

*А.А. Калинина*

**КРИОПИРИН-АССОЦИИРОВАННЫЙ ПЕРИОДИЧЕСКИЙ СИНДРОМ  
У ПАЦИЕНТА С ХРОНИЧЕСКИМ МЕНИНГИТОМ:  
КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ**

*Научный руководитель: канд. мед. наук, доц. Н.В. Галькевич  
Кафедра детских инфекционных болезней  
с курсом повышения квалификации и переподготовки  
Белорусский государственный медицинский университет, г. Минск*

*A.A. Kalinina*

**CRYOPYRIN-ASSOCIATED PERIODIC SYNDROME IN A PATIENT WITH  
CHRONIC MENINGITIS: A CLINICAL CASE**

*Tutor: associate professor N.V. Galkevich  
Department of Pediatric Infectious Diseases  
with Advanced Training and Retraining Course  
Belarusian State Medical University, Minsk*

**Резюме.** Хронический менингит (ХМ) является серьезной клинической проблемой в связи со сложностью диагностики и разнообразием причин. В работе представлен случай ХМ у ребенка, обусловленного генетической патологией – криопирин-ассоциированным периодическим синдромом.

**Ключевые слова:** менингит, криопирин-ассоциированный периодический синдром.

**Resume.** Chronic meningitis (CM) is a serious clinical problem due to the complexity of diagnosis and the variety of causes. The paper presents a case of CM in a child caused by a genetic pathology – cryopyrin-associated periodic syndrome.

**Keywords:** meningitis, cryopyrin-associated periodic syndrome.

**Актуальность.** Хронический менингит – это редкое заболевание, которое может иметь как саморазрешающееся течение, так и приводить к летальному исходу, что зависит от его этиологии. Основные причины хронического менингита подразделяются на пять категорий: инфекционные, неинфекционные, опухолевые, лекарственные и генетические факторы. К инфекционным причинам относятся преимущественно туберкулез, криптококкоз, вирусные инфекции (включая ВИЧ) и некоторые бактериальные возбудители. Наиболее распространёнными неинфекционными этиологиями являются малигнизация, саркоидоз, синдром Бехчета, васкулиты, доброкачественные опухоли, лимфопролиферативные процессы и аутоиммунные заболевания. Кроме того, в патогенезе ХМ могут участвовать различные генетические мутации. Таким образом, заболевание может быть вызвано как инфекционными агентами, так и неинфекционными причинами, включая опухоли (злокачественные и доброкачественные), лекарственные препараты, аутоиммунные нарушения и генетические дефекты [1, 2].

**Цель:** проанализировать клинический случай хронического менингита, связанного с криопирин-ассоциированным периодическим синдромом (КАПС).

**Задачи:**

1. Выявить особенности клинического течения менингита, связанного с КАПС.

**Материалы и методы.** Проведен ретроспективный анализ литературных источников и медицинских карт истории заболевания пациента К.

**Результаты и их обсуждение.** Пациент К. 2020 года рождения, от 2 срочных родов, весом 3400 г., привит в роддоме, осложнений в неонатальном периоде не было. Находился на искусственном вскармливании. Впервые был госпитализирован в возрасте 11 месяцев по поводу острой респираторной инфекции, энтерита. Накануне был контакт в семье по инфекции COVID-19. В течение заболевания отмечены двусторонний отит (справа гнойный), гнойный конъюнктивит, экзантема. Физическое развитие ребенка оценено как среднее гармоничное.

Через месяц после выписки пациент был повторно госпитализирован с диагнозом гнойный отит, дополнительно диагностированы очаговая пневмония, вторичный менингит неуточненной этиологии. Через неделю после прекращения антибиотикотерапии появились лихорадка и головная боль. При осмотре отмечалось увеличение головы, большой родничок размером 2×2 см плотный, на уровне костей черепа. Для исключения менингита проведена люмбальная пункция, в ликворе выявлен цитоз 175 клеток, все нейтрофилы. Инструментально диагностировано умеренное асимметричное расширение передних рогов боковых желудочков и минимальное расширение переднего субарахноидального пространства и третьего желудочка. Проведенные вирусно-бактериологические исследования ликвора возбудителя не выявили.

Повторные МРТ и КТ исследования головного мозга выявили линию перелома в лобной кости (на фоне эпизодов падений с кровати, о которых мать ранее не сообщала), субдуральную гигрому слева и признаки менингита. Третья госпитализация для контроля МРТ показала отрицательную динамику гигром, при этом на фоне антибиотикотерапии цитоз в ликворе увеличился до 2100, нейтрофилы составили 96%, а уровень С-реактивного белка достиг 293 мг/л. В связи с этим пациент был переведен в РНПЦ неврологии и нейрохирургии для оперативного вмешательства — дренирования гигром с обеих сторон. После операции лечение продолжалось в УЗ ГДИКБ с положительной динамикой.

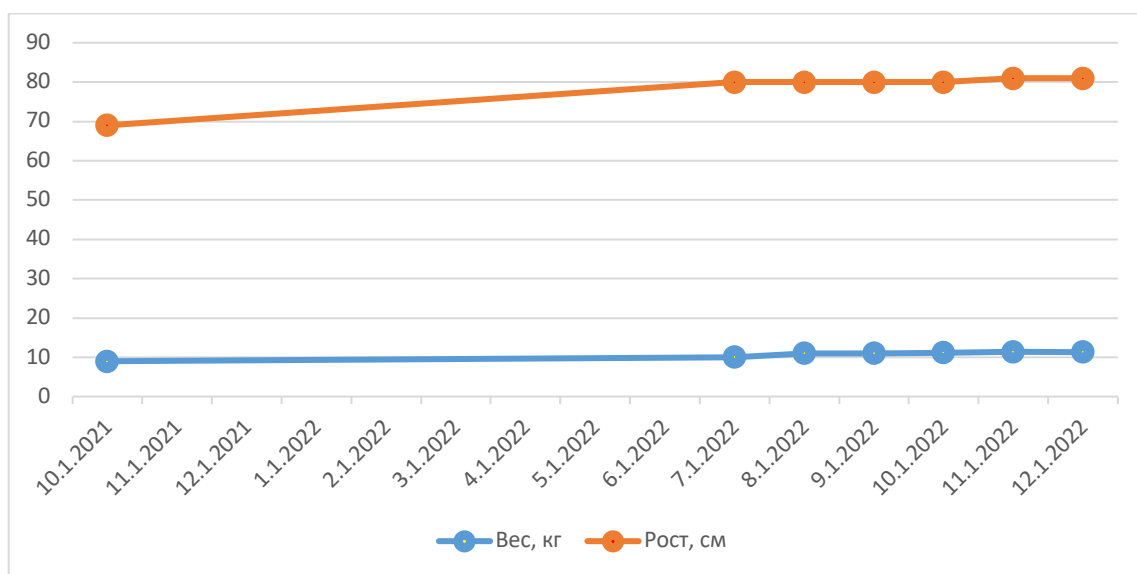
К 2 годам жизни по данным МРТ головного мозга отмечалось минимальное диффузное утолщение твердой мозговой оболочки и небольшие субдуральные гигромы над обоими большими полушариями, что рассматривалось как остаточные реактивные изменения с улучшением состояния. Физическое развитие среднее, гармоничное.

Пятая госпитализация произошла в 4 года в связи с повышением температуры до 37,3–37,4 °С, насморком и головной болью. Накануне амбулаторно отмечена отрицательная динамика (СОЭ – 40 мм/ч, СРБ - 82 мг/л, РСТ - 0,32 нг/мл). Результат люмбальной пункции: цитоз  $28 \times 10^6$ , нейтрофилы - 60%, лимфоциты - 40%.

Во время всех госпитализаций при повторных люмбальных пункциях выявлялся умеренный цитоз с преобладанием нейтрофилов, однако возбудитель менингита так и не был обнаружен, несмотря на многократное исследование ликвора (микроскопия, посев, ПЦР). Значимой положительной динамики на фоне антибиотикотерапии, противогрибковой терапии и глюкокортикостероидов не наблюдалось.

За время наблюдения мать отмечала несколько эпизодов афтозного стоматита и высыпаний на коже. В 4 года у ребенка, помимо повторных гнойных отитов, были перенесены энтеровирусная инфекция, парвовирусная В19 инфекция, астровирусный энтерит, а также выявлены дефицит массы тела, увеличение аденоидов и субклинический гипотиреоз.

Продолжалось наблюдение в диспансерном кабинете УЗ «ГДИКБ», обращено внимание на отставание в физическом развитии пациента (диаграмма 1). Позже у ребенка была установлена низкорослость, что предположительно может быть связано с приемом глюкокортикостероидов.



Диагр. 1 – Наблюдение за физическим развитием пациента

Учитывая повторные эпизоды гнойных инфекций (паронихий, рецидивирующие отиты и пневмонии), неоднократные рецидивирующие экзантемы (расценные ранее как проявление аллергических реакций) и повторные эпизоды афтозных стоматитов в сочетании с постоянными изменениями в ликворе и отсутствием возбудителя при исследовании на менингит было заподозрено наличие у ребенка первичного иммунодефицита или генетического синдрома. В результате обследования, проведенного в РНПЦ ДОГИ данных за первичный иммунодефицит не было выявлено. Проведено генетическое обследование - таргетное секвенирование генов, связанных с первичным иммунодефицитом, в результате которого обнаружено гетерозиготное носительство мутации NLRP3 с.1070A>G (p.Lys357Arg). Мутации этого гена ассоциируются с синдромом периодических лихорадок, связанным с криоприном (cryopyrin-associated periodic syndrome). При обследовании родителей подобных мутаций не выявлено.

Криопирин-ассоциированный периодический синдром – это группа наследственных заболеваний, причиной которых является генетическая мутация, приводящая к гиперпродукции криопирина и, как следствие, ИЛ-1 $\beta$ . Один из вариантов КАПС также связан с синдромом PFAPA (periodicfever, aphthousstomatitis, pharyngiti sandcervicaladenitis – синдром периодической лихорадки, афтозного

стоматита, фарингита и шейного лимфаденита). Учитывая неоднократную историю регулярных однотипных лихорадочных эпизодов, сопровождающихся высыпаниями, хронический асептический менингит, выявление мутации NLRP3 с.1070A>G (p.Lys357Arg), в соответствии с принятыми диагностическими критериями [3] ребенку был диагностирован криопирин-ассоциированный периодический синдром.

Самым тяжелым вариантом КАПС является хроническое поражение нервной системы, которое имеет аутовоспалительный характер [4]. Диагноз устанавливается на основании диагностических критериев и обнаружения генетической мутации. В представленном клиническом случае диагноз CAPS установлен на основании данных необычного течения заболевания и генетического исследования. Учитывая отсутствие мутации у родителей, в данном случае мы имеем ребенка с проявлением приобретенной de novo мутации гена NLRP3.

На основании анализа всей истории заболеваний ребенка был сформулирован заключительный диагноз:

1. Хронический менингит неуточненной этиологии. Резидуальные явления перенесенного хронического гнойного менингита: воспалительный субстрат в субдуральных гигромах. Состояние после оперативного лечения 04.03.2022 - ревизия области п/о раны и фрезевого отверстия правой теменной области. Удаление субдуральной эмпиемы справа, дренирование. Операция 27.01.2022 - опорожнение субдуральных гигром с обеих сторон.

Основной дополнительный диагноз:

2. Смешанная вирусная инфекция: парвовирусная инфекция В19 (ДНК Parvovirus В19 в крови обнаружен от 10.12.2024) + энтеровирусная инфекция (АГ Энтеровируса в кале от 13.12.2024) + астровирус (РНК+ в кале 24.12.24): экзантема, энтерит, миокардиодистрофия. ОРИ, острый ринофарингит, аденоидит.

Сопутствующие диагнозы:

Субклинический гипотиреоз вследствие йодной недостаточности на фоне неизменной структуры ЩЖ сонографически. САС: ООО. АРХ (две). Анемия гипохромная, микроцитарная, легкой степени. Гетерозиготное носительство NLRP3с. 1070A>G(p.lys357Arg), криопирин-ассоциированный периодический синдром. Хроническая БЭН (z-score-2,04), средней тяжести.

Специфической терапией КАПС является применение антагонистов рецепторов ИЛ-1. В настоящее время проводится дальнейшее наблюдение и подбор терапии.

#### **Выводы:**

1. Анализ течения заболевания ребенка показывает сложности диагностики синдромов, связанных с хроническим течением менингита, что связано с многообразием симптомов и редкостью данной патологии.

2. Диагностика КАПС в детском возрасте затруднена и зависит от информированности и опыта педиатров и врачей других специальностей.

#### **Литература**

1. Гатторно, М., Аутовоспалительные заболевания у детей [Текст\*] / М. Гатторно // Вопросы современной педиатрии. 2014. - № 13 (2). – 55-64.

2. Карпов И. А. Хронические менингиты / И. А. Карпов, Е. П. Кишкурно, А. И. Василенко // Белорусский медицинский журнал. - 2004. - № 4. - С. 62-64.

3. Криопирин-ассоциированные периодические синдромы. Клинические рекомендации РФ, 2023. [https:// sr.minzdrav.gov.ru/](https://sr.minzdrav.gov.ru/) ссылка доступна на 25.05.2025.

4. Левина, А. С. Инфекция или аутовоспалительное заболевание? Трудности дифференциальной диагностики на примере носителя Q705K варианта гена NLRP3 / А. С. Левина, Н. В. Скрипченко, О. В. Голева // Журнал инфектологии. -2025. – Т.17. - № 1. – С. 130-135. DOI: 10.22625/2072-6732-2025-17-1-130-135.