

Проблема диагностики и дифференциальной диагностики ботулизма у беременных. Клиническое наблюдение

В.А. Малов^{✉1}, Н.А. Цветкова², К.Н. Бака², Е.В. Волчкова¹, Ю.А. Коннова², В.В. Малеев³, О.Ю. Груздева², И.В. Архангельская², Н.В. Малолетнева¹, Л.Н. Дмитриева¹

¹ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет), Москва, Россия;

²ГБУЗ «Инфекционная клиническая больница №2» Департамента здравоохранения г. Москвы, Москва, Россия;

³ФБУН «Центральный научно-исследовательский институт эпидемиологии» Роспотребнадзора, Москва, Россия

Аннотация

В статье описывается клиническое наблюдение тяжелого течения sporadического случая пищевого ботулизма у женщины на 32-й неделе беременности с благополучным разрешением беременности самостоятельными родами. Не отмечено никакого неблагоприятного влияния ботулизма на течение беременности, родоразрешение и развитие плода. Противоботулиническая сыворотка вводилась больной не ранее 96 ч с момента начала заболевания. В работе дается анализ клинической картины ботулизма, на основании которого необходимо проводить дифференциальный диагноз.

Ключевые слова: ботулизм у беременных, клинические проявления, дифференциальная диагностика, лечение

Для цитирования: Малов В.А., Цветкова Н.А., Бака К.Н., Волчкова Е.В., Коннова Ю.А., Малеев В.В., Груздева О.Ю., Архангельская И.В., Малолетнева Н.В., Дмитриева Л.Н. Проблема диагностики и дифференциальной диагностики ботулизма у беременных. Клиническое наблюдение. Терапевтический архив. 2021;93(11):1368–1374. DOI: 10.26442/00403660.2021.11.201195

CASE REPORT

The problem of diagnosis and differential diagnosis of botulism in pregnant women. Case report

Valerii A. Malov^{✉1}, Natalia A. Tsvetkova², Kirill N. Baka², Elena V. Volchkova¹, Yulia A. Konnova², Viktor V. Maleyev³, Olga Yu. Gruzdeva², Irina V. Archangelskaya², Natalya V. Maloletneva¹, Lyudmila N. Dmitrieva¹

¹Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow, Russia;

²Infectious Clinical Hospital №2, Moscow, Russia;

³Central Research Institute of Epidemiology, Moscow, Russia

Abstract

The article describes a clinical observation of a severe course of a sporadic case of foodborne botulism in a woman at 32 weeks gestation with a successful resolution of pregnancy by independent childbirth. No adverse effects of botulism on pregnancy, delivery, and fetal development were noted. Anti-botulinum serum was administered to the patient no earlier than 96 hours from the onset of the disease. The paper analyzes the clinical picture of botulism, on the basis of which it is necessary to carry out a differential diagnosis.

Keywords: botulism in pregnant women, clinical manifestations, differential diagnosis, treatment

For citation: Malov VA, Tsvetkova NA, Baka KN, Volchkova EV, Konnova YuA, Maleyev VV, Gruzdeva OYu, Archngelskaya IV, Maloletneva NV, Dmitrieva LN. The problem of diagnosis and differential diagnosis of botulism in pregnant women. Case report. Terapevticheskii Arkhiv (Ter. Arkh.). 2021;93(11):1368–1374. DOI: 10.26442/00403660.2021.11.201195

Информация об авторах / Information about the authors

✉Малов Валерий Анатольевич – д-р мед. наук, проф., проф. каф. инфекционных болезней ИКМ ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» (Сеченовский Университет). Тел.: +7(495)365-15-77; e-mail: valmalov@list.ru; ORCID: 0000-0002-6157-1654

Цветкова Наталья Александровна – зам. глав. врача по мед. части ГБУЗ ИКБ №2

Бака Кирилл Николаевич – зав. отд-нием анестезиологии-реанимации родильного дома ГБУЗ ИКБ №2

Волчкова Елена Васильевна – д-р мед. наук, проф., зав. каф. инфекционных болезней ИКМ ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» (Сеченовский Университет). ORCID: 0000-0003-4581-4510

Коннова Юлия Александровна – канд. мед. наук, зав. 7-м инфекционным отд-нием ГБУЗ ИКБ №2. ORCID: 0000-0003-3091-2433

Малеев Виктор Васильевич – акад. РАН, д-р мед. наук, проф., советник дир. по научной работе ФБУН «ЦНИИ эпидемиологии». ORCID: 0000-0001-5748-178X

Груздева Ольга Юрьевна – зав. родильным отд-нием родильного дома ГБУЗ ИКБ №2

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

Natalia A. Tsvetkova

Kirill N. Baka

Elena V. Volchkova. ORCID: 0000-0003-4581-4510

Yulia A. Konnova. ORCID: 0000-0003-3091-2433

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

Olga Yu. Gruzdeva

Введение

Богулизм (Б) является редким, но тяжелым и опасным заболеванием, характеризующимся развитием нейропаралитического синдрома, вызываемого одним из наиболее мощных природных токсинов, вырабатываемых представителями рода *Clostridium* [1–4].

В России ежегодно регистрируется около 300 случаев Б [3]. Хотя пищевой Б, как правило, характеризуется групповыми случаями заболевания, тем не менее могут регистрироваться и спорадические, которые вызывают большие трудности в своевременной диагностике [5, 6].

Ввиду недостаточной освещенности в отечественной литературе особое значение имеет изучение влияния Б на течение беременности, что объясняется не только рисками развития Б на разных сроках беременности, но и различными механизмами инфицирования [7–9]. В современной зарубежной литературе уже накоплен определенный опыт по изучению особенностей диагностики и ведения беременных женщин с Б, тогда как в отечественной литературе имеются лишь единичные публикации, причем относящиеся к временам Советского Союза [10].

Цель настоящей работы – актуализация проблемы диагностики, лечения и ведения беременных с Б на примере собственного наблюдения и анализа мировой литературы.

Клиническое наблюдение¹

Больная Б. 35 лет, беременность 31 нед. Диагноз: Б, экзикоз 2-й степени. Беременность 32 нед.

Осложнение основного заболевания: пневмония неуточненная, аспирационная?

Анамнез заболевания

Женщина заболела остро в ночь с 8 на 9 января, отметила появление трехкратной самопроизвольной рвоты, принесшей небольшое облегчение. Больная самостоятельно принимала полисорб. Рвота больше не повторялась, но беспокоили изжога и горечь во рту. Весь день 9 января женщина старалась больше пить воды, подозревая у себя пищевое отравление. Отмечала небольшую слабость. Подъема температуры тела, ощущения жара не было. За медицинской помощью больная не обращалась. Общая слабость, головокружение, слабость в ногах, шаткость походки появились и стали нарастать 10 января. В этот же день возникли сухость во рту, затруднение глотания жидкой и твердой пищи, нарушение речи. Со слов женщины ей было тяжело стоять («ощущение шторма»). Усилилось головокружение, больная отметила нарушение зрения – предметы расплывались. Стула не было.

После обращения бригада скорой медицинской помощи госпитализировала женщину в один из многопрофильных стационаров г. Москвы с диагнозом «вегетативные расстройства? острый гастрит?». При поступлении доми-

нировала неврологическая симптоматика – двоение в глазах, не могла читать текст, усилилось затруднение глотания, нарушилась речь (дизартрия и дисфония). Со слов больной, «язык стал свинцовым, и было ощущение, что он увеличился в размерах». Беспокоила выраженная жажда, но самостоятельно пить могла с трудом. Женщину осмотрел невролог – очаговой неврологической симптоматики не выявлено, сухожильные рефлексы без особенностей. Больной поставили капельницу с глюкозо-солевыми растворами, которые существенно не повлияли на самочувствие и состояние.

С 11 января проводились многочисленные инструментальные и биохимические обследования, консультации с целью установления причины нарастающей неврологической симптоматики, однако определить характер патологии не представилось возможным. В качестве поддерживающей терапии женщине осуществляли инфузионную терапию солевыми растворами. В течение этого периода продолжала нарастать общая слабость, пациентка перестала самостоятельно ходить, сохранялось нарушение речи, не могла самостоятельно писать. Ввиду задержки стула с 8 января сделана очистительная клизма. Консультирована врачом-инфекционистом 13 января, высказано подозрение на Б. Для дальнейшего обследования и лечения пациентку перевели в клиническую инфекционную больницу №2. При коллегиальном осмотре в приемном отделении диагноз Б подтвердился.

При объективном осмотре: температура тела 36,8°C. Состояние тяжелое. Положение вынужденное (пассивное, лежачее).

Кожные покровы обычной окраски, влажность нормальная, цианоза нет. Дыхание самостоятельное, аускультация – дыхание жесткое, ослаблено в нижних отделах, хрипов нет. Частота дыхательных движений – 18 в минуту. SPO₂ – 98%. Гемодинамика стабильная. артериальное давление – 130/80 мм рт. ст., частота сердечных сокращений – 100 уд/мин. Ритм сердца не нарушен. Тоны сердца ясные. Сердечных шумов нет. Язык сухой, обложен желтоватым налетом. Живот увеличен (соответствует сроку беременности), при пальпации мягкий, безболезненный. Аускультативно выслушивается активная перистальтика. Шевеление плода ощущается хорошо. Мочиспускание по катетеру, цвет мочи желтый, диурез достаточный.

Неврологический статус: ориентирована в пространстве и времени. Сознание ясное. Отмечаются дизартрия, афазия, дисфагия. Диплопия при взгляде вверх. Глазные щели D=S. Мидриаз. Нистагм отсутствует. Слух и чувствительная сфера не изменены. Менингеальные знаки отрицательные. Сухожильные рефлексы не изменены.

Гинекологический анамнез: 3 беременности – 2 самопроизвольных родов (2010 и 2018 г.), 1 внематочная беременность (лапароскопия, тубэктомия, 2019 г.). На-

Информация об авторах / Information about the authors

Архангельская Ирина Владимировна – зав. акушерским отделением патологии беременности родильного дома ГБУЗ ИКБ №2

Малолетнева Наталья Викторовна – канд. мед. наук, доц. каф. инфекционных болезней ИКМ ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» (Сеченовский Университет). ORCID: 0000-0003-0430-731X

Дмитриева Людмила Николаевна – канд. мед. наук, доц. каф. инфекционных болезней ИКМ ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» (Сеченовский Университет). ORCID: 0000-0003-4744-5253

Irina V. Archngelskaya

Natalya V. Maloletneva. ORCID: 0000-0003-0430-731X

Lyudmila N. Dmitrieva. ORCID: 0000-0003-4744-5253

¹В клиническом наблюдении приводится краткая выписка из истории болезни. Результаты исследований, в которых отсутствовали изменения, не приводятся.

стоящая беременность самопроизвольная, протекает без осложнений.

Учитывая тяжесть состояния, нарушение глотания, поздние сроки беременности, пациентку госпитализировали в отделение анестезиологии и реанимации роддома при ИКБ №2, где ей после проведения внутривенной пробы внутривенно ввели поливалентную противоботулиническую сыворотку (ПБС) А, В и Е в стандартных рекомендованных дозах (10 000, 5000 и 10 000 МЕ соответственно). За 15 мин до введения сывороток однократно внутривенно введен преднизолон (90 мг). Ввиду невозможности исключения аспирационной пневмонии назначили Амоксиклав + клавулановую кислоту (1,0 г 3 раза в день внутривенно). В качестве регидратационной и дезинтоксикационной терапии пациентка получала сбалансированные солевые растворы (1500,0 мл 2 раза в сутки внутривенно). Ввиду нарушения акта глотания больной установили назогастральный зонд для энтерального питания.

Промывание желудка пациентке не проводилось из-за поздних сроков заболевания. ПБС ввели не ранее 96 ч с момента начала заболевания.

Дополнительные исследования

До введения ПБС взяли кровь и мочу для исследования на ботулотоксин (БТ) и возбудитель Б.

Ультразвуковая доплерография маточно-плацентарного кровотока от 13.01.2021. Заключение: показатели доплерометрии в пределах нормы.

Ультразвуковое исследование плода во II и III триместрах беременности от 13.01.2021. Заключение: беременность 32 нед. Тазовое предлежание.

Ежедневно на фоне продолжающегося лечения проводилась оценка биофизического профиля плода, дважды в день оценивалось состояние плода по данным кардиотокографии, а также 1 раз в 5 дней – оценка маточно-плацентарного кровотока путем доплерометрии. За время лечения в отделении реанимации признаков плацентарной недостаточности, угрозы преждевременных родов и других акушерских осложнений не отмечено.

На фоне проводимого специфического лечения состояние стабилизировалось, самочувствие стало улучшаться уже со 2-го дня после введения сыворотки: уменьшилась слабость, постепенно стали восстанавливаться глотание, зрение и речь, прекращена инсуфляция увлажненного кислорода, пациентка активизирована в пределах кровати, а затем и в пределах палаты, восстановилась функция желудочно-кишечного тракта. На 3-й день больную перевели в профильное отделение роддома и выписали из ИКБ №2 на 6-й койко-день. На момент выписки у пациентки имелась небольшая слабость, которая продолжала сохраняться еще в течение 1,5 нед.

Больная продолжала наблюдаться по беременности в женской консультации по месту жительства в обычном режиме. За 8 последующих нед также не отмечено акушерских осложнений, признаков плацентарной недостаточности, снижения двигательной активности и темпов роста плода. Своевременные 3-и роды в чисто ягодичном предлежании в сроке 40 нед произошли 09.03.2021. Течение родов – без осложнений. Родился живой доношенный мальчик 3300 г/53 см, без аномалий и пороков развития, дыхательных и неврологических расстройств. Закричал сразу, приложен к груди, оценен по шкале Апгар на 9/10 баллов.

Образцы сыворотки крови направили на исследование в лабораторию ФБУЗ «Центр гигиены и эпидемиологии» г. Москвы. К моменту выписки больной из стационара ре-

зультаты исследований еще не получили. В последующем БТ в крови не обнаружили.

Краткий обзор литературы и обсуждение клинического наблюдения

Проблема ведения беременных с экстагенитальными инфекционными заболеваниями, вопросы их диагностики и лечения в настоящее время продолжают оставаться в центре внимания как врачей инфекционистов, так и акушеров-гинекологов в связи с высокими рисками развития осложненной гестации. Данное направление сейчас интенсивно изучается [11].

В современной мировой литературе имеются публикации, посвященные изучению влияния Б на разные сроки беременности [9]. К сожалению, в отечественной литературе данный вопрос фактически не обсуждался. Развитие Б у беременных, как показывают наблюдения, может происходить как вследствие пищевого механизма инфицирования [8, 12], так и ятрогенного [13, 14].

Доминирующим механизмом инфицирования при Б является пищевой, на долю которого приходится более 90% всех регистрируемых в мире случаев заболевания [2–4]. Чаще всего причиной заражения служат консервированные продукты домашнего приготовления – грибы, овощи, вяленая или копченая рыба, мясные изделия и др. Пищевой механизм инфицирования в большинстве случаев характеризуется групповыми случаями заболевания, что в определенной степени облегчает раннюю диагностику заболевания. В нашем случае отсутствовали какие-либо указания, позволяющие допустить иные механизмы инфицирования, кроме пищевого. В то же самое время убедительных данных, указывающих на конкретный продукт как фактор передачи БТ, не получено. Вызывает некоторое сомнение вероятность инфицирования через консервированные томаты, поскольку в случае наличия грубых технологических нарушений производства консервов выявили бы и другие случаи заболевания, вместе с тем службой Роспотребнадзора проведено изъятие и исследование данных консервов из торговой сети, которые показали отрицательный результат. Более тщательный и целенаправленный ретроспективный сбор эпиданамнеза позволил выяснить, что пациентка в период с 3 по 5 января лично приобрела на одном из рынков соленую красную рыбу, которую употребляла в пищу вся семья. Однако ни у кого из членов семьи в последующем каких-либо признаков заболевания не выявили. Тот факт, что другие члены семьи, употреблявшие в пищу соленую рыбу, не заболели, не снимает подозрения на возможное инфицирование через нее. Хорошо известно, что в твердых пищевых продуктах (сыры, рыба, мясная тушенка, вяленое мясо и пр.) прорастание спор *Clostridium botulinum* в вегетативные формы с последующей выработкой и накоплением БТ происходит гнездно, т.е. инфицированными становятся только отдельные, ограниченные участки продукта.

Продукция клостридиями БТ происходит при наличии оптимальных условий: отсутствие кислорода, рН>4,6, низкое содержание соли и сахара и температура 4–45°C [15]. Уже выработанный токсин при отсутствии физических, термических и химических факторов может длительно сохраняться в продуктах, не теряя своей активности. Критическим условием инактивации БТ является температурная обработка продукта.

Таким образом, тщательный сбор эпиданамнеза, уточняющий употребление в пищу продуктов, особенно в течение 5–7 дней, предшествующих началу заболевания, имеет исключительное значение для обоснования вероятного

диагноза Б. Инкубационный период при Б, как правило, не превышает 2–3 дней, но возможны варианты как в сторону его укорочения до нескольких часов, так и пролонгации 2 нед [1]. Абсорбция БТ происходит в тонкой кишке. В нашем наблюдении убедительно говорить о продолжительности инкубационного периода достаточно трудно, поскольку достоверно не установлен продукт, послуживший фактором передачи БТ. Доза поступающего БТ определяет продолжительность инкубационного периода и тяжесть течения заболевания. Если допустить вероятность инфицирования через соленую рыбу, то инкубационный период в нашем наблюдении должен составлять около 4 дней.

Дебют Б развивается достаточно типично. В первые сутки у 2/3 больных с пищевым Б отмечаются гастроинтестинальные проявления в виде тошноты, рвоты, боли и чувства дискомфорта в животе, диареи. Считается, что указанные гастроинтестинальные проявления обусловлены присутствием в продуктах других бактерий и их токсинов [4], поскольку, во-первых, их продолжительность ограничена в большинстве случаев 1–2 днями с последующим развитием запора; во-вторых, в модельных исследованиях не показан механизм развития диареи при ботулинической интоксикации; в-третьих, при ятрогенном Б гастроинтестинальные расстройства не регистрируются. В нашем наблюдении у пациентки дебют заболевания развивался с гастроинтестинальными проявлениями – многократной рвоты, изжоги и горечи во рту. Жидкого стула не отмечалось. Наоборот, у больной был запор в течение 5 дней с момента заболевания. Поскольку пациентка являлась единственным членом семьи, кто употреблял консервированные томаты, вызвавшие у нее подозрение, она убеждена в наличии обычного пищевого отравления. Данный факт определил в целом правильную тактику самопомощи – прием энтеросорбента и обильное питье на начальном этапе заболевания. Важно отметить, что при Б нехарактерен подъем температуры тела, поскольку заболевание обусловлено БТ, который не обладает пирогенными свойствами.

Неврологическая симптоматика появилась и стала нарастать не ранее чем через 24–36 ч от момента начала заболевания, что и послужило основанием вызова скорой медицинской помощи с последующей госпитализацией.

В плане ранней диагностики Б следует помнить, что среди неврологической симптоматики первыми поражаются черепно-мозговые нервы (ЧМН), а выраженность офтальмоплегических симптомов служит важным индикатором прогрессирования ботулоинтоксикации. Поражение ЧМН в дебюте неврологической симптоматики объясняется несколькими ключевыми факторами. Во-первых, более раннему поражению подвержены мышцы с высокой функциональной активностью; во-вторых, длина нейронов, иннервирующих указанные мышцы, не позволяет им депонировать запасы ацетилхолина; в-третьих, на постсинаптической мембране присутствует ограниченное количество рецепторов. Именно по этой причине, как считается, в первую очередь поражаются глазодвигательные, языкоглоточные и гортанные мышцы, обуславливающие раннее появление классической симптоматики, которая в литературе получила название «4D»², а именно: диплопия, дизартрия (дисфония), дисфагия и сухость во рту, развивающиеся на фоне нарастающей общей мышечной слабости [12, 16]. Считается, что отсутствие поражения ЧМН на начальных стадиях появления неврологических нарушений исключает диагноз Б.

Появление сухости во рту у нашей больной в начале заболевания имитировало обезвоживание организма в результате многократной рвоты, однако обращает на себя внимание, что выраженность ксеростомии не соответствовала требуемой степени обезвоживания и, более того, продолжала нарастать при отсутствии продолжающихся видимых водно-электролитных потерь. В некоторых случаях сухость во рту сопровождается гиперемией ротоглотки, что ошибочно может быть принято за фарингит.

В классическом варианте неврологические расстройства при Б характеризуются симметричным нисходящим вялым параличом вплоть до развития острой дыхательной недостаточности (ОДН) и остановки дыхания. Сенсорная и интеллектуальная сферы не нарушаются на протяжении всего заболевания. В литературе имеются наблюдения, когда такие признаки, как амимия лица, птоз, дизартрия ошибочно интерпретировались как нарушения психического статуса вследствие алкогольной интоксикации или энцефалита [3, 4, 12, 17].

Особое значение в клинике инфекционных болезней имеет изучение влияния инфекционных заболеваний на течение беременности, что обуславливается потенциальными рисками, связанными как с вынашиванием самой беременности, так и влиянием БТ на развитие плода [11]. В современной литературе опубликованы исследования и наблюдения не только за беременными, перенесшими пищевую Б, но и которые получали препараты БТ в эстетических и медицинских целях на разных сроках беременности [8, 9, 13, 14].

Известно, что БТ *in vitro* синтезируется в форме токсина-предшественника, представляющего собой комплекс самого токсина с нетоксичными белками, функция которых состоит в предотвращении деградации БТ кислым содержимым желудка и протеазами пищеварительной системы [18]. БТ представляет собой одноцепочечную полипептидную цепь с молекулярной массой 150 кДа. Считается, что свободный БТ проникает во внутренние среды организма через эпителиальные клетки кишечника посредством трансцитоза. Экспериментальными и клиническими исследованиями показано, что столь значительная молекулярная масса БТ (150 кДа) фактически исключает его пассивную диффузию через плаценту [19].

В опубликованном систематическом обзоре [9] авторы проанализировали 16 случаев Б, развившегося во время беременности, из которых 11 – в III триместре. В 9 случаях заболевание связано с пищевым фактором, и диагноз подтвержден лабораторно либо установлен как вероятный. В 2 случаях имел место раневой Б вследствие парентерального введения героина и в 5 – источник инфицирования остался неустановленным. У 11 беременных заболевание имело прогрессирующее течение с развитием ОДН, потребовавшее госпитализацию в отделение реанимации и интенсивной терапии. Хотя у 2 женщин исходом заболевания была смерть и еще у 2 – длительное вегетативное состояние, однако не документировано ни одной неонатальной смерти плода или случая врожденного Б. Из 12 больных, которые сообщили сведения о новорожденных, в 6 случаях дети родились недоношенными. В целом авторы отмечают, что клиническая картина Б у беременных и небеременных фактически не имеет различий.

В обзоре особо отмечается, что, поскольку на поздних сроках беременности у женщин снижается показатель функциональной остаточной емкости легких и повышается

²В оригинале “four D’s” (diplopia, dysarthria, dysphagia, dry mouth) [16].

потребление кислорода, существует риск быстрого прогрессирования ОДН, что требует от медицинского персонала постоянной готовности к переводу таких больных на искусственную вентиляцию легких (ИВЛ). В этой связи появление у беременных острого нервно-мышечного дефицита, включающего паралич ЧМН с развитием дизартрии, дисфагии и диплопии, требует срочного исключения Б, и в случае подозрения на него нужно незамедлительно вводить ПБС, которая является единственным средством, препятствующим прогрессированию заболевания. Беременность – не противопоказание введения ПБС [9, 12]. По данным разных авторов, Б имеет более благоприятный исход при введении ПБС в течение первых 72 ч с момента заболевания.

В литературе имеется описание уникального наблюдения, когда беременная женщина с крайне тяжелым течением Б была полностью обездвижена и находилась на ИВЛ, и из всей двигательной активности у нее определялись только движения пятимесячного плода. При этом беременность завершилась самопроизвольными родами в срок без каких-либо осложнений и последствий [20]. Отсутствие негативного влияния БТ на развитие плода подтверждается также и экспериментальными исследованиями на лабораторных моделях (кролики и мыши), которым вводились летальные дозы БТ (G. Hildebrand и соавт., 1961 [21]).

В нашем наблюдении форму течения заболевания у пациентки расценили как тяжелую, поскольку у женщины имело место нарушение глотания, хотя признаки ОДН отсутствовали. Тяжесть заболевания, угроза появления и быстрого нарастания ОДН, поздние сроки беременности потребовали ее госпитализации в отделение реанимации и интенсивной терапии роддома при ИКБ №2. Выписка пациентки из стационара состоялась на 6-й день пребывания в ИКБ №2 ввиду быстрого купирования диплопии, дисфагии, дисфонии и дизартрии, тогда как общая слабость сохранялась еще в течение 1,5 нед. Перенесенное заболевание не повлияло на вынашивание беременности и роды.

По мере того, как препараты БТ стали широко использоваться по эстетическим и клиническим показаниям [7], закономерно встал вопрос относительно их безопасности для беременных [22]. Сомнения в их безопасности усилились некоторыми исследованиями на лабораторных моделях, в которых показали, что кратное введение БТ может усугублять течение беременности [21].

Применение препаратов БТ во время беременности пока ограничиваются отдельными исследованиями, и полной ясности в этом вопросе нет. Так, в исследовании, проведенном J. Morgan и соавт. [21], выполнено анкетирование врачей, использующих коммерческие препараты БТ с целью выяснения осознанного или неосознанного применения ими этих инъекций у беременных женщин, исхода беременности. Из 900 разосланных анкет на вопросы ответили только 396 (44%) врачей, и лишь 12 врачей сообщили, что вводили препараты беременным женщинам. Суммарно проанализировали 16 случаев, когда препараты БТ получали пациентки в I триместре беременности. В одном случае был выкидыш, однако у этой больной в анамнезе уже случалось самопроизвольное прерывание беременности, и еще у одной сделан аборт. Во всех остальных случаях анкетированные врачи отметили отсутствие негативного влияния препаратов БТ на течение беременности и развитие плода. Авторы исследования сами констатируют ограниченность своего исследования, поскольку они могли получить анкеты только от тех врачей, кто имел положительный опыт применения БТ. Более того, введение БТ производилось только в I триместре беременности.

В мировой литературе имеется ограниченный опыт применения препаратов БТ и по медицинским показаниям. N. Hoof и соавт. [8] описали случай, когда 23-летняя женщина на 14-й неделе беременности поступила в клинику с потерей массы тела (МТ) на 1,3 кг в течение предшествующих 5 нед. При обследовании выявили ахалазию нижней трети пищевода. Использование традиционных средств лечения не дало положительного результата. В качестве альтернативного метода использовали БТ типа А, введенный локально в нижний сфинктер пищевода и позволивший устранить спазм пищевода. Проведенная процедура значительно облегчила состояние женщины, она набрала необходимую МТ и сохраняла ее до момента родов. Беременность завершилась самопроизвольными родами в срок без каких-либо последствий для ребенка, однако через несколько месяцев после родов признаки диффузного спазма пищевода вернулись, что потребовало дальнейшего лечения. Авторы отмечают, что описанный случай показывает, что инъекции препаратов БТ типа А могут служить в некоторых случаях временной альтернативой хирургического вмешательства и анестезии во время беременности.

H. Wong и соавт. [14] проанализировали свой 9-летний опыт применения БТ типа А у беременных женщин с хронической мигренью. Суммарно препарат БТ получали 45 пациенток в течение 3 мес до даты зачатия. После зачатия 13 женщин прекратили лечение, а 32 пациентки продолжили курсовое лечение во время беременности. Авторы отмечают, что у всех женщин, кроме одной, родились доношенные здоровые дети с нормальной МТ. У одной пациентки произошел выкидыш. Поскольку препарат БТ женщины получали либо до зачатия, либо в I триместре беременности, полученные данные о безопасности применения БТ во время беременности нельзя экстраполировать и на более поздние сроки беременности.

Похожие данные по безопасности использования препарата БТ типа А у женщин до наступления беременности и после по медицинским и эстетическим показаниям получили и в других исследованиях [13]. Однако следует констатировать, что наши знания в данном вопросе пока остаются ограниченными, что не позволяет рекомендовать к широкому применению препараты БТ во время беременности. Кроме этого, остается неясным, попадает ли БТ в грудное молоко, что также должно ограничивать использование ботулинотерапии кормящими женщинами.

Помимо ятрогенного Б у беременных еще одним редким, но возможным вариантом заболевания является раневой Б, обусловленный внутривенным введением наркотических препаратов [9]. Данный вариант Б протекает весьма своеобразно, что закономерно затрудняет раннюю диагностику заболевания, тем более что пациенты данный факт могут скрывать [16].

Спорадические случаи пищевого Б и первые пациенты при групповых заболеваниях в силу отсутствия лихорадки и нарастающей доминирующей неврологической симптоматики, как правило, госпитализируются в неинфекционные стационары [4–6, 23], что требует проведения дифференциальной диагностики с широким кругом заболеваний. Многие исследователи отмечают, что, поскольку оценка степени выраженности неврологической симптоматики при Б носит субъективный характер, возможны диагностические ошибки не только в установлении тяжести состояния больного, но и в диагностике самого заболевания [24]. Вопросы дифференциальной диагностики Б широко обсуждаются в литературе [1–4, 12, 17], в силу чего мы хотим остановиться на достаточно редких состояниях, с которыми необходимо

дифференцировать спорадические случаи Б. К числу таких состояний относится острая воспалительная демиелинизирующая полинейропатия, известная как синдром Гийена-Барре (СГБ) [25, 26]. По некоторым данным [12], у 10% больных с первично установленным диагнозом Б в последующем устанавливается диагноз СГБ.

В основе развития СГБ лежит механизм острого аутоиммунного повреждения миелиновой оболочки периферических нервов, что клинически проявляется в типичных случаях прогрессирующим вялым парезом или параличом в сочетании с различными сенсорными и вегетативными расстройствами. Триггером, запускающим указанный механизм, в 60–70% случаев выступают инфекционные заболевания, которые предшествуют появлению основной клинической картины на 1–4-й неделе. Инфекционными заболеваниями, запускающими аутоиммунный механизм, могут выступать заболевания вирусной и бактериальной природы [27], а в отдельных случаях может предшествовать вакцинация [28].

В типичных случаях первыми симптомами, появляющимися при СГБ, бывают возникновение и быстрое прогрессирование слабости в руках и ногах (может начаться со слабости только в ногах), часто сопровождающейся болезненными ощущениями, чувством онемения и парестезий. Процесс двусторонний и относительно симметричный. В последующем возможно вовлечение в процесс дыхательных мышц и мышц, иннервируемых ЧМН [29]. Процесс развивается в виде восходящего паралича. Слабость может распространяться на все мышцы конечностей либо преимущественно на дистальные или проксимальные. Типично снижение или отсутствие глубоких сухожильных рефлексов в пораженных конечностях. Исследование спинномозговой жидкости у пациентов с СГБ характеризуется отсутствием изменений в 1-ю неделю заболевания, а уже со 2-й отмечается повышение уровня белка при нормальном плеоцитозе [30].

СГБ продолжает оставаться заболеванием, для установления которого отсутствуют специальные диагностические тесты, и процесс диагностики основан только на описательном характере расстройств, включающих комбинацию быстро прогрессирующей симметричной слабости в конечностях с сенсорными нарушениями, гипорефлексией или арефлексией в пораженных конечностях при отсутствии клеточной реакции в ликворе. СГБ никогда не носит групповой характер.

Еще одним вариантом СГБ, требующим дифференциальной диагностики с Б, является синдром Миллера-Фишера, для которого типична триада признаков – офтальмоплегия, атаксия и арефлексия, что достаточно легко может быть расценено как нисходящий паралич [16, 31, 32]. Примерно в 1/2 случаев может развиваться бульбарный паралич. Начальными «классическими» проявлениями синдрома Миллера-Фишера являются диплопия, миалгии, парестезии, атаксия, головокружение. Клиническая картина быстро и динамично нарастает, достигая уже к исходу 1-й недели заболевания своей критической выраженности.

В настоящее время описано большое разнообразие вариантов течения СГБ [25, 32]. К их числу относятся варианты, при которых помимо классической триады выявляются слабость мимической мускулатуры, парезы орофарингеальной мускулатуры, нарушение функций тазовых органов, нарушение чувствительности и некоторые другие. Указанные клинические признаки могут имитировать клиническую картину Б. Диагностически значимым исследованием является электронейромиография, позволя-

ющая выявить характерные изменения электрофизиологического сенсорного потенциала [33].

Учитывая быструю динамику нарастания нейропаралитического синдрома при Б, которая может привести к развитию ОДН и остановке дыхания, одно только подозрение на наличие данного заболевания требует безотлагательной госпитализации пациента в инфекционный стационар.

Выбор же тактики ведения определяется степенью тяжести процесса [3]. Обычно выделяют легкие, среднетяжелые и тяжелые формы заболевания. Критерием тяжелой формы Б следует считать те случаи, при которых у больных выявляется нарушение глотания жидкости любой степени выраженности [23] даже при отсутствии признаков ОДН. Такие пациенты подлежат госпитализации в отделение реанимации. Наличие афагии (полного нарушения глотания) служит показанием для назотрахеальной интубации. Появление признаков «дыхательного дискампорта», проявляющегося в виде чувства нехватки воздуха, одышки, затрудненного вдоха, требует перевода пациента на ИВЛ. Независимо от механизма инфицирования лечебная тактика при Б остается неизменной – максимально раннее введение ПБС с целью быстрой и ранней инактивацией циркулирующего в крови БТ, поскольку, как только токсин достигает своих мишеней и связывается с ними, он становится недоступным для антител, т.е. неэффективным. Как показывают многочисленные наблюдения, несмотря на возможные побочные эффекты от введения гетерологических сывороток [34] (в том числе и ПБС), беременность не является противопоказанием для их использования.

Заключение

Таким образом, проблема влияния инфекционных заболеваний на вынашивание беременности и развитие плода остается столь же актуальной, как и прежде. Б как модель инфекционного процесса, при котором ключевым звеном патогенеза является ботулоинтоксикация, занимает особое положение, поскольку с момента начала использования ботулинотерапии в медицинских и эстетических целях данное направление становится все более и более популярным. И если пищевой Б представляет собой редкое заболевание, то масштабы использования БТ становятся все более широкими, что не может не вызывать настороженности.

Наши современные знания позволяют заключить, что пищевой Б критического влияния на течение беременности и развитие плода не имеет, однако в силу физиологического статуса беременных у них может очень быстро развиваться ОДН. Единственным мероприятием, способным предотвратить ее развитие, является раннее введение противоботулинической сыворотки.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

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

Информирование согласие пациента. Пациент добровольно подписал информационное согласие на публикацию персональной медицинской информации в обезличенной форме в журнале «Терапевтический архив».

Consent for publication. The patient voluntarily signed an informational consent for the publication of personal medical information in anonymized form in the Terapevticheskii Arkhiv (Ter. Arkh.).

Список сокращений

Б – ботулизм
 БТ – ботулотоксин
 ИВЛ – искусственная вентиляция легких
 МТ – масса тела

ОДН – острая дыхательная недостаточность
 ПБС – поливалентная противоботулиническая сыворотка
 СГБ – синдром Гийена–Барре
 ЧМН – черепно-мозговые нервы

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Никифоров В.Н., Никифоров В.В. Ботулизм. Л.: Медицина 1985 [Nikiforov VN, Nikiforov VV. Botulizm. Leningrad: Meditsina, 1985 (in Russian)].
2. Шкруба А.В. Ботулизм (клиническая лекция). *Клиническая инфектология и паразитология*. 2012;1:54-70 [Shkruba AV. Botulism (clinical lecture). *Klinicheskaiia infektoiogiia i parazitologiiia*. 2012;1:54-70 (in Russian)]
3. Никифоров В.В. Ботулизм. В кн.: Инфекционные болезни. Национальное руководство. Под ред. Н.Д. Ющук, Ю.Я. Венгеров. ГЭОТАР-Медиа, 2018; с. 558-68 [Nikiforov V.V. Botulizm. V kn.: Infektsionnye bolezni. Natsional'noe rukovodstvo. Pod red. ND Iushchuk, Iula Vengerov. GEOTAR-Media, 2018; p. 558-68 (in Russian)].
4. Sobel J. Botulism. *Clin Infect Dis*. 2005;41(8):1167-73. DOI:10.1086/444507
5. Уразбахтина З.А., Туктарова Р.Р., Иванов В.Б., Сарманов С.Х. Тактика неотложной помощи при ботулизме. *Клиническая медицина*. 2014;92(1):57-9 [Urazbakhitina ZA, Tuktarova RR, Ivanov VB, Sarmanov SKh. The strategy of emergency aid to patients with botulism. *Klinicheskaiia meditsina*. 2014;92(1):57-9 (in Russian)].
6. Costa AM, Silva JM, Belém F, et al. Foodborne botulism: a case report. *Porto Biomed J*. 2021;6(1):e115. DOI:10.1097/j.pbj.000000000000115
7. 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, Maleev VV, Pokrovsky VI. Botulinum toxin therapy and iatrogenic botulism: view of an infectious disease specialist. *Infektsionnye bolezni*. 2019;17(4):55-61 (in Russian)]. DOI:10.20953/1729-9225-2019-4-55-61
8. Hooft N, Schmidt ES, Bremner RM. Achalasia in Pregnancy: Botulinum Toxin A Injection of Lower Esophageal Sphincter. *Case Rep Surg*. 2015;2015:328970. DOI:10.1155/2015/328970
9. Badell ML, Rimawi BH, Rao AK, et al. Botulism During Pregnancy and the Postpartum Period: A Systematic Review. *Clin Infect Dis*. 2017;66(Suppl. 1):S30-7. DOI:10.1093/cid/cix813
10. Кричевский Ю.А., Парафейник Г.М., Лившиц Л.А. Клиника и терапия ботулизма. *Врачебное дело*. 1966;11:97-9 [Krichevskii IuA, Parafeynik GM, Livshits LA. Clinical course and treatment of botulism. *Vrachebnoe delo*. 1966;11:97-9 (in Russian)].
11. Greub G. Infections and pregnancy: from a dream to a nightmare. *Clin Microbiol Infect*. 2011;17(9):1283-4. DOI:10.1111/j.1469-0691.2011.03634.x
12. Lonati D, Schicchi A, Crevani M, et al. Foodborne Botulism: Clinical Diagnosis and Medical Treatment. *Toxins (Basel)*. 2020;12(8):509. DOI:10.3390/toxins12080509
13. Brin MF, Kirby RS, Slavotinek A, et al. Pregnancy outcomes following exposure to onabotulinumtoxinA. *Pharmacoepidemiol Drug Saf*. 2016;25(2):179-87. DOI:10.1002/pds.3920
14. Wong HT, Khalil M, Ahmed F. OnabotulinumtoxinA for chronic migraine during pregnancy: a real world experience on 45 patients. *J Headache Pain*. 2020;21(1):129. DOI:10.1186/s10194-020-01196-1
15. Ерусланов Б.В., Светоч Э.А., Мицевич И.П., и др. Ботулизм: характеристика возбудителя и лабораторные методы его диагностики. *Бактериология*. 2018;3(4):47-59 [Eruslanov BV, Svetoch EA, Mitsevich IP, et al. Botulism: characterization of the pathogen and the laboratory diagnostic methods. *Bakteriologiia*. 2018;3(4):47-59 (in Russian)]. DOI:10.20953/2500-1027-2018-4-47-59
16. Adams DZ, King A, Kaide C. Cranial Neuropathies and Neuromuscular Weakness: A Case of Mistaken Identity. *Clin Pract Cases Emerg Med*. 2017;1(3):238-41. DOI:10.5811/cpcem.2017.4.33728
17. Harris RA, Anniballi F, Austin JW. Adult Intestinal Toxemia Botulism. *Toxins (Basel)*. 2020;12(2):81. DOI:10.3390/toxins12020081
18. Gu S, Jin R. Assembly and function of the botulinum neurotoxin progenitor complex. *Curr Top Microbiol Immunol*. 2013;364:21-44. DOI:10.1007/978-3-642-33570-9_2
19. Magri K, Bresson V, Barbier C. Botulism and pregnancy. *J Gynecol Obstet Biol Reprod (Paris)*. 2006;35(6):624-6. DOI:10.1016/s0368-2315(06)76453-5
20. Polo JM, Martin J, Berciano J. Botulism and pregnancy. *Lancet*. 1996;348(9021):195. DOI:10.1016/s0140-6736(05)66139-9
21. Morgan JC, Iyer SS, Moser ET, et al. Botulinum toxin A during pregnancy: a survey of treating physicians. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2006;77(1):117-9. DOI:10.1136/jnnp.2005.063792
22. Kroupouzou G, Bercovitch L. Ethics of esthetic procedures in pregnancy. *Int J Womens Dermatol*. 2018;4(4):194-7. DOI:10.1016/j.ijwd.2018.10.003
23. Бондарев А.В., Лобанов А.В., Кузнецов В.И., и др. К вопросу о диагностике ботулизма. *Современные наукоемкие технологии*. 2009;9:81-2 [Bondarev AV, Lobanov AV, Kuznetsov VI, et al. On the diagnosis of botulism. *Sovremennye naukoemkie tekhnologii*. 2009;9:81-2 (in Russian)].
24. Никифоров В.В., Томилин Ю.Н., Чернобровкина Т.Я., и др. Трудности ранней диагностики и лечения ботулизма. *Архивъ внутренней медицины*. 2019;9(4):253-9 [Nikiforov VV, Tomilin YuN, Chernobrovkina TYa, et al. The difficulties of early diagnosis and treatment of botulism. *Arkhiv vnutrennei meditsiny*. 2019;9(4):253-9 (in Russian)]. DOI:10.20514/2226-6704-2019-9-4-253-259
25. Дамулин И.В. Синдром Гийена–Барре: клинические особенности, диагностика, прогноз. *Неврологический журнал*. 2013;18(6):4-8 [Damulin IV. Guillain-Barré syndrome: symptoms, diagnosis and prognosis. *Neurologicheskii zhurnal*. 2013;18(6):4-8 (in Russian)].
26. Willison HJ, Jacobs BC, van Doorn PA. Guillain-Barré syndrome. *Lancet*. 2016;388(10045):717-27. DOI:10.1016/S0140-6736(16)00339-1
27. Orlikowski D, Porcher R, Sivadon-Tardy V, et al. Guillain-Barré syndrome following primary cytomegalovirus infection: a prospective cohort study. *Clin Infect Dis*. 2011;52(7):837-44. DOI:10.1093/cid/cir074
28. Chen Y, Zhang J, Chu X, et al. Vaccines and the risk of Guillain-Barré syndrome. *Eur J Epidemiol*. 2020;35(4):363-70. DOI:10.1007/s10654-019-00596-1
29. Van Doorn PA, Ruts L, Jacobs BC. Clinical features, pathogenesis, and treatment of Guillain-Barré syndrome. *Lancet Neurol*. 2008;7(10):939-50. DOI:10.1016/S1474-4422(08)70215-1
30. Ziganshin RH, Kovalchuk SI, Azarkin IV. Peptidomic Workflow Applied to Cerebrospinal Fluid Analysis. *Methods Mol Biol*. 2019;2044:111-8. DOI:10.1007/978-1-4939-9706-0_7
31. Вильниц А.А., Скрипченко Н.В., Иванова М.И. Синдром Миллера-Фишера. Случай из практики. *Нейрохирургия и неврология детского возраста*. 2009;2(20):62-5 [Vilnits AA, Skripchenko NV, Ivanova MI. Miller Fisher Syndrome. A case from practice. *Neirokhirurgiiia i neurologiia detskogo vozrasta*. 2009;2(20):62-5 (in Russian)].
32. Wakerley BR, Uncini A, Yuki N; GBS Classification Group; GBS Classification Group. Guillain-Barré and Miller Fisher syndromes-new diagnostic classification. *Nat Rev Neurol*. 2014;9:537-44. DOI:10.1038/nrneurol.2014.138
33. Кутепов Д.Е., Литвинов Н.И. Синдром Гийена–Барре. *Казанский медицинский журнал*. 2015;96(6):1027-34 [Kutepov DE, Litvinov NI. Guillain-Barré Syndrome. *Kazanskii meditsinskii zhurnal*. 2015;96(6):1027-34 (in Russian)]. DOI:10.17750/KMJ2015-1027
34. Casadevall A. Antibody-based therapies for emerging infectious diseases. *Emerg Infect Dis*. 1996;2(3):200-8. DOI:10.3201/eid0203.960306



OMNIDOCTOR.RU

Статья поступила в редакцию / The article received: 04.05.2021