

Сложный диагностический поиск. VACTERL-ассоциация у новорожденного ребенка

С.В.Черкасова, Ю.Г.Мухина, М.Г.Ипатова,
Ю.О.Камаев, Н.Т.Булгакова
Российский национальный
исследовательский медицинский
университет им. Н.И.Пирогова, Москва

Цель исследования – изучение особенностей течения VACTERL ассоциации у новорожденного ребенка, сложности дифференциального диагноза при присоединении бактериальных осложнений у ребенка в послеоперационном периоде. Материал и метод. Описан клинический случай течения VACTERL ассоциации у новорожденной девочки с множественными врожденными пороками развития. Результаты и их обсуждение. После рождения ребенка была заподозрена атрезия пищевода, по этому поводу ребенок был прооперирован, в послеоперационном периоде состояние новорожденной осложнилось развитием острой почечной недостаточности, выраженными нарушениями гемодинамики, неврологической симптоматикой, проводился дифференциальный диагноз с лейцинозом.

Ключевые слова: новорожденный, VACTERL ассоциация, болезнь кленового сиропа.

Complicated Diagnostic Process. VACTERL-Association in Newborn

S.V.Cherkasova, Yu.G.Mukhina, M.G.Ipatova,
Yu.O.Kamaev, N.T.Bulgakova
N.I.Pirogov Russian National Research
Medicine University, Moscow

The aim of the presented issue was to study features of VACTERL association in newborn, to show all the difficulties during differential diagnostics in case of concomitant bacterial complications after surgery. Material and method. After the birth of a child was suspected with esophageal atresia, on this occasion the surgery was provided, but the postoperative period was complicated by acute renal failure, severe impairment in hemodynamics, pathoneurologic symptoms; differential diagnosis with Maple syrup urine disease was conducted.

Сведения об авторах:

Мухина Юлия Григорьевна – д.м.н., профессор кафедры госпитальной педиатрии №1 РНИМУ им. Н.И.Пирогова

Черкасова Светлана Вячеславна – доцент кафедры госпитальной педиатрии №1 РНИМУ им. Н.И.Пирогова

Ипатова Мария Георгиевна – доцент кафедры госпитальной педиатрии №1 РНИМУ им. Н.И. Пирогова

Булгакова Наталия Тимофеевна – врач ГДКБ №13 им. Н.Ф.Филатова

Камаев Юрий Олегович – клинический ординатор РНИМУ им. Н.И.Пирогова

Keywords: newborn, VACTERL association, Maple syrup urine disease.

Начальные буквы названия неслучайного сочетания мальформаций, представленных аномалиями позвонков (vertebral), атрезией ануса (anal), пороками сердца (cardiac), трахеопищеводным свищом (tracheoesophageal) или атрезией пищевода (esophageal), аномалиями развития почек и мочевыводящих путей (renal), а также дефектами конечностей (limb) создают аббревиатуру VACTERL. Три из перечисленных аномалий должны обязательно присутствовать для установления диагноза данного синдрома.

Синонимами являются названия – секвенция VATER, ассоциация VATER и синдром VACTERL. Ассоциация VACTERL в большинстве случаев формируется спорадически, но отмечена ее высокая частота среди детей от матерей, страдающих сахарным диабетом. Риск рождения в последующих родах ребенка с синдромом VACTERL варьирует от 1 до 50%.

Генетические мутации данного синдрома неизвестны. Секвенция VATER возникает в результате дефекта развития мезенхимы неизвестной этиологии.

Диагностика ассоциации VATER базируется, в основном, на комбинации клинических проявлений. Заболевание может быть заподозрено при наличии многоводия в сочетании с уменьшением размеров или отсутствием возможности визуализировать желудок плода (при трахеопищеводном свище), примерно у половины пациентов с трахеопищеводными свищами имеются другие проявления ассоциации VACTERL. При данном синдроме возможно обнаружение полупозвонка или сколиоза, аномалий конечностей (особенно нарушений развития лучевой кости, косорукости, редукционных форм дефектов и полидактилии), а также пороков сердца и почек. При ультразвуковом исследовании может быть установлено превышение количества ребер (13 или 14 пар в грудном отделе и 6 или 7 – в поясничном) особенно при использовании трехмерной реконструкции изображения. Эхографическая диагностика ассоциации VACTERL возможна, начиная с первой половины второго триместра беременности, но только в том случае, если у плода имеется тяжелая форма заболевания. Сочетание трахеопищеводного свища с аномалиями развития позвонков, особенно пояснично-крестцового отдела, почек, сердца и дефекты лучевой кости являются классическими проявлениями ассоциации VACTERL. Однако хорошо известно, что у некоторых пораженных плодов проявляются не все типичные признаки.

При ассоциации VACTERL формируются множественные поражения и в связи с этим такие хромосомные нарушения, как трисомии 18 и 13, должны быть исключены путем кариотипирования. Необходимо рассматривать возможность заболеваний, которые характеризуются аномалиями позвонков, почек или лучевой кости, такие как синдром тромбоцитопении – аплазии лучевой кости, анемия Фанкони (Fanconi), синдромы Роберта (Roberts), Холта-Орама (Holt-Oram), Нарепа (Nager), синдром

Микроаномалии развития



каудальной регрессии, ассоциация MURCS, синдром эктродактилии-эктодермальной дисплазии. Сочетанные аномалии многочисленны, наиболее часто заболевание сочетается с гидроцефалией. Прогноз в целом неблагоприятный, но зависит от особенностей имеющегося сочетания аномалий, а также от тяжести митохондриальных нарушений.

Трудности диагностики и адекватной терапии демонстрирует следующее *клиническое наблюдение*.

Анамнез: девочка К. от матери 30 лет, от второй беременности (1-я в 2012 г. неразвивающаяся на сроке 7 нед), осложненной токсикозом, угрозой прерывания в 1 триместре, ОРЗ на сроке 12 нед, с 36-й недели отмечалось выраженное многоводие.

Роды 1-е срочные, путем кесарева сечения в 38 нед гестации на фоне преждевременного излития околоплодных вод, многоводия. Масса при рождении 3000 г, длина тела 53 см, окружность головы 34 см, окружность груди 33 см, оценка по шкале Апгар составила 7/8 баллов. Состояние при рождении средней тяжести за счет дыхательной недостаточности и умеренно выраженных симптомов со стороны нервной системы в виде синдрома возбуждения. Обращали на себя внимание микроаномалии развития, такие как «шлем воина», близкорасположенные глазные щели, плоский затылок, короткая шея, недоразвитие нижней челюсти (см. рисунок).

В первые минуты после рождения был заподозрен врожденный порок развития в виде атрезии пищевода, трахеопищеводного свища, и на вторые сутки жизни ребенку была проведена торакоскопическая перевязка трахеопищеводного свища, выполнена пластика пищевода.

Проведенные дополнительно ультразвуковое исследование почек и ЭХО-кардиограмма выявили L-образную почку справа и дефект межжелудочковой перегородки (ДМЖП). Совокупность пороков развития позволили выставить клинический диагноз: множественные врожденные пороки развития. VACTERL-ассоциация (атрезия пищевода, дистальный трахеопищеводный свищ, ВПС (ДМЖП), L-образная почка справа).

Ранний послеоперационный период протекал без осложнений, на 5-е сутки ребенок экстубирован, однако на 6-е сутки жизни у ребенка отмечалось повышение температуры тела до субфебрильных цифр, нарастание признаков инфекционного токсикоза, дыхательной недостаточности. Клинические проявления сопровождались нарастанием лейкоцитоза, повышением прокальцитонина и С-реактивного белка. Несмотря на проводимые лечебные мероприятия, коррекцию антибактериальной терапии состояние ребенка прогрессивно ухудшалось. На 8-е сутки жизни возникли клонические судороги, коррекция которых потребовала введения диазепам, мидазолама, тиопентала натрия, планового назначения вальпроовой кислоты и перевода на искусственную вентиляцию легких. Попытки снижения доз

Дифференциальная диагностика между VACTERL-ассоциацией и лейцинозом		
Показатели	VACTERL-ассоциация	Лейциноз
Сроки гестации	Часто недоношенный	Доношенный
Пороки развития	+	-
Клиника инфекционного процесса	-	+
Угнетение ЦНС	-	+
Гипогликемия	-	+
Кетоацидоз	-	+
Моча с запахом кленового сиропа	-	+
Повышение лейцина, изолейцина и валина на ТМС	-	+
Лечебное питание смесями MSUD Максимум, MSUD Максамейд	-	+
Эффект от приема левокарнитина	+	+/-

противосудорожных препаратов приводили к возобновлению судорог.

Проведенная компьютерная томография головного мозга выявила умеренную симметричную вентрикулодилатацию, расширение подболобочечных пространств, гипоксически-ишемические изменения головного мозга. Заподозрен порок развития левой лобной доли.

Несмотря на комплексную терапию, состояние ребенка ухудшалось за счет угнетения всех видов церебральной активности, нарастания метаболического ацидоза, повышения уровня лактата. На 13-е сутки жизни у ребенка была диагностирована кома.

Учитывая сходную клиническую картину острого инфекционного процесса при VACTERL-ассоциации с наследственными заболеваниями белкового обмена, ребенку был взят анализ крови для проведения тандемной масс-спектрометрии (ТМС), и отменено энтеральное питание.

В течение трех последующих суток состояние ребенка осложнилось развитием острой почечной недостаточности (олиго-анурическая стадия) и выраженными нарушениями гемодинамики. Ухудшение состояния было обусловлено течением септического процесса, тяжесть которого в свою очередь ассоциировалась с возможной митохондриальной патологией, встречающейся при VATER – ассоциации. На фоне проведения непрерывной заместительной почечной терапии (гемодиализ – 4 сеанса в течение 4 сут) и кардиотонической поддержки отмечалась положительная динамика: диурез восстановился, девочка стала активнее, появилась реакция на осмотр ребенка в виде открытия глаз. Со стороны нервной системы обращали на себя внимание двигательные паттерны – дрожательные движения конечностей с тоническим напряжением рук, а также повышенные рефлексы и двухсторонний клонус стоп. По заключению невролога у ребенка нельзя исключить сочетание токсико-метаболическое и ишемическое поражение ЦНС; состояние после отека головного мозга, синдром мышечной гипотонии, судорожный синдром.

При исследовании ТМС крови выявлено повышение концентрации лейцина, изолейцина, пролина, валина, фенилаланина, свободного карнитина, а также тотальное повышение ацилкарнитинов. По результатам полученного обследования и клинических проявлений у ребенка было заподозрено обменное заболевание – лейциноз. Возникла необходимость проведения дифференциальной диагностики между болезнью кленового сиропа и VATER – ассоциации (см. таблицу).

Болезнь кленового сиропа или лейциноз – наследственное заболевание из группы органических ацидемий, обусловленное дефицитом дегидрогеназы

кетокислот с разветвленной цепью и нарушением метаболизма аминокислот лейцина, изолейцина, валина. Тип наследования аутосомно-рецессивный. Частота среди новорожденных 1:180 000.

Патогенез заболевания связан с нарушением обмена и накоплением разветвленноцепочечных аминокислот, накоплением в биологических жидкостях их дериватов 2-кетоиокапроновой, 2-кето-3-метилвалериановой, 2-кетоиокавалериановой кислот. Основной нейротоксический эффект обусловлен высоким уровнем лейцина и его метаболитов. Большую роль в патогенезе играет кетоацидоз, гипонатриемия, развитие отека и атрофия ткани мозга, вторичная гипераммониемия, недостаточность глюконеогенеза и гипогликемия, а также дисфункция митохондриальной дыхательной цепи и окислительного фосфорилирования. Наиболее частая клинико-генетическая форма болезни кленового сиропа классическая или неонатальная. Первые симптомы появляются рано, на 1-й неделе жизни ребенка, остро ухудшается общее состояние ребенка, отмечаются генерализованные судороги, возбуждение со стороны нервной системы сменяется угнетением, сомноленцией и комой. Методом tandemной масс-спектрометрии в плазме крови выявляют повышение концентрации лейцина, изолейцина и валина. Подтверждающие тесты включают количественное определение аминокислот и/или определение органических кислот мочи. Стратегия лечения больных заключается в снижении образования токсичных метаболитов, предупреждении развития кетоацидоза путем ограничения поступления лейцина, изолейцина и валина.

Обсуждался вопрос о назначении ребенку специализированных молочных смесей, рекомендованных для детей с лейцинозом, но состояние ребенка посте-

пенно улучшалось, явления дыхательной недостаточности, инфекционного токсикоза и судорог купировались, в связи с чем было возобновлено энтеральное кормление глубоким гидролизатом сывороточного белка без каких-либо побочных эффектов.

Учитывая повышение концентрации лейцина, изолейцина, валина, при исследовании ТМС крови выявлено повышение пролина, фенилаланина, свободного карнитина, ацилкарнитиннов, а также отрицательный анализ на определение органических кислот мочи, которые позволили усомниться в правильности постановки диагноза лейциноза. Возможно, на результат анализа ТМС повлияли некорректные сроки исследования, проведенного сразу после переливания свежзамороженной плазмы и аминокислот.

Повторное исследование ТМС крови не выявило какой-либо патологии в белковом обмене (аминоацидопатии). Девочка была выписана из стационара в стабильном состоянии с диагнозом: Множественные врожденные пороки развития. VACTERL-ассоциация (атрезия пищевода, дистальный трахеопищеводный свищ, ВПС (ДМЖП), L-образная почка справа). Судорожный синдром в анамнезе. Сочетанное токсико-метаболическое и ишемическое поражение ЦНС, состояние после отека головного мозга. Синдром мышечной дистонии. Состояние после торакоскопической перевязки ТПС, наложения эзофаго-эзофагоанастомоза. Кариотип 46 ху – нормальный, женский.

Диагностика ассоциация VATER базируется, в основном, на комбинации клинических проявлений. Данное клиническое наблюдение демонстрирует редкий случай заболевания, а также необходимость соблюдения условий взятия крови для исследования методом tandemной масс-спектрометрии для получения объективного результата.



РАСПМ
представляет:

Всероссийская конференция

10 апреля 2015 года
МИА «РОССИЯ СЕГОДНЯ»

**Актуальные вопросы современной перинатологии:
ОСОБЕННОСТИ ПАРЕНТЕРАЛЬНОГО И ЭНТЕРАЛЬНОГО
ПИТАНИЯ ДЕТЕЙ РАННЕГО ВОЗРАСТА**



Вскармливание грудным молоком

д.м.н.
И.А. БЕЛЯЕВА

Программирование питанием

профессор
А.И. ЧУБАРОВА

Клинические аспекты
пищевой аллергии у детей
профессор, заслуженный врач РФ
И.Н. ЗАХАРОВА

Особенности организации питания
недоношенных детей

к.м.н.
О.Л. КСЕНФОНТОВА

Парентеральное питание

к.м.н.
М.Е. ПРУТКИН

Организация грудного
вскармливания в стационаре

профессор
И.Г. СОЛДАТОВА