в разработке принципиально новых подходов в терапии ботулизма [31].

В то же самое время накапливается все больше свидетельств наличия центрального действия БТ, хотя механизм остается неясным. БТ представляет собой достаточно крупный молекулярный комплекс, что препятствует его проникновению через гематоэнцефалический барьер. В эксперименте на животных и на клиническом материале показана возможность ретроградного аксонального транспорта БТ подобно столбнячному токсину [32].

Поскольку продукция БТ происходит *in situ* в месте колонизации бактерий, он достаточно часто (в 87% случаев) обнаруживается в стуле младенцев вместе с положительными результатами бактериологического исследования, тогда как в сыворотке крови вероятность его обнаружения не превышает 28% [29]. Примечательно, что преимущественно БТ обнаруживается в сыворотке крови в течение нескольких дней с момента появления первых симптомов заболевания, тогда как в стуле токсигенные клостридии и сами токсины могут присутствовать до 100 и более дней. При этом отмечается, что концентрация БТ в сыворотке крови находится на крайне низких значениях, нередко граничащих с порогом чувствительности биологической пробы на мышах, несмотря на высокие значение в копрофильтрате.

https://doi.org/10.26442/00403660.2024.11.202999

Клиническая картина[1]

Клинические наблюдения показывают широкий спектр манифестации заболевания у младенцев: от легких проявлений с постепенным дебютом до тяжелых, быстро прогрессирующих форм, требующих искусственной вентиляции легких. Как уже отмечалось, характер питания в определенной степени влияет на возраст заболевших и динамику прогрессирования клинической картины. Как и при пищевом ботулизме, наиболее тяжелые формы отмечаются у пациентов с заболеванием, вызванным БТ типа А. В то же самое время БМ имеет более замедленную динамику, чем пищевой.

Точно определить продолжительность инкубационного периода при БМ бывает крайне сложно. Считается, что в большинстве случаев он не бывает менее 3 дней. Случаи, когда колонизация бактерий и выработка токсина происходят в более короткие сроки, характеризуются молниеносным течением [33, 34].

Фактически все отмечают, что одним из первых признаков БМ является запор, наблюдающийся у 95% заболевших и характеризующийся отсутствием стула в течение 3 и более дней, за которым следует синдром общей ботулинической интоксикации, проявляющийся общей слабостью, вялостью, сонливостью, гипотонией, снижением активности. Временной интервал между появлением запора и развитием общей ботулинической интоксикации составляет в среднем 11 дней[2]. Столь пристальное внимание к появлению запора как одному из ранних симптомов БМ обусловлено, вероятно, близостью мышечного слоя кишечника к месту продукции токсина.

По классическим представлениям, ботулизм характеризуется развитием симметричного нисходящего паралича. На ранних стадиях прогрессирования заболевания типичны общая слабость, гипотония, снижение активности, слюнотечение, нарушение тембра голоса, слабые плач и сосание. Последнее может ошибочно трактоваться как снижение аппетита. При попытке кормления такие дети не могут сомкнуть губы вокруг соска.

К ранним признакам БМ относится поражение мышц головы, лица и ротоглотки, что приводит к бульбарному параличу. Ввиду слабости мышц шеи ребенок не может удерживать головку в вертикальном положении (признак, идентичный «синдрому вялого ребенка»).

Полное развертывание клинической картины, обычно наблюдаемое в течение 1–2 нед с момента заболевания, включает последовательное развитие параличей ЧМН, симметричный нисходящий вялый паралич проксимальных и далее дистальных мышц конечностей. При дальнейшем прогрессировании заболевания поражаются дыхательные и диафрагмальные мышцы, что приводит к дыхательной недостаточности и остановке дыхания.

Важно отметить, что даже на стадии восстановления двигательной активности полной нормализации нейромышечной передачи не происходит и младенцы остаются очень чувствительными к некоторым факторам, способным нарушать работу синапсов, что может приводить к внезапной остановке дыхания или появлению признаков дыхательной недостаточности. К числу таких факторов относят прием аминогликозидных антибиотиков, фиксацию положения ребенка во время проведения люмбальной пункции. Установленный факт возможной внезапной остановки дыхания при БМ привлек внимание педиатров к возможной связи ботулизма с синдромом внезапной детской смерти [30].

На более поздних стадиях заболевания у 1/4 больных отмечаются вегетативные нарушения, такие как паралич мочевого пузыря, паралитическая непроходимость кишечника, вариабельность сердечного ритма и артериального давления.

Лихорадка при БМ, как правило, отсутствует, за исключением случаев развития вторичной инфекции. Как и при пищевом ботулизме, отсутствуют нарушения в чувствительной сфере.

До начала использования ПБС при естественном течении заболевания восстановление двигательной активности происходит медленно, в течение нескольких месяцев. Как представлено в прекрасном ретроспективном расследовании первого документированного случая ботулизма у младенцев [13], ребенок не мог самостоятельно сидеть около года. Использование противоботулинического иммуноглобулина человека (Human Botulism Immune Globulin for the Treatment of Infant Botulism; BIG-IV, или BabyBIG®) существенно ускорило реконвалесценцию. Восстановление клинических признаков и симптомов заболевания происходит в порядке, обратном их проявлению. Вегетативные функции восстанавливаются последними.

Прогноз обычно хороший при обеспечении надлежащего ухода и поддерживающей терапии. Летальность составляет менее 2% (из числа зарегистрированных случаев).

Осложнения

Одним из наиболее грозных осложнений является остановка дыхания с вторичным гипоксическим поражением головного мозга, что может иметь серьезные отдаленные последствия. К числу наиболее частых осложнений относятся вторичные инфекции: средний отит, аспирационная пневмония, инфекция мочевыводящих путей, сепсис. В целях исключения повышенного риска развития бактериальных инфекций не следует на постоянной основе оставлять сосудистые и мочевые катетеры и назогастральные зонды. Имеется описание развития даже токсического мегаколона вследствие толстокишечного стаза.

Дифференциальная диагностика

Ввиду неспецифической клинической картины в дебюте заболевания своевременная диагностика затруднена и требует исключения целого ряда заболеваний инфекционной, генетической, токсической, метаболической природы, при которых развивается выраженная депрессия нейромышечной активности, гипорефлексия, поражение ЧМН [35, 36]. Именно в силу необходимости проведения дифференциальной диагностики с широким кругом болезней младенцев диагноз БМ устанавливается либо поздно, либо вообще пропускается. В крупных клинических исследованиях отмечается, что в 5–6% диагноз БМ не подтверждается.

Лабораторная диагностика

БМ, будучи необычной по механизму развития формой заболевания, требует новых, более современных методов подтверждения диагноза. Более того, учитывая широкий круг дифференциальной диагностики, требуется проведение специальных исследований, исключающих альтернативные диагнозы [35]. Считается, что для подтверждения диагноза БМ требуется обнаружение БТ в биологических средах больного (сыворотке крови, копрофильтрате), что

[1]В данном разделе мы не ставили перед собой задачу описания вариантов дебюта и развития БМ, а даем лишь общую клиническую характеристику.

[2]Как отмечалось ранее, учитывая временной интервал между появлением запора и развитием общей ботулинической интоксикации, бывает сложно дифференцировать запор как фактор риска развития БМ либо как один из первых клинических симптомов.

является более предпочтительным, и/или обнаружение токсигенных клостридий в образцах стула.

Биологическая проба на мышах с тестом нейтрализации токсина, несмотря на определенные недостатки, остается «золотым стандартом» подтверждения любой формы ботулизма. Нижний порог чувствительности оценивается в 5–10 пг/мл БТ. Наиболее оптимальным материалом исследования при БМ служит стул, в котором наиболее часто и в более высоких концентрациях (в сравнении с сывороткой крови) обнаруживается БТ. К числу недостатков проведения биопроб относятся: длительность исследования, стоимость, специфические условия проведения, требующие специализированного оборудования и обученного персонала.

Ввиду того, что БТ в сыворотке крови нередко присутствует в критически низких концентрациях, существует необходимость в разработке новых, доступных высокочувствительных методов обнаружения токсина. В настоящее время имеются разработки, основанные на определении специфической эндопероксидазной активности БТ, не только показывающие более высокую чувствительность, чем биопробы на мышах, но и требующие значительного меньшего времени проведения самого анализа [29].

В качестве еще одного критерия диагноза БМ обсуждается обнаружение в кале *C. botulinum* или других клостридий (*C. butyricum* и *C. baratii*), продуцирующих БТ. Недостатком использования классического культурального метода является его продолжительность. В качестве альтернативного может быть использован метод полимеразной цепной реакции на выявление генов, кодирующих выработку БТ в копрофильтрате. Хотя получены вполне удовлетворительные результаты по чувствительности и специфичности метода, они указывают только на наличие генов, а не активной формы самого токсина, что, строго говоря, может приводить к ошибочному заключению. Так, в ранее проведенном исследовании по диагностике БМ [37] показано, что *C. botulinum* могут обнаруживаться в кале младенцев при отсутствии клинической картины самого заболевания. В частности, в группе из 87 младенцев контрольной группы *C. botulinum* выделена у 3 здоровых младенцев и 9 младенцев с неврологической патологией, не связанной с ботулизмом. Данный факт свидетельствует о необходимости для подтверждения БМ не только выделения токсигенных клостридий из кала и/или обнаружения активной формы токсина, но и наличия у младенца соответствующей клинической картины.

В литературе также обсуждается использование метода электромиографии, при которой могут выявляться некоторые паттерны, характерные для ботулизма, однако данное исследование может быть более полезным в дифференциальной диагностике БМ с миопатиями.

Лечение

Ключевое место в лечении ботулизма традиционно занимает поливалентная лошадиная ПБС. Однако когда в 1970-х годах описали БМ, от использования гетерологических сывороток у детей старались воздерживаться ввиду отсутствия доказанной безопасности и эффективности, и основными принципами ведения таких пациентов являлись поддерживающая терапия, тщательный уход и питание. Длительность госпитализаций при тяжелом течении заболевания могла достигать нескольких месяцев [38].

Рост числа случаев БМ потребовал разработки специфической терапии для младенцев, на что ушло почти полтора десятилетия, и 23 октября 2003 г. в США лицензировали человеческий противоботулинический иммуноглобулиновый препарат для внутривенного введения (BIG-IV) для лечения ботулизма типов А и В исключительно у младенцев. Препарат показал высокую эффективность при практическом отсутствии нежелательных эффектов. К числу важных преимуществ данного препарата перед ПБС относится более длительный период полувыведения, который составлял 28 дней. Использование BIG-IV снижало продолжительность стационарного лечения с 5,7 до 2,6 нед, длительность нахождения в отделении интенсивной терапии – с 27 до 9 дней, продолжительность зондового или парентерального питания – на 6,4 нед и в конечном итоге сокращает суммарную стоимость лечения таких пациентов [39]. BIG-IV вводится внутривенно в течение 1 ч в максимально ранние сроки заболевания в дозе 50 мг/кг массы тела. Каждая доза содержит не менее 15 МЕ нейтрализующих антител против токсина типа А и 4 МЕ против токсина типа В. Данный препарат доступен для использования прежде всего на территории США и в некоторых странах Европы, серьезным ограничением более широкого его использования является стоимость.

Таким образом, в настоящее время в большинстве стран мира самыми доступными препаратами специфического лечения БМ являются различные формулы ПБС, которые рассматриваются как альтернатива использования BIG-IV. В Российской Федерации, в частности, повсеместно используется трехвалентная ПБС, специфическая в отношении серотипов БТ А, В и Е. В европейских станах наиболее часто используются семивалентная (A, B, C, D, E, F, G) и трехвалентная (A, B и E) антисыворотки. В литературе обсуждается относительная безопасность и эффективность гетерологических ПБС, однако их применение может быть спорным по ряду причин. Во-первых, это потенциальный риск побочных и неблагоприятных реакций (анафилактический шок, сывороточная болезнь, синкопальные состояния); во-вторых, пожизненная сенсибилизация организма к лошадиным белкам; в-третьих, короткий период полувыведения. В целях снижения сенсибилизации организма лошадиными белками семивалентная ПБС содержит только следы интактных лошадиных иммуноглобулинов и в основном состоит из фрагментов Fab, что сокращает их период полувыведения до 7 дней. Соответственно, короткий период полувыведения может нести риски рецидивов заболевания.

Хотя в настоящее время не проводилось рандомизированных контролируемых исследований по безопасности использования гетерологических ПБС у младенцев, тем не менее нередко допускается возможность их применения при БМ. Так, в частности, в Аргентине в период с 1993 по 2007 г. проведено обсервационное ретроспективное продольное исследование 92 лабораторно подтвержденных случаев БМ [40]. У пациентов, получивших ПБС, отмечено сокращение продолжительности госпитализации на 23,9 дня, пребывания в отделении интенсивной терапии – на 11,2 дня, искусственной вентиляции легких – на 11,1 дня, зондового питания – на 24,4 дня при отсутствии серьезных побочных эффектов. Достаточно высокая терапевтическая эффективность препаратов ПБС продемонстрирована и в ряде других работ [11, 41].

Как правило, при анализе эффективности и безопасности ПБС не проводится сравнительный анализ нейтрализующей способности антител различных препаратов, оптимальных доз, способа и методики их введения, хотя эти вопросы представляются достаточно существенными для клинической практики. Суммируя имеющиеся данные, сделать однозначное заключение о целесообразности применения ПБС при ботулизме у младенцев нельзя [42]. Определенные риски побочных и нежелательных эффектов

существуют. Именно по этой причине сегодня идут исследования по разработке принципиально новых форм противоботулинических препаратов [43, 44].

Еще одним важным практическим аспектом в лечении БМ является целесообразность использования антибактериальных препаратов (АБП). Известно, что БТ накапливается в цитоплазме бактерий и высвобождается при их аутолизе, что может приводить к утяжелению неврологической симптоматики [45]. Кроме этого, АБП, усугубляя нарушения микроэкологии кишечной флоры, могут способствовать избыточному росту *C. botulinum*. Особо оговаривается нежелательность использования аминогликозидных антибиотиков, которые, как показано, снижают высвобождение ацетилхолина в нервных окончаниях, усугубляя нейромышечную блокаду, что может приводить к дыхательной недостаточности. В этой связи использование АБП, к которым чувствительны клостридии, нецелесообразно ввиду риска ухудшения клинического состояния. Показанием к применению АБП при БМ могут быть только вторичные бактериальные инфекции (пневмония, средний отит, инфекции мочевыводящих путей), но только не препараты аминогликозидного ряда. Как показано многими исследованиями, антибактериальная терапия с целью эрадикации *C. botulinum* нецелесообразна ввиду ее безуспешности.

Прогноз

При отсутствии серьезных осложнений прогноз считается благоприятным с полным клиническим выздоровлением. Летальность в США (с учетом использования BIG-IV) – менее 1%. Процесс восстановления обычно протекает без рецидивов и при отсутствии специфического лечения составляет 1–2 мес. При заболевании, вызванном серотипом A, реконвалесценция протекает более длительно.

Поскольку БТ связывается необратимо, восстановление нейромышечной передачи происходит вследствие ультратерминального отрастания новых двигательных концевых пластинок с реиннервацией мышечных волокон. Данный процесс продолжается даже при частичном восстановлении функции и может занимать несколько недель [46]. Как показывают некоторые исследования, восстановление функции диафрагмальной мышцы происходит в более ранние сроки, чем периферических мышц.

Заключение

Ботулизм у младенцев представляет собой редкую, но потенциально опасную форму заболевания. Его специфические черты: во-первых, БМ регистрируется исключительно у детей до 1 года; во-вторых, споры *C. botulinum*, попадая в ЖКТ, прорастают, колонизируют слизистую оболочку толстого кишечника, где и происходит выработка нейротоксина с последующей его абсорбцией и системным действием. В последние годы по мере того как совершенствуются методы лабораторной диагностики, случаи БМ зарегистрированы фактически на всех континентах, что свидетельствует об очевидной недооцененности данной проблемы. Требуется информированность практических врачей об особенностях клинического течения БМ, принципах его диагностики и схожих по клинической картине заболеваний. Даже в таком регионе, как Калифорния (США), откуда пошло изучение БМ и в котором до сих пор регистрируется наибольшее число заболевших, в период с 1992 по 2015 г. примерно у 6% пациентов, получивших препарат BIG-IV, диагноз ботулизма не подтвержден [36]. Анализ неподтвержденных случаев позволил определить 76 заболеваний, имитирующих клиническую картину БМ.

В отечественной литературе мы нашли одно клиническое наблюдение [6] случая ботулизма у 8-месячного ребенка. В нем двукратная биопроба с кровью пациента дала положительный результат, однако не уточняется серотип выявленного ботулотоксина. Кроме этого, авторы не акцентировали внимание читателей на дозе, способе и методике введения ПБС, которая введена однократно. На наш взгляд, эти данные исключительно важны, учитывая, что это пока единственное опубликованное клиническое наблюдение БМ в нашей стране.

Раскрытие интересов. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Disclosure of interest. The authors declare that they have no competing interests.

Вклад авторов. Авторы декларируют соответствие своего авторства международным критериям ICMJE. Все авторы в равной степени участвовали в подготовке публикации: разработка концепции статьи, получение и анализ фактических данных, написание и редактирование текста статьи, проверка и утверждение текста статьи.

Authors' contribution. The authors declare the compliance of their authorship according to the international ICMJE criteria. All authors made a substantial contribution to the conception of the work, acquisition, analysis, interpretation of data for the work, drafting and revising the work, final approval of the version to be published and agree to be accountable for all aspects of the work.

Источник финансирования. Авторы декларируют отсутствие внешнего финансирования для проведения исследования и публикации статьи.

Funding source. The authors declare that there is no external funding for the exploration and analysis work.

Список сокращений

АБП – антибактериальный препарат
БМ – ботулизм младенцев
БТ – ботулинические нейротоксины
ЖКТ – желудочно-кишечный тракт
ПБС – противоботулиническая сыворотка
ЧМН – черепно-мозговые нервы
BIG-IV, или BabyBIG® (Human Botulism Immune Globulin for the Treatment of Infant Botulism) – человеческий противоботулинический иммуноглобулиновый препарат для внутривенного введения

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Ибатуллин Р.А., Магжанов Р.В. Случай ятрогенного ботулизма при ботулинотерапии в клинической практике. *Терапевтический архив.* 2018;90(11):102-4 [Ibatullin RA, Magjanov RV. Case of iatrogenic botulism after botulinotherapy in clinical practice. *Terapevticheskii Arkhiv (Ter. Arkh.).* 2018;90(11):102-4 (in Russian)]. DOI:10.26442/terarkh20189011102-104

2. Малов В.А., Малеев В.В., Покровский В.И. Ботулинотерапия и ятрогенный ботулизм: взгляд инфекциониста на проблему. *Инфекционные болезни.* 2019;17(4):55-61 [Malov VA, Maleyev VV, Pokrovsky VI. Botulinum toxin therapy and iatrogenic botulism: view of an infectious disease specialist. *Infectious Diseases.* 2019;17(4):55-61 (in Russian)]. DOI:10.20953/1729-9225-2019-4-55-61

3. Никифоров В.В. Ботулизм. М.: Эко-Вектор, 2024 [Nikiforov VV. Botulizm. Moscow: Eko-Vektor, 2024 (in Russian)].
4. Sobel J. Botulism. *Clin Infect Dis.* 2005;41(8):1167-73. DOI:10.1086/444507
5. Harris RA, Anniballi F, Austin JW. Adult Intestinal Toxemia Botulism. *Toxins (Basel).* 2020;12(2):81. DOI:10.3390/toxins12020081
6. Андреева А.А., Кутищева И.А., Мартынова Г.П., и др. Случай ботулизма у ребенка грудного возраста. *Детские инфекции.* 2020;19(2):64-6 [Andreeva AA, Kutishcheva IA, Martynova GP, et al. Case of infant botulism. *Children's Infections.* 2020;19(2):64-6 (in Russian)]. DOI:10.22627/2072-8107-2020-19-2-64-66
7. King LA, Popoff MR, Mazuet C, et al. [Infant botulism in France, 1991–2009. *Arch Pediatr.* 2010;17(9):1288-92 (in French)]. DOI:10.1016/j.arcped.2010.06.010
8. López-Laso E, Roncero-Sánchez-Cano I, Arce-Portillo E, et al. Infant botulism in Andalusia (Southern Spain). *Eur J Paediatr Neurol.* 2014;18(3):321-6. DOI:10.1016/j.ejpn.2013.12.008
9. Vosloo MN, Opperman CJ, Geyer HDW, et al. First confirmed case of infant botulism in Africa, caused by a dual-toxin-producing Clostridium botulinum strain. *Int J Infect Dis.* 2021;103:164-6. DOI:10.1016/j.ijid.2020.11.131
10. Nga TT, Hoang LH, Trang LT, et al. First confirmed case of infant botulism caused by Clostridium botulinum type A(B) in a 10-month-old infant in Hanoi, Vietnam. *IJID Reg.* 2022;5:18-20. DOI:10.1016/j.ijregi.2022.08.003
11. Goldberg B, Danino D, Levinsky Y, et al. Infant Botulism, Israel, 2007–2021. *Emerg Infect Dis.* 2023;29(2):235-41. DOI:10.3201/eid2902.220991
12. Pickett J, Berg B, Chaplin E, Brunstetter-Shafer MA. Syndrome of botulism in infancy: clinical and electrophysiologic study. *N Engl J Med.* 1976;295(14):770-2. DOI:10.1056/NEJM197609302951407
13. Arnon SS, Werner SB, Faber HK, Farr WH. Infant botulism in 1931. Discovery of a misclassified case. *Am J Dis Child.* 1979;133(6):580-2. DOI:10.1001/archpedi.1979.02130060020002
14. Nevas M, Lindström M, Virtanen A, et al. Infant botulism acquired from household dust presenting as sudden infant death syndrome. *J Clin Microbiol.* 2005;43(1):511-3. DOI:10.1128/JCM.43.1.511-513.2005
15. Dilena R, Pozzato M, Baselli L, et al. Infant botulism: checklist for timely clinical diagnosis and new possible risk factors originated from a case report and literature review. *Toxins (Basel).* 2021;13(12):860. DOI:10.3390/toxins13120860
16. Poulain B, Popoff MR. Why Are Botulinum Neurotoxin-Producing Bacteria So Diverse and Botulinum Neurotoxins So Toxic? *Toxins (Basel).* 2019;11(1):34. DOI:10.3390/toxins11010034
17. Rossetto O, Montecucco C. Tables of Toxicity of Botulinum and Tetanus Neurotoxins. *Toxins (Basel).* 2019;11(12):686. DOI:10.3390/toxins11120686
18. Halpin AL, Khouri JM, Payne JR, et al. Type F Infant Botulism: Investigation of Recent Clusters and Overview of This Exceedingly Rare Disease. *Clin Infect Dis.* 2018;66(S1):S92-4. DOI:10.1093/cid/cix818
19. Antonucci L, Locci C, Schettini L, et al. Infant botulism: an underestimated threat. *Infect Dis (Lond).* 2021;53(9):647-60. DOI:10.1080/23744235.2021.1919753
20. Panditrao MV, Dabritz HA, Kazerouni NN, et al. Descriptive Epidemiology of Infant Botulism in California: The First 40 Years. *J Pediatr.* 2020;227:247-57.e3. DOI:10.1016/j.jpeds.2020.08.013
21. Arnon SS, Midura TF, Damus K, et al. Honey and other environmental risk factors for infant botulism. *J Pediatr.* 1979;94(2):331-6. DOI:10.1016/s0022-3476(79)80863-x
22. Tanzi MG, Gabay MP. Association between honey consumption and infant botulism. *Pharmacotherapy.* 2002;22(11):1479-83. DOI:10.1592/phco.22.16.1479.33696
23. Maikanov B, Mustafina R, Auteleyeva L, et al. Clostridium botulinum and Clostridium perfringens Occurrence in Kazakh Honey Samples. *Toxins (Basel).* 2019;11(8):472. DOI:10.3390/toxins11080472
24. Bamumin A, Bamumin S, Ahmadini HA, et al. Knowledge, attitude and practice among mothers on the relationship between honey and botulism in Saudi Arabian infants: a cross-section study. *Ann Med.* 2023;55(2):2279746. DOI:10.1080/07853890.2023.2279746
25. Derman Y, Korkeala H, Salo E, et al. Infant botulism with prolonged faecal excretion of botulinum neurotoxin and Clostridium botulinum for 7 months. *Epidemiol Infect.* 2014;142(2):335-9. DOI:10.1017/S0950268813001258
26. Douillard FP, Derman Y, Woudstra C, et al. Genomic and Phenotypic Characterization of Clostridium botulinum Isolates from an Infant Botulism Case Suggests Adaptation Signatures to the Gut. *mBio.* 2022;13(3):e0238421. DOI:10.1128/mbio.02384-21
27. Smith TJ, Williamson CHD, Hill KK, et al. The Distinctive Evolution of orfX Clostridium parabotulinum Strains and Their Botulinum Neurotoxin Type A and F Gene Clusters Is Influenced by Environmental Factors and Gene Interactions via Mobile Genetic Elements. *Front Microbiol.* 2021;12:566908. DOI:10.3389/fmicb.2021.566908
28. Скрябина А.А., Голенок Е.С., Собх М.М., Никифоров В.В. Строение и механизм действия нейротоксинов ботулизма и столбняка: научный обзор. *Эпидемиология и инфекционные болезни.* 2023;28(2):118-27 [Skryabina AA, Golenok ES, Sobkh MM, Nikiforov VV. Structure and mechanism of action of botulinum and tetanus neurotoxins: A review. *Epidemiology and Infectious Diseases*. 2023;28(2):118-27 (in Russian)]. DOI:10.17816/EID321328
29. Rasetti-Escargueil C, Lemichez E, Popoff MR. Toxemia in Human Naturally Acquired Botulism. *Toxins (Basel).* 2020;12(11):716. DOI:10.3390/toxins12110716
30. Rosow LK, Strober JB. Infant botulism: review and clinical update. *Pediatr Neurol.* 2015;52(5):487-92. DOI:10.1016/j.pediatrneurol.2015.01.006
31. Rawson AM, Dempster AW, Humphreys CM, Minton NP. Pathogenicity and virulence of Clostridium botulinum. *Virulence.* 2023;14(1):2205251. DOI:10.1080/21505594.2023.2205251
32. Marchand-Pauvert V, Aymard C, Giboin LS, et al. Beyond muscular effects: depression of spinal recurrent inhibition after botulinum neurotoxin A. *J Physiol.* 2013;591(4):1017-29. DOI:10.1113/jphysiol.2012.239178
33. Keet CA, Fox CK, Margeta M, et al. Infant botulism, type F, presenting at 54 hours of life. *Pediatr Neurol.* 2005;32(3):193-6. DOI:10.1016/j.pediatrneurol.2004.09.003
34. Griese SE, Kisselburgh HM, Bartenfeld MT, et al. Pediatric Botulism and Use of Equine Botulinum Antitoxin in Children: A Systematic Review. *Clin Infect Dis.* 2017;66(suppl_1):S17-29. DOI:10.1093/cid/cix812
35. Francisco AM, Arnon SS. Clinical mimics of infant botulism. *Pediatrics.* 2007;119(4):826-8. DOI:10.1542/peds.2006-0645
36. Khouri JM, Payne JR, Arnon SS. More Clinical Mimics of Infant Botulism. *J Pediatr.* 2018;193:178-82. DOI:10.1016/j.jpeds.2017.09.044
37. Thompson JA, Glasgow LA, Warpinski JR, Olson C. Infant botulism: clinical spectrum and epidemiology. *Pediatrics*. 1980;66(6):936-42.
38. Payne JR, Khouri JM, Jewell NP, Arnon SS. Efficacy of Human Botulism Immune Globulin for the Treatment of Infant Botulism: The First 12 Years Post Licensure. *J Pediatr*. 2018;193:172-7. DOI:10.1016/j.jpeds.2017.10.035
39. Pifko E, Price A, Sterner S. Infant botulism and indications for administration of botulism immune globulin. *Pediatr Emerg Care.* 2014;30(2):120-4;quiz 125-7. DOI:10.1097/PEC.0000000000000079
40. Vanella de Cuetos EE, Fernandez RA, Bianco MI, et al. Equine botulinum antitoxin for the treatment of infant botulism. *Clin Vaccine Immunol.* 2011;18(11):1845-9. DOI:10.1128/CVI.05261-11
41. Dalen ML, Knudsen PK, Bye K, et al. An infant with acute flaccid pareses. *Tidsskr Nor Laegeforen.* 2015;135(16):1455-8. DOI:10.4045/tidsskr.14.1419
42. Long SS. Infant botulism. *Pediatr Infect Dis J.* 2001;20(7):707-9. DOI:10.1097/00006454-200107000-00013
43. Raja SM, Guptill JT, Juel VC, et al. First-in-Human Clinical Trial to Assess the Safety, Tolerability and Pharmacokinetics of Single Doses of NTM-1633, a Novel Mixture of Monoclonal Antibodies against Botulinum Toxin E. *Antimicrob Agents Chemother.* 2022;66(4):e0173221. DOI:10.1128/aac.01732-21
44. Shi DY, Lu JS, Mao YY, et al. Characterization of a novel tetravalent botulism antitoxin based on receptor-binding domain of BoNTs. *Appl Microbiol Biotechnol.* 2023;107(10):3205-16. DOI:10.1007/s00253-023-12515-2
45. Brook I. Infant botulism. *J Perinatol.* 2007;27(3):175-80. DOI:10.1038/sj.jp.7211651
46. Juzans P, Comella JX, Molgo J, et al. Nerve terminal sprouting in botulinum type-A treated mouse levator auris longus muscle. *Neuromuscul Disord.* 1996;6(3):177-85. DOI:10.1016/0960-8966(96)00041-7

Статья поступила в редакцию / The article received: 13.03.2024

OMNIDOCTOR.RU