

Калинина А. А.

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

Научный руководитель: к.м.н., доцент Галькевич Н. В.

Белорусский государственный медицинский университет, г. Минск

Аннотация. Хронический менингит (ХМ) представляет собой значительную клиническую проблему, обусловленную сложностями в диагностике и разнообразием этиологических факторов. В данной работе представлен клинический случай ХМ у ребенка, связанный с генетической патологией – криопирин-ассоциированным периодическим синдромом.

Ключевые слова: менингит, криопирин-ассоциированный периодический синдром, мутации гена NLRP3.

Введение. Хронический менингит представляет собой редкое заболевание, которое может иметь как саморазрешающиеся формы течения, так и приводить к летальному исходу, в зависимости от его этиологии. Основные причины хронического менингита можно классифицировать на пять категорий: инфекционные, неинфекционные, опухолевые, лекарственные и генетические факторы. К инфекционным причинам относятся в первую очередь туберкулез, криптококкоз, вирусные инфекции (включая ВИЧ) и некоторые бактериальные агенты. Наиболее распространенными неинфекционными этиологическими факторами являются малигнизация, саркоидоз, синдром Бехчета, васкулиты, доброкачественные опухоли, лимфопролиферативные процессы и аутоиммунные заболевания [1]. Дополнительно в патогенезе хронического менингита могут участвовать различные генетические мутации, так называемые «моногенные аутовоспалительные синдромы», которые являются системными расстройствами врожденной иммунной системы, характеризующимся повторными эпизодами воспаления без наличия аутоантител или реактивных Т-клеток. На данный момент известно 12 моногенных аутовоспалительных заболеваний, которые, как правило, характеризуются ранним началом на первом году жизни или в раннем детстве; однако, также было описано начало во взрослом возрасте [2, 3]. Многие из этих синдромов являются наследственными и являются результатом мутации одного гена. Таким образом, хроническое течение менингита может быть вызвано как инфекционными агентами, так и неинфекционными факторами, включая как злокачественные, так и доброкачественные опухоли, лекарственные препараты, аутоиммунные расстройства и генетические дефекты [4, 5].

Цель исследования. Провести анализ клинического случая хронического менингита, связанного с криопирин-ассоциированным периодическим синдромом (КАПС).

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

Результаты исследования. Пациент К. 2020 года рождения, от вторых срочных родов, с массой тела 3400 г, был привит в роддоме, осложнений в неонатальном периоде не наблюдалось. Ребенок находился на искусственном вскармливании. В возрасте 11 месяцев пациент впервые был госпитализирован в городскую детскую инфекционную клиническую больницу (ГДИКБ) г. Минска с диагнозом острая респираторная инфекция и энтерит. В предшествующие дни имел место контакт с носителем COVID-19 в семье. В ходе заболевания были зафиксированы двусторонний отит (гнойный справа), гнойный конъюнктивит и экзантема. Физическое развитие ребенка оценивалось как среднее гармоничное. Получал лечение в соответствии с клиническими рекомендациями, наступило выздоровление.

Через месяц после выписки пациент был повторно госпитализирован с диагнозом гнойный отит, при этом дополнительно была диагностирована очаговая пневмония и

вторичный менингит неуточненной этиологии. Спустя неделю после прекращения антибиотикотерапии у пациента вновь возникли лихорадка и головная боль. При клиническом осмотре отмечалось увеличение объема головы, размер большого родничка составил 2×2 см, плотный, на уровне костей черепа. Для исключения менингита была выполнена люмбальная пункция: ликворограмма характеризовалась цитозом 175 клеток, которые были представлены нейтрофилами на 100%. Микробиологические исследования ликвора не выявили возбудителей. Инструментальные исследования (нейросонография) показали умеренное асимметричное расширение передних рогов боковых желудочков, а также минимальное расширение переднего субарахноидального пространства и третьего желудочка.

При последующей госпитализации в ГДИКБ на повторных МРТ и КТ исследованиях головного мозга обнаружена линия перелома в лобной кости (в результате падений с кровати, о которых мать ранее не сообщала), субдуральная гигрома слева и признаки менингита. Третья госпитализация для контроля МРТ показала отрицательную динамику гигром, при этом на фоне антибиотикотерапии цитоз в ликворе увеличился до 2100 клеток, 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 ГДИКБ с положительной динамикой. К двум годам жизни по данным МРТ головного мозга отмечалось минимальное диффузное утолщение твердой мозговой оболочки и небольшие субдуральные гигромы над обоими большими полушариями, что интерпретировалось как остаточные реактивные изменения с улучшением состояния. Физическое развитие сохранялось средним и гармоничным.

Пятая госпитализация произошла в возрасте четырех лет в связи с повышением температуры до 37,3–37,4 °С, насморком и головной болью. Накануне амбулаторно была зафиксирована отрицательная динамика лабораторных показателей (СОЭ – 40 мм/ч, С-реактивный белок – 82 мг/л, прокальцитонин - 0,32 нг/мл). Результаты люмбальной пункции: цитоз 28×10^6 клеток, из которых 60% составили нейтрофилы и 40% лимфоциты. Следует отметить, что во время всех госпитализаций при повторных люмбальных пункциях наблюдался умеренный цитоз с преобладанием нейтрофилов; однако возбудитель менингита не был обнаружен, несмотря на многократное исследование ликвора методами микроскопии, посева и методом полимеразно-цепной реакции. Значительной положительной динамики на фоне антибиотикотерапии, противогрибковой терапии и применения глюкокортикостероидов не зарегистрировано.

В течение наблюдения мать сообщала о нескольких эпизодах афтозного стоматита и кожных высыпаний, которые не были идентифицированы медиками как известное экзантемное заболевание. В возрасте четырех лет 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 диспансерное наблюдение в ГДИКБ, и было обращено внимание на отставание в физическом развитии пациента (рис. 1). Позже у ребенка была установлена низкорослость, что предположительно может быть связано с приемом глюкокортикостероидов.



Рисунок 1. Наблюдение за физическим развитием пациента

Учитывая повторные эпизоды гнойных инфекций (паронихий, рецидивирующие отиты и пневмонии), неоднократные рецидивирующие экзантемы (расцененные 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 аналогичных мутаций не было выявлено.

Обсуждение. Криопирин-ассоциированный периодический синдром – это группа наследственных заболеваний, причиной которых является генетическая мутация, приводящая к гиперпродукции криопирина и, как следствие, ИЛ-1 β . Один из вариантов КАПС также связан с синдромом PFAPA (periodic fever, aphthous stomatitis, pharyngitis and cervical adenitis – 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. 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: Гетерозиготное носительство NLRP3с. 1070A>G(p.lys357Arg), криопирин-ассоциированный периодический синдром. Хронический менингит неуточненной этиологии. Резидуальные явления перенесенного хронического гнойного менингита: воспалительный субстрат в субдуральных гигромах. Хроническая БЭН (z-score-2,04), средней тяжести.

Специфической терапией КАПС является применение антагонистов рецепторов интерлейкина-1. В настоящее время проводится дальнейшее наблюдение за динамикой состояния ребенка, назначена биологическая терапия.

Заключение. В представленном клиническом случае следует отметить продолжительное течение асептического менингита, что является атипичным для детской практики и позволяет предположить возможное участие генетической патологии. Согласно

литературным данным, диагноз КАПС (криопирин-ассоциированный периодический синдром) может проявляться в различных клинических формах, одной из которых является асептический менингит. Учитывая отсутствие мутаций у родителей, у пациента была выявлена приобретенная de novo мутация в гене NLRP3. По информации республиканской генетической службы, данный случай является четвертым подтвержденным в Республике Беларусь. Данной статьей мы хотели привлечь внимание к трудности диагностики аутовоспалительных генетических синдромов, их редкости, необходимости широкого диагностического поиска выходя за рамки «обычных» болезней.

Список литературы:

1. Карпов, И. А. Хронические менингиты / И. А. Карпов, Е. П. Кишкурно, А. И. Василенко // Белорусский медицинский журнал. – 2004. – № 4. – С. 62–64.
2. AB1264 Clinical, demographic characteristics and treatment responses of patients with cryopyrin-associated periodic syndrome / Ş. Çağlayan, K. Ulu, T. Coşkuner [et al.] // Annals of the Rheumatic Diseases. – 2022. – Vol. 81, № 1. – P. 1741.
3. Neokleous, A. Aseptic Meningitis in Hereditary Autoinflammatory Diseases / A. Neokleous, S. Psarelis, K. M. Parperis // Cureus. – 2020. – Vol. 12, № 5. – Art. e8244. – DOI: 10.7759/cureus.8244.
4. Криопирин-ассоциированные периодические синдромы : клинические рекомендации РФ // Российская ассоциация ревматологов. – URL: https://cr.minzdrav.gov.ru/recomend/712_1 (дата обращения: 25.05.2025).
5. 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.