(cc) BY

DOI: 10.22625/2072-6732-2024-16-3-151-154

БОТУЛОТОКСИН И БОТУЛИЗМ. СЛУЧАЙ ИЗ ПРАКТИКИ

Е.С. Коровкина[1], Е.И. Каширская[2], Л.П. Черенова[2], М.П. Костинов[1,3]

[1] Научно-исследовательский институт вакцин и сывороток им. И.И. Мечникова, Москва, Россия

[2] Астраханский государственный медицинский университет, Астрахань, Россия

[3] Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова (Сеченовский университет), Москва, Россия

Botulinum toxin and botulism. A clinical case.

E.S. Korovkina[1], E.I. Kashirskaya[2], L.P. Cherenova[2], M.P. Kostinov[1,3]

[1] Research Institute of Vaccines and Sera named after I.I. Mechnikov, Moscow, Russia

[2] Astrakhan State Medical University, Astrakhan, Russia

[3] First Moscow State Medical University named after I. M. Sechenov (Sechenov University), Moscow, Russia

Резюме

Ботулизм — это острое инфекционное заболевание, вызываемое нейтротоксином, продуцируемым бактерией Clostridium botulinum, и характеризующееся тяжелыми бульбарными поражениями. Ботулизм отличается сложностью диагностики и в неблагоприятных случаях может привести к летальному исходу. На сегодняшний момент в комплексной терапии ботулизма обязательным является введение смеси антитоксических сывороток. Помимо специфического лечения, всем пациентам проводится патогенетическая терапия. Вакцинопрофилактики ботулизма на сегодняшний день не существует. Специфическая профилактика проводится полианатоксином узкой группе лиц, находящихся в контакте с Clostridium botulinum или их токсинами. В сыворотке крови у ряда лиц могут определяться нейтрализующие противоботулинические антитела, оказывающие защитный эффект при встрече с инфекцией. В данной работе представлен клинический случай тяжелого ботулизма у пациента с одновременным отсутствием симптоматики заболевания у членов семьи.

Препараты ботулотоксина давно используются в эстетической медицине. Стоит заметить, что молекула ботулотоксина имеет высокую молекулярную массу и может вызывать иммунный ответ при повторных введениях, особенно в области, богатой лимфатическими узлами. Образующие специфические антитела относятся к классу IgG и могут обладать нейтрализующими свойствами. В приведенном нами клиническом случае у жены пациента в ходе повторяющихся инъекций ботулотоксина произошло, по всей вероятности, образование нейтрализующих антител, что, в свою очередь, защитило женщину от заболевания.

Ключевые слова: *ботулизм, клинический случай ботулизма, противоботулиническая сыворотка, эстетическая медицина, ботулотоксин, абоботулотоксин, нейтрализующие антитела.*

Abstract

Botulism is an acute infectious disease caused by a neutrotoxin produced by the bacterium Clostridium botulinum and characterized by severe bulbar lesions. Botulism is characterized by the complexity of diagnosis and in adverse cases can lead to death. At the moment, in the complex therapy of botulism, the introduction of a mixture of antitoxic serums is mandatory. In addition to specific treatment, pathogenetic therapy is performed for all patients. Specific prophylaxis is carried out with polyanatoxin to a narrow group of people in contact with Clostridium botulinum or their toxins. However, neutralizing anti-botulinum antibodies may be detected in the blood serum of a number of individuals, which have a protective effect when encountering an infection. This article presents a clinical case of severe botulism in an adult patient with simultaneous absence of symptoms of the disease in family members.

Botulinum toxin preparations have long been used in aesthetic medicine. It is worth noting that the botulinum toxin molecule has a high molecular weight and can cause an immune response with repeated injections, especially in areas rich in lymph nodes. Forming specific antibodies belong to the IgG class and may have neutralizing properties. In the above clinical case, the patient's wife, during repeated injections of botulinum toxin, most likely, the formation of neutralizing antibodies occurred, which, in turn, protected the woman from the disease.

Key words: *botulism, clinical case of botulism, anti-botulinum serum, aesthetic medicine, botulinum toxin, abobotulotoxine, neutralizing antibodies.*

Введение

Ботулизм — это острое инфекционное заболевание, возникающее в результате отравления нейротоксином, вырабатываемым бактерией *Clostridium botulinum,* и характеризующееся тяжелым поражением нервной системы. Данное заболевание отличается сложностью диагностики на ранних этапах, тяжелым течением и высокой летальностью. Выздоровление возможно при своевременном обращении пациента к врачу, ранней диагностике и своевременном проведении специфической серотерапии [1].

Заболеваемость ботулизмом на современном этапе чаще всего связана с употреблением в пищу домашних консервов (овощных и грибных), а также вяленой рыбы кустарного производства [1, 2]. Кроме пищевого, выделяют раневой ботулизм и ботулизм новорожденных [3].

В клинике ботулизма выделяют 2 основных синдрома: общеинтоксикационный гастроинтестинальный и синдром поражения ЦНС. Стоит отметить, что синдром интоксикации при ботулизме выражен незначительно, гастроинтестинальный синдром встречается в начале заболевания у трети больных, и именно поэтому паралитический синдром является наиболее значимым и позволяет диагностировать заболевание [2, 3].

В комплексной терапии ботулизма обязательным компонентом неотложной терапии является введение антитоксических сывороток. До установления типа токсина вводят смесь моновалентных сывороток (тип А, Е и В) в соответствии с инструкцией с проведением пробы по Безредко [1, 2].

Для диагностики ботулизма для большинства лабораторий оптимальным является метод биопробы на мышах, однако данный метод может давать отрицательный результат даже при крайне тяжелом течении ботулизма. В этом случае диагноз может быть установлен по клиническим и/или клинико-эпидемиологическим данным, а лабораторное подтверждение не состояться. Однако лечение заболевания должно быть проведено по всем современным канонам, независимо от результата биопроб.

Существуют специфические и неспецифические меры профилактики ботулизма. В качестве неспецифических мероприятий выделяют соблюдение общих санитарных правил при приготовлении заготовок. Специфическая профилактика или активная иммунизация проводится полианатоксином узкой группе лиц, находящихся в контакте с *Clostridium botulinum* или их токсинами [3].

В рутинной практике вакцинация против ботулизма не проводится, однако у ряда лиц могут определяться в сыворотке крови нейтрализующие антитела к ботулотоксину. Точное количество таких лиц неизвестно, поскольку в рутинной практике определение уровней нейтрализующих антител невозможно. Предположительно образование данных антител может наблюдаться, например, после перенесенной пищевой токсикоинфекции, вызванной возбудителем ботулизма, а также у лиц, получающих ботулинотерапию [4].

Клинический случай

Пациент К., 55 лет. Поступил в стационар с жалобами на выраженную слабость, тошноту, отсутствие аппетита, слабость в руках и ногах, нечеткость зрения, двоение в глазах, умеренные боли в эпигастрии. Из анамнеза известно, что накануне госпитализации в кругу семьи употреблял в пищу вяленую рыбу. Через 2 ч отметил возникновение слабости, ноющих болей в эпигастрии, однократно наблюдалась рвота пищей с примесью желчи. Самостоятельно промыл желудок, принял 6 таблеток активированного угля. Состояние продолжило ухудшаться: наросла мышечная слабость, появились сухость во рту, нечеткость зрения, двоение в глазах, чувство кома в горле, затрудненное дыхание, вздутие живота. Спустя 24 ч обратился в приемное отделение Областной инфекционной клинической больницы г. Астрахани. Госпитализирован с диагнозом «Ботулизм, тяжелое течение. ДН 2 ст.».

Status praesens: состояние больного тяжелое. В сознании, в контакт вступает хорошо. Голос гнусавый, с носовым оттенком. Цианоза нет. Глотание затрудненно. Мышечная сила значительно снижена. Дыхание поверхностное. ЧДД — 22 в минуту, SPO_2 85%. В легких дыхание ослабленное везикулярное, хрипов нет. Тоны сердца приглушены, ритмичные. Пульс 88 ударов в минуту, АД 120/70 мм рт. ст. Язык сухой, обложен белым налетом. Живот умеренно вздут, при пальпации безболезненный. Печень и селезенка не увеличены. Стула не было. Симптом Пастернацкого отрицательный. Мочился. Менингознаков нет.

С момента поступления в ОРИТ находился на дотации увлажненным O_2, SPO_2 повысилась до 95%, экскурсия грудной клетки удовлетворительная. Поставлен назогастральный зонд. Проведено промывание желудка и кишечника, промывные воды взяты на бактериологическое исследование. Внутримышечно введена противоботулиническая сыворотка (ПБС) в дозе 25 000 ЕД с проведением пробы по Безредко в присутствии врача: тип А 10000 МЕ, тип В 5000 МЕ, тип Е 10000 МЕ. Реакции на введение ПБС в течение 25 мин наблюдения нет. Гемодинамика стабильная: АД 120—125/70 мм рт. ст., пульс 84 уд/мин, ритмичен, удовлетворительных качеств, микроциркуляция удовлетворительная. ЧДД 18 в минуту, SPO_2 97%. В сознании, адекватен.

Пациент находился в ОРИТ 5 суток. В динамике состояние больного улучшилось: исчезли признаки дыхательной недостаточности, улучшились зрение, глотание, исчезли птоз и мидриаз. Сохранялись сухость во рту, мышечная слабость, задержка стула. Гемодинамика стабильная. Одышки нет. SPO_2 97%. Учитывая положительную динамику, ПБС повторно не вводилась.

В стационаре, кроме введения ПБС, получал антибактериальную, инфузионную и симптоматическую терапию, на фоне чего состояние больного улучшилось, неврологическая симптоматика полностью регрессировала. По техническим причинам биопроба не была проведена. Остатки рыбы были переданы на бактериологическое исследование в Центр гигиены и эпидемологии в Астраханской области, был получен отрицательный результат, что было расценено как гнездный тип поражения продукта. Таким образом, диагноз ботулизма был установлен по клинико-эпидемиологическим данным. Больной выписан из стационара через 21 день в удовлетворительном состоянии под наблюдение терапевта и невролога.

Одновременно с этим жена пациента, которая также употребляла в пищу ту же самую рыбу, в течение первых суток отмечала незначительный дискомфорт в эпигастральной области, при этом клинических проявлений ботулизма в виде бульбарных нарушений не отмечалось. Из анамнеза известно, что на протяжении более 5 лет регулярно (2 раза в год) пользуется услугами косметолога и по эстетическим показаниям получает ботулинотерапию препаратом ботулотоксина (действующее вещество Абоботулотоксин А: комплекс ботулинический токсин типа А — гемагглютинин). За процедуру пациентка разово получает 100 ЕД препарата. Последнее введение препарата проводилось за 6 месяцев до указанных событий.

Обсуждение

Коррекция возрастных изменений кожи лица и шеи занимает важное место в современной косметологии. Препараты ботулотоксина А (БТА) широко и успешно используются с целью коррекции мимических морщин, формы лица и его объемов, возрастных изменений, а также для профилактики и коррекции рубцов, лечения розацеа и гипергидроза и при ряде других состояний. Молекула ботулотоксина является достаточно крупной белковой молекулой с высокой молекулярной массой (150 кДа), содержащей больше количество линейных и конформационных эпитопов, которые могут выступить в качестве потенциальных сайтов для связывания со специфическими антителами класса IgG, которые, в свою очередь, могут относиться к классу нейтрализующих антител. Кроме того, стоит учитывать тот факт, что многократность проводимых процедур, а также место введения (лицо и шея — анатомическая область, богатая лимфатическими узлами) способствуют развитию более выраженного иммунного ответа [4]. Таким образом, антитела могут образовываться как к самому БТА (нейтрализующие антитела, являющиеся причиной неэффективности ботулинотерапии), так и к комплексобразующим белкам (данный вид антител не обладает нейтрализующим действием и их влияние на эффективность терапии не доказано) [4–6]. Частота образования антител при применении БТА по неврологическим показаниям, по данным различных клинических исследований, составляет 1,2–2,2% для онаботулотоксина А (ботокс), 1,8% для абоботулотоксина А (диспорт), 0–1,1% для инкоботулотоксина А (ксеомин) [7]. В рутинной практике уровни нейтрализующих антител к ботулотоксину не определяются, в первую очередь из-за отсутствия простых, недорогих и высокочувствительных методов диагностики [4, 8]. Не стоит забывать и о том, что иммуногенность молекулы ботулотоксина может зависеть от различных факторов и до сих пор остается до конца неясной. Ряд авторов указывают на развитие серорезистентности как на существенный недостаток ботулинотерапии, снижающей ее эффективность и заставляющей искать новые терапевтические подходы. Однако в приведенном нами клиническом случае наличие, по всей видимости, нейтрализующих антител к ботулотоксину послужило своеобразной серопрофилактикой у пациентки при употреблении в пищу продуктов, контаминированных *Clostridium botulinum*.

Литература

1. Никифоров, В.В. Трудности ранней диагностики и лечения ботулизма / В.В. Никифоров [и др.] // Архивъ внутренней медицины. — 2019. — Т. 9, № 4. — С. 253-259. — DOI: 10.20514/2226-6704-2019-9-4-253-259.

2. Харченко, Г.А. Ботулизм в Астраханской области: ретроспективное исследование / Г.А. Харченко, О.Г. Кимирилова, А.А. Кимирилов // Детские инфекции. — 2022. — Т. 21, № 1. — С. 33–40. — DOI: 10.22627/2072-8107-2021-21-1-33-40.

3. Инфекционные болезни : национальное руководство / под ред. Н.Д. Ющука, Ю.Я. Венгерова. — М.: ГЭОТАР-Медиа, 2019. — 1104 с.

4. Albrecht P., Jansen A., John-Ih Lee, Moll M., Ringelstein M., Rosenthal D., Bigalke H.,Artas O., Hartung H., Hefter H. High prevalence of neutralizing antibodies after long-term botulinum neurotoxin therapy. Neurology. 2019. 92(1):e48 — e54. DOI: 10.1212/WNL.0000000000006688.

5. Мантурова, Н.Е. Препараты ботулинического токсина: что мы имеем и что видим на горизонте? / Н.Е. Мантурова, Е.А. Чайковская, С.Л. Тимербаева // Пластическая хирургия и эстетическая медицина. — 2020. — № 2. — С. 70–80. — DOI: 10.17116/plast.hirurgia202002170.

6. Pirazzini M., Rossetto O., Eleopra R., Montecucco C. Botulinum neurotoxins: biology, pharmacology, and toxicology. Pharmacol Rev. 2017, 69(2):200- 235. DOI: 10.1124/pr.116.012658. DOI: 10.1124/pr.116.012658.

7. Орлова, О.Р. Соотношение единиц действия различных препаратов ботулинического нейропротеина при использовании в неврологической практике / О.Р. Орлова [и др.]// Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. — 2017. — Т. 117, № 9. — С. 132—141.

8. Walter U., Mühlenhoff C., Benecke R., Dressler D., Mix E., Alt J., Wittstock M., Dudesek A., Storch A., Kamm C. Frequency and risk factors of antibody-induced secondary failure of botulinum neurotoxin therapy. Neurology, 2020, vol. 94, № 20, e2109-e212. DOI: 10.1212/WNL.0000000000009444.

References

1. Nikiforov V.V., Tomilin YU.N., Chernobrovkina T.YA., YAnkovskaya YA.D., Burova S.V. Trudnosti rannej diagnostiki i lecheniya botulizma // Arhiv" vnutrennej mediciny. 2019. Tom 9, № 4. S. 253-259. DOI: 10.20514/2226-6704-2019-9-4-253-259.

2. Harchenko G.A., Kimirilova O.G., Kimirilov A.A. Botulizm v Astrahanskoj oblasti: retrospektivnoe issledovanie // Detskie infekcii. 2022. Tom 21, № 1. S. 33-40. DOI: 10.22627/2072-8107-2021-21-1-33-40.

3. Infekcionnye bolezni: nacional'noe rukovodstvo / pod red. N. D. Yushchuka, Yu. Ya. Vengerova — Moskva: GEOTAR-Media, 2019. — 1104 s.

4. Albrecht P., Jansen A., John-Ih Lee, Moll M., Ringelstein M., Rosenthal D., Bigalke H., Artas O., Hartung H., Hefter H. High prevalence of neutralizing antibodies after long-term botulinum neurotoxin therapy. Neurology. 2019. 92(1):e48 — e54. DOI: 10.1212/WNL.0000000000006688.

5. Manturova N.E., CHajkovskaya E.A., Timerbaeva S.L. Preparaty botulinicheskogo toksina: chto my imeem i chto vidim na gorizonte? // Plasticheskaya hirurgiya i esteticheskaya medicina. 2020. № 2. S. 70—80. DOI: 10.17116/plast.hirurgia202002170.

6. Pirazzini M., Rossetto O., Eleopra R., Montecucco C. Botulinum neurotoxins: biology, pharmacology, and toxicology. Pharmacol Rev. 2017, 69(2):200- 235. DOI: 10.1124/pr.116.012658. DOI: 10.1124/pr.116.012658.

7. Orlova O.R., Timerbaeva S.L., Hat'kova S.E., Kostenko E.V., Krasavina D.A., Zaharov D.V. Sootnoshenie edinic dejstviya razlichnyh preparatov botulinicheskogo nejroproteina pri ispol'zovanii v nevrologicheskoj praktike // ZHurnal nevrologii i psihiatrii im. S.S. Korsakova. 2017. Tom 117, №9. S.132 141.

8. Walter U., Mühlenhoff C., Benecke R., Dressler D., Mix E., Alt J., Wittstock M., Dudesek A., Storch A., Kamm C. Frequency and risk factors of antibody-induced secondary failure of botulinum neurotoxin therapy. Neurology, 2020, vol. 94, № 20, e2109-e212. DOI: 10.1212/WNL.0000000000009444.

Авторский коллектив:

Коровкина Елена Сергеевна — старший научный сотрудник лаборатории аллергодиагностики Научно-исследовательского института вакцин и сывороток им. И.И. Мечникова, к.м.н.; тел.: 8(495)917-49-00, e-mail: eskorovkina@yandex.ru

Каширская Елена Игоревна — заведующая кафедрой госпитальной педиатрии и неонатологии Астраханского государственного медицинского университета, д.м.н., доцент; тел.: +7-960-861-13-75, e-mail: kmn2001@mail.ru

Черенова Леля Павловна — доцент кафедры инфекционных болезней и эпидемиологии Астраханского государственного медицинского университета, к.м.н.; тел.: +7-960-861-13-75, e-mail: AGMA@ASTRANET.RU

Костинов Михаил Петрович — заведующий лабораторией вакцинопрофилактики и иммунотерапии аллергических заболеваний Научно-исследовательского института вакцин и сывороток им. И.И. Мечникова; заведующий кафедрой эпидемиологии и современных технологий вакцинации Первого Московского государственного медицинского университета им. И.М. Сеченова (Сеченовского университета), д.м.н., профессор, член-корреспондент РАН; тел.: 8(495)917-49-00, e-mail: monolit.96@mail.ru