

Голубовская О.А.<sup>1</sup>, Гудзенко О.А.<sup>1</sup>, Шестакова И.В.<sup>1</sup>, Гарницкая Л.А.<sup>1</sup>, Минова Л.В.<sup>2</sup>, Котик Т.Н.<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Национальный медицинский университет имени А.А. Богомольца, Киев, Украина

<sup>2</sup>Александровская клиническая больница, Киев, Украина

Golubovska O.<sup>1</sup>, Gudzenko O.<sup>1</sup>, Shestakova I.<sup>1</sup>, Garnizkaya L.<sup>1</sup>, Minova L.<sup>2</sup>, Kotyk T.<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Bogomolets National Medical University, Kiev, Ukraine

<sup>2</sup>Alexandrovska Hospital, Kiev, Ukraine

## К вопросу дифференциальной диагностики синдрома длительной лихорадки неясного генеза: клинический случай генерализованного кишечного иерсиниоза у пациента с ВИЧ-инфекцией

Differential diagnosis of fever of unknown origin: a case of generalized intestinal yersiniosis in the patient with HIV infection

---

### Резюме

Описан клинический случай генерализованной формы кишечного иерсиниоза на фоне ВИЧ-инфекции у пациента с предварительным диагнозом «синдром длительной лихорадки неясного генеза» (СДЛНГ). Обобщены данные мировой статистики по этиологии и эпидемиологии, клиническому течению заболевания. Представлены критерии диагноза СДЛНГ.

**Ключевые слова:** синдром длительной лихорадки неясного генеза, кишечный иерсиниоз, ВИЧ-инфекция, диагностика, дифференциальная диагностика.

---

### Abstract

The clinical case of generalized intestinal yersiniosis in HIV positive patient with preliminary diagnosed "Fever of unknown origin" (FUO) was described. World statistical data for causes, epidemiological and clinical peculiarities of FUO are summarized. The criteria of FUO diagnosis are discussed.

**Keywords:** fever of unknown origin, intestinal yersiniosis, HIV infection, diagnostics, differential diagnosis.

---

В клинике инфекционных болезней особое место занимают пациенты с СДЛНГ в связи с трудностями проведения дифференциальной диагностики и верификации диагноза, неоднозначным отношением к алгоритмам обследования и лечения.

Общепризнанные критерии диагноза СДЛНГ – это лихорадка не ниже 38,3 °С с возможными подъемами и ремиссиями в течение не менее 3 недель при условии наличия результатов первичного общекли-

нического и стандартного лабораторного обследования, которые не позволили найти причину болезни [1].

Основные причины СДЛНГ – это генерализованные или локализованные инфекционно-воспалительные процессы (30–50% всех случаев); онкозаболевания (20–30%); системные заболевания соединительной ткани (10–20%); другие разнообразие по этиологии и патогенезу заболевания – 10–20%; приблизительно у 10% пациентов с СДЛНГ так и не удается верифицировать диагноз, несмотря на тщательное обследование с использованием современных диагностических методов [12].

Выделяют несколько вариантов течения СДЛНГ инфекционной природы:

- 1) классический – трудные для диагностики варианты инфекционных заболеваний, не характерные для данной местности или проявляющиеся в атипичной форме;
- 2) нозокомиальный – повышению температуры предшествует пребывание в стационаре не менее 48 ч. Причиной является внутрибольничная инфекция;
- 3) нейтропенический;
- 4) ВИЧ-ассоциированный – лихорадка обусловлена возбудителями оппортунистических инфекций.

Нередко такие пациенты обращаются к инфекционисту. Так, в инфекционное отделение № 2 Александровской клинической больницы г.Киева за 10 мес. 2015 г. было госпитализировано 88 пациентов с направительным диагнозом «лихорадка неясного генеза». Анализ медицинской документации показал, что у 70 (80%) из них диагноз не соответствовал критериям СДЛНГ по продолжительности и/или высоте лихорадки, первичному обследованию. Пациентам этой группы в результате соответствующего дообследования и стационарного наблюдения были установлены следующие заключительные диагнозы:

- ВИЧ-инфекция – 7 (10%);
- другие инфекционные заболевания (ОРЗ, вирусные гепатиты, инфекционный мононуклеоз, лептоспироз, рожа) – 35 (50%);
- воспалительные заболевания органов мочевыделительной системы – 14 (20%);
- заболевания ЖКТ (хронический холецистит, болезнь Крона) – 9 (13%);
- узловатая эритема – 2 (3%);
- диагноз не был верифицирован, пациенты выписаны в удовлетворительном состоянии – 3 (4%).

У 18 (20%) пациентов диагноз направительного учреждения соответствовал критериям СДЛНГ, после обследования у них были установлены следующие заболевания:

- абсцессы паренхиматозных органов – 6 (34%);
- системные заболевания соединительной ткани – 4 (23%);
- ВИЧ-инфекция – 4 (23%);
- перикардит – 1 (5%);
- инфильтративный туберкулез легких – 1 (5%);
- пиелонефрит – 1 (5%);
- диагноз остался нерасшифрованным – 1 (5%).

Представляем описание случая генерализованного кишечного иерсиниоза на фоне ВИЧ-инфекции у пациента, который находился под нашим наблюдением.

Как известно, кишечный иерсиниоз вызывается *Yersinia enterocolitica* и принадлежит к сапрозоонозным инфекциям. Основной резервуар возбудителя в природе – грунт, вторичные резервуары инфекции – грызуны, сельскохозяйственные и домашние животные, птицы.

Механизм заражения – фекально-оральный, пути передачи: пищевой, водный и бытовой. Человек заражается при употреблении контаминированных *Y. enterocolitica* продуктов животноводства (мясо, молоко, сыр тофу и яйца), а также воды, овощей и фруктов. Причем вспышки заболевания могут быть обусловлены употреблением даже пастеризованного молока и молочных продуктов, поскольку возбудитель сохраняется в условиях пастеризации. Описан в литературе очень редкий путь передачи – при переливании крови [1–3].

Перегрузка организма железом (например, при хроническом гемолизе, наследственном гемохроматозе, а также на фоне лечения препаратами железа) увеличивает восприимчивость к кишечному иерсиниозу [5].

Кишечный иерсиниоз является редким заболеванием. В США, согласно исследованиям S. Bhaduri and et al., ежегодно регистрируется только 1 случай заболевания на 100 тыс. населения. В то же время авторы выделили *Y. enterocolitica* у 1,4–2,8% пациентов с диареей [11]. Кишечный иерсиниоз более распространен в странах с холодным климатом (Северная Европа, Скандинавия и Япония), пик заболеваемости – с ноября по январь. *Y. enterocolitica* наиболее часто поражает молодых людей (примерно 75% пациентов в возрасте 5–15 лет) [4, 8].

Течение заболевания варьирует от легкого до тяжелого. По данным CDC, в 2014 г. в США из 159 случаев кишечного иерсиниоза 52 (32%) пациента требовали госпитализации, 1 случай закончился летально [10].

Проведенные в 2012 г. в Китае исследования показали, что в группе пациентов с признаками энтероколита, которым была произведена аппендэктомия, у 10% впоследствии был диагностирован кишечный иерсиниоз [2, 3].

В клинической картине при кишечном иерсиниозе отмечаются симптомы энтероколита, терминального илеита, брыжеечного лимфаденита и псевдоаппендицита, нередко поражаются суставы (чаще у лиц, позитивных по антигену HLA – B27, что может объясняться молекулярным сходством между HLA-B27 и антигенами *Y. enterocolitica*). В ряде случаев в различные сроки болезни отмечается пятнисто-папулезная экзантема, главным образом на нижних конечностях и туловище. В тяжелых случаях развивается гемоколит и даже сепсис [6, 7, 9].

При генерализации кишечного иерсиниоза на фоне иммуносупрессивного состояния наблюдается полиорганный симптоматика, что в отсутствие патогномичных симптомов затрудняет верификацию диагноза.

### **Описание клинического случая**

Пятого февраля 2015 г. в инфекционное отделение № 2 Александровской клинической больницы г. Киева поступил пациент Ф., 44 лет,

с направительным диагнозом «синдром длительной лихорадки неясного генеза». Пациент предъявлял жалобы на лихорадку ремиттирующего характера до 39 °С в течение 1,5 мес., по поводу чего принимал жаропонижающие средства с временным эффектом. Беспокоили также общая слабость, потливость, снижение аппетита, неприятные ощущения во рту. С декабря 2014 г. отмечает послабление стула с примесью крови, повышение температуры до 38,5. 15.01.2015 был госпитализирован в хирургическое отделение с диагнозом «кишечное кровотечение». Проведена операция геморроидэктомия, после чего на фоне приема цефтриаксона состояние улучшилось (нормализовалась температура, прекратилось кишечное кровотечение). 21.01.2015 пациент был выписан из стационара. Но через несколько дней состояние его вновь ухудшилось: повысилась температура до 39 градусов, что стало поводом для госпитализации в инфекционное отделение.

Из анамнеза выяснено, что пациент принимал внутривенно наркотические вещества в течение 10 лет. В эпиданамнезе – употребление в пищу в сыром виде хранившихся в погребе овощей (капуста и морковь).

Объективно: состояние средней степени тяжести. Сознание ясное, адекватен. Пониженного питания. Кожа бледная, сухая, высыпаний нет. На слизистой рта эрозивные элементы 0,5 см в диаметре без явных признаков воспаления, ногти правой кисти ломкие, серого цвета. Пальпируются периферические лимфатические узлы (подчелюстные, подмышечные) до 1 см. В легких везикулярное дыхание, хрипов нет. Тоны сердца приглушены, шумов нет. ЧСС 70 уд/мин, АД 130/80 мм рт. ст. При пальпации живота определяется урчание в илеоцекальной области. Нижний край печени определяется на 2 см ниже реберной дуги по среднеключичной линии. Свободной жидкости в брюшной полости и периферических отеков нет. Симптом Пастернацкого отрицательный с обеих сторон. Менингеальных знаков нет.

Как видно, в гемограмме отмечалась панцитопения с нарастанием нейтро- и тромбоцитопении в динамике. При поступлении отмечался сдвиг лейкоцитарной формулы влево. В течение всего периода госпитализации сохранялась существенно повышенная СОЭ (см. таблицу).

#### Результаты общего анализа крови в динамике

Показатели	05.02.2015	10.02.2015	23.02.2015
Лейкоциты (10 <sup>9</sup> /л)	3,0	2,4	2,3
Палочкояд. нейтроф., %	4	5	7
Сегментояд. нейтроф., %	80	70	54
Эозиноф., %	0	2	1
Лимфоциты, %	12	26	36
Моноциты, %	4	1	2
Эритроциты (10 <sup>12</sup> /л)	3,06	2,9	3,67
Hb (г/л)	95	85	106
Тромбоциты (10 <sup>9</sup> /л)	315,8	270	220,2
СОЭ, мм/ч	60	59	55

Биохимический анализ крови от 05.02.2015: АЛТ 17,1 МЕ/л, АСТ 20,4 МЕ/л, креатинин 116,57 мкмоль/л, мочевины 4,3 ммоль/л.

Ревмопробы – АСЛо 400 МЕ/мл, коагулограмма от 05.02.2015: фибрин – 20,0 мг, фибриноген – 5,0 г/л, активное время рекальцификации – 40 с, протромбиновое время – 100%, бета-нафтоловый тест (+), этаноловый тест (-).

СРБ 24 мг/л, РФ<12 Мо/мл.

УЗИ органов брюшной полости и почек: печень увеличена – пр. доля 135 мм, левая 70 мм, структура паренхимы однородная. Селезенка увеличена – 132×75 мм. S – 79 см<sup>2</sup>. Диффузные изменения поджелудочной железы.

Правая почка – 107 мм×43 мм, левая почка – 117 мм×43 мм. Паренхима обеих почек 13 мм, не истончена. Чашечно-лоханочная система обеих почек не расширена. Микролиты почек, камень левой почки.

Общий анализ мочи: количество 50,0 мл, цвет желтый, прозрачная, реакция кислая, плотность 1012, следы белка, глюкоза и ацетон не выявлены, желчные пигменты не выявлены. Микроскопия осадка: лейкоциты 0–1 в поле зрения, эритроциты 0–1 в поле зрения.

Анализ мочи по Нечипоренко: лейкоциты 1500/мл, эритроциты и цилиндры не выявлены.

Копрологическое исследование кала от 06.02.2015: неоформленный, консистенция жидкая, цвет коричневый, запах специфический. Микроскопическое исследование: неперевариваемая клетчатка +, перевариваемая клетчатка +, крахмал +, йодофильная флора +. Слизь, лейкоциты, эритроциты, эпителий, яйца гельминтов и простейших не выявлены. Споры дрожжевых грибов ++.

06.02.2015 – ЭКГ: ЧСС 60, ритм синусовый, регулярный. Синдром РРЖ.

06.02.2015 по данным гемокультуры *Salmonella typhi* и *paratyphi* не выделены.

От 06.02.2015 бак. исследование крови – рост патогенной микрофлоры не выявлен.

УЗИ шеи: щитовидная железа без особенностей. Билатерально определяются переднешейные и надключичные лимфоузлы размером до 2 см.

06.02.2015 – рентгенография органов грудной полости: воспалительные изменения не выявлены.

Данные КТ органов брюшной области с в/в усилением от 07.02.2015 выявили лимфаденопатию, гепатоспленомегалию.

06.02.2015 методом ИФА выявлены антитела к ВИЧ.

## ■ РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Наличие у пациента афтозного стоматита, лихорадки в течение 1,5 мес., генерализованной лимфаденопатии, гепатолиенального синдрома, онихомикоза, обнаружение дрожжевых грибов в кале, панцитопения, а также данные анамнеза жизни (внутривенное употребление наркотиков) позволили заподозрить ВИЧ-инфекцию, диагноз подтвердился лабораторно.

С учетом жалоб на послабление стула с примесью слизи и крови в кале, урчание в илеоцекальной области при пальпации живота, обнаруженный при копрологическом исследовании синдром гнилостной диспепсии и нарушение микрофлоры кишечника, гепатоспленомегалию по данным УЗИ и КТ возникло предположение о связи лихорадки с патологией желудочно-кишечного тракта. Употребление в пищу сырых овощей длительного хранения стало основанием для дополнительного обследования с целью исключения кишечного иерсиниоза и псевдотуберкулеза.

В анализе крови от 06.02.2015 методом РНГА были выявлены антитела к *Yersinia enterocolitica* серотип 0.3 в разведении 1:200.

17.02.2015 повторное исследование показало двукратное нарастание титров антител методом РНГА к антигенам возбудителя *Yersinia enterocolitica* серотип 0.3 (до 1:400).

Возможно, что высокие титры антител к *Yersinia enterocolitica* в первом анализе могли быть обусловлены поздними сроками исследования (через 1,5 мес. от начала болезни).

Острое начало болезни с повышения температуры до 39 °С, преобладание в клинике интоксикационного синдрома над диарейным в сочетании с гепатолиенальным синдромом позволили диагностировать генерализованную форму кишечного иерсиниоза. Очевидно, генерализации процесса способствовал иммунодефицит, обусловленный ВИЧ-инфекцией.

Было проведено комплексное лечение в соответствии с клинической формой, тяжестью и периодом заболевания: диета № 5, ципрофлоксацин по 200 мг 2 раза в день в/в, гепацеф-комби в/в 2 г/сутки, реосорбилакт, раствор Рингера, лисобакт и стоматидин местно, диклофенак натрия, железа сульфат + аскорбиновая кислота 1 табл. × 2 раза в день, флуконазол в/в.

Получен положительный эффект: нормализовалась температура, исчезла диарея, уменьшились размеры печени и селезенки, улучшились показатели гемограммы.

Пациент был выписан 22.02.2015 в удовлетворительном состоянии с заключительным диагнозом: ВИЧ-инфекция, 3-я клиническая стадия. Кишечный иерсиниоз, генерализованная форма. Афтозный стоматит. Пациенту рекомендовано обратиться в Киевский региональный центр ВИЧ-инфекции для дальнейшего мониторинга и назначения антиретровирусной терапии.

## ■ ВЫВОДЫ

Приведенный клинический случай демонстрирует трудности дифференциальной диагностики СДЛНГ, что требует многочисленных лабораторных, инструментальных исследований, привлечения смежных специалистов. Тщательно собранный эпидемиологический анамнез является существенным подспорьем в диагнозе.

В данном случае решающее значение в постановке диагноза и определении плана обследования пациента имели следующие моменты:

- 1) указание на внутривенное употребление наркотиков и панцитопения в клиническом анализе крови, наличие афтозного стоматита, генерализованной лимфаденопатии, гепатолиенального синдрома

дали основание заподозрить ВИЧ-инфекцию, что подтвердилось лабораторно;

- 2) серологическое обследование с целью исключения кишечного иерсиниоза проведено с учетом наличия симптомов поражения ЖКТ: послабление стула с примесью слизи и крови в кале, урчание в илеоцекальной области при пальпации живота, обнаруженный при копрологическом исследовании синдром гнилостной диспепсии и нарушение микрофлоры кишечника, гепатоспленомегалия по данным УЗИ и КТ в совокупности с данными эпиданамнеза. Преобладание интоксикационного синдрома над кишечными расстройствами, длительная лихорадка, наличие гепатолиенального синдрома с уменьшением в динамике размеров печени позволили сделать заключение о генерализации заболевания. Диагноз подтвердился высоким титром антител к антигенам *Y. enterocolitica* (с нарастанием в динамике). Пациент до поступления в инфекционное отделение принимал препараты железа в связи с кишечным кровотечением, что, на наш взгляд, могло усилить вирулентность *Y. enterocolitica*.

Кишечный иерсиниоз у пациента с ВИЧ-инфекцией протекал в генерализованной форме с длительной лихорадкой и минимальными гастроинтестинальными проявлениями. Постановке диагноза способствовал тщательно собранный эпиданамнез, который позволил избежать диагностической ошибки и назначить специфическое лабораторное обследование и лечение.

---

## ■ ЛИТЕРАТУРА

1. Інфекційні хвороби: підручник / за редакцією О.А. Голубовської. – К.: ВСВ «Медицина», 2012. – 728 с.
2. Zheng H., Wang J., Sun Y., Jiang B. Clinical isolation and characterization of *Yersinia enterocolitica* in real-time PCR method and culture of China // *Digestion*. – 2014. – 75 (4): 199–204.
3. Zheng H.X, Sun Y., Jiang B. used. 4 assessment method sculpture *Yersinia enterocolitica* / *Digestion*. – September 2014; 27 (9): 1438–40.
4. Centers for Disease Control and Prevention. Diagnosis and treatment off oodborne illness: A primer for physicians and other medical professionals // *MMWR recommended Rep*; [www.cdc.gov](http://www.cdc.gov).
5. Чеппи Д.К., Woodwell Д.А. National Ambulatory Medical Care Survey // 2000 summary. *Adv Data*. National Survey Outpatient medical aid: 2014. 323: 1–32.
6. Heymann D.L. Борьба с инфекционными болезнями. Руководство. DL «Control of Communicable Diseases Manual» / 19th Edition. 2008. Американская ассоциация общественного здоровья: Вашингтон, округ Колумбия 2013 // *American Public Health Association: Washington DC*, 123–131.
7. Yuhuang Chen, Ran Duan, Xu Li, Kewei Li, Junrong Liang et al. Homology analysis and cross-immunogenicity of *Omp A* from pathogenic *Yersinia enterocolitica*, *Yersinia pseudotuberculosis* and *Yersinia pestis* // *Molecular Immunology*. – 2014, 68 (2 Pt A): 290–9.

8. D. James Bound, Pushpa S. Murthy, P. Srinivas. *Yersinia enterocolitica* // *Letters in Applied Microbiology* / 11/2013; 7(5): 135–137.
9. T.K. Goździewicz, J. Łukasiewicz, Cz. Ługowski. The structure and significance of enterobacterial common antigen (ECA) *Yersinia enterocolitica* // *Journal of Clinical Microbiology*. 06/2014; 17(5): 936–8.
10. The National Center for Emerging and Zoonotic Infectious Diseases How common is infection with *Y. enterocolitica*.
11. [www.cdc.gov/nczved/.../diseases/yersinia](http://www.cdc.gov/nczved/.../diseases/yersinia) 1600 Клифтон (800–232–4636) Телетайп: (888) 232–6. Контакты CDC-INFO.
12. S. Bhaduri and IV Wesley Ortiz Martinez Prevalence of Pathogenic *Yersinia enterocolitica* Strains in the United States/*Applied and Environmental Microbiology*. – 01/2015; 71(11): 7117–21.
13. Демко И.В. Лихорадка неясного генеза / *Вестник клинической больницы № 51*. – Выпуск № 4. – Том III. – 2009 г. – С. 5–15.

---

Поступила 08.12.2015  
Контакты: [suinf@mail.ru](mailto:suinf@mail.ru)

Received 08.12.2015  
Contacts: [suinf@mail.ru](mailto:suinf@mail.ru)