

## Ассоциация VACTERL в практике врача-неонатолога

Е. А. Саркисян<sup>1, 2</sup>, <https://orcid.org/0000-0001-7305-9036>, [heghinesarg@gmail.com](mailto:heghinesarg@gmail.com)

А. П. Хохлова<sup>1</sup>, <https://orcid.org/0009-0004-6314-1086>, [nas.hohlova@yandex.ru](mailto:nas.hohlova@yandex.ru)

И. Ю. Зяброва<sup>1</sup>, <https://orcid.org/0009-0002-8235-6782>, [zyablovaaa@gmail.com](mailto:zyablovaaa@gmail.com)

Е. И. Шабельникова<sup>1</sup>, <https://orcid.org/0009-0001-1938-8346>, [eishabelnikova@rambler.ru](mailto:eishabelnikova@rambler.ru)

Л. Д. Ворона<sup>1, 3</sup>, <https://orcid.org/0000-0003-0336-5761>, [ldvorona@mail.ru](mailto:ldvorona@mail.ru)

А. Б. Смольянникова<sup>1</sup>, <https://orcid.org/0000-0001-8342-405X>, [anas24smol@mail.ru](mailto:anas24smol@mail.ru)

Л. М. Макарова<sup>2</sup>, [makarova.inf8@yandex.ru](mailto:makarova.inf8@yandex.ru)

М. А. Овсянникова<sup>2</sup>, [marinaovs81@mail.ru](mailto:marinaovs81@mail.ru)

<sup>1</sup> Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования Российской национальный исследовательский медицинский университет имени Н. И. Пирогова Министерства здравоохранения Российской Федерации; 117997, Россия, Москва, ул. Островитянова, 1

<sup>2</sup> Государственное бюджетное учреждение здравоохранения города Москвы Детская городская клиническая больница № 9 имени Г. Н. Сперанского Департамента здравоохранения города Москвы; 123317, Россия, Москва, Шмитовский проезд, 29

<sup>3</sup> Государственное бюджетное учреждение здравоохранения города Москвы Научно-практический центр специализированной медицинской помощи детям имени В. Ф. Войно-Ясенецкого Департамента здравоохранения города Москвы; 119620, Россия, Москва, ул. Авиаторов, 38

### Резюме

**Введение.** На сегодняшний день врожденные пороки развития занимают лидирующие позиции в структуре заболеваемости и смертности детей в неонатальном периоде. Среди новорожденных частота выявления врожденных пороков развития составляет 2-3%, однако уже к первому году жизни ребенка данный показатель достигает 5%. При этом пороки развития можно встретить как в моноварианте, так и в различных комбинациях. Одной из редких, представляющих научный интерес совокупностей врожденных аномалий развития является VACTERL-ассоциация (МКБ-10: Q87.2), впервые упомянутая и описанная L. Quan и D. Smith еще в 1972 г. Данная аббревиатура не случайна, она отражает пороки, которые имеют тенденцию к одновременному возникновению у одного новорожденного: «V» – дефекты развития позвоночника, «A» – отсутствие ануса, «C» – пороки сердца, «T» – трахеопищеводный свищ, «E» – атрезия пищевода, «R» – аномалии почек, «L» – аномалии конечностей. Помимо указанных аномалий у ребенка могут встречаться и другие врожденные пороки развития различных органов и систем организма, что значительно расширяет круг диагностического поиска. Несмотря на достижения науки, этиология и патогенез данного заболевания достоверно не установлены. Многие ученые активно исследуют генетические маркеры ассоциации VACTERL уже несколько десятилетий, ими были установлены семь вероятных генов. При этом известно, что значительную роль в развитии заболевания играют предрасполагающие факторы, такие как вспомогательные репродуктивные технологии, ожирение и сахарный диабет матери, отсутствие приема фолиевой кислоты и курение во время беременности.

**Результаты.** Некоторые из врожденных пороков развития можно установить антенатально при проведении ультразвукового скрининга. Однако большинство ключевых пороков, позволяющих установить диагноз, выявляются уже после рождения ребенка. Пороки, входящие в ассоциацию VACTERL, как правило, не угрожают жизни новорожденного и поддаются успешной коррекции. В данной статье отражено течение VACTERL-ассоциации у новорожденного ребенка.

**Ключевые слова:** ассоциация VACTERL, множественные врожденные пороки развития, атрезия пищевода, трахеопищеводный свищ, врожденный порок сердца.

**Для цитирования:** Саркисян Е. А., Хохлова А. П., Зяброва И. Ю., Шабельникова Е. И., Ворона Л. Д., Смольянникова А. Б., Макарова Л. М., Овсянникова М. А. Ассоциация VACTERL в практике врача-неонатолога. Лечащий Врач. 2024; 1 (27): 8-15. <https://doi.org/10.51793/OS.2024.27.1.001>

**Конфликт интересов.** Авторы статьи подтвердили отсутствие конфликта интересов, о котором необходимо сообщить.

# VACTERL association in the practice of a neonatologist

Heghine A. Sarkisyan<sup>1,2</sup>, <https://orcid.org/0000-0001-7305-9036>, [heghinesarg@gmail.com](mailto:heghinesarg@gmail.com)

Anastasia P. Khokhlova<sup>1</sup>, <https://orcid.org/0009-0004-6314-1086>, [nas.hohlova@yandex.ru](mailto:nas.hohlova@yandex.ru)

Irina Yu. Zyablova<sup>1</sup>, <https://orcid.org/0009-0002-8235-6782>, [zyablovaaa@gmail.com](mailto:zyablovaaa@gmail.com)

Ekaterina I. Shabelnikova<sup>1</sup>, <https://orcid.org/0009-0001-1938-8346>, [eishabelnikova@rambler.ru](mailto:eishabelnikova@rambler.ru)

Luybov D. Vorona<sup>1,3</sup>, <https://orcid.org/0000-0003-0336-5761>, [ldvorona@mail.ru](mailto:ldvorona@mail.ru)

Anastasia B. Smolyannikova<sup>1</sup>, <https://orcid.org/0000-0001-8342-405X>, [anas24smol@mail.ru](mailto:anas24smol@mail.ru)

Lyudmila M. Makarova<sup>2</sup>, [makarova.inf8@yandex.ru](mailto:makarova.inf8@yandex.ru)

Marina A. Ovsyannikova<sup>2</sup>, [marinaovs81@mail.ru](mailto:marinaovs81@mail.ru)

<sup>1</sup> Federal State Autonomous Educational Institution of Higher Education N. I. Pirogov Russian National Research Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation; 1 Ostrovityanova str., Moscow, 117997, Russia

<sup>2</sup> State Budgetary Healthcare Institution of the City of Moscow Children's City Clinical Hospital No. 9 named after G. N. Speransky of the Department of Health of the City of Moscow; 29 Shmitovsky Proezd, Moscow, 123317, Russia

<sup>3</sup> State Budgetary Healthcare Institution of the City of Moscow Scientific and Practical Center for Specialized Medical Care for Children named after V. F. Voino-Yasenetsky of the Department of Health of the City of Moscow; 38 Aviatorov str., 119620, Moscow, Russia

## Abstract

**Background.** To date, congenital malformations occupy a leading position in the structure of morbidity and mortality of children in the neonatal period. Among newborns, the frequency of detection of congenital malformations is 2-3%, however, by the first year of a child's life, this indicator reaches 5%. At the same time, malformations can be found both in monovariant and in various combinations. One of the rare sets of congenital malformations of scientific interest is the VACTERL association (ICD-10: Q87.2), first mentioned and described by L. Quan and D. Smith back in 1972. This abbreviation is not accidental, it reflects defects that tend to occur simultaneously in one newborn: "V" – defects in the development of the spine, "A" – absence of the anus, "C" – heart defects, "T" – tracheoesophageal fistula, "E" – esophageal atresia, "R" – anomalies kidneys, "L" – limb abnormalities. In addition to these anomalies, a child may have other congenital malformations of various organs and body systems, which significantly expands the range of diagnostic search. To date, despite the achievements of science, the etiology and pathogenesis of this disease have not been reliably established. Many scientists have been actively studying the genetic markers of the VACTERL association for several decades, they have identified seven probable genes. At the same time, it is known that predisposing factors play a significant role in the development of the disease, such as assisted reproductive technologies, obesity and diabetes mellitus of the mother, lack of folic acid intake and smoking during pregnancy.

**Results.** Some of the congenital malformations can be detected antenatally, during ultrasound screening. However, most of the key defects that make it possible to establish a diagnosis are detected after the birth of a child. The defects included in the VACTERL association, as a rule, do not threaten the life of a newborn child and are amenable to successful correction. This article reflects the course of VACTERL association in a newborn baby.

**Keywords:** VACTERL association, multiple congenital malformations, esophageal atresia, tracheoesophageal fistula, congenital heart disease.

**For citation:** Sarkisyan H. A., Khokhlova A. P., Zyablova I. Yu., Shabelnikova E. I., Vorona L. D., Smolyannikova A. B., Makarova L. M., Ovsyannikova M. A. VACTERL association in the practice of a neonatologist. Lechaschi Vrach. 2024; 1 (27): 8-15. (In Russ.). <https://doi.org/10.51793/OS.2024.27.1.001>

**Conflict of interests.** Not declared.

**A**ссоциация VACTERL (МКБ-10 Q87.2) определяется наличием множественных врожденных пороков развития (ВПР), захватывающим определенные органы и системы у одного и того же ребенка [1]. Акроним подразумевает наличие дефектов позвоночника (Vertebral defect), анальной атрезии (Anal atresia), пороков сердца (Cardiac anomalies), трахеопищеводного свища (Tracheoesophageal fistula), атрезии пищевода (Esophageal atresia), аномалий почек (Renal anomalies) и конечностей (Limb anomalies) [2]. Сочетание трех и более ВПР из вышеперечисленных позволяет заподозрить ассоциацию VACTERL [3]. Помимо вышеперечисленных ВПР у новорожденных могут встречаться и другие врожденные аномалии органов и систем, но чаще всего поражается желудочно-кишечный тракт (ЖКТ) [4]. Частота встречаемости данной патологии варьирует от 1:10 000 до 1:40 000 живорожденных детей [5]. Ассоциация VACTERL, как правило, возникает спорадически, однако в литературе описана встречаемость компонентов ассоциации у родственников первой линии [4]. В нашей клинической

практике мы столкнулись с течением ассоциации VACTERL у новорожденного ребенка с тяжелыми множественными ВПР. Целью настоящей работы была оценка возможных врожденных аномалий развития, диагностических и лечебных мероприятий у ребенка с ассоциацией VACTERL.

## КЛИНИЧЕСКОЕ НАБЛЮДЕНИЕ

Мальчик В. от матери 32 лет, от 2-й беременности, 2-х преждевременных родов на 35-й неделе гестации. Первые роды в 2010 г., своевременные, естественные, родилась здоровая доношенная девочка, ребенок рожден в другом браке. Мать имела вредные привычки (курение) до беременности. Данная беременность протекала с тяжелым токсикозом на всем протяжении, анемией, острой респираторной вирусной инфекцией с фебрильной лихорадкой. На ультразвуковом скрининге на 30-й неделе гестации впервые выявлены пороки развития сердца плода (декстропозиция аорты) и ЖКТ (атрезия двенадцатиперстной кишки). Был проведен кордоцентез, кариотип ребенка – 46XY.

## Педиатрия

На 35-й неделе гестации по данным кардиотокографии отмечалось угнетение сердечной деятельности плода, принято решение об экстренном родоразрешении путем кесарева сечения. Обращали на себя внимание желтый цвет околоплодных вод, а также большое их количество. Родился живой позднененошенный мальчик с массой тела 1840 г, длиной тела 49 см, по APGAR оценен на 7/8 баллов. По таблицам INTERGROWTH-21st рост соответствовал 90-му перцентилю, а масса – 5-му перцентилю. Состояние ребенка после рождения тяжелое за счет множественных ВПР: атрезия пищевода с трахеопищеводным свищем (ТПС) и двенадцатиперстной кишки, врожденный порок сердца (ВПС), порок развития позвоночника. При осмотре обращал на себя внимание дополнительныйrudиментарный палец правой кисти. Состояние пациента обусловило организацию лечебно-диагностических мероприятий в условиях отделения реанимации и интенсивной терапии новорожденных (ОРИТН) перинatalного центра. Методом эхокардиографического исследования выявлены следующие пороки сердца: перимембранный дефект межжелудочковой перегородки (ДМЖП), вторичный дефект межпредсердной перегородки (ДМПП), умеренный клапанный стеноз легочной артерии, декстратпозиция аорты. В первые сутки жизни проводилось оперативное лечение: торакотомия, разобщение ТПС; лапаротомия, наложение дуодено-дуоденоанастомоза, гастростомия. В послеоперационном периоде в течение 21 дня проводились респираторная поддержка методом искусственной вентиляции легких (ИВЛ), инфузионная терапия с парентеральным питанием, антибактериальная и противогрибковая терапия. После стабилизации состояния начато постепенное введение энтерального питания смесью на основе глубокого гидролизата белка через гастростому. В возрасте 1 месяца 18 суток принято решение о переводе ребенка в отделение второго этапа выхаживания многопрофильного стационара с целью определения дальнейшей тактики ведения.

Состояние мальчика оставалось тяжелым в связи с наличием множественных ВПР. При поступлении обнаружен

участок некроза мягких тканей голени, проведено консервативное лечение с положительной динамикой. По данным нейросонографии, проведенной в возрасте 1 месяца 19 суток, отклонений не выявлено. На рентгенограмме органов грудной клетки определялась аномалия развития тела IX грудного позвонка.

Рентгеноконтрастное исследование пищевода, проведенное в отделении, подтвердило наличие атрезии пищевода. Было проведено оперативное лечение: торакоскопия, наложение эзофаго-эзофагоанастомоза в возрасте 2 месяцев жизни. В послеоперационном периоде ребенок находился на ИВЛ, переведен в ОРИТН до стабилизации состояния. В раннем послеоперационном периоде состояние оставалось тяжелым, присутствовали признаки дыхательной недостаточности, обуславливающие необходимость респираторной поддержки, и гемодинамические нарушения, требующие проведения кардиотонической поддержки. Ребенок был переведен на полное парентеральное питание. На контрольном рентгеноконтрастном исследовании через 7 суток после операции затеков контрастного вещества не выявлено, определялось контрастирование сформированного пищевода максимальной шириной до 0,8 см.

В табл. 1 представлена динамика лабораторных показателей пациента.

По результатам проведенных исследований у ребенка были выявлены: анемия, лейкопения, гипопротеинемия и гипоальбуминемия, повышение уровня трансамина и воспалительных белков.

В микробиологических посевах крови был выявлен рост *Staphylococcus epidermidis*. Результаты бактериологических исследований использовались при назначении антибактериальной терапии. При проведении полимеразной цепной реакции нуклеиновых кислот вирусов не обнаружено.

По результатам цитогенетического исследования – кариотип 46ХY.

Ребенок консультирован детским кардиологом по поводу ВПС, назначена диуретическая терапия.

Таблица 1. Лабораторные показатели пациента В. в динамике [таблица составлена авторами] / Laboratory parameters of patient V. over time [table compiled by the authors]

Клинический анализ крови									
Показатель, единицы измерения	22.06	29.06	02.07	05.07	10.07	11.07	12.07	17.07	25.07
Гемоглобин, г/л	89	82	127	95,9	90,1	84,3	113,7	115	121
Эритроциты, 10 <sup>12</sup> /л	3,17	2,95	4,16	3,38	3,21	2,89	4,01	4,14	4,15
Тромбоциты, 10 <sup>9</sup> /л	441	518	403,6	327,6	391,4	392,6	363,3	424	434
Лейкоциты 10 <sup>9</sup> /л	11,48	8,07	7,75	5,40	5,13	6,55	12,8	10,80	9,62
Биохимический анализ крови									
Показатель, единицы измерения	22.06	29.06	02.07	05.07	10.07	11.07	12.07	17.07	19.07
Общий белок, г/л	49,5	40,5		43,9		52,3		64	
Альбумин, г/л	34	29		35		39		45	
АЛТ, Ед/л	158	62		54		23		23	
АСТ, Ед/л	125	47		61		36		24	
Креатинин, мкмоль/л	27,5	25		26,3		29,6		27,1	
Билирубин общий, мкмоль/л	37,8	20,1		15,9		11,9		10,07	
Билирубин прямой, мкмоль/л	26,03	13,6		11,7		4,3		7,0	
СРБ, мг/л	6,2	1,3		41,3		5,7		0,8	
ПКТ, нг/мл	0,2	0,09		0,74		0,18		0,02	

Примечание. АЛТ – аланинаминотрансфераза; АСТ – аспартатаминотрансфераза; СРБ – С-реактивный белок; ПКТ – прокальцитонин.

Таблица 2. Лечение, проведенное пациенту В. в стационаре [таблица составлена авторами] / Treatment provided to patient V. in the hospital [table compiled by the authors]

Направление терапии	Используемые препараты/методы
Дыхательная поддержка	тИВЛ* в послеоперационном периоде 04.07-12.07
Кардиотоническая поддержка	Допамин, добутамин
Антикоагулантная терапия	Гепарин натрия
Гемостатическая терапия	Этамзилат, менадион (Викасол)
Антибактериальная, противогрибковая терапия	Цефепим/сульбактам, линезолид, метронидазол Флуконазол, микаfungin
Инфузионная терапия и парентеральное питание	Декстроза, солевые растворы, аминокислоты, жировые эмульсии, поливитамины
Аналгоседация и миорелаксация	Фентанил, диазепам, цисатракурия бецилат, тримеперидин, трамадол
Диуретическая терапия	Фуроsemid, спиронолактон
Гемотрансфузии	Эритроцитарная взвесь: 01.07, 11.07; СЗП 04.07, 10.07
Энтеральное питание	Смесь на основе глубокого гидролизата белка 22.06-04.07, 13.07-22.07 через гастростому. Лечебная смесь с повышенным калоражем с 20.07 через рот

Примечание. тИВЛ – традиционная искусственная вентиляция легких; СЗП – свежезамороженная плазма.

За время госпитализации ребенок получал лечение, представленное в табл. 2.

Длительность терапии в послеоперационном периоде в условиях ОРИТН составила 9 суток. Экстубация проведена на 8-е послеоперационные сутки, дышал самостоятельно, в кислородной поддержке не нуждался. В возрасте 2 месяцев 9 суток, на 9-е сутки после операции на пищеводе, было начато постепенное введение энтерального питания через гастростому с расширением объема. Спустя еще 7 суток завершено частичное парентеральное питание, начато введение питания через рот. В возрасте 2 месяцев 19 суток получал полный объем кормления перорально, усваивал хорошо, стабильно прибавлял в массе.

Ребенок выписан спустя 33 дня стационарного лечения в возрасте 2 месяцев 23 суток в удовлетворительном состоянии. Находился на искусственном вскармливании адаптированной смесью, весь объем питания усваивал. Масса тела при выписке – 3240 г (+606 г в стационаре), длина тела – 52 см (т. е. отмечалось отставание в физическом развитии). Нервно-психическое развитие соответствовало средним показателям по шкале Bayley-III.

В возрасте 4 месяцев ребенок был повторно госпитализирован в стационар в состоянии средней степени тяжести с жалобами на снижение аппетита и повышенное беспокойство. Масса тела при поступлении – 4770 г, длина – 59 см. Нервно-психическое развитие соответствовало возрастным нормам. При обследовании выявлен стеноз в области эзофаго-эзофагоанастомоза, проведено эндоскопическое бужирование. Мальчик находился в стационаре 10 суток, в удовлетворительном состоянии был выписан домой.

## ОБСУЖДЕНИЕ

Ассоциация VACTERL представляет собой совокупность определенных ВПР у новорожденного ребенка. Первоначально использовалась аббревиатура VATER, предложенная L. Quan и D. Smith в 1972 г. [6]. Она включала «V» – позвоночные аномалии, «A» – анальную атрезию, «T» – трахеопищеводный свищ и/или атрезию пищевода, «R» – дисплазию почек и лучевой кости [5, 6]. В течение следующих нескольких лет, основываясь на наблюдениях за пациентами, исследователи предложили расширить аббревиатуру до VACTERL, включая «C» – пороки сердца, «L» – дефекты конечностей в дополнение к аномалиям лучевой кости [5].

Помимо основных групп ВПР, у некоторых детей встречаются и дополнительные пороки, такие как единичная пупочная артерия, асимметрия лица, стеноз гортани, атрезия хоан, пороки развития легких, омфалоцеле, мальротация кишечника и другие [7].

В табл. 3 приведена сравнительная характеристика клинических особенностей исследуемого ребенка и данных литературы.

Совокупность представленных ВПР у описанного ребенка отражает течение VACTERL-ассоциации, при этом отсутствовали пороки развития почек и анальная атрезия. Помимо того, наблюдалась атрезия двенадцатиперстной кишки, которая не входит в ассоциацию VACTERL [13]. Fujishiro Emi с соавт. определили, что атрезия двенадцатиперстной кишки наблюдается в 6,3% случаев при ассоциации VACTERL [14].

Этиология и патогенез данного состояния до сих пор не изучены. В большинстве случаев заболевание выявляется спорадически [1, 9]. Однако в литературе описаны семейные случаи заболевания, что подтверждает гипотезу о наличии генетической предрасположенности [15]. На сегодняшний день идентифицировано только семь вероятных генов: *FGF8*, *FOXF1*, *HOXD13*, *LPP*, *TRAP1*, *PTEN* и *ZIC3*. Все эти потенциальные гены ассоциации VACTERL связаны с почечным фенотипом, который обнаруживается наиболее часто. Однако крупномасштабное повторное секвенирование смогло подтвердить только *TRAP1* и *ZIC3* как гены ассоциации VACTERL [2]. Хроническое воздействие факторов окружающей среды в период бластогенеза может объяснить индукцию пороков развития ассоциации VACTERL [16]. Также установлены некоторые материнские факторы риска развития ассоциации, а именно вспомогательные репродуктивные технологии, сахарный диабет, хроническое обструктивное заболевание легких, прегестационный избыточный вес, отсутствие приема фолиевой кислоты, курение. Учитывая вышеупомянутое, можно утверждать, что ассоциация VACTERL имеет мультифакториальную природу [11, 17-19].

Диагностика VACTERL базируется на упомянутых выше клинических проявлениях [11]. Большинство клиницистов и исследователей считают, что для постановки диагноза необходимы минимум три подтвержденные аномалии развития из вышеупомянутых [3]. Пренатальная диагности-

# Педиатрия

**Таблица 3. Сравнительная характеристика проявлений VACTERL-ассоциации у исследуемого ребенка и данных литературы [7-12] / Comparative characteristics of VACTERL association manifestations in the studied child and literature data [7-12]**

Характеристика	VACTERL-ассоциация, частота встречаемости	Клинический случай
Аномалии позвоночника	Отсутствие или деформация позвонков (полупозвонки, позвонки в форме бабочки, расщелины или сращения позвонков), также встречаются отсутствие или увеличение количества ребер, их сращение или расщепление (60-90%)	Порок развития IX грудного позвонка
Анальная атрезия	Отсутствие анального отверстия. Может быть установлено антенатально (55-90%)	—
Пороки сердца	Пороки сердца и магистральных сосудов: ДМЖП и ДМПП, гипоплазия левых отделов сердца, открытый аортальный проток, тетрада Фалло, транспозиция магистральных сосудов и др. (50-80%)	Перимембранный ДМЖП, вторичный ДМПП, умеренный клапанный стеноз легочной артерии, декстратпозиция аорты
Трахеопищеводный свищ	Трахеопищеводный свищ (50-85%)	Трахеопищеводный свищ
Атрезия пищевода	Атрезия пищевода (50-85%)	Атрезия пищевода
Почечные аномалии	Дисплазия, аплазия, эктопия почек, пузирно-мочеточниковый рефлюкс, гидронефроз, гипоспадия (50-70%)	—
Аномалии конечностей	Гипоплазия или аплазия лучевой кости и большого пальца, трехфаланговый большой палец, полидактилия, синдактилия, лучелоктевой синостоз, косолапость, гипоплазия большого пальца стопы и большеберцовой кости (40-50%)	Полидактилия
Поражения респираторной системы	Стеноз гортани, атрезия хоан, пороки развития легких	—
Другие поражения ЖКТ	Омфалоцеле, мальротация кишечника, атрезия двенадцатиперстной кишки	Атрезия двенадцатиперстной кишки
Черепно-лицевые аномалии	Расщелина губы и нёба, асимметрия лица, аномалии уха	—
Нервно-психическое развитие	Как правило, соответствует возрастным нормам	Соответствует возрастным нормам

ка является сложной задачей, поскольку многие ключевые особенности ассоциации нелегко обнаружить до рождения. В мировой медицинской литературе существуют данные о диагностике ассоциации VACTERL в I триместре беременности [11]. В представленном клиническом наблюдении ВПС был диагностирован на 30-й неделе гестации, другие ВПР были обнаружены только после рождения. Ассоциация VACTERL была диагностирована постнатально в связи с наличием 4 аномалий развития из 6 вышеперечисленных.

ВПР, характерные для ассоциации VACTERL, можно наблюдать и при ряде других состояний [20]. Заболевания,

с которыми стоит проводить дифференциальную диагностику, приведены в табл. 4.

У представленного ребенка ассоциация VACTERL была установлена методом исключения на основании характерных ВПР и отсутствия генетических маркеров наследственных синдромальных состояний. Ребенок В. родился маловесным, в этом сыграла немаловажную роль никотиновая интоксикация (мать курила на протяжении всей беременности).

Пороки развития, связанные с ассоциацией VACTERL, зачастую не угрожают жизни и поддаются коррекции. В целом лечение пациентов с ассоциацией VACTERL может быть раз-

**Таблица 4. Дифференциальная диагностика ассоциации VACTERL [20-26] / Differential diagnosis of VACTERL association [20-26]**

Заболевание	Общие черты с VACTERL	Отличия от VACTERL	Причина
Анемия Фанкони	Могут наблюдаться все признаки VACTERL	Гематологические аномалии, аномалии пигментации	22 гена группы комплементации FA (FANC)
Синдром Холта – Орама	Пороки развития сердца, конечностей	Заболевания проводящей системы сердца	Гетерозиготные мутации TBX5
Синдром Таунса – Брокса	Анальная атрезия, аномалии большого пальца, аномалии почек, аномалии сердца	Диспластические уши, потеря слуха	Гетерозиготные мутации SALL1
Синдром делеции 22q11.2 (синдром Ди Джорджи)	Также сообщалось о пороках сердца, почечных аномалиях и других аномалиях типа VACTERL	Гипокальциемия, аномалии нёба, трудности с обучением, иммунная дисфункция, нервно-психические нарушения, характерные черты лица	Делеция 22q11.2
Окуло-аурикуло-вертебральная дисплазия (синдром Гольденхара)	Аномалии позвоночника, сердца, конечностей, урогенитальные аномалии	Аномалии уха, гемифациальная микросомия, нейрокогнитивные нарушения, расщелины лица	Возникает спорадически, многофакторное наследование
Синдром CHARGE	Пороки развития сердца, аномалии мочеполовой системы	Колобомы, атрезия хоан, нейрокогнитивные нарушения и нарушения роста, аномалии уха, дисфункция черепных нервов, характерные черты лица	Гетерозиготные мутации CHD7

делено на два этапа. На первом этапе выполняется коррекция состояний, определяющих жизнь новорожденного. К ней относится исправление аномалий пищевода и прямой кишки, сердца, почек [27]. На втором этапе выполняется исправление аномалий, не представляющих угрозы для жизни младенца. Этими состояниями являются пороки развития позвоночника, верхних конечностей, малые аномалии развития сердца и почек [28].

Ребенку В. из клинического наблюдения было проведено оперативное лечение в первые сутки жизни: разобщение ТПС, формирование дуодено-дуоденоанастомоза, гастростомия. Впоследствии было выполнено наложение эзофаго-эзофагоанастомоза. ВПС не угрожал жизни ребенка в неонатальном периоде, оперативное лечение планируется на втором этапе лечения.

В настоящее время диагноз ассоциации VACTERL сопровождается намного лучшим прогнозом, чем в прежние годы. Тем не менее даже при оптимальных хирургических технологиях исправления «больших» аномалий развития, таких как пороки развития пищевода, ануса, сердца, пациенты могут столкнуться со значительными трудностями на протяжении всей жизни [27]. Прогноз для жизни ребенка из представленного наблюдения благоприятный, нервно-психическое развитие соответствует возрастным нормам. В будущем ребенку понадобится оперативное лечение по поводу ВПС и полидактилии.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

VACTERL-ассоциация – полиэтиологическое заболевание, обусловленное одновременным возникновением определенных множественных ВПР [11, 18]. Хотя ассоциация возникает, как правило, спорадически, описаны семейные случаи заболеваемости, ученые активно пытаются определить генетические причины ее возникновения. Установлены некоторые предрасполагающие факторы [2, 15-17]. Ввиду отсутствия достоверных диагностических тестов диагноз устанавливается на основании клинических наблюдений методом исключения синдромальных состояний, приводящих к ВПР, и требует участия большой группы специалистов [11, 20]. В настоящее время идет активный поиск генных мутаций, ответственных за развитие ассоциации. Подтверждена роль генов TRAP1 и ZIC3, мутации в которых приводят к множественным ВПР [2]. Спектр клинических проявлений имеет широкую вариабельность, поскольку любая комбинация трех признаков, составляющих VACTERL, дает право на постановку диагноза [4]. На сегодняшний день дети с ассоциацией VACTERL имеют более благоприятный прогноз, чем несколько десятков лет назад. Огромный вклад в это внесли мультидисциплинарный подход и современные оптимальные методы хирургической коррекции ВПР, входящих в данную ассоциацию [27]. **ЛВ**

## Вклад авторов:

Саркисян Е. А. – разработка концепции и дизайна статьи, окончательное одобрение варианта статьи для опубликования.

Хохлова А. П. – анализ научного материала, написание текста статьи.

Зяблова И. Ю. – анализ научного материала, написание текста статьи.

Шабельникова Е. И. – анализ научного материала, научное редактирование статьи.

Макарова Л. М. – анализ научного материала, научное редактирование статьи.

Овсянникова М. А. – анализ научного материала, научное редактирование статьи.

## Authors' contributions:

Sarkisyan E. A. – development of the concept and design of the article, final approval of the version of the article for publication.

Khokhlova A. P. – analysis of scientific material, writing the text of the article.

Zyablova I. Yu. – analysis of scientific material, writing the text of the article.

Shabelnikova E. I. – analysis of scientific material, scientific editing of the article.

Makarova L. M. – analysis of scientific material, scientific editing of the article.

Ovsiannikova M. A. – analysis of scientific material, scientific editing of the article.

**Финансирование:** финансирование данной работы не проводилось.

**Financing:** financing of this work was not carried out.

## Информированное согласие

Авторы получили информированные согласия законных представителей пациента на опубликование информации о нем в медицинском издании, копии которых находятся в редакции.

## Informed consent

The authors have received informed consent from the legal representatives of patients to publish information about them in a medical publication, copies of which are in the editorial office.

## Литература/References

1. Solomon, Benjamin D. The etiology of VACTERL association: Current knowledge and hypotheses. American journal of medical genetics. Part C, Seminars in medical genetics. 2018; 178 (4): 440-446. DOI: 10.1002/ajmg.c.31664.
2. Kolenbach C. M., van der Ven A. T., Kause F., Shril S., Scala M., Connaughton D. M., et al. Exome survey of individuals affected by VATER/VACTERL with renal phenotypes identifies phenocopies and novel candidate genes. Am J Med Genet A. 2021; 185 (12): 3784-3792. DOI: 10.1002/ajmg.a.62447.
3. Tonni G., Koçak Ç., Grisolia G., Rizzo G., Araujo Júnior E., Werner H., et al. International Perinatology Research Group (IPRG). Clinical Presentations and Diagnostic Imaging of VACTERL Association. Fetal Pediatr Pathol. 2023; 42 (4): 651-674. DOI: 10.1080/15513815.2023.2206905.
4. Van de Putte R., van Rooij I. A. L. M., Marcelis C. L. M., Guo M., Brunner H. G., Addor M. C., Cavero-Carbonell C., et al. Spectrum of congenital anomalies among VACTERL cases: a EUROCAT population-based study. Pediatr Res. 2020; 87 (3): 541-549. DOI: 10.1038/s41390-019-0561-y.
5. Reutter H., Hilger A. C., Hildebrandt F., Ludwig M. Underlying genetic factors of the VATER/VACTERL association with special emphasis on the "Renal" phenotype. Pediatr Nephrol. 2016; 31 (11): 2025-33. DOI: 10.1007/s00467-016-3335-3.
6. Quan L., Smith D. W. The VATER association. Vertebral defects, Anal atresia, T-E fistula with esophageal atresia, Radial and Renal dysplasia: a spectrum of associated defects. The Journal of pediatrics. 1973; (82): 104-107. DOI: 10.1016/s0022-3476(73)80024-1.
7. Практическая ультразвуковая диагностика: Рук-во для врачей: в 5 т. Т. 4. Ультразвуковая диагностика в акушерстве / Под ред. Г. Е. Труфанова, Д. О. Иванова, В. В. Рязанова. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2017. 184 с.: ил. ISBN 978-5-9704-4123-7. [Practical ultra-sound diagnostics: management: in 5 t. T. 4. Ultrasound diagnostics in obstetrics / Under order. G. Well. Trufanova, D. Oh. Ivanova, V. V. Ryazanova. M.: G ASBOTAR-Media, 2017. 184 p. II. ISBN 978-5-9704-4123-7. (in Russ.)]
8. Solomon B. D., Pineda-Alvarez D. E., Raam M. S., Bous S. M., Keaton A. A., Vélez J. I., Cummings D. A. T. Analysis of component findings in 79 patients

# Педиатрия

- diagnosed with VACTERL association. American Journal of Medical Genetics Part A. 2010; 152A (9): 2236-2244. DOI: 10.1002/ajmg.a.33572.
9. Chen Y., Liu Z., Chen J., Zuo Y., Liu S., Chen W., et al. The genetic landscape and clinical implications of vertebral anomalies in VACTERL association. J Med Genet. 2016; 53 (7): 431-7. DOI: 10.1136/jmedgenet-2015-103554.
10. Cunningham B. K., Hadley D. W., Hannoush H., Meltzer A. C., Niforatos N., Pineda-Alvarez D., et al. Analysis of cardiac anomalies in VACTERL association. Birth Defects Res A Clin Mol Teratol. 2013; 97 (12): 792-797. DOI: 10.1002/bdra.23211.
11. Santos J., Nogueira R., Pinto R., Cerveira I., Pereira S. First Trimester Diagnosis of VACTERL Association. Clin Pract. 2013; 3 (1): e5. DOI: 10.4081/cp.2013.e5. Published 2013 Feb.
12. Wang Y., Dai X., Liu H., Li Y., Li L., Chen J. Anal atresia as the diagnostic clue in VACTERL association: A first-trimester case report. J Obstet Gynaecol Res. 2021; 47 (10): 3702-3706. DOI: 10.1111/jog.14974.
13. Pariza P. C., Stavarache I., Dumitru V. A., Munteanu O., Georgescu T. A., Varlas V., et al. VACTERL association in a fetus with multiple congenital malformations – Case report. J Med Life. 2021; 14 (6): 862-867. DOI: 10.25122/jml-2021-0346.
14. Fujishiro E., Suzuki Y., Sato T., Kondo S., Miyachi M., Suzumori K. Characteristic findings for diagnosis of baby complicated with both the VACTERL association and duodenal atresia. Fetal Diagn Ther. 2004; 19 (2): 134-137. DOI: 10.1159/000075137.
15. Hilger A., Schramm C., Draaken M., Mughal S. S., Dworschak G., Bartels E., Hoffmann P., Nöthen M. M., Reutter H., Ludwig M. Familial occurrence of the VATER/VACTERL association. Pediatr Surg Int. 2012; 28 (7): 725-729. DOI: 10.1007/s00383-012-3073-y.
16. Stevenson R. E., Hunter A. G. W. Considering the Embryopathogenesis of VACTERL Association. Molecular syndromology. 2013; 4 (1-2): 7-15. DOI: 10.1159/000346192.
17. Van de Putte R., de Walle H. E. K., van Hooijdonk K. J. M., de Blaauw I., Marcelis C. L. M., van Heijst A., et al. Maternal risk associated with the VACTERL association: A case-control study. Birth Defects Res. 2020; 112 (18): 1495-1504. DOI: 10.1002/bdr2.1773.
18. Ярошенко С. Я., Кривущев Б. И., Висягин В. Б., Вакуленко С. И., Ольховик И. А., Вакуленко М. В. и др. Ассоциация VACTERL (обзор литературы и клинический случай). Университетская клиника, [S.l.]. 2019; 4 (33): 108-113. DOI: 10.26435/UC.V014(33).408. [Yaroshenko S. Ya., Krivushchev B. I., Visyagin V. B., Vakulenko S. I., Olkhovik I. A., Vakulenko M. V., et al. VACTERL Association (Literature Review and Clinical Case), Universitetskaya klinika, [S.L.]. 2019; 4 (33): 108-113. DOI: 10.26435/UC.V014(33).408 (in Russ.)]
19. Van de Putte R., Dworschak G. C., Brosens E., Reutter H. M., Marcelis C. L. M., Acuna-Hidalgo R., et al. A Genetics-First Approach Revealed Monogenic Disorders in Patients With ARM and VACTERL Anomalies. Front Pediatr. 2020; 8: 310. DOI: 10.3389/fped.2020.00310. PMID: 32656166.
20. Solomon B. D. VACTERL/VATER Association. Orphanet J Rare Dis. 2011; 6: 6. DOI: 10.1186/1750-1172-6-56.
21. Антонян В. В., Шакирова А. А., Вяльых А. А., Шумилов П. В., Саркисян Е. А., Морено И. Г. и др. Особенности проявления синдрома делеции 22Q11.2 хромосомы в раннем возрасте. Вопросы детской диетологии. 2023; 21 (2): 77-89. DOI: 10.20953/1727-5784-2023-2-77-89. [Antonyan V. V., Shakirova A. A., Vyalykh A. A., Shumilov P. V., Sarkisyan H. A., Moreno I. G., et al. Clinical features of 22q11.2 deletion syndrome in early childhood. Vopr. det. dietol. 2023; 21 (2): 77-89. DOI: 10.20953/1727-5784-2023-2-77-89. (In Russ.)]
22. Peake J. D., Noguchi E. Fanconi anemia: current insights regarding epidemiology, cancer, and DNA repair. Hum Genet. 2022; 141 (12): 1811-1836. DOI: 10.1007/s00439-022-02462-9.
23. Krauser A. F., Ponnarasu S., Schury M. P. Holt-Oram Syndrome. 2023 Aug 14. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2023 Jan. PMID: 30020711.
24. Wang Z., Sun Z., Diao Y., Wang Z., Yang X., Jiang B., et al. Identification of two novel SALL1 mutations in chinese families with townes-brocks syndrome and literature review. Orphanet J Rare Dis. 2023; 18 (1): 250. DOI: 10.1186/s13023-023-02874-4.
25. Внукова Е. В., Саватеева О. И., Васильев И. С., Шумилов П. В., Саркисян Е. А., Ворона Л. Д. и др. Вариабельность клинических проявлений при окуло-аурикуло-вертебральном спектре (синдром Гольденхара). Вопросы детской диетологии. 2023; 21 (2): 53-62. DOI: 10.20953/1727-5784-2023-2-53-62. [Vnukova E. V., Savateeva O. I., Vasilev I. S., Shumilov P. V., Sarkisyan H. A., Vorona L. D., et al. Variability of clinical manifestations of oculo-auriculo-vertebral spectrum (Goldenhar syndrome). Vopr. det. dietol. 2023; 21 (2): 53-62. DOI: 10.20953/1727-5784-2023-2-53-62. (In Russ.)]
26. Usman N., Sur M. CHARGE Syndrome. 2023 Mar 6. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2023 Jan. PMID: 32644625.
27. Козлов Ю. А., Ковальков К. А., Чубко Д. М., Барадиева П. Ж., Тимофеев А. Д., Звонков Д. А. и др. Научный обзор. VACTERL-ассоциация врожденных пороков развития – взгляд хирурга. Российский вестник детской хирургии, анестезиологии и реаниматологии. 2016; 3 (6): 95-101. [Kozlov Yu. A., Koval'kov K. A., Chubko D. M., Baradieva P. Zh., Timofeev A. D., Zvonov D. A., et al. Scientific review. VACTERL-Association of Congenital Malformations – surgeon's view. Rossiiskii vestnik detskoi khirurgii, anesteziologii i reanimatologii. 2016; 3 (6): 95-101. (In Russ.)]
28. Furniss D., Kan S. H., Taylor I. B., Johnson D., Critchley P. S., Giele H. P., et al. Genetic screening of 202 individuals with congenital limb malformations and requiring reconstructive surgery. J Med Genet. 2009; 46 (11): 730-735. DOI: 10.1136/jmg.2009.066027.

## Сведения об авторах:

**Саркисян Егине Альбертовна**, к.м.н., доцент кафедры госпитальной педиатрии имени академика В. А. Таболина Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования Российской национальный исследовательский медицинский университет имени Н. И. Пирогова Министерства здравоохранения Российской Федерации; 117997, Россия, Москва, ул. Островитянова, 1; неонатолог Государственного бюджетного учреждения здравоохранения города Москвы Детская городская клиническая больница № 9 имени Г. Н. Сперанского Департамента здравоохранения города Москвы; 123317, Россия, Москва, Шмитовский проезд, 29; heghinesarg@gmail.com

**Хохлова Анастасия Павловна**, студентка 6-го курса педиатрического факультета Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования Российской национальный исследовательский медицинский университет имени Н. И. Пирогова Министерства

здравоохранения Российской Федерации; 117997, Россия, Москва, ул. Островитянова, 1; nas.hohlova@yandex.ru  
**Зяброва Ирина Юрьевна**, студентка 6-го курса педиатрического факультета Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования Российской национальный исследовательский медицинский университет имени Н. И. Пирогова Министерства здравоохранения Российской Федерации; 117997, Россия, Москва, ул. Островитянова, 1; zyablovaaa@gmail.com

**Шабельникова Екатерина Игоревна**, к.м.н., ассистент кафедры госпитальной педиатрии имени академика В. А. Таболина Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования Российской национальный исследовательский медицинский университет имени Н. И. Пирогова Министерства здравоохранения Российской Федерации; 117997, Россия, Москва, ул. Островитянова, 1; eishabelnikova@rambler.ru

**Ворона Любовь Дмитриевна**, к.м.н., неонатолог, педиатр, доцент кафедры госпитальной педиатрии имени академика В. А. Таболина Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования Российской национальный исследовательский медицинский университет имени Н. И. Пирогова Министерства здравоохранения Российской Федерации; 117997, Россия, Москва, ул. Островитянова, 1; ведущий научный сотрудник научного отдела Государственного бюджетного учреждения здравоохранения города Москвы Научно-практический центр специализированной медицинской помощи детям имени В. Ф. Войно-Ясенецкого Департамента здравоохранения города Москвы; 119620, Россия, Москва, ул. Авиаторов, 38; ldvorona@mail.ru

**Смольянникова Анастасия Борисовна**, ординатор 1-го года обучения по функциональной диагностике кафедры пропедевтики внутренних болезней лечебного факультета Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования Российской национальный исследовательский медицинский университет имени Н. И. Пирогова Министерства здравоохранения Российской Федерации; 117997, Россия, Москва, ул. Островитянова, 1; anas24smol@mail.ru

**Макарова Людмила Михайловна**, заведующая 8-м инфекционным отделением (для новорожденных) Государственного бюджетного учреждения здравоохранения города Москвы Детская городская клиническая больница № 9 имени Г. Н. Сперанского Департамента здравоохранения города Москвы; 123317, Россия, Москва, Шмитовский проезд, 29; makarova.inf8@yandex.ru

**Овсянникова Марина Анатольевна**, неонатолог 8-го инфекционного отделения (для новорожденных) Государственного бюджетного учреждения здравоохранения города Москвы Детская городская клиническая больница № 9 имени Г. Н. Сперанского Департамента здравоохранения города Москвы; 123317, Россия, Москва, Шмитовский проезд, 29; marinaovs81@mail.ru

#### **Information about the authors:**

**Heghine A. Sarkisyan**, Cand. Of Sci. (Med.), Associate professor of Academician V. A. Tabolin Department of Hospital Paediatrics at the Federal State Autonomous Educational Institution of Higher Education N. I. Pirogov Russian National Research Medical University of the

Ministry of Health of the Russian Federation; 1 Ostrovityanova str., Moscow, 117997, Russia; neonatologist of the State Budgetary Healthcare Institution of the City of Moscow Children's City Clinical Hospital No. 9 named after G. N. Speransky of the Department of Health of the City of Moscow; 29 Shmitovsky Proezd, Moscow, 123317, Russia; heghinesarg@gmail.com

**Anastasia P. Khokhlova**, 6th-year student of Paediatric faculty of the Federal State Autonomous Educational Institution of Higher Education N. I. Pirogov Russian National Research Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation; 1 Ostrovityanova str., Moscow, 117997, Russia; nas.hohlova@yandex.ru

**Irina Yu. Zyablova**, 6th-year student of Paediatric faculty of the Federal State Autonomous Educational Institution of Higher Education N. I. Pirogov Russian National Research Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation; 1 Ostrovityanova str., Moscow, 117997, Russia; zyablovaaa@gmail.com

**Ekaterina I. Shabelnikova**, Cand. Of Sci. (Med.), assistant of Academician V. A. Tabolin Department of Hospital Paediatrics at the Federal State Autonomous Educational Institution of Higher Education N. I. Pirogov Russian National Research Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation; 1 Ostrovityanova str., Moscow, 117997, Russia; eishabelnikova@rambler.ru

**Luybov D. Vorona**, Cand. Of Sci. (Med.), neonatologist, pediatrician, Associate professor of Academician V. A. Tabolin Department of Hospital Paediatrics at the Federal State Autonomous Educational Institution of Higher Education N. I. Pirogov Russian National Research Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation; 1 Ostrovityanova str., Moscow, 117997, Russia; leading researcher of the scientific department of the State Budgetary Healthcare Institution of the City of Moscow Scientific and Practical Center for Specialized Medical Care for Children named after V. F. Voino-Yasenetsky of the Department of Health of the City of Moscow; 38 Aviatorov str., 119620, Moscow, Russia; ldvorona@mail.ru

**Anastasia B. Smolyannikova**, Resident of Functional Diagnostics of the Department of Propaedeutics of internal Diseases of the Medical Faculty at the Federal State Autonomous Educational Institution of Higher Education N. I. Pirogov Russian National Research Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation; 1 Ostrovityanova str., Moscow, 117997, Russia; anas24smol@mail.ru

**Lyudmila M. Makarova**, Head of the Infectious Diseases Department for Newborns № 8 at the State Budgetary Healthcare Institution of the City of Moscow Children's City Clinical Hospital No. 9 named after G. N. Speransky of the Department of Health of the City of Moscow; 29 Shmitovsky Proezd, Moscow, 123317, Russia; makarova.inf8@yandex.ru

**Marina A. Ovsyannikova**, Neonatologist of the Infectious Diseases Department for Newborns № 8 at the State Budgetary Healthcare Institution of the City of Moscow Children's City Clinical Hospital No. 9 named after G. N. Speransky of the Department of Health of the City of Moscow; 29 Shmitovsky Proezd, Moscow, 123317, Russia; marinaovs81@mail.ru

**Поступила/Received** 08.11.2023

**Поступила после рецензирования/Revised** 05.12.2023

**Принята в печать/Accepted** 12.12.2023