

**ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ ОБРАЗОВАТЕЛЬНОЕ
УЧРЕЖДЕНИЕ ВЫСШЕГО ПРОФЕССИОНАЛЬНОГО ОБРАЗОВАНИЯ
«РОССИЙСКАЯ МЕДИЦИНСКАЯ АКАДЕМИЯ НЕПРЕРЫВНОГО
ПОСЛЕДИПЛОМНОГО ОБРАЗОВАНИЯ»
МИНИСТЕРСТВА ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ**

На правах рукописи

Рычкова Виктория Эдуардовна

УЛЬТРАЗВУКОВАЯ ДИАГНОСТИКА СИНДРОМА АЛАЖИЛЛЯ

14.01.13 – Лучевая диагностика, лучевая терапия

**Диссертация на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук**

**Научный руководитель:
доктор медицинских наук, профессор
Пыков Михаил Иванович**

**Научный консультант:
доктор медицинских наук, профессор
Дегтярева Анна Владимировна**

Москва – 2018

ОГЛАВЛЕНИЕ

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ	3
ВВЕДЕНИЕ	5
ГЛАВА 1. СОВРЕМЕННЫЕ ПРЕДСТАВЛЕНИЯ И АСПЕКТЫ ДИАГНОСТИКИ СИНДРОМА АЛАЖИЛЛЯ (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ).....	12
1.1. Общая характеристика синдрома Алажилля	12
1.2. Дифференциальная диагностика.....	21
1.3. Диагностические возможности при синдроме Алажилля	22
1.4. Эластография печени у детей раннего возраста.....	25
ГЛАВА 2. КЛИНИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА БОЛЬНЫХ, ОБЪЕМ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ	33
2.1. Общая клиническая характеристика обследованных детей и выполненных исследований.....	33
2.1.1. Комплексное ультразвуковое исследование органов гепатобилиарной системы и селезенки	37
2.1.2. Ультразвуковое исследование почек	38
2.1.3. Эхокардиография.....	39
2.1.4. Эластография печени	39
2.2. Статистическая обработка данных	41
ГЛАВА 3. УЛЬТРАЗВУКОВЫЕ ПРИЗНАКИ ИЗМЕНЕНИЙ ОРГАНОВ ГЕПАТОБИЛИАРНОЙ СИСТЕМЫ, СЕЛЕЗЕНКИ И ПОЧЕК У ПАЦИЕНТОВ С СИНДРОМОМ АЛАЖИЛЛЯ В СРАВНЕНИИ С БИЛИАРНОЙ АТРЕЗИЕЙ (РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ)	42
3.1. Сравнительная ультразвуковая характеристика органов гепатобилиарной системы и селезенки у пациентов с синдромом Алажилля и билиарной атрезией.....	42
3.2. Ультразвуковые признаки изменений почек у пациентов с синдромом Алажилля	54
3.3. Связь ультразвуковых признаков изменений почек и сывороточного уровня холестерина и триглицеридов у пациентов с синдромом Алажилля	63
3.4. Ультразвуковые признаки изменений сердечно-сосудистой системы у пациентов с синдромом Алажилля.....	67
3.5. Результаты эластографии печени.....	68
3.6. Клинические случаи	74
ГЛАВА 4. ОБСУЖДЕНИЕ ПОЛУЧЕННЫХ РЕЗУЛЬТАТОВ.....	83
ЗАКЛЮЧЕНИЕ.....	92
ВЫВОДЫ	100
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ	102
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ.....	103

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

АЛТ	– аланин-аминотрансфераза
АСТ	– аспартат-аминотрансфераза
анти-НСV	– антитела к антигенам вируса гепатита С
БА	– билиарная атрезия
В-ЛПД	– бета-липопротеиды
ВИЧ	– вирус иммунодефицита человека
ВВ	– воротная вена
ГГТ	– гамма-глутаминтрансфераза
Дефицит а-1-АТ	– дефицит альфа-1-антитрипсина
ДГКБ	– детская городская клиническая больница
ДМЖП	– дефект межжелудочковой перегородки
ДМПП	– дефект межпредсердной перегородки
ИР	– индекс резистентности артериального кровотока
КМД	– кортико-медуллярная дифференцировка
ЛА	– легочная артерия
ЛДГ	– лактатдегидрогеназа
МСКТ	– мультиспиральная компьютерная томография
МРТ	– магнитно-резонансная томография
ОАП	– открытый артериальный проток
ПТИ	– протромбиновый индекс
ПЭПП	– повышение эхогенности почечной паренхимы
СА	– синдром Алажилля
СВ	– селезеночная вена
ТГ	– триглицериды
ЩФ	– щелочная фосфатаза
ХС	– холестерин
УЗИ	– ультразвуковое исследование
ЭХОКГ	– эхокардиография

Hbs-Ag	– белковые антигены вируса-возбудителя гепатита В
ARFI	– acoustic radiation force impulse
JAG1	– мутация гена JAGGED1
METAVIR	– специальная шкала, определяющая степень фиброза печени
NOTCH 2	– Notch signaling pathway (NSP), сохраняющийся межклеточный сигнальный механизм, где JAG1 служит в качестве лиганда для рецепторов Notch
RW	– реакция Вассермана
SWE	– эластография сдвиговой волной (shear wave elastography)
TORCH	– комплекс инфекций: Т - токсоплазма (<i>Toxoplasma gondii</i>), О (группа инфекций, включающих возбудителей сифилиса, гонореи, ВИЧ и т.д.), R – Rubella (краснуха), С – CMV (Цитомегаловирусная инфекция), Н – HSV (Herpes simplex virus) – вирус простого герпеса двух типов
TE	– транзистная эластография (transient elastography)
VATER	– VACTERL/VATER ассоциация аномалий развития: позвонков (Vertebral defects), ануса (Anal atresia), сердца (Cardiac defects), трахео-пищеводный свищ (Tracheo-esophageal fistula), почек (Renal anomalies), и глаз (Limb abnormalities)
VTQ	– Virtual Touch Quantification

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность темы

Синдром Алажилля (англ. Alagille syndrome) (СА) – это мультисистемное заболевание с аутосомно-доминантным типом наследования, проявляющееся холестатическим поражением печени (гипоплазия внутрипеченочных трактов), аномалиями сердечно-сосудистой системы (периферический стеноз и/или гипоплазия ветвей легочной артерии и др.), скелета, глаз и характерным лицевым дисморфизмом. Распространенность заболевания составляет 1:70000-1:100000 живорожденных новорожденных детей [1, 17, 42, 46, 139].

На сегодняшний день диагностика СА основана на выявление трех из 5 диагностических признаков: изменений гепатобилиарной, сердечно-сосудистой, опорно-двигательной систем, органов зрения и особенностей лицевого черепа, сочетание которых считается наиболее информативным при дифференциальной диагностике [10, 25, 43, 46]. При недостаточности или сомнительных результатах выполняется морфологическое исследование биоптата печени. Молекулярно-генетическое тестирование подтверждает диагноз (JAG 1, NOTCH 2) [69, 97]. В настоящее время не существует методов этиопатогенетического лечения синдрома Алажилля. Дети с СА получают симптоматическую поддерживающую терапию, направленную на поддержание качества жизни, а в случае развития показаний проводится трансплантация печени [3, 6, 25, 97, 118].

Значительное разнообразие и волнообразное течение клинических и лабораторных проявлений синдрома холестаза при СА в течение первых месяцев жизни не позволяют выявить диагностически значимые признаки. Трудности дифференциальной диагностики возникают из-за сходства, а иногда и общей клинической картины, лабораторных показателей внутри и внепеченочного холестаза [2, 10, 17, 65]. Гипоплазия внутрипеченочных желчных протоков подозревается у всех пациентов с неонатальным холестазом, проявляющимся желтухой и ахоличным стулом. Дифференциальная

диагностика проводится с другими формами холестаза с исходом в билиарный цирроз, и в первую очередь с билиарной атрезией, при которой требуется раннее хирургическое вмешательство, тогда как при СА важным является симптоматическая терапия [10].

Проблема ранней диагностики синдрома Алажилля в современной неонатологии и педиатрии является одной из самых обсуждаемых тем. Несмотря на наличие различных диагностических методов верификации синдрома Алажилля, морфологическое исследование остается основным методом в диагностике, но имеет определенные трудности, связанные с возрастными проявлениями [76, 114].

Ультразвуковое исследование как неинвазивный и доступный метод диагностики применяется у всех детей раннего возраста с синдромом холестаза и подозрением на СА и БА. При БА в настоящее время описаны специфические ультразвуковые критерии, включающие в себя отсутствие желчного пузыря или его форма в виде фиброзного тяжа и симптом треугольного рубца [37, 58, 81]. Гепатомегалия выявляемая при физикальном обследовании также подтверждается при УЗИ увеличением размеров печени в большинстве случаев. Вместе с тем подобные изменения органов гепатобилиарной системы и клиничко-лабораторный симптомокомплекс в небольшом количестве могут отмечаться и при СА [58, 81, 132]. Со стороны других органов при СА в последних литературных источниках описываются патологические изменения почек, а именно почечная дисплазия, выявляемая при УЗИ у 59% детей старше 2 лет [58, 102]. Распространенность почечных аномалий по данным литературы [60, 79, 86, 130, 138] колебалась от 19% до 74%, однако описанные общие клинические особенности СА не были сосредоточены на оценке поражения почек [98].

Многие авторы отмечают необходимость усовершенствования ранней диагностики СА в связи с трудностями дифференциальной диагностики с билиарной атрезией в первые месяцы жизни, при которой требуется ранняя хирургическая коррекция по Касаи [10, 17, 58, 81, 132].

Радикальный метод лечения – трансплантация печени показана 21-50% пациентам с СА с выраженным синдромом холестаза в грудном возрасте [69]. Посттрансплантационная выживаемость в течение последующих 5-ти лет составляет около 80% пациентов, улучшение роста и качества жизни у 90% прооперированных [47, 98].

Среди авторов до сих пор нет единого мнения об алгоритме ультразвукового обследования детей в диагностике СА в раннем возрасте. В применении классических методов диагностики сохраняются определенные трудности, которые приводят к ошибочной трактовке, и как следствие к необоснованной тактике оперативного лечения.

Таким образом, внедрение новых подходов в дифференциальной диагностике аномалий развития внутри и внепеченочных желчных протоков в первые месяцы жизни является актуальной проблемой педиатрии и хирургии детского возраста.

Цель исследования

Оптимизация диагностики синдрома Алажилля у детей раннего возраста на основании применения ультразвукового исследования.

Задачи исследования

1. Оценить ультразвуковые особенности органов гепатобилиарной системы и селезенки у детей с синдромом Алажилля.
2. Провести сравнительный анализ ультразвуковых изменений гепатобилиарной системы и селезенки у детей с синдромом Алажилля и билиарной атрезией в различные возрастные периоды.
3. Изучить диагностическую значимость ультразвуковых изменений почек у детей с синдромом Алажилля в течение первого года жизни

4. Выявить взаимосвязь между ультразвуковыми изменениями почек и уровнем общего холестерина и триглицеридов в сыворотке крови у детей с синдромом Алажилля.

5. Разработать критерии ультразвуковой диагностики и динамического наблюдения детей с синдромом Алажилля.

Научная новизна работы

Впервые описаны и установлены ультразвуковые особенности изменений гепатобилиарной системы и селезенки у пациентов с синдромом Алажилля в возрастном аспекте. Проведен сравнительный анализ информативности ультразвуковых признаков изменений гепатобилиарной системы и селезенки у пациентов с СА и БА в разных возрастных периодах.

Впервые определена диагностическая значимость ультразвукового исследования почек у пациентов первых месяцев жизни с синдромом Алажилля. Установлена возможность детального ультразвукового исследования почек у детей первых месяцев жизни. В результате проведенного анализа ультразвуковых признаков и лабораторных показателей у пациентов с синдромом Алажилля установлена корреляционная связь между ультразвуковыми изменениями почек и уровнем общего холестерина и триглицеридов в сыворотке крови.

Впервые у детей с синдромом Алажилля в течение первых 3 месяцев жизни установлена диагностическая значимость сочетанной стандартной УЗ оценки гепатобилиарной системы и высокочастотного сканирования почек.

Практическая значимость работы

Практическая значимость работы состоит в проведенном исследовании, позволившем научно обосновать, разработать и внедрить ультразвуковые

критерии ранней диагностики синдрома Алажилля.

Установленные в результате проведенной работы ультразвуковые критерии синдрома Алажилля, повышают эффективность ранней диагностики признаки заболевания и уменьшают риск неоправданного хирургического вмешательства, тем самым сохраняя качество жизни детей до трансплантации печени.

Разработанная в процессе исследования модель комплексной ультразвуковой диагностики позволила улучшить дифференциальную диагностику синдрома Алажилля и билиарной атрезии в раннем возрасте на этапах выбора тактики дальнейшего лечения.

Основные положения, выносимые на защиту

1. Определены ультразвуковые особенности изменений гепатобилиарной системы и селезенки при синдроме Алажилля в первые 3 месяца жизни – неспецифические изменения печени и селезенки у большинства пациентов и желчный пузырь с характерными особенностями строения (деформация формы и утолщение стенок) или малых размеров (гипоплазия).

2. Определены характерные ультразвуковые признаки изменений почек у детей с синдромом Алажилля в первые три месяца жизни: повышение эхогенности коркового слоя паренхимы, нарушение кортико-медуллярной дифференцировки за счет деформации пирамид в виде вытянутой формы с уменьшением их количества в срезе и наличия мелких кист в корково-мозговом слое паренхимы. Выявлено достоверное увеличение частоты встречаемости ультразвуковых признаков на протяжении 12 месяцев жизни.

3. Установлена корреляционная связь между частотой выявления ультразвукового признака – повышение эхогенности почечной паренхимы и высоким уровнем общего холестерина и триглицеридов сыворотки крови.

Внедрение результатов работы в практику

Результаты проведенных исследований используются в работе отделения ультразвуковой диагностики в неонатологии и педиатрии научно-консультативного педиатрического отделения ФГБУ Научного центра акушерства, гинекологии и перинатологии им. В.И. Кулакова Минздрава России (ФГБУ «НМИЦ АГП им. В.И. Кулакова» Минздрава России) и центре ультразвуковой диагностики ГБУЗ «ДГКБ №13 им. Н.Ф. Филатова» ДЗ г. Москвы, а также внедрены в педагогический процесс кафедры лучевой диагностики детского возраста ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России.

Апробация работы

Материалы диссертации доложены на VIII Съезде специалистов ультразвуковой диагностики Сибири (Красноярск, 19-21 апреля 2018 г.) и XII Всероссийском национальном конгрессе лучевых диагностов и терапевтов «Радиология – 2018» (Москва, 22-24 мая 2018 г.), 51st Annual Meeting European Society for Paediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition (ESPGHAN), (Geneva Switzerland Palexpo, 9-12 May 2018).

Апробация работы состоялась 22 мая 2018 года на совместной конференции научных и клинических подразделений ФГБУ «НМИЦ АГП им. В.И. Кулакова» Минздрава России и ГБУЗ ДГКБ №13 им. Н.Ф. Филатова ДЗ г. Москвы.

Публикации

По теме диссертации опубликовано 7 научных работ, в том числе 4 статьи в центральных медицинских журналах и сборниках научных трудов, рекомендованных ВАК Министерства образования и науки Российской Федерации.

Объём и структура работы

Работа изложена на 117 страницах машинописного текста, состоит из введения, обзора литературы, характеристики материалов и методов, собственных наблюдений, обсуждения, выводов, практических рекомендаций, списка литературы, который включает работу отечественных и зарубежных авторов. Работа иллюстрирована 32 рисунками и 20 таблицами.

Работа выполнена на кафедре лучевой диагностики детского возраста (заведующий кафедрой профессор М.И. Пыков) ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава РФ в отделении ультразвуковой диагностики в неонатологии и педиатрии, научно-консультативного педиатрического отделения ФГБУ «НМИЦ АГП им. В.И. Кулакова» Минздрава России и центра ультразвуковой диагностики ГБУЗ ДГКБ № 13 им. Н.Ф. Филатова ДЗМ.

ГЛАВА 1. СОВРЕМЕННЫЕ ПРЕДСТАВЛЕНИЯ И АСПЕКТЫ ДИАГНОСТИКИ СИНДРОМА АЛАЖИЛЛЯ (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)

1.1. Общая характеристика синдрома Алажилля

Синдром Алажилля (англ. Alagille syndrome) (СА) – это мультисистемное заболевание с аутосомно-доминантным типом наследования, проявляющееся холестатическим поражением печени, аномалиями сердечно-сосудистой системы, скелета, глаз и характерным лицевым дисморфизмом. Распространенность заболевания составляет 1:70000-100000 живорожденных новорожденных. Диагностика основывается на выявлении 3 из 5 главных вышеперечисленных диагностических критериев. При недостаточности диагностических критериев или сомнительных результатах выполняется морфологическое исследование биоптата печени. Молекулярно-генетическое тестирование подтверждает диагноз (JAG 1, NOTCH 2) [42, 46, 139].

Данный синдром был впервые описан Алажилля на основании выявленных признаков внутрипеченочного холестаза в 1969 году [42]. Наследственная природа синдрома Алажилля была впервые описана Уотсон и Миллер (Watson G.H, Miller V., 1973), которые исследовали несколько семей со схожими симптомами и выявили возможное доминантное наследование и выделили сочетание внутрипеченочного холестаза и стеноза легочной артерии [143]. В 1975 г. D. Alagille с соавт. обнаружили, что 3 из 15 больных имели сибсов с признаками неонатального холестаза и объединили в единый симптомокомплекс признаки лицевого дисморфизма, аномалии развития сердца, позвоночника, особенности физического, полового и интеллектуального развития. Во всех случаях передача заболевания соответствовала аутосомно-доминантному типу наследования, но не исключалось занижение количества больных из-за бессимптомного течения [42, 46]. В 1997 году ученые выделили ген JAGGED1 (JAG1), локализованный на

коротком плече хромосомы 20 в пределах области, которая обычно подвергается делеции, и обнаружили мутации в JAG1 у пациентов с синдромом Алажилля [119]. Таким образом, приводящий к заболеванию ген был идентифицирован как JAGGED1 (JAG1) на хромосоме 20p12 [124]. Данная мутация (JAG1) может быть определена почти у 94% больных с синдромом Алажилля [142.]

Генетический анализ позволил модифицировать диагностические критерии. Для детей раннего возраста до 6-ти месяцев жизни, когда гипоплазия внутрипеченочных желчных протоков часто не выявляется морфологическим методом, для диагностики СА должны учитываться не менее трех или четырех основных признаков. Подтверждение диагноза СА хотя бы у одного ребенка в семье предполагает, что другие члены семьи с двумя и даже одним признаком синдрома, вероятно, будут нести мутацию в JAG1 [42, 44, 93, 105].

Синдром внутрипеченочного холестаза у больных с СА появляется в периоде новорожденности, реже в течение первых месяцев жизни. Отмечается желтуха с зеленоватым оттенком, увеличение печени, непостоянная ахолия стула, темный цвет мочи. В биохимических исследованиях преобладают повышение маркеров холестаза (прямая фракция билирубина, ЩФ, ГГТ, В-ЛПД, желчные кислоты) и умеренное повышение ферментов цитолиза (АЛТ, АСТ). Характерной особенностью является выраженная гиперхолестеринемия. Показатели синтетической функции печени (холинэстераза, альбумин, фибриноген, ПТИ и др.) остаются в пределах нормы [10, 17]. В дальнейшем, к 4-6 месяцам жизни, характерно исчезновение желтухи, снижение билирубина, нормализация цвета стула и мочи. Постепенно появляется кожный зуд, который вскоре усиливается и становится ведущим клиническим симптомом заболевания, тогда как другие проявления имеют переменный характер. По мере прогрессирования заболевания отмечается также отставание детей в физическом развитии и признаки дефицита жирорастворимых витаминов [26].

Изменения гепатобилиарной системы при СА имеют два варианта развития. Первый вариант, отмеченный у 70% больных, характеризуется

формированием патологических состояний, нарушающих качество жизни больного и требующих проведения трансплантации печени. При втором варианте (30%) – характерно субклиническое течение болезни. Нормализация уровня билирубина во втором полугодии жизни является прогностически благоприятным признаком, свидетельствующим о легком варианте.

У большинства больных изменения со стороны печени являются ведущими проявлениями заболевания, тогда как аномалии и/или пороки других органов и систем могут иметь лишь диагностическое значение. В свою очередь, изолированные изменения со стороны печени расцениваются как несиндромальная форма гипоплазии внутрипеченочных желчных протоков [10,17].

Патогенез СА до настоящего времени до конца не изучен. В основе холестатического поражения печени лежит врожденная гипоплазия внутрипеченочных желчных протоков, степень выраженности которой может широко варьировать и определять, как время появления первых клинических симптомов, так и прогноз заболевания. При гипоплазии внутрипеченочных желчных протоков затрудняется отток желчи, что приводит к накоплению ее компонентов в клетках печени. Желчные кислоты по мере достижения определенной критичной внутриклеточной концентрации становятся токсичными для клеток печени, способствуя их разрушению. Описанные изменения особенно выражены в течение первых 3-6 месяцев жизни, что связано с более высоким уровнем синтеза желчи в этом возрасте по сравнению с детьми более старшего возраста. Повышенное содержание желчных кислот в системном кровотоке способствует развитию мучительного кожного зуда, значительно нарушающего качество жизни больных. С другой стороны, недостаточное поступление желчи в кишечник приводит к нарушению процессов всасывания и, в том числе, всасывания жирорастворимых витаминов [10, 27, 46].

Ведущим морфологическим признаком синдрома Алажилля принято считать уменьшение количества (гипоплазию) внутрипеченочных желчных

протоков, которое выявляется при гистологическом исследовании биоптата ткани печени у 60% детей в возрасте до 6 месяцев, а у более старших пациентов – в 95% случаев [56, 69, 80, 139]. Исчезновение междольковых желчных протоков возникает в первые месяцы жизни, с постепенным увеличением доли портальных трактов, лишенных желчных протоков, однако у некоторых пациентов гипоплазия может не проявляться до трехлетнего возраста. По мнению Y. Mizuguchi признаки холестаза в первый год жизни у детей с СА могут быть выраженными, однако в дальнейшем возможно уменьшение и даже разрешение процесса [114]. У некоторых же пациентов гипоплазия не проявляется до трехлетнего возраста, поэтому СА не может быть исключен морфологическим методом в раннем детстве [14].

Известно, что у части пациентов с синдромом Алажилля выявляется пролиферация холангиоцитов вокруг сосудов, сопровождающих внутрипеченочные протоки, и описывается как легкий перипортальный фиброз, который независимо от состояния проходимости внепеченочных желчных протоков распространяется неравномерно и более выражен в воротах печени [56]. Данный признак приводит к возможным диагностическим ошибкам с билиарной атрезией [73]. В связи с чем, авторы призывают обратить внимание на необходимость дифференциальной диагностики билиарной атрезии и синдрома Алажилля для исключения ненужного оперативного вмешательства [91]. Таким образом, для верификации СА большую значимость имеет пункционная биопсия печени, при которой выявляется гипоплазия внутрипеченочных протоков (уменьшение числа желчных протоков относительно видимых на срезе печеночных трактов). Особое значение имеет показатель, определяющий отношение внутрипеченочных протоков к портальным трактам, который при СА меньше 0,6 у 90% больных (норма 0,9 - 1,8) [10, 66].

Изменения со стороны сердечно-сосудистой системы при СА могут быть как минимальными, проявляющиеся доброкачественными шумами, так и значительными, со структурными дефектами сердца и сосудов в виде

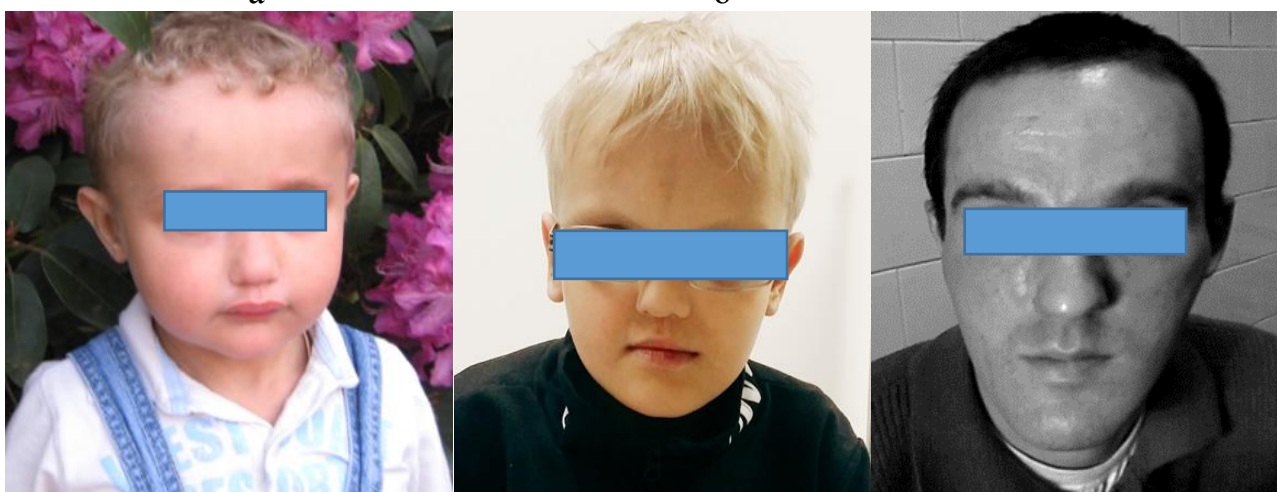
комбинированных и изолированных пороков развития. В 76-97% случаев у больных с мутацией в JAG1 поражаются правые отделы сердца с вовлечением системы легочной артерии (клапан легочной артерии, легочная артерия и её ветви) [46, 115]. Характерной аномалией, встречающейся у 67-85% пациентов является асимптоматический, непрогрессирующий, гемодинамически незначимый периферический стеноз легочной артерии и её ветвей [69, 117]. Этот врожденный порок может быть изолированным (55%) или сочетаться с другими внутрисердечными пороками (24%) [69]. Тетрада Фалло (7-16%) является наиболее часто встречающейся комплексной аномалией сердца [117]. Также встречаются другие пороки сердца: дефект межжелудочковой перегородки, дефект межпредсердной перегородки, аортальный стеноз и коарктация аорты. Сердечные шумы при аускультации выслушиваются у 90-97% пациентов [139]. Наиболее тяжелые пороки служат причиной ранней смертности пациентов с СА [69, 117].

Лицевой дисморфизм является важным фенотипическим диагностическим критерием синдрома Алажилля. Он проявляется практически у всех пробандов и родственников с мутацией гена [93]. Сочетание черт лица при СА, включает в себя выпуклый лоб, глубоко посаженные глаза с умеренным гипертелоризмом, острый подбородок, и седловидный или прямой нос с круглым кончиком, что придаёт лицу треугольную форму (рис. 1). Данные проявления обычно изменяются с возрастом, становясь менее выраженными у взрослых [92,109]. Некоторые авторы полагают, что многие исследователи своеобразно описывают эти признаки дисморфизма, не называя их специфичными для СА, предполагая их возникновение вследствие холестаза. Тогда как другие исследователи считают, что фенотипические признаки лицевого дисморфизма при СА легко отличить от других пациентов с синдромом холестаза [92, 131].



а

б



в

г

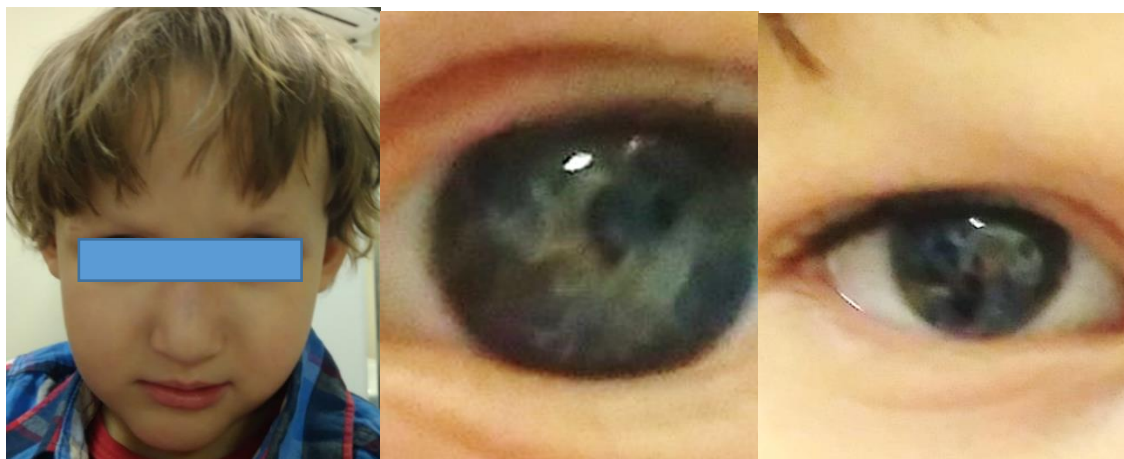
д

Рисунок 1. Клинические признаки, обусловленные СА (а-д). Фенотипические черты лица показаны у детей различного возраста (3, 9, 24 месяца, 11 лет) и взрослого 35 лет. Отмечаются широкий лоб с выдающимися надбровными дугами, глубоко посаженные глаза, прямой нос с широким кончиком, и выступающий острый подбородок, который с возрастом становится ещё более выступающим.

Со стороны скелета при СА наиболее распространенным генетически обусловленным признаком являются бабочковидные позвонки, в виде расщепления тел грудных позвонков в форме "летающей бабочки» (Rosenfield et al. 1980) [46, 69, 126]. Данная аномалия, как правило, бессимптомна и выявляется только при рентгенографии преимущественно грудного отдела позвоночника. Встречаемость бабочковидных позвонков при СА составляет 22-87% [46, 69]. Также выявляются другие аномалии развития скелета -

уменьшение расстояния между позвонками L1–L5; короткие дистальные фаланги кисти, укорочение локтевой кости, аномалии ребер, а именно их слияние [43, 61]. Вследствие хронической недостаточности питания, в частности недостатка витаминов D и K, минералов (магния), хронической печеночной, почечной недостаточности и ферментной недостаточности поджелудочной железы развиваются остеопороз и задержка костного возраста [8, 124, 134].

Со стороны органов зрения важным диагностическим признаком является задний эмбриотоксон – малая аномалия развития в виде кольцевидного помутнения и утолщения линии Швалбе (Schwalbe's ring) на латеральной границе радужки, выявляемый при офтальмологическом обследовании с использованием щелевой лампы у 95% обследованных с мутацией в JAG1 [85]. Этот признак клинически не значим, так как не нарушает функцию зрения, но его выявление имеет важную диагностическую ценность при ограничении диагностики СА [141]. В меньшей степени и единичных случаях у пациентов выявляются другая патология глаз – дефекты радужки, эктопия зрачка, пигментные изменения, сходящееся или расходящееся косоглазие, аномалии диска зрительного нерва и/или вен, различные нарушения рефракции (рис. 2) [87].



а

б

в

Рисунок 2. Клинические признаки, обусловленные синдромом Алажилля. (а-в). Фенотипические черты лица показаны у мальчика 2 лет - широкий лоб, глубоко посаженные глаза, прямой нос с широким кончиком, и выступающий острый подбородок, наличие эктопии зрачка.

Ряд авторов на основании генетического и морфологического анализов связывают поражение и деформацию клубочков, недоразвитие проксимальных и дистальных канальцев с генами Jag1 и Notch2, при этом отмечают что Notch2 вызывает быстрое развитие почечной недостаточности [97, 98, 117]. По последним литературным данным Vinita M. Kamath et al. распространённость почечных аномалий отмечается у 40% обследованных с положительной мутацией JAG1 [98]. Структуру патологических состояний мочевой системы составляют: почечная дисплазия (59%), почечный тубулярный ацидоз (9,5%), гломерулонефрит с транзиторным канальцевым ацидозом (9,5%), летальный ювенильный нефронофтиз, липидоз почек (2,7%), тубулоинтерстициальные нефропатии и почечная недостаточность, в том числе терминальная, чаще формирующаяся во взрослом возрасте (8,1%) [79, 98, 100, 138, 139]. Также встречаются сосудистые поражения почек (двусторонний стеноз почечных артерий), приводящие к системной гипертензии (2,7%) [53, 98, 128]. В исследованиях ряда морфологов, предполагается, что степень повреждения, в основе которой лежит мезангиолипидоз (увеличение клубочков и мезангиального матрикса с наличием клеток, содержащих капельки липидов), зависит от возраста. Авторы отметили, что подобные гломерулярные поражения идентифицируются у детей младше 3 лет, а именно в возрасте до 12 месяцев жизни [60, 79]. Некоторые авторы связывают морфологические изменения в почках при СА с увеличением содержания холестерина и триглицеридов в сыворотке крови, вследствие дефицита активности лецитин-холестерин-ацилтрансферазы и понижения уровня липопротеидов высокой плотности [52,78].

Таким образом, высокая вариабельность клинических проявлений часто затрудняет диагностику СА [105]. Многие авторы отмечают разную частоту основных признаков в достаточно крупных выборках исследуемых индивидов с СА (табл. 1). Эта экспрессивность проявлений может быть между семьями и внутрисемейной [69, 88, 111].

Таблица 1. Частота клинических проявлений СА в двух исследованиях

Клинические проявления	Emerick et al. [1999] n=92	Subramaniam et al. [2011] n=117
Гипоплазия внутрипеченочных желчных протоков при морфологическом исследовании биоптата печени	69/81 (85%)	77/103 (75%)
Синдром холестаза	88/92 (96%)	104/117 (89%)
Аномалии сердца	90/92 (97%)	107/117 (91%)
Аномалии глаз	65/83 (78%)	72/117 (61%) ¹
Аномалии позвоночника	37/71 (51%)	44/117 (39%) ²
Лицевой дисморфизм	86/92 (96%)	91/117 (77%)
Патология почек	28/69 (40%)	27/117 (23%)
Недостаточность поджелудочной железы	7/17 (41%)	-
Задержка физического развития	27/31 (87%)	-
Задержка психического развития	2/92 (2%)	-

Примечание: 1. Только задний эмбриотаксон. 2. Только бабочковидные позвонки.

Лечение СА зависит от наличия и выраженности клинических проявлений. Терапия направлена на купирование синдрома холестаза с коррекцией нарушения переваривания и всасывания жиров и жирорастворимых витаминов. Улучшение функционального состояния печени, уменьшение выраженности холестаза и снижение синтеза холестерина достигается назначением препарата урсодезоксихолевой кислоты, обладающим холеретическим, мембраностабилизирующим и антифибротическим действием. Коррекция же включает в себя назначение индивидуально подобранного лечебного питания (с содержанием среднецепочечных триглицеридов), ферментной поддержки, жирорастворимых витаминов. При наличии кожного зуда назначаются антигистаминные препараты, холестерамин, налтрексон, рифампицин с обеспечением правильного ухода за кожными покровами (увлажнение кожи, уход за ногтями) [10, 17, 134].

Радикальный метод лечения – трансплантация печени показана 21-50% пациентам с СА с выраженным синдромом холестаза в грудном возрасте [69].

Показаниями являются: нарушение синтетической функции печени, портальная гипертензия, переломы костей, тяжелый зуд, ксантомы, и задержка роста [99]. Посттрансплантационная выживаемость, по данным авторов в течение последующих 5–ти лет составляет около 80% пациентов, улучшение роста и качества жизни у 90% прооперированных, и существенно не отличалась от таковых данных при билиарной атрезии [47, 99].

В связи с вышеизложенным, можно сделать вывод что синдром Алажилля, с одной стороны известное и изученное заболевание. Но учитывая то, что в последнее время расширяются диагностические возможности, а результаты проводимого консервативного лечения и трансплантация улучшают качество жизни этим детям, стало крайне актуальной проблема ранней дифференциальной диагностики в первые месяцы жизни.

1.2. Дифференциальная диагностика

Дифференциальный диагноз синдрома Алажилля необходимо проводить с другими группами заболеваний, проявляющимися выраженным синдромом холестаза в первые месяцы жизни. Многие из них (дефицит α -1-АТ, муковисцидоз, гликогенозы 3,4 типа, болезнь Байлера, идиопатический неонатальный гепатит и др.) могут проявляться в неонатальном периоде гипербилирубинемией за счёт конъюгированного билирубина. Однако все они имеют характерные этиопатогенетические проявления, не наблюдающиеся при СА [4, 17].

Билиарная атрезия является прогрессирующим заболеванием, характеризующимся фиброзной облитерацией желчных протоков, начинающейся во внутриутробном периоде, с постепенным вовлечением в процесс внутривнутрипеченочной желчной системы и формированием цирроза печени [17, 36].

Редко СА ошибочно диагностируется как БА в связи со схожими клинико-лабораторными признаками [1, 4, 10]. Но гистологическая картина протоков при этих аномалиях отличается, что подтверждается данными биопсии печени. Для БА типична морфологическая картина пролиферации желчных протоков, тогда как снижение их числа наблюдается крайне редко. При СА пролиферация протоков встречается редко, а уменьшение числа почти всегда определяется к 6-месячному возрасту. Так как пациенты с подозрением на БА обследуются в первые 2 месяца жизни, морфологические данные могут быть недостаточными для диагностики, и может потребоваться дополнительная инвазивная диагностика (оперативная или эндоскопическая холангиография) [15, 20, 36, 41].

При БА основным методом лечения является операция портоэнтеростомия по Касаи. При СА подобная оперативная коррекция показала отсутствие положительных результатов и последующее быстрое развитие билиарного цирроза, что подчеркивает важность ранней дифференциальной диагностики этих заболеваний [17, 103].

Синдром Алажилля также необходимо дифференцировать от других синдромов, при которых встречаются сочетание пороков развития правых отделов сердца и позвоночника, например, делеции 22q 11,2 и ассоциации VATER [9, 65, 130].

1.3. Диагностические возможности при синдроме Алажилля

Инструментальные методы диагностики, такие как МРТ с холангиопанкреатографией, КТ, гепатобилиарная сцинтиграфия, операционная эндоскопическая ретроградная холангиопанкреатография не являются высокоспецифичными методами диагностики при синдроме Алажилля. Гепатобилиарная сцинтиграфия позволяет выявить экскрецию желчи в двенадцатиперстную кишку у 39% пациентов с СА, тогда как при БА такой экскреции не обнаруживается. Информативность оперативной холангиографии

зависит от опыта хирурга и должна быть хорошо интерпретирована прежде чем будет принято решение о портоэнтеростомии по Касаи. Учитывая, что внепеченочные желчные протоки при СА сохраняют свою анатомию, тогда как внутрипеченочные протоки могут быть настолько узкими, исследователями сделан вывод, что с помощью холангиографии невозможно определить их проходимость [17, 134].

Стоит отметить, что эти методы обладают существенными недостатками, такими как инвазивность, необходимость применения общей анестезии и возможность осложнений. Их проведение нецелесообразно для диагностики СА, но они могут быть полезны в дифференциальной диагностике с другими поражениями печени.

Ультразвуковая диагностика изменений гепатобилиарной системы при СА в отечественной и зарубежной литературе в настоящее время освещена неполно. В отечественных источниках литературы описаны единичные клинические случаи и исследование, посвященное изучению диагностики синдрома Алажилля основанное на немногочисленной выборке пациентов [6, 18, 19, 30]. Так, в работе Никитина А.В. описаны результаты УЗИ органов брюшной полости у 21 детей с СА до 3-х месяцев жизни, при котором выявлялись повышенная эхогенность паренхимы печени и её неоднородность, утолщение стенок внутрипеченочных желчных протоков, при этом увеличение печени отмечалось у 38,4%, спленомегалия у 28,6% обследованных. Ультразвуковая оценка почек в данном исследовании не проводилась [30].

В наиболее раннем исследовании Р. Subramaniam с соавт. (2011) при УЗИ органов гепатобилиарной системы у 28% обследованных с СА выявлены отсутствие желчного пузыря и его гипоплазия [132].

В последних исследованиях в 2016г. Н.Н. Cho с соавторами провели ретроспективный анализ ультразвуковых исследований 23 детей с СА, 75 с БА и 70 с неонатальным гепатитом в первые 3 месяца жизни. Прицельно оценивались форма, размеры и просвет желчного пузыря, наличие симптома треугольного рубца и диаметр печеночной артерии. В результате исследования

у 57% обследованных с СА, и 79% с БА чаще выявлялся аномальный желчный пузырь, чем при неонатальном гепатите (19%, все $P < 0,001$). Желчный пузырь малых размеров и гипоплазия чаще наблюдались у пациентов с СА и БА, чем с неонатальным гепатитом (все $P < 0,001$). Ни у одного ребенка с СА и неонатальным гепатитом не определялся симптом треугольного рубца, тогда как этот признак достоверно выявлялся у 41% пациентов с БА (все $P < 0,001$). Увеличение диаметра печеночной артерии отмечалось реже как при СА (13%), так и при неонатальном гепатите (14%), чем при БА (83%, все $P < 0,001$). Авторы сделали вывод, что сочетание выявленных ультразвуковых критериев при БА повышает дифференциальную диагностику СА [58].

В 2017 г. S. Han. с соавт. провели ретроспективный анализ результатов исследований детей в возрасте до 3 месяцев жизни (7 детей с СА и 55 с БА), с целью изучения возможностей ультразвуковой диагностики и МРТ с холангиопанкреатографией и интраоперационной холангиографией в дифференциальной диагностике СА и БА. В результате исследования выявлено что при УЗИ желчный пузырь определялся небольших размеров у 86% детей с СА и у 81% (35/43) с БА. Симптом треугольного рубца и расширения печеночной артерии отсутствовали у всех детей с СА, тогда как были положительными у 48% (23/48) ($p=0,034$) и 77% (33/43) ($p < 0,001$) детей с БА, соответственно. Признаки портальной гипертензии были менее распространены у детей с СА, чем у детей с БА ($p=0,010$). Хотя отсутствие визуализации внепеченочных желчных протоков по результатам МРТ существенно не различалась между пациентами с СА и БА, при СА показана более высокая доля определения видимых общих желчных протоков при интраоперационной холангиографии по сравнению с БА. Авторы сделали вывод, что желчный пузырь малых размеров, визуализированный по УЗИ и отсутствие визуализации внепеченочных желчных протоков при МРТ холангиопанкреатографии, обычно наблюдались у пациентов с СА и БА. Однако у детей с СА реже отмечались симптом треугольного рубца, расширение печеночной артерии и признаки

портальной гипертензии при УЗИ и отсутствие визуализации общего желчного протока при интраоперационной холангиографии, чем у детей с БА [81].

При ультразвуковом исследовании мочевыделительной системы согласно последним литературным данным, у 23-74% обследованных с СА старше 2-х лет выявлялась разнообразные патологические изменения почек. Чаще всего (59%) определялись ультразвуковые признаки почечной дисплазии в виде повышения эхогенности паренхимы почек с односторонней или двусторонней дезорганизацией паренхимы с/без кистозных включений в возрасте старше 2 лет [98]. Детальное изучение изменений паренхимы почек у детей раннего возраста в источниках литературы не представлено.

1.4. Эластография печени у детей раннего возраста

Известно, что некоторые врожденные заболевания печени и желчных путей могут стать причиной формирования фиброза с исходом в билиарный цирроз. Наиболее трудно дифференцируемая из них – билиарная атрезия, требует своевременной адекватной хирургической коррекции. На втором месте стоит генетическое заболевание (синдром Алажилля), поддающееся ранней консервативной терапии, и в случае ее неэффективности, требующее трансплантации печени [6, 9, 17]. По данным авторов, чаще всего цирроз печени у детей в возрасте от 5 до 14 лет развивается вследствие аномалий желчных протоков (75,6%), дефицита альфа-1-антитрипсина (63,6%), аутоиммунного гепатита (75,7%), хронического гепатита D (73,8%), болезни Вильсона – Коновалова (52,7%) [5, 16].

Диагностика тяжелых заболеваний печени у детей раннего возраста остается достаточно трудоемкой, включает в себя такие инвазивные дорогостоящие методы, как биопсия, КТ, МРТ, холангиография с применением медикаментозной анестезии. Все эти методы позволяют определить уже

сформировавшийся фиброз печени и цирроз без выявления начальных признаков.

Международным стандартом диагностики фиброза печени является пункционная биопсия, дающая морфологическую (полуколичественную) оценку по стадиям. Наиболее распространенным у взрослых считается метод METAVIR. У детей выраженность патологических процессов в печени определяется также с использованием индекса гистологической активности по Knodell и Ishak, оценка стадии фиброза с помощью индекса Desmet (табл. 2) [66].

Морфологический метод (биопсия) подразумевает неизбежную инвазию, имеет ряд существенных недостатков, в особенности у детей раннего возраста (общая анестезия, наличие противопоказаний, небольшой объем исследуемой ткани), и ограничен в оценке прогрессирования патологического процесса в течении времени.

Неинвазивная диагностика фиброза печени включает в себя комплексную оценку с помощью биохимических показателей крови (фибро – тест и акти – тест), УЗИ с использованием В-режима и доплерографии сосудистой системы, КТ и МРТ – эластометрию [31]. Все они обладают недостаточной специфичностью к процессам фиброгенеза в печени и дают косвенную оценку стадии фиброза без четких критериев оценки на ранних стадиях развития [10].

Одна из первых методик неинвазивной диагностики с оценкой стадии фиброза печени стала непрямая транзиентная эластография с периодическим механическим воздействием на поверхность ткани (TE-transient elastography) на специальном аппарате FibroScan (Echosence, Франция). Метод основан на использовании низкочастотных колебаний, генерируемых ультразвуковым одномерным датчиком, посредством механически индуцированного толчка на поверхности ткани, которые воздействуют на больший объем исследуемой ткани чем при биопсии, и создают упругие волны. Основным недостатком этого метода является отсутствие навигации в режиме серой шкалы, то есть визуально невозможно выбрать область интереса (ROI), избегая сосудистых

структур печени, и позволяет оценить модуль Юнга только в ограниченной зоне одного луча. В работах также сообщается о технических неудачах метода у детей раннего возраста. В результате многочисленных исследований, в зависимости от показателей модуля упругости определены степени фиброза: F0 – 5,8 кПа и меньше, говорящий об отсутствии фиброза печени, F1 – 5,9 - 7,2 кПа – начальная стадия фиброза, F2 – 7,3 - 9,5 кПа – умеренные проявления фиброза, F3 – 9,6 - 12,5 кПа – существенные проявления фиброза, F4 – больше 12,5 кПа – цирроз (табл. 2) [70, 77].

Таблица 2. Морфологическая диагностика степени фиброза ткани печени и стадии хронического гепатита

Гистологическая картина стадии фиброза	Metavir	R.Knodell	V.Desmet	Ishak
Отсутствие фиброза	F0	F0	F0	F0
Расширение портальных трактов без формирования септ	F1	F1	F1	F1 - 2
Портальный фиброз с единичными септами	F2	F3	F2	F3
Множественные септы без цирроза	F3	F3	F3	F4
Цирроз	F4	F4	F4	F5 - F6

В настоящее время в общей ультразвуковой практике все чаще используется точечная эластография сдвиговой волной и двумерная эластография сдвиговой волной. Точечная эластография сдвиговой волной (point shear wave elastography) позволяет оценивать скорость сдвиговой волны в зоне интереса, которую под контролем серошкальной эхографии можно установить в интересующий нас участок органа, ткани или образования. На экране отображаются среднее значение скорости сдвиговой волны (м/с) и глубина расположения зоны интереса. При невозможности выполнения измерений на экране в поле значений скорости высвечиваются символы “X.XX m/s”.

При двумерной эластографии сдвиговой волной получают информацию в районе интереса (цветовом окне), где разными цветами картируются участки с

разными значениями скорости сдвиговой волны (или разными значениями модуля Юнга). Цвет в районе интереса определяют именно цифровые значения указанных параметров. Сканирование производится без какой-либо компрессии и специальных движений рукой и датчиком. Выбирается район интереса (цветовое окно) с последующим ожиданием стабилизации изображения для получения однородного окрашивания цветового окна интереса. Методика количественной ультразвуковой эластографии может легко выполняться разными специалистами ультразвуковой диагностики. Результаты не зависят от опыта врача и не требуют значительных дополнительных затрат времени на исследование [5, 70, 144].

Эластография сдвиговой волной в последнее время стала рутинной методикой, широко применяемой в мультипараметрической оценке печени как неинвазивный количественный метод определения жесткости печени и степени прогрессирования фиброза. Она позволяет провести быструю оценку жесткости ткани печени, не используя ионизирующее излучение, не требуя медикаментозной анестезии, без дополнительных технических сложностей и экономических затрат. В отличие от транзистентной эластографии (TE) это исследование может проводиться сразу после УЗИ с оценкой в В – режиме и доплерографии с визуальным контролем зоны интереса.

При эластография сдвиговой волной оцениваются эластические свойства тканей во время проведения обычного ультразвукового исследования. Измеряются значения скорости сдвиговой волны (м/с) или модуля Юнга (кПа) в интересующих нас органах и тканях. В зависимости от производителя ультразвуковых аппаратов показатели жесткости печени могут выражаться в кПа (модуль упругости Юнга) или в м/с (скорость сдвига волны, shear wave speed – SWS). Оба показателя связаны между собой в формуле, где E (кПа) составляет $3 \times (\text{скорость сдвига волны в м/с})^2$ [54, 144].

Эластография сдвиговых волн 2D – SWE на ультразвуковом аппарате Aixplorer (Supersonic Imagine, Франция) основана на получении сверхзвукового изображения на сдвиговых волнах (Supersonic shear imaging – SSI). Включает в

себя анализ поперечных волн с использованием высокой частоты сканирования в зоне запроса в реальном времени, выражает значение эластической жесткости печени в килопаскалях (кПа), быстро формирует изображения в серошкальном режиме и использует цветовое кодирование с применением обычных датчиков [23, 38].

ARFI – эластография (pSWE, point shear wave elastography – “точечная эластография сдвиговой волной”) на ультразвуковом аппарате Acuson S 2000 (Siemens, Германия) дает возможность оценить эластичность ткани в локальной области создания сфокусированного радиационного импульса (acoustic radiation force impulse – ARFI quantification) с использованием режима Virtual Touch Quantification (VTQ). Этот метод основан на оценке жесткости биологической ткани, выражающийся в м/с, с помощью измерения скорости сдвиговой волны (SWS) при распространении на глубине сдвиговых волн в поперечном направлении в каждом из фокусов, возникающей в ответ на воздействие акустического импульса [23, 38, 74].

В литературе найдены единичные данные эластографии печени у детей с синдромом Алажилля на аппарате FibroScan (Echosence, Франция) [30]. Некоторые авторы раскрывают возможности эластографии печени у больных с хроническим гепатитом и болезнями накопления в детском возрасте [23, 24, 39].

На настоящий момент проведено относительно небольшое число исследований с использованием ультразвуковой сдвиговолновой эластографии на данных аппаратах для оценки здоровой печени у взрослых и детей. Многие авторы при проведении SWE эластографии у взрослых с патологией печени опирались на нормальные показатели жесткости печени, выявленные при транзистентной эластографии с помощью аппарата FibroScan (Echosence, Франция), и отметили, что показатели жесткости печени на данном аппарате у детей от 0 до 18 лет практически не отличаются от таковых у взрослых и определены в пределах 4,4-5,6 кПа. G. Engelmann с соавт. изучили показатели жесткости печени методом транзистентной эластографии на группе из 240

практически здоровых детей. Среднее значение жесткости составило 4,7 кПа. Получены достоверные различия жесткости у детей разных возрастных групп: медиана жесткости для группы 0-5 лет – 4,40 кПа, 6-11 лет – 4,73 кПа и для группы 12-18 лет – 5,10 кПа ($p = 0,001$) [70]. В работе I. Goldschmidt с соавт. показатели нормальной жесткости печени составили 4,5 (2,5-8,9) кПа, достоверных различий в зависимости от возраста и пола детей не установлено. Примечательно, что применение общего наркоза значительно увеличивало показатели модуля Юнга – 5,4 кПа (3-9,5) против 4,2 кПа (2,8-8,15) кПа, ($P < 0,01$) [77].

подавляющее большинство исследований по изучению показателей жесткости печени у детей проведено методом точечной эластографии сдвиговой волной. В детской популяции по данным отечественных авторов, при проведении ARFI эластографии на ультразвуковом аппарате Acuson S 2000 здоровым детям от 6 месяцев до 16 лет линейным датчиком, показатели скорости сдвиговой волны в правой доле печени варьировали в пределах 1,13-1,34 м/с, в левой доле в пределах 1,17-1,44 м/с. Тем самым авторы отметили, что значения жесткости паренхимы печени правой и левой долей не различаются между собой и также не имеют достоверных различий значений полученных при использовании разных датчиков [83].

По данным зарубежных авторов, в работе J. Eiler с соавт. среднее значение показателя скорости сдвиговой волны в паренхиме печени при использовании конвексного датчика составило 1,16 м/с ($SD \pm 0,14$ м/сек). Не зафиксировано различий в зависимости от возраста ребенка, но отмечено, что жесткость правой доли была достоверно ниже по сравнению с жесткостью левой доли ($P = 0,036$) [68].

S. Nanquinet с соавт. определяли нормативные показатели печени у 103 детей в возрасте от 2 недель до 17 лет. Дети были разделены на четыре возрастные группы, впервые был применен линейный датчик для измерения скорости сдвиговой волны у детей младшего возраста, у старших детей использовали конвексный. Скорость сдвиговой волны составила 1,12 м/с (0,73

до 1,45 м/с), статистической разницы значений между возрастными группами не установлено [83].

Самое масштабное педиатрическое исследование (209 человек) насчитывает M.J. Lee с соавт. с применением линейного датчика у детей до 5 лет и конвексного – старшего возраста. Среднее значение скорости сдвиговой волны в паренхиме печени составило 1,12 м/с. Авторы отметили, что у детей старше 10 лет жесткость печени достоверно снижается (среднее значение скорости сдвиговой волны – 1,08 м/с) ($P = 0,03$) [106].

В своих исследованиях H. Matos с соавт. у здоровых детей от 2-х месяцев жизни до 17 лет тем же методом с помощью конвексного датчика 4C1 определили средний показатель жесткости печени в пределах $1,07 \pm 0,10$ м/с в правой доле и $1,21 \pm 0,16$ м/с в левой доле [113]. По данным Jonathan R. Dillman среднее нормативное значение жесткости печени при ARFI эластографии в режиме VTQ линейным датчиком 9L4 у здоровых детей составило примерно 1,46 м/с [63]. S. Bailey с соавт. определили средний показатель жесткости печени у здоровых детей с нормальным весом в возрасте от 4 до 15 лет отмечался в пределах $1,08 \pm 0,14$ м/с [51].

При использовании 2D-SWE эластографии, авторами O. Tütar и др. определено нормальное значение жесткости здоровой печени у детей для конвексного датчика SC6-1 как 1,56 м/с и 7,41 кПа [140].

В исследовании S. Franchi-Abella с соавт. показатели жесткости печени при 2D – SWE эластографии у здоровых детей в возрасте от 0 до 15 лет варьируют в пределах $6,94 \pm 1,42$ кПа для конвексного датчика C6-1 и $5,96 \pm 1,31$ кПа с использованием линейного датчика L15-4. Авторами не было установлено гендерных и возрастных различий жесткости, а также влияния зоны измерения или фазы дыхания на значения показателей жесткости печени [74].

H.J. Shin с соавт. также изучили нормальные показатели жесткости методом двумерной эластографии сдвиговой волной на группе из 76 здоровых детей разных возрастных групп (0-5 лет, 6-10 лет, 11-18 лет). Средний

показатель жесткости составил $5,5 \pm 1,3$ кПа. Авторы доказали, что трех измерений достаточно для оценки жесткости печени для детей в возрасте старше 6 лет, независимо от состояния дыхания или печеночной патологии, рекомендуя проводить больше измерений для детей младшего (до 5 лет) возраста [129].

В литературе недостаточно полно освещены вопросы определения нормативных показателей сдвиговой эластографии у здоровых детей первого года жизни. Существуют определенные возрастные ограничения при эластографии у детей раннего возраста, зависящих от условий выполнения. Это возникающие технические трудности обязательной визуализации «чистого» участка печени от сосудов и плотных структур из-за малой ширины межреберных промежутков, высокой частоты дыхательных движений и невозможности задержать дыхание в нейтральном положении.

ГЛАВА 2. КЛИНИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА БОЛЬНЫХ, ОБЪЕМ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

2.1. Общая клиническая характеристика обследованных детей и выполненных исследований

Работа выполнена в ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Министерства здравоохранения Российской Федерации (ректор – академик РАН, д.м.н., профессор Л.К. Мошетова) на кафедре лучевой диагностики детского возраста (заведующий кафедрой д.м.н., профессор М.И. Пыков). Исследования осуществлялись на базе ГБУЗ ДГКБ №13 им. Н.Ф. Филатова ДЗ г. Москвы (главный врач д.м.н., профессор А.И. Чубарова) в условиях отделений: центра ультразвуковой диагностики КДЦ (зав. отделением д.м.н. А.И. Гуревич), отделения ультразвуковой диагностики в неонатологии и педиатрии (зав. отделением, к.м.н. Е.А. Филиппова) и отдела неонатологии и педиатрии ФГБУ «НМИЦ АГП им. В.И. Кулакова» Минздрава России (руководитель отдела д.м.н, профессор В.В. Зубков).

Для решения поставленных задач проведен проспективный анализ результатов обследования 26 детей с синдромом холестаза и подозрением на синдром Алажилля, и ретроспективный анализ 24 детей с синдромом Алажилля и 80 детей с билиарной атрезией. Дети находились на амбулаторном и стационарном обследовании и лечении в педиатрических и хирургических отделениях с 2000 по 2017 гг. Ультразвуковые исследования органов брюшной полости проводились в 1, 2, 3 месяца жизни, УЗИ почек в 1, 2, 3, 6 и 12 месяцев, эхокардиография проводились в 1-3 месяца жизни.

Возраст всех детей при поступлении был 1 месяца жизни. 11 детей с СА были ошибочно прооперированы (операция портоэнтеростомия по Касаи) в возрасте 2-2,5 месяца жизни. С БА 69 детям была проведена операция

портозентеростомия по Касаи, из которых 13 детей прооперированы в 1,5 месяца жизни, 22 ребенка – в 2-2,5 месяца и 45 детей – в 3-3,5 месяца жизни.

Всем детям проводились исследования: сбор анамнеза, осмотр, биохимический анализ крови (фракции билирубина, ферментов – ЩФ и ГГТ, холестерина, В-ЛПД, желчных кислот), исследование липидного спектра сыворотки крови и кала, копрограмма, коагулограмма, ультразвуковое исследование органов гепатобилиарной системы, селезенки и почек с применением доплерометрии сосудов, рентгенологическое исследование позвоночника, эхокардиография, консультации кардиолога, окулиста, невролога, генетика. С целью дифференциальной диагностики выполнялось обследование на TORCH-инфекции (а также Hbs-Ag, анти-HCV, RW, ВИЧ), определение уровня α -1-антитрипсина, галактозы в сыворотке крови, аминокислотного спектра сыворотки крови и мочи.

Группа с синдромом Алажилля состояла из 50 детей (23 мальчика и 27 девочек). Диагноз «СА» устанавливался на основании клинико-лабораторных данных и результатов инструментальных методов исследования. У всех детей в первый месяц жизни отмечалась желтуха, гипо- или ахоличный стул. При физикальном осмотре увеличение размеров печени и селезенки пальпаторно выявлялось менее чем в половине случаев. При клинико-лабораторном обследовании у всех детей наблюдалось увеличение биохимических маркеров холестаза (билирубина за счет прямой фракции, общего холестерина, ГГТ, ЩФ) и ферментов цитолиза (АЛТ, АСТ), В-ЛПД, желчных кислот, показателей липидного спектра сыворотки крови и кала. Показатели, отражающие синтетическую функцию печени в период наблюдения оставались в пределах нормы. Диагноз также подтвержден на основании результатов инструментальных исследований: гепатобилиарная сцинтиграфия (7 пациентов – 14%), магнитно-резонансная томография (5 пациентов – 10%), интраоперационная холангиография (3 пациента – 6%), рентгенография позвоночника (22 пациента – 44%), морфологических (пункционная биопсия печени (23 пациента – 46%), послеоперационное морфологическое

исследование (11 пациентов – 22%)) и молекулярно-генетического анализа - выявление мутации JAG1 (20 пациентов – 42,5%). По техническим причинам генетический анализ проведен не всем пациентам. Окончательный диагноз устанавливался в том числе при выявлении характерных фенотипических признаков: периферический стеноз (гипоплазия) легочной артерии (47 пациентов – 94%), задний эмбриотоксон (36 пациентов – 72%), расщепление тел позвонков в виде бабочки (22 пациента – 44%), особенности строения лицевого черепа (50 пациентов – 100%) после консультаций кардиолога, окулиста, невролога, генетика (табл. 3).

Таблица 3. Характеристика обследования пациентов с СА (n=50)

Проведенные исследования	Количество исследований
Биохимический анализ крови	300
Копрограмма и липидограмма кала	300
УЗИ ОБП	390
УЗИ почек	456
ЭХОКГ	150
Рентгенография позвоночника	50
Осмотр глаз щелевой лампой	96
Гепатобилиарная сцинтиграфия	7
МРТ	5
Пункционная биопсия печени	23
Послеоперационное морфологическое исследование	11
Интраоперационная холангиография	3
Молекулярно-генетический анализ	47

Группа с билиарной атрезией состояла из 80 детей (37 мальчиков и 43 девочки). Верификация диагноза «БА» проводилась на основании клинко-лабораторных данных и инструментальных методов исследования. У всех детей в первый месяц жизни отмечалась желтуха и ахоличный стул. При физикальном осмотре увеличение размеров печени и селезенки пальпаторно выявлялось более чем в половине случаев. При клинко-лабораторном обследовании у всех детей наблюдалось увеличение биохимических маркеров холестаза (билирубина за счет прямой фракции, холестерина, ГГТ, ЩФ) и

ферментов цитолиза (АЛТ, АСТ), В-ЛПД, желчных кислот, показателей липидного спектра сыворотки крови и кала. Показатели, отражающие синтетическую функцию печени в период наблюдения оставались в пределах нормы. Диагноз также подтверждался на основании результатов инструментальных исследований: гепатобилиарная сцинтиграфия (18 пациентов – 23%), магнитно-резонансная томография (9 пациентов – 11%) и морфологического анализа биоптата печени: послеоперационное морфологическое исследование (68 пациентов – 85%), пункционная биопсия печени (12 пациентов – 15%) исследований. Проведены консультации невролога, кардиолога, окулиста, генетика (табл. 4).

Таблица 4. Характеристика обследования пациентов с БА (n=80)

Проведенные исследования	Количество исследований
Биохимический анализ крови	480
Копрограмма и липидограмма кала	480
УЗИ ОБП	240
УЗИ почек	240
ЭХОКГ	240
Гепатобилиарная сцинтиграфия	18
МРТ	9
Пункционная биопсия печени	12
Послеоперационное морфологическое исследование	68

Ультразвуковые исследования органов брюшной полости проводились в 1, 2, 3 месяца жизни, УЗИ почек в 1, 2, 3, 6 и 12 месяцев, эхокардиография проводились в 1-3 месяца жизни. Всего проведено 846 ультразвуковых исследований.

Для оценки сывороточного уровня общего холестерина и триглицеридов при СА проведен анализ 250 исследований уровня общего холестерина и триглицеридов в сыворотке крови у 50 детей в возрасте от 1 до 12 месяцев. Оценка сопоставлялась с полученными результатами ультразвукового исследования почек (учитывались изменения, выявленные в течение 12 месяцев жизни).

Эластография 2D–SWE печени проведена 8 детям с СА и БА на ультразвуковом аппарате системы Aixplorer (Supersonic Imagine, Франция). У детей 2-х месяцев жизни с СА и БА на момент исследования были высокие показатели биохимических маркеров холестаза (билирубина за счет прямой фракции, холестерина, ГГТ, ЩФ) и ферментов цитолиза (АЛТ, АСТ), желчных кислот, показателей липидного спектра сыворотки крови и кала; показатели, отражающие синтетическую функцию печени оставались в пределах нормы, при физикальном осмотре кожные покровы сохраняли желтушную окраску, печень при пальпации была увеличена на 1-2 см, стул имел ахоличный характер. У детей с БА и СА старше 1 года на момент исследования биохимические показатели функции печени были в пределах нормы на фоне консервативной поддерживающей терапии.

Эластография печени проведена 110 соматически здоровым детям (51 мальчик и 59 девочек) в возрасте от 1 до 12 месяцев, 6 пациентам с БА и 2 детям с СА. У всех 110 детей на момент исследования была исключена патология печени, клинико-лабораторные показатели функции печени были в пределах возрастной нормы. Ростовые и весовые показатели каждого ребенка находились в интервале от 5-го до 95-го перцентиля возрастной нормы. Дети разделены на 2 подгруппы в зависимости от использовавшегося ультразвукового аппарата. 60 детям эластография 2D–SWE проведена на ультразвуковом аппарате системы Aixplorer (Supersonic Imagine, Франция). ARFI – эластография на ультразвуковом аппарате Acuson S 2000 (Siemens, Германия) проведена 50 здоровым детям.

2.1.1. Комплексное ультразвуковое исследование органов гепатобилиарной системы и селезенки

Эхографическая оценка гепатобилиарной системы и селезенки проводилась строго натошак в положении ребенка на спине и на левом боку трансабдоминальным доступом по общепринятой методике на сканерах

Voluson E8 (GE Healthcare, США) (конвексный датчик 2,0-5,5 МГц, линейный датчик 5-12 МГц), Aplio XG (Toshiba, Япония) (конвексный датчик 3,5-5,0 МГц, линейный датчик 7-9 МГц), Vivid 7 (GE Healthcare, США) (конвексный датчик 2,4-5,0 МГц, линейный датчик 5-13 МГц) с использованием В-режима, цветового доплеровского картирования и импульсно-волновой доплерометрии. В В-режиме оценивались: печень – расположение, форма, край, эхогенность и однородность паренхимы, передне-задние размеры (толщина) правой и левой долей, толщину (передне-задний размер) сегмента хвостатой доли от толщины всей печени в любых плоскостях сканирования (индекс первого сегмента не более 30%), внутripеченочные желчные протоки, сосудистый рисунок, диаметры и наличие просвета сосудов, содержимое ворот печени; желчный пузырь – расположение, форма, размеры, толщина стенки и внутренний контур, содержимое желчного пузыря натошак, видимые фрагменты общего желчного протока; селезенка – расположение, размеры, эхогенность и однородность паренхимы, сосудистый рисунок и сосудистая ножка. В режиме ЦДК оценивалось направление кровотока в ветвях воротной вены, печеночных венах, верхней брыжеечной и селезеночной венах. При импульсно-волновой доплерографии оценивались фазность, направление и скорость кровотока в стволе воротной вены, в селезеночной и верхне-брыжеечной венах, скорость и индекс резистентности на уровне сегментарных и долевых ветвей печеночной артерии, а именно возле левой долевой ветви. Анализ изменений осуществлялся в возрасте 1 (при поступлении), 2 и 3 месяца жизни.

2.1.2. Ультразвуковое исследование почек

Ультразвуковые исследования почек проводились на аппаратах экспертного класса Voluson E8 (GE Healthcare, США) (конвексный датчик 2,0-5,5 МГц, линейный датчик 5-12 МГц), Aplio XG (Toshiba, Япония) (конвексный датчик 3,5-5,0 МГц, линейный датчик 7-9 МГц) по общепринятой методике с

оценкой в В-режиме – топографии, формы, размеров, контуров, структуры почек, эхогенности коркового слоя, степень выраженности кортико-медуллярной дифференцировки паренхимы, в режиме ЦДК – сосудистого дерева с наличием подкапсулярного кровотока в мелких сосудах почек, при импульсно–волновой доплерографии – скорости кровотока и показателей периферического сопротивления на всех уровнях почечных артерий. При использовании линейного датчика более детально оценивалась дифференцировка почечной ткани: форма и количество пирамидок в срезе, а также наличие мелких включений в корковом веществе и пирамидках.

Дети с СА были дополнительно разделены на 2 подгруппы: 26 детям ультразвуковая оценка почек проведена по общепринятой методике конвексным датчиком и дополнительно линейным датчиком с частотой 5-12 МГц для детального исследования паренхимы, 24 детям УЗИ почек проводилось только с применением конвексного датчика частотой 3,5-5,0 МГц. Анализ изменений у детей с СА осуществлялся в 1, 2, 3, 6 и 12 мес.

2.1.3. Эхокардиография

Ультразвуковое исследование, сердечно-сосудистой системы было проведено по общепринятой методике на сканерах Voluson E8 (GE Healthcare, США) (секторный датчик 1,5–3,5 МГц), Aplio XG (Toshiba, Япония) (секторный датчик 1,50-3,75 МГц), Vivid 7 (GE Healthcare, США) (секторный датчик 2,2-5,0 МГц). Анализ изменений у детей с СА осуществлялся в возрасте 1-3 мес.

2.1.4. Эластография печени

Эластография 2D – SWE на ультразвуковом аппарате Aixplorer (Supersonic Imagine, Франция) конвексным датчиком С6-1 частотой 1-6 МГц проведена 4 детям с БА в возрасте 5, 6, 7 и 9 лет после операции по Касаи и 1

ребенку в возрасте 2 месяца жизни (до операции по Касаи), одному в 12 лет после трансплантации печени; и двум детям с СА в возрасте 2 месяца и 11 лет (оперативные вмешательства не проводились).

Эластография 2D – SWE на ультразвуковом аппарате системы Aixplorer (Supersonic Imagine, Франция) проведена у 60 здоровых детей в возрасте от 1 до 12 месяцев (28 мальчиков и 32 девочек) в отделении ультразвуковой диагностики в неонатологии и педиатрии ФГБУ «НМИЦ АГП им. В.И. Кулакова» Минздрава России и отделения ультразвуковой диагностики ГБУЗ ДГКБ №13 им. Н.Ф. Филатова ДЗ г. Москвы. Исследования проводилась конвексным датчиком С6-1 частотой 1-6 МГц и линейным датчиком L10-2 частотой 8-10 МГц интеркостальным и эпигастральным доступами в зонах правой доли печени с наименьшим количеством сосудов на глубине 2-4 см от капсулы, натошак, в положении ребенка лежа на спине при спонтанном дыхании. После 10 измерений рассчитывалась средняя величина эластической жесткости печени, выражающаяся в килопаскалях (кПа).

ARFI – эластография на ультразвуковом аппарате Acuson S 2000 (Siemens, Германия) проведена 50 условно здоровым детям от 1 до 3 месяцев жизни (23 мальчиков и 27 девочек) в отделении хирургии новорожденных ФГБУ «НМИЦ АГП им. В.И. Кулакова» Минздрава России. Исследования проводились линейным датчиком 9L4 с частотой 8 МГц интеркостальным и эпигастральным доступами в зонах правой и левой доли печени с наименьшим количеством сосудов на глубине 1,5-3 см от капсулы, натошак, в положении ребенка лежа на спине при спонтанном дыхании. После 7 измерений SWS в режиме VTQ рассчитывалась средняя величина эластической жесткости печени, выражающаяся в м/с.

Во время исследования все дети были в состоянии спокойного бодрствования или сна.

2.2. Статистическая обработка данных

Статистическая обработка результатов проводилась стандартными методами с использованием пакета прикладных программ STATISTICA 10, IBM SPSS Statistics 22. Большинство количественных показателей не подчинялось нормальному распределению, поэтому были использованы методы непараметрической статистики. Все количественные данные представлены в виде M (среднее значение), m (стандартная ошибка среднего значения), σ (стандартное отклонение), медианы (50-й перцентиль), 25 и 75-го перцентилей и минимального и максимального значений. Достоверность различий между сопоставляемыми группами оценивалась с использованием критерия Манна-Уитни. Для выявления взаимосвязи использовался расчет критерия Хи-квадрат Пирсона, для выявления корреляционной связи коэффициент корреляции Пирсона. Проведен ROC-анализ. Критический уровень значимости при проверке статистических гипотез в данном исследовании принимался равным 0,05.

ГЛАВА 3. УЛЬТРАЗВУКОВЫЕ ПРИЗНАКИ ИЗМЕНЕНИЙ ОРГАНОВ ГЕПАТОБИЛИАРНОЙ СИСТЕМЫ, СЕЛЕЗЕНКИ И ПОЧЕК У ПАЦИЕНТОВ С СИНДРОМОМ АЛАЖИЛЛЯ В СРАВНЕНИИ С БИЛИАРНОЙ АТРЕЗИЕЙ (РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ)

3.1. Сравнительная ультразвуковая характеристика органов гепатобилиарной системы и селезенки у пациентов с синдромом Алажилля и билиарной атрезией

При синдроме Алажилля увеличение размеров печени происходило преимущественно за счет увеличения левой доли печени и 1 сегмента более 30%. В первый месяц жизни гепатомегалия определялась всего у 3 (6%) детей. В 2 месяца увеличение размеров печени отмечалось у 11 (22%) детей, при этом правая доля в среднем составляла 75 ± 9 мм, левая доля в среднем до 56 ± 4 мм. К концу 3 месяца данный признак выявлялся у 17 (34%) детей, при этом правая доля определялась в среднем 76 ± 10 мм, левая доля в среднем до 58 ± 5 мм, первый сегмент в среднем до $41,5\pm 6,5$ мм (рис. 3).

При билиарной атрезии в первый месяц жизни отмечалось увеличение размеров печени за счет правой доли у 65 (81%) детей в среднем до 73 ± 9 мм, во 2-м и 3-м месяцах у всех 80 обследованных детей (100%), в среднем до $80,5\pm 9,5$ мм и $85,5\pm 7,5$ мм, соответственно (рис. 3).

При СА повышение эхогенности паренхимы печени у детей в первые два месяца жизни не определялось, и появлялось в возрасте 3 месяца лишь у 6 (12%) детей.

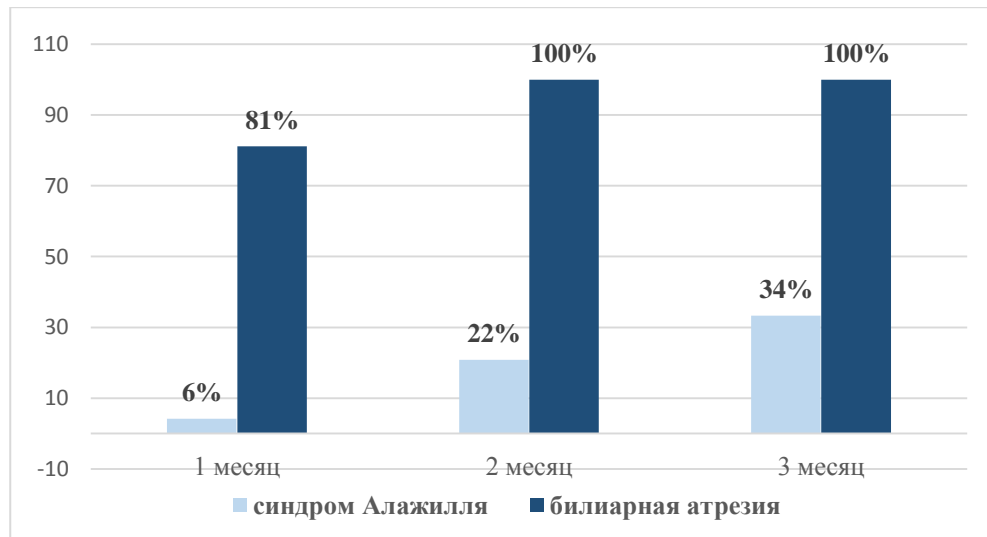


Рисунок 3. Динамика частоты увеличения размеров печени у детей с СА и БА в первые три месяца жизни

При билиарной атрезии экзогенность паренхимы печени определялась в возрасте 1 месяца у 10 (12,5%) детей, в 2 месяца жизни у 29 (36%), и в 3 месяца отмечалось у 62 (78%) обследованных (рис. 4). Было отмечено одновременное нарастание данного признака и увеличения размеров.

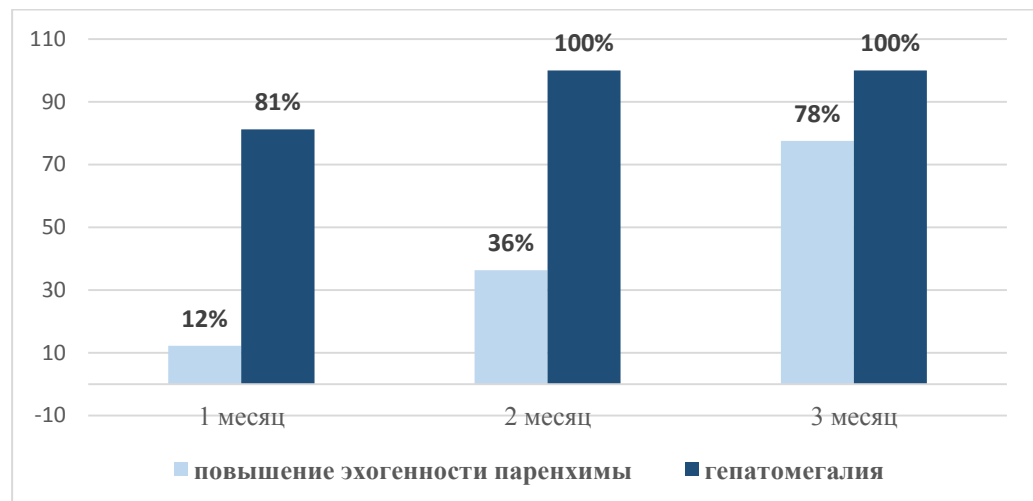


Рисунок 4. Динамика частоты повышения эхогенности паренхимы и увеличения размеров печени у детей с билиарной атрезией в первые три месяца жизни

Неоднородность паренхимы в виде участков повышенной эхогенности и гиперэхогенных включений в первый месяц не встречалась ни у одного ребенка, и только к началу третьего месяца жизни определялась 4 (8%) детей с синдромом Алажилля и у 11 (14%) обследованных с билиарной атрезией. (рис. 5).

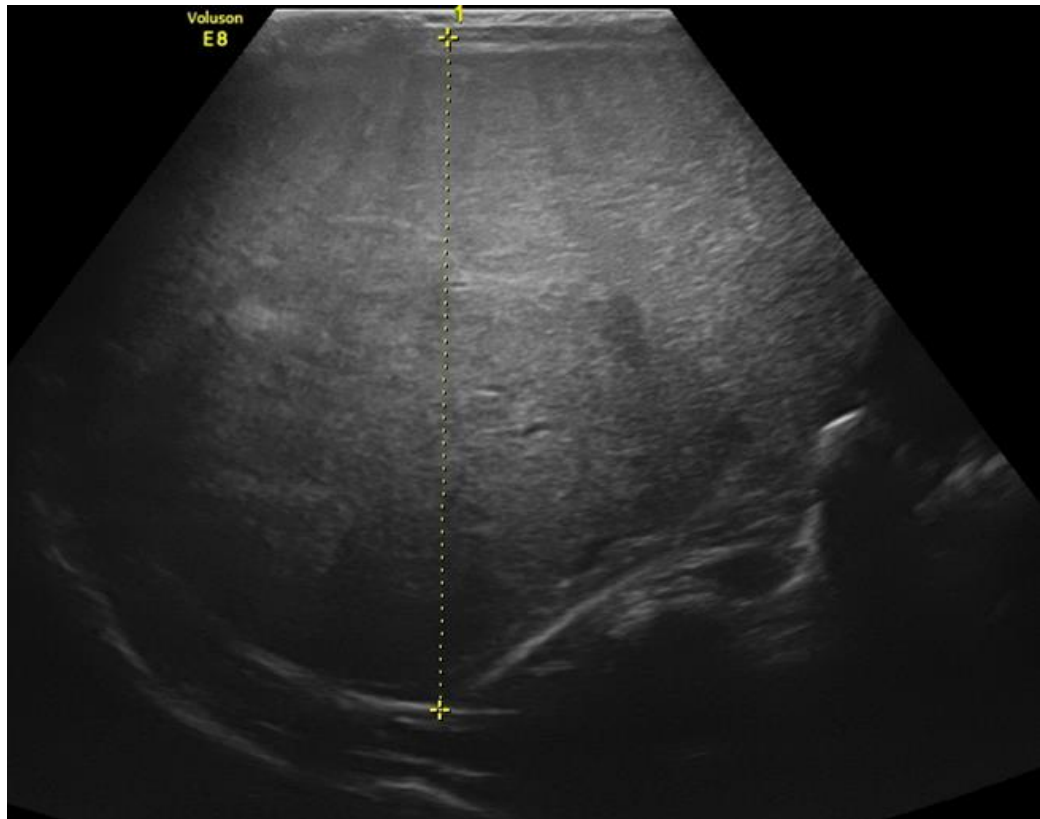


Рисунок 5. Ребенок с БА, 2 месяца жизни. Ультразвуковая картина увеличения размеров печени, повышения эхогенности и неоднородности паренхимы, отсутствие сосудистого рисунка

Бугристость контуров печени при билиарной атрезии в 1 месяц жизни достоверно не определялась. В 2 месяца данный признак выявлялся у 3 (3,75%) детей, а к 3 месячному возрасту определялся у 13 (16,25%) детей. При оценке контуров и краев печени при билиарной атрезии закругление краев печени в 1 месяц не отмечалось, в 2 месяца выявлялось у 6 (7,5%) детей, и у 21 (26,25%) ребенка в 3 месяца жизни. Тогда как при синдроме Алажилля лишь у 2 (4%) детей определялось закругление краев печени.

Перипортальный фиброз в 1 месяц жизни в виде диффузного повышения эхогенности по ходу ствола и ветвей воротной вены у детей с СА определялся лишь к 3 месяцу жизни у 6 (12%) обследованных (рис. 6). Тогда как при билиарной атрезии отмечался у 6 (7%), в 2 месяца у 36 (45%) детей, а в 3 месяца жизни достоверно выявлялся у всех 80 (100%) детей.

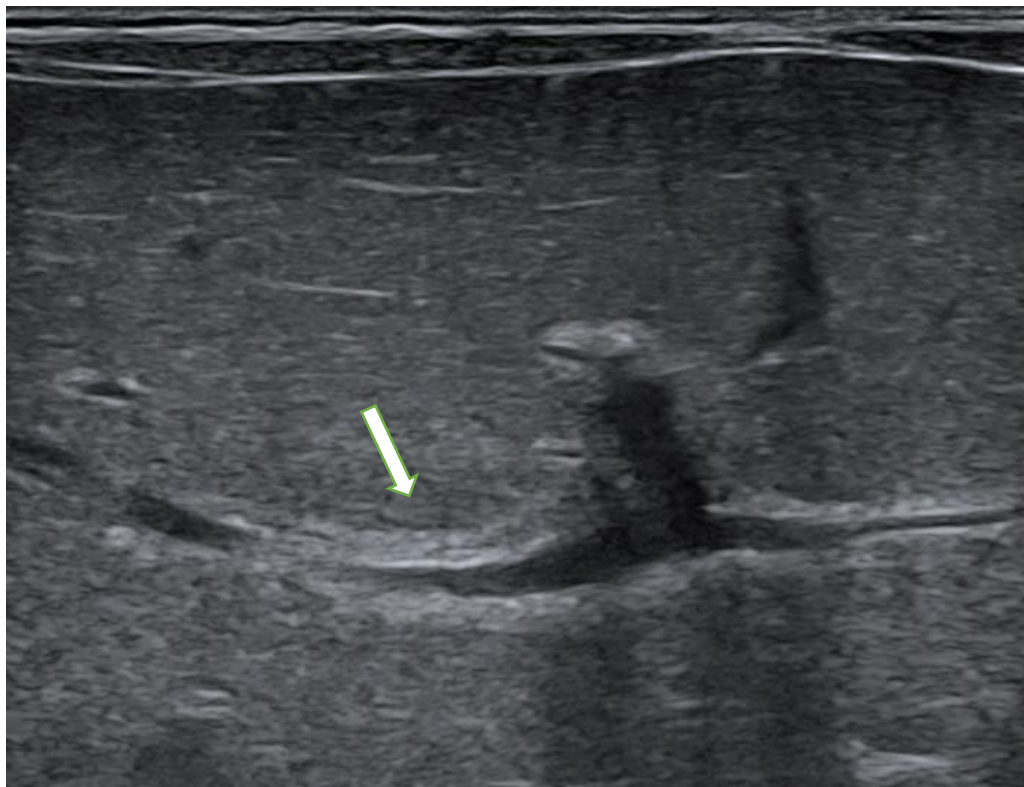


Рисунок 6. Ребенок с СА, 3 месяца жизни. Ультразвуковая картина перипортального фиброза (указано стрелкой)

Симптом треугольного рубца («фиброзная площадка», треугольная или тубулярная структура повышенной эхогенности, расположенная в области передней поверхности бифуркации воротной вены, толщиной 4мм и более) при билиарной атрезии впервые определялся к концу 1 месяца у 10 (12,5%) детей и к 3 месяцу жизни выявлялся у 40 (50%) детей (рис. 7). При СА данный признак выявлялся только у 2 (4%) детей в возрасте 3 месяца жизни.

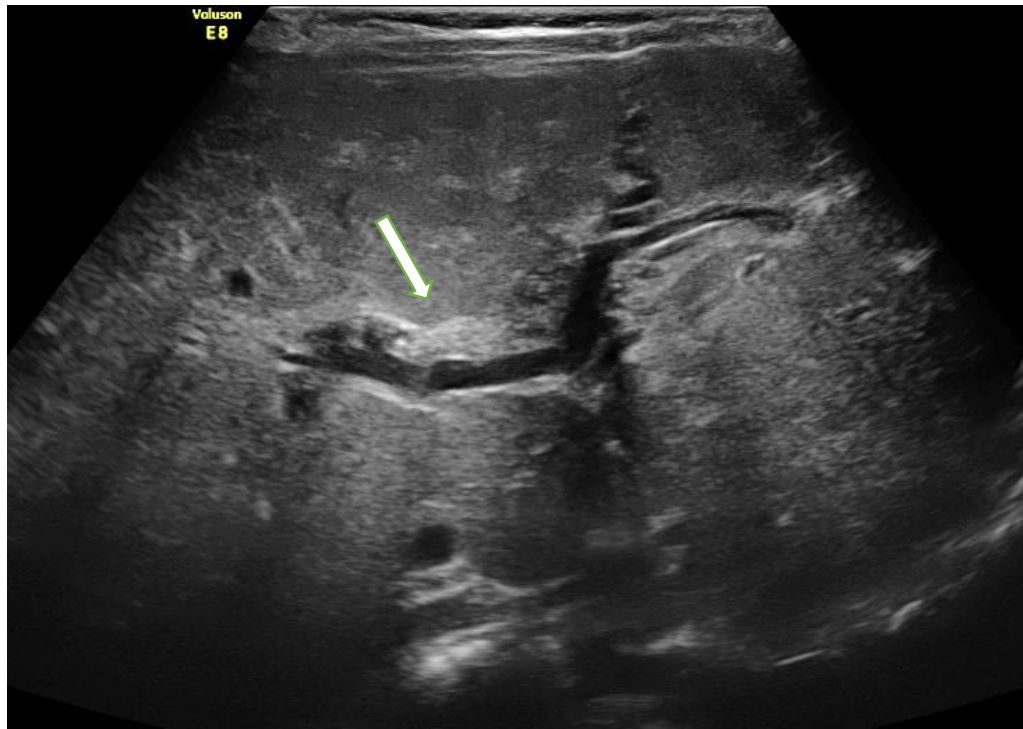


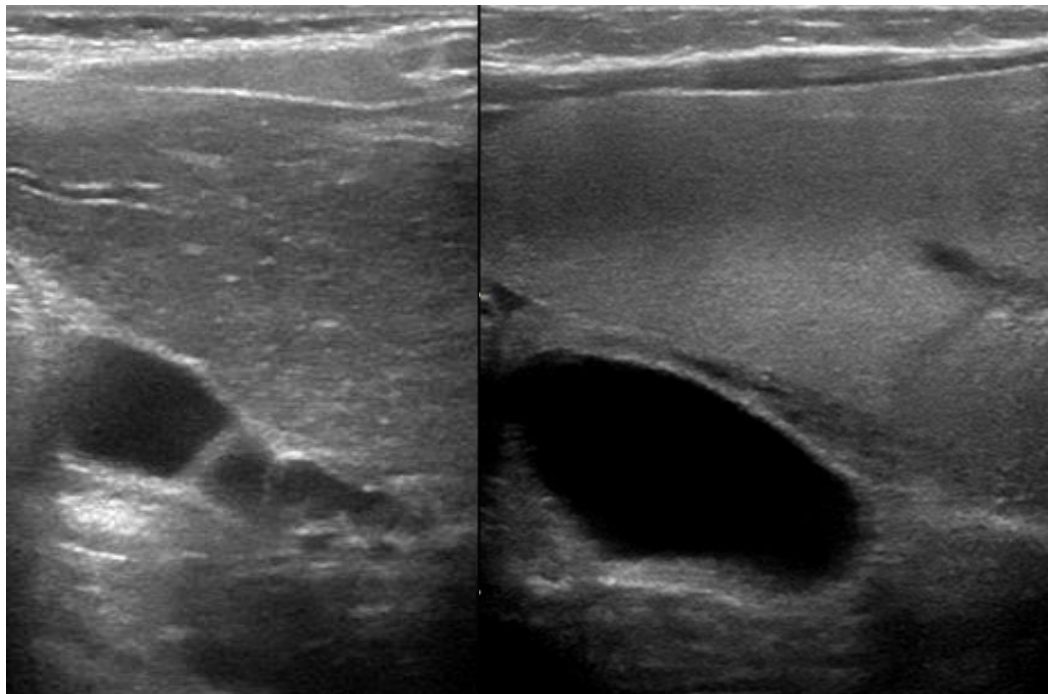
Рисунок 7. Ребенок с БА, 2,5 месяца жизни. Ультразвуковая картина увеличения размеров печени, умеренного повышения эхогенности паренхимы, перипортального фиброза, симптома треугольного рубца (указано стрелкой)

Ослабление сосудистого рисунка наблюдалось у 40 (50%) детей с билиарной атрезией к 3 месяцу жизни, тогда как при синдроме Алажилля лишь у 1 (2%) ребенка. Деформация ствола воротной вены с изменением хода ветвей, как аномалия развития сосудов, выявлялась только у 2 (4%) детей с синдромом Алажилля.

Допплерографические показатели внутрипеченочной гемодинамики у всех детей были в пределах возрастной нормы. Гемодинамических признаков портальной гипертензии (снижение скорости кровотока в воротной вене меньше 14 см/сек, инверсия потока крови в воротной вене, реканализация пупочной вены и расширенные вены пищевода) у детей первых 3 месяцев жизни замечено не было. Единственным интересным, но редко встречающимся и увеличивающимся с возрастом симптомом оказался повышенный индекс резистентности (ИР) до 0,80 в ветвях печеночных артерий. Он встречался у 14 (17,5%) детей с билиарной атрезией и лишь у 1 (2%) ребенка с СА.

Венозный отток у всех детей был псевдопортальный, но до 4 месяцев жизни у таких детей в этом возрасте данный признак можно считать нормальным [33].

При УЗИ желчного пузыря отмечались характерные отличительные признаки с первого месяца жизни. При СА при первичном исследовании натощак в 1 месяц жизни желчный пузырь не определялся или был в форме тяжа, с последующей визуализацией уменьшенных размеров, неравномерным утолщением стенок и эхогенной желчью в просвете у 13 (26%) детей. Признаки гипоплазии отмечались у 16 (32%) обследованных (желчный пузырь, максимальная длина которого не превышала 19 мм) (рис. 8, 9). У 20 (40%) детей желчный пузырь достоверно выявлялся нормальных размеров, неправильной формы с признаками деформации за счет перегибов и перетяжек. Следует отметить что при СА всегда наблюдалась реакция сокращения с применением пробного завтрака.



а.

б.

Рисунок 8. Ребенок с СА, возраст 2 и 3 месяца жизни (а, б). Ультразвуковая картина желчного пузыря с утолщенными, неровными, слоистыми стенками

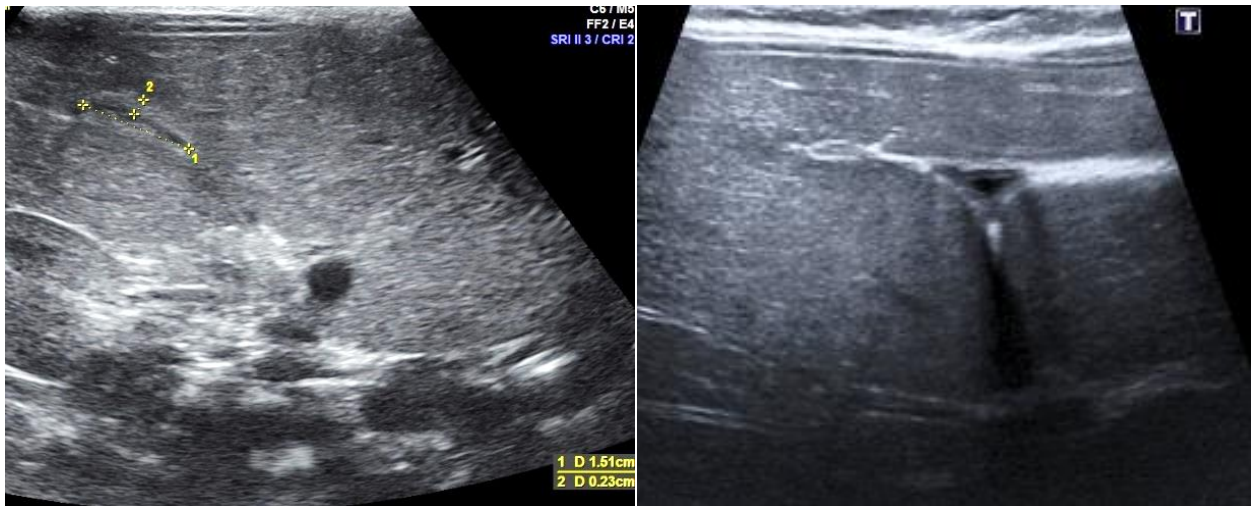


Рисунок 9. Ультразвуковые варианты гипоплазии желчного пузыря у детей с СА в возрасте 3 месяца жизни (уменьшение размеров, утолщение стенок желчного пузыря)

При билиарной атрезии желчный пузырь в первый месяц при первичном исследовании у детей натошак достоверно не определялся в типичном месте у 25 (31%) детей, и определялся в виде фиброзного тяжа у 45 (56%) обследованных. У 9 (11,25%) детей визуализирован изменённый желчный пузырь минимальных размеров (длиной до 15мм) с утолщенными стенками и минимальным просветом (рис. 10). На протяжении 3-х месяцев размеры и структура желчного пузыря у детей с билиарной атрезией не менялись, реакция на прием пищи была слабо выражена.

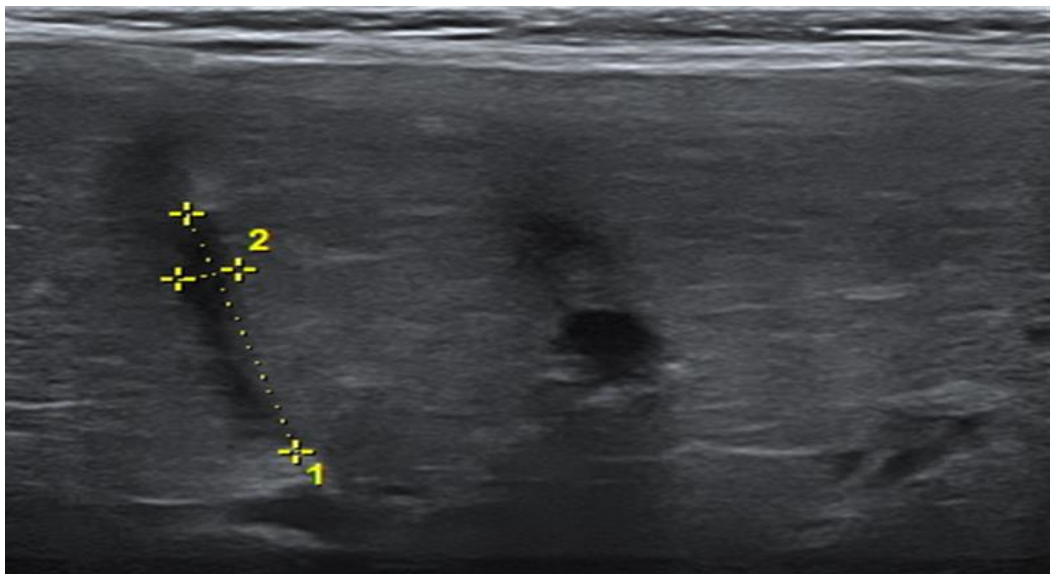


Рисунок 10. Ребенок с БА, 1,5 месяца жизни. Ультразвуковая картина гипоплазированного в размерах желчного пузыря (15x3мм)

Расширение внутрипеченочных желчных протоков и общего желчного протока при билиарной атрезии в первые два месяца жизни не выявлялось, но к концу 3 месяца определялось у 3 (3,75%) детей. При синдроме Алажилля данный признак отсутствовал в 1 и 3 месяца.

При УЗИ селезенки в 1 месяц жизни при СА спленомегалия наблюдалась только у 5 (10%) обследованных, в 2 месяца у 7 (14%), и к 3 месяцам у 12 (24%) детей. Увеличение размеров было незначительным, превышающим возрастную норму на 1-1,5 см и составляло приблизительно 55 ± 5 мм. При билиарной атрезии достоверно определялось умеренное увеличение размеров селезенки (на 2-3см больше возрастной нормы, и составляло приблизительно 70 ± 5 мм) у 40 (50%) детей, в 2 месяца у 63 (78,75%) детей и прогрессировала к 3-х месячному возрасту у всех обследованных (рис. 11, 12).

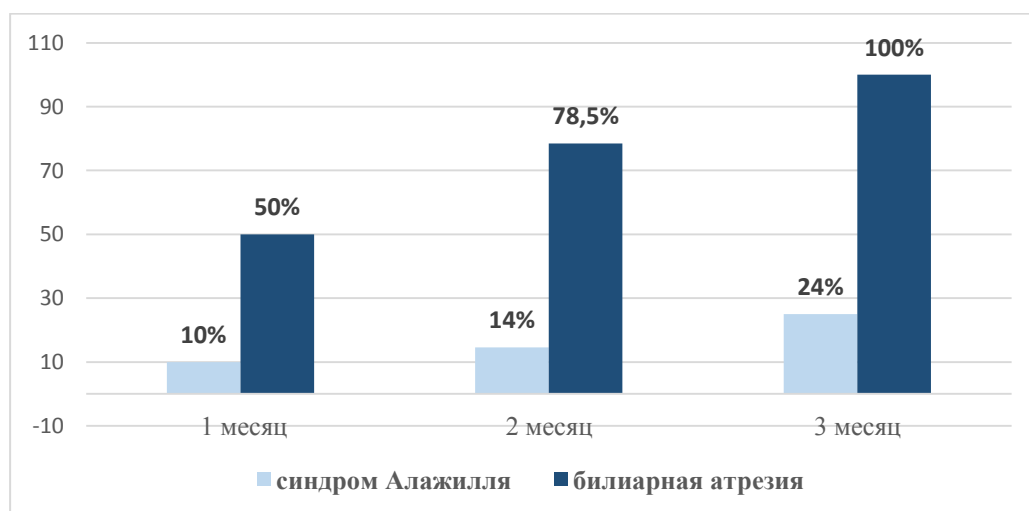


Рисунок 11. Частота увеличения размеров селезенки у детей с билиарной атрезией и синдромом Алажилля в первые три месяца жизни

Таким образом, при УЗИ органов гепатобилиарной системы и селезенки у детей с СА и БА отмечались следующие патологические изменения.

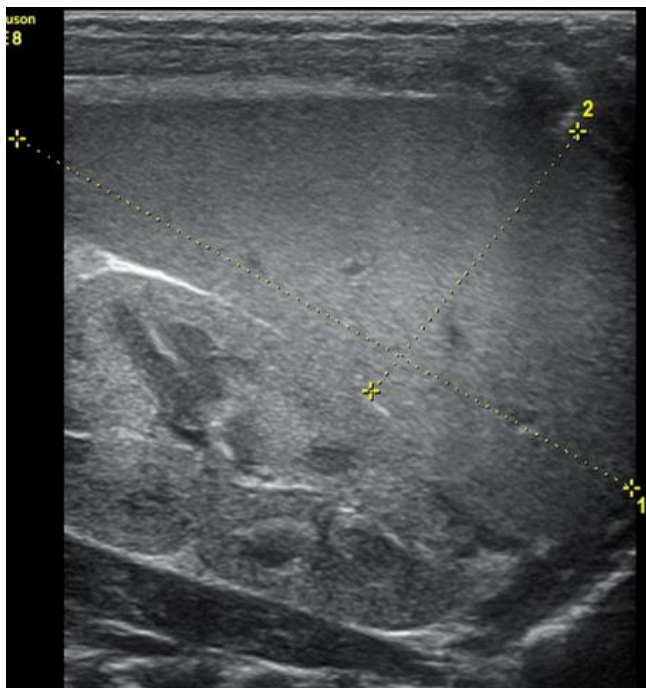


Рисунок 12. Ребенок с БА, 1,5 месяца жизни. Ультразвуковые признаки увеличения размеров селезенки (до 71x28мм)

Со стороны печени с различной степенью выраженности определялись: гепатомегалия (при СА увеличение размеров преимущественно за счет левой доли и 1-го сегмента); повышение эхогенности паренхимы печени; симптом «перипортального фиброза» (в виде диффузного повышения эхогенности по ходу ствола и ветвей воротной вены); симптом «треугольного рубца» («фиброзной площадки») (треугольная или тубулярная структура повышенной эхогенности, расположенная в области передней поверхности бифуркации воротной вены, толщиной 4 мм и более). Со стороны желчного пузыря обнаружены: желчный пузырь нормальных размеров, неправильной формы, с признаками деформации за счет множественных перегибов и перетяжек; желчный пузырь в форме фиброзного тяжа; гипоплазия желчного пузыря (при СА длина до 19 мм, при БА – до 15 мм); отсутствие желчного пузыря. При оценке селезенки регистрировалась спленомегалия.

В таблицах 5-7 представлена частота ультразвуковых изменений гепатобилиарной системы и селезенки у детей с СА и БА в возрасте 1 (при поступлении), 2 и 3 месяца жизни. Достоверные различия между группами определяются практически по всем признакам.

Таблица 5. Частота ультразвуковых изменений гепатобилиарной системы и селезенки у детей с СА и БА при поступлении (1 месяц жизни)

Ультразвуковые признаки	СА (n = 50)	БА (n = 80)	P
Гепатомегалия	3 (6%)	65 (81%)	<0,000001
Повышение эхогенности паренхимы печени	–	10 (12%)	0,006971
Симптом «перипортального фиброза»	–	6 (7%)	0,081479
Симптом «треугольного рубца»	–	10 (12%)	0,006971
Отсутствие желчного пузыря	1 (2%)	25 (31%)	0,000022
Желчный пузырь в форме фиброзного тяжа	13 (26%)	45 (56%)	0,001019
Гипоплазия желчного пузыря	16 (32%)	9 (11%)	0,005494
Измененный желчный пузырь нормальных размеров	20 (40%)	1 (1%)	<0,000001
Спленомегалия	5 (10%)	40 (50%)	0,000002

Примечание: достоверные различия выделены жирным шрифтом.

Таблица 6. Частота ультразвуковых изменений гепатобилиарной системы и селезенки у детей с СА и БА в 2 месяца жизни

Ультразвуковые признаки	СА (n = 50)	БА (n = 80)	P
Гепатомегалия	11 (22%)	80 (100%)	0,000001
Повышение эхогенности паренхимы печени	–	29 (36%)	0,000001
Симптом «перипортального фиброза»	–	36 (45%)	0,000001
Симптом «треугольного рубца»	–	26 (33%)	0,000001
Отсутствие желчного пузыря	1 (2%)	25 (31%)	0,022993
Желчный пузырь в форме фиброзного тяжа	13 (26%)	45 (56%)	0,000090
Гипоплазия желчного пузыря	16 (32%)	9 (20%)	0,022001
Измененный желчный пузырь нормальных размеров	20 (40%)	1 (1%)	0,000001
Спленомегалия	7 (14%)	63 (79%)	0,000001

Таблица 7. Частота ультразвуковых изменений гепатобилиарной системы и селезенки у детей с СА (n = 50) и БА (n = 80) в 3 месяца жизни

Ультразвуковые признаки	СА (n = 50)	БА (n = 80)	P
Гепатомегалия	17 (34%)	80 (100%)	0,000001
Повышение эхогенности паренхимы печени	6 (12%)	62 (78%)	0,000001
Симптом «перипортального фиброза»	6 (12%)	80 (100%)	0,000001
Симптом «треугольного рубца»	2 (4%)	40 (50%)	0,000001
Отсутствие желчного пузыря	1 (2%)	25 (31%)	–
Желчный пузырь в форме фиброзного тяжа	13 (26%)	45 (56%)	0,000038
Гипоплазия желчного пузыря	16 (32%)	9 (11%)	0,054797
Измененный желчный пузырь нормальных размеров	20 (40%)	1 (1%)	0,000001
Спленомегалия	12 (24%)	80 (100%)	0,000001

Примечание: достоверные различия выделены жирным шрифтом.

При проведении ROC–анализа (учитывались ультразвуковые изменения, выявленные в течение 3 месяца жизни) информативность изолированных ультразвуковых изменений гепатобилиарной системы в диагностике СА была невысока. Однако в дифференциальной диагностике холестаза у детей первых 3 месяцев жизни чувствительность ультразвукового симптома «треугольного рубца» в диагностике БА составила 50%, специфичность – 100%, площадь под кривой (AUC) – 0,750 (рис. 13). Чувствительность же изменений желчного пузыря в виде его отсутствия и формы фиброзного тяжа составила 88%, специфичность – 72%, AUC – 0,797 (рис.14). Чувствительность симптома «перипортального фиброза» составила 100%, специфичность – 88%, AUC – 0,940 (рис. 15).

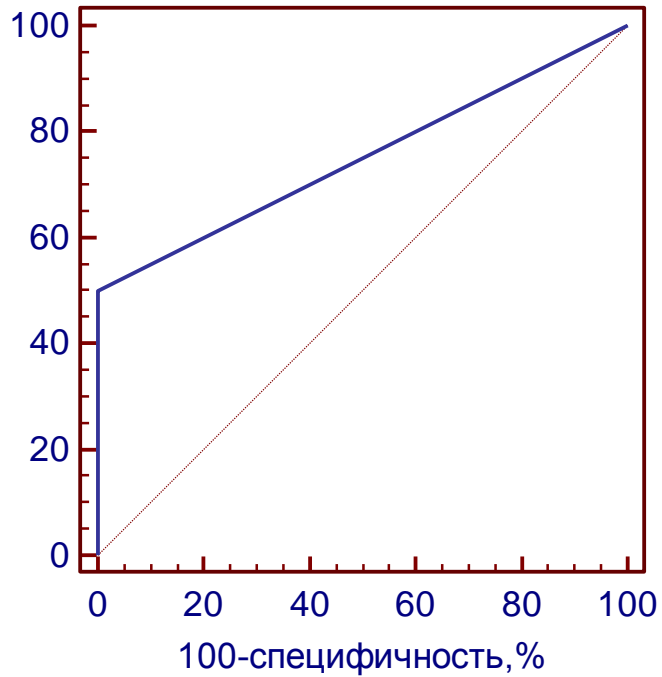


Рисунок. 13. ROC–кривая теста «наличие симптома «треугольного рубца» – БА».

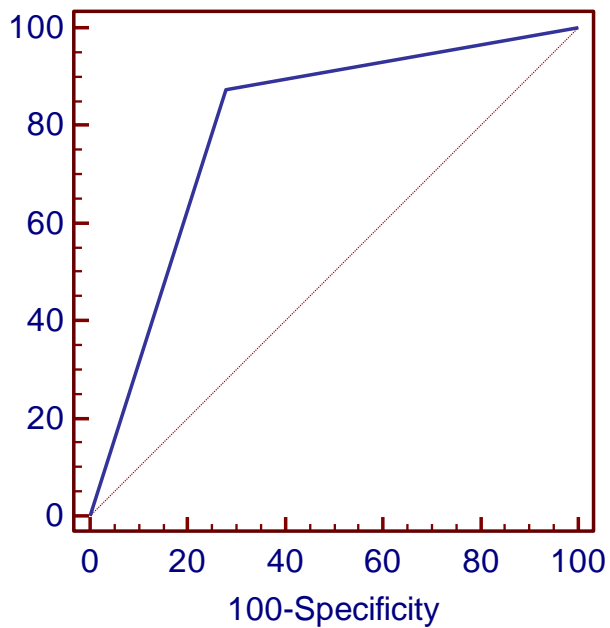


Рисунок. 14. ROC–кривая теста «отсутствие визуализации желчного пузыря или визуализация желчного пузыря в виде фиброзного тяжа – БА».

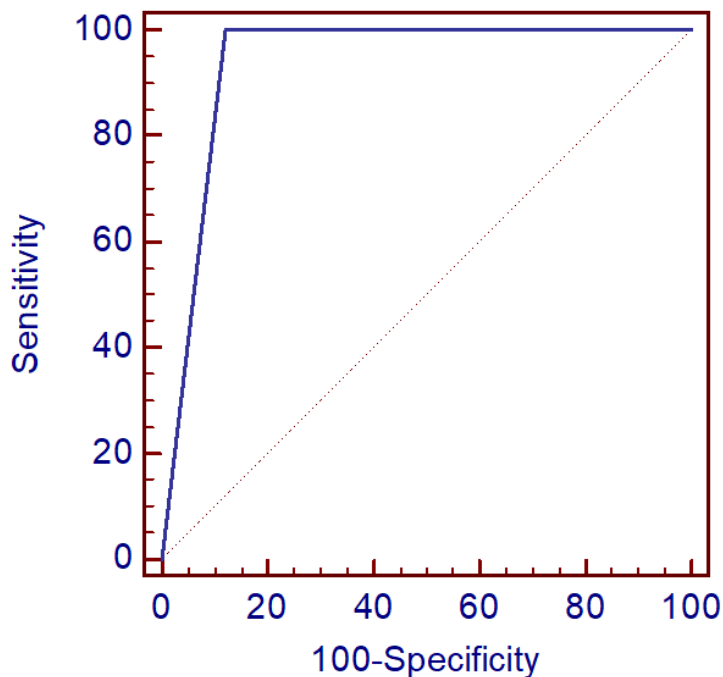


Рисунок. 15. ROC–кривая теста «наличие симптома «перипортального фиброза» – БА».

Необходимо отметить, что указанные выше признаки визуализировались на фоне клиники холестаза, гепатомегалии и спленомегалии (у 100% пациентов с БА в возрасте 3 месяца жизни).

3.2. Ультразвуковые признаки изменений почек у пациентов с синдромом Алажилля

Ультразвуковое исследование почек проводилось детям в возрасте 1, 2, 3, 6 и 12 месяцев жизни. Это связано с тем, что морфологические изменения почечной ткани у больных с СА по данным многочисленных авторов проявляющиеся мезангиолипидозом (увеличением клубочков, мезангиального матрикса и наличием клеток, содержащим капельки липидов) начинаются с раннего возраста, а именно у детей в возрасте до 12 месяцев [60,72,79,127].

При ультразвуковой оценке почек у детей с СА выявлены следующие патологические изменения, расцениваемые как признаки почечной дисплазии: повышение эхогенности коркового слоя паренхимы, нарушение кортико-медуллярной дифференцировки за счет деформации пирамид в виде вытянутой форма и уменьшения их количества в срезе (от 4 до полного отсутствия визуализации), появление мелких одиночных кист в проекции коркового и мозгового слоев паренхимы, размеры которых варьировали от 1,5 до 3,0 мм, и повышение индекса резистентности (на уровне сегментарных артерий) $>0,80$. Частота ультразвуковых изменений почек представлена в таблице 8. Отмечалось достоверно увеличение частоты указанных признаков на протяжении 3 месяцев жизни. При БА подобные изменения со стороны почек у обследованных детей отсутствовали.

Таблица 8. Частота ультразвуковых изменений почек у детей с СА (n = 50) в первые 3 месяца жизни

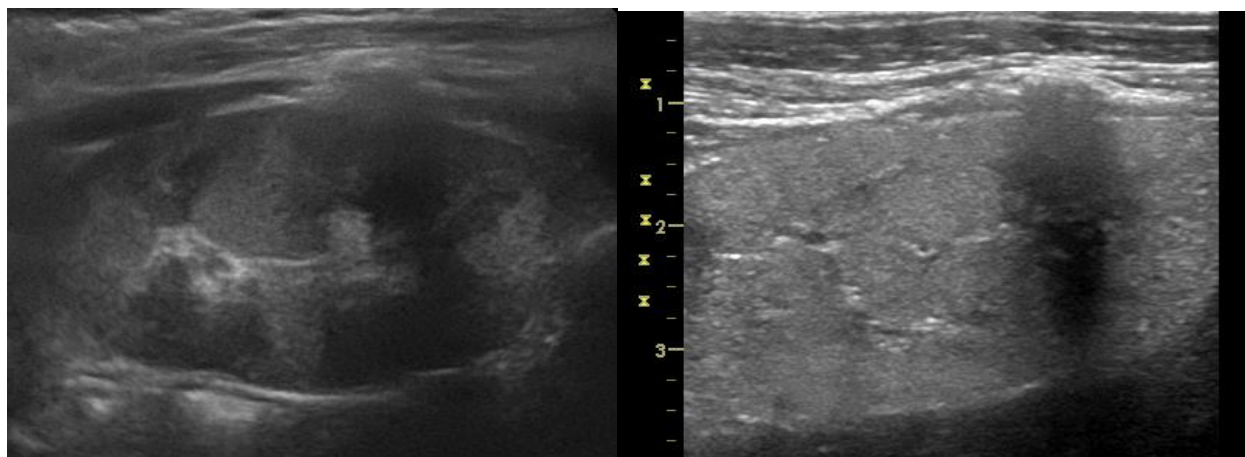
Ультразвуковые признаки	1 мес.	2 мес.	3 мес.	P
Повышение эхогенности коркового слоя паренхимы	2 (4%)	5 (10%)	16 (32%)	0,0002
Нарушение кортико-медуллярной дифференцировки	2 (4%)	5 (10%)	12 (24%)	0,0086
Кистозные изменения	–	–	6 (12%)	0,0019
Индекс резистентности $>0,80$	–	–	1 (2%)	0,3654

Таблица 9. Частота ультразвуковых изменений почек у детей с СА (n = 50) в течение первого года жизни

Ультразвуковые признаки	3 мес.	6 мес.	12 мес.	P
Повышение эхогенности коркового слоя паренхимы	16 (32%)	25 (50%)	35 (70%)	0,0007
Нарушение кортико-медуллярной дифференцировки	12 (24%)	26 (52%)	32 (64%)	0,0002
Кистозные изменения	6 (12%)	16 (32%)	16 (32%)	0,0295
Индекс резистентности $>0,80$	1 (2%)	14 (28%)	19 (38%)	0,0001

Также была проанализирована частота ультразвуковых изменений почек на протяжении 12 месяцев жизни (табл. 9). Отмечена та же тенденция достоверного увеличения частоты ультразвуковых признаков на протяжении наблюдаемого периода.

С 3 до 12 месяцев увеличивалось число детей с повышением эхогенности паренхимы (16-25-35); с нарушением кортико-медуллярной дифференцировки за счет деформации пирамидок в виде вытянутой формы и уменьшения количества в срезе до 4 или вплоть до полного их отсутствия (12-26-32) (рис. 16); с единичными мелкими кистами в корковом веществе и пирамидках размерами до 1,5-3 мм (3-16-19).



а.

б.

Рисунок 16. (а, б). СА у ребенка 3 мес. (а) и 6 мес. (б). Ультразвуковая картина почечной дисплазии – нарушение дифференцировки почечной ткани на корковое и мозговое вещество, за счет деформации, уменьшения кол-ва пирамидок в срезе

Более агрессивный рост количества и размеров имели кисты, локализующиеся в пирамидках почек (рис. 17).

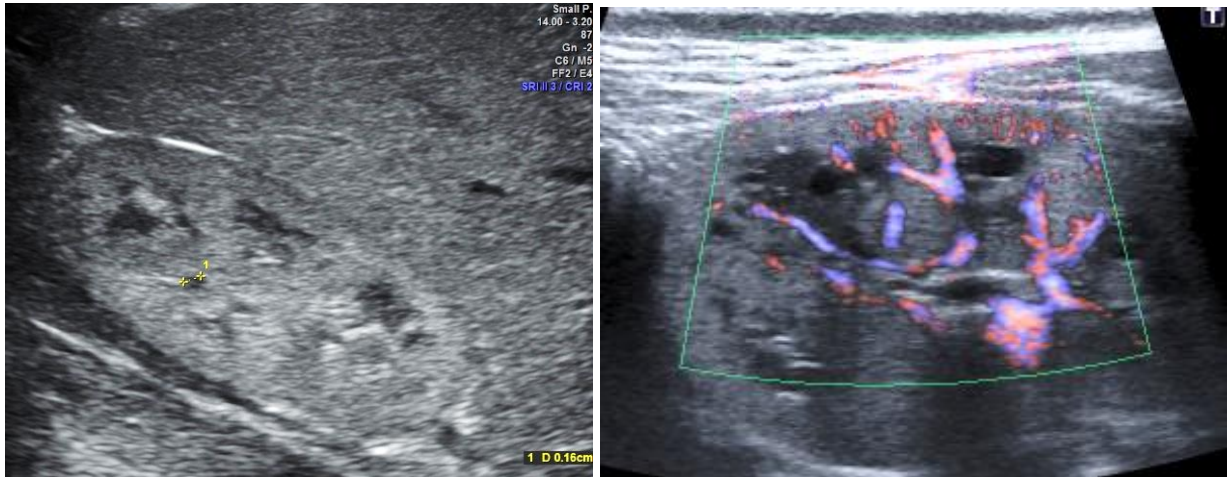


Рисунок 17. Ребенок 3 месяца жизни, СА. Ультразвуковая картина кистозной дисплазии почек – мелкие одиночные кисты в корковом веществе почки и кистозное поражение пирамидок

Изменение гемодинамики в виде повышения индексов резистентности более 0,80 определялись и прогрессировали у 1-14-19 детей соответственно. Также фиксировалась гипоплазия одной почки с викарным увеличением контралатерального органа у 2 детей, двухсторонний стеноз почечных артерий у 1 ребенка. Отсутствие ультразвуковых изменений со стороны почек у обследованных детей с БА при наличии ряда неспецифических ультразвуковых симптомов у ряда пациентов с СА на фоне клиники холестаза выглядит обнадеживающим в плане оценки информативности почечных критериев.

Таблица 10. Информативность ультразвуковых изменений почек

Показатели информативности	ПЭПП	Нарушение КМД	Кистозные изменения	Индекс резистентности ИР>0,80
Чувствительность, %	70	64	32	38
Специфичность, %	100	100	100	100
<i>AUC</i>	0,850	0,820	0,660	0,690

Результаты ROC–анализа почечных ультразвуковых признаков (учитывались ультразвуковые изменения, выявленные в течение 12 месяцев жизни) приведены в таблице 10. На рисунках 18 и 19 представлены ROC–кривые наиболее информативных тестов.

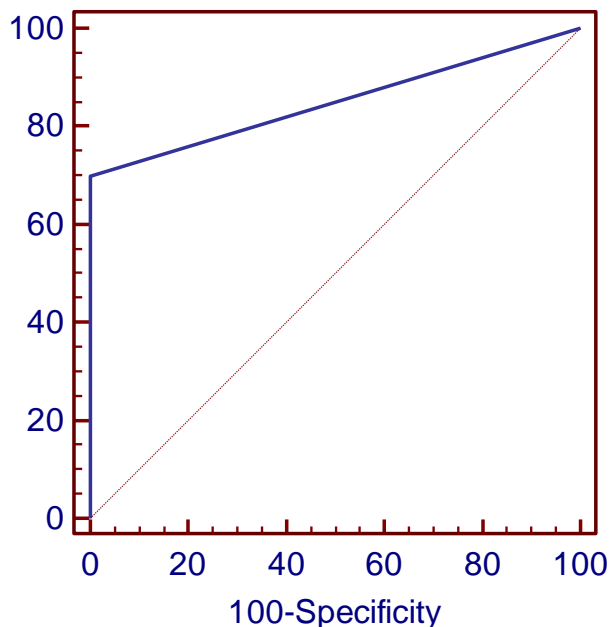


Рисунок. 18. ROC–кривая теста «повышение эхогенности коркового слоя паренхимы – СА».

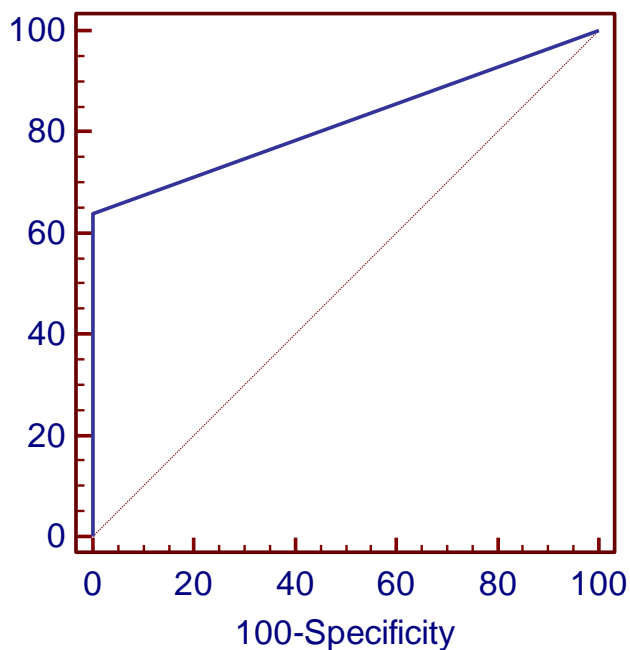


Рисунок. 19. ROC–кривая теста «нарушение кортико-медуллярной дифференцировки – СА».

С целью детального исследования почечной паренхимы в зависимости от использования датчиков сканирования были проанализированы результаты ультразвуковых изменений почек в двух группах. Первой группе (26 детей) ультразвуковая оценка почек проведена по общепринятой методике конвексным датчиком и дополнительно линейным датчиком с частотой 5-12 МГц. Второй группе (24 ребенка) УЗИ почек проводилось только с применением конвексного датчика частотой 3,5-5,0 МГц.

В 1-й месяц жизни в первой группе у 3 (11,5%) обследованных выявлено нарушение кортико-медуллярной дифференцировки за счет уменьшения количества пирамидок в срезе до 4-х и менее, особенности строения пирамидок в виде вытянутой формы у 2 (7,7%) детей и у 1 (3,8%) ребенка определялись единичные мелкие кисты в пирамидках и корковом веществе размерами до 1,5-2 мм. Во второй группе нарушение КМД за счет снижения количества пирамидок определялись лишь у 1 (4,1%) ребенка.

В 2 месяца жизни в первой группе у 4 (15,4%) детей выявлялось нарушение КМД за счет деформации пирамидок в виде вытянутой формы и уменьшения количества в срезе до 4-х и менее, у 2 (7,6%) детей определялись единичные мелкие кисты в пирамидках и корковом веществе размерами до 1,5-2 мм. Во второй группе нарушение КМД в виде уменьшения количества пирамидок выявлялось у 2 (8,3%) детей.

К 3 месяцам в первой группе у 9 (34,6%) обследованных выявлено нарушение КМД за счет деформации пирамидок в виде вытянутой формы и уменьшения количества в срезе до 4-х и менее, а также наличия единичных мелких кист в пирамидках и корковом веществе размерами до 1,5-2 мм. Во второй группе нарушение КМД с типичными особенностями было выявлено у 3 (12,5%) обследованных, кистозные включения в паренхиме размерами около 3 мм и повышение ИР более 0,80 определялись у 1 (4,2%) ребенка.

Стоит отметить, что детальные проявления нарушения КМД значительно отличались у детей в зависимости использования линейного и конвексного датчиков (рис. 20, 21, 22).

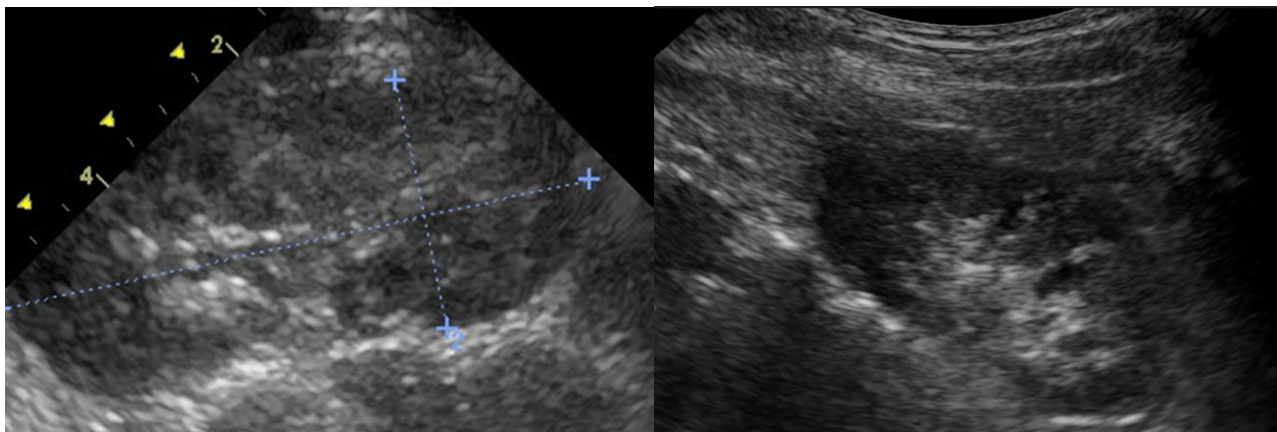


Рисунок 20. Ребенок 3 и 6 месяцев, СА. Сканирование конвексным датчиком 3,5-5,0 МГц. Ультразвуковая картина нарушения кортико-медуллярной дифференцировки паренхимы почек – уменьшение количества пирамидок в срезе.

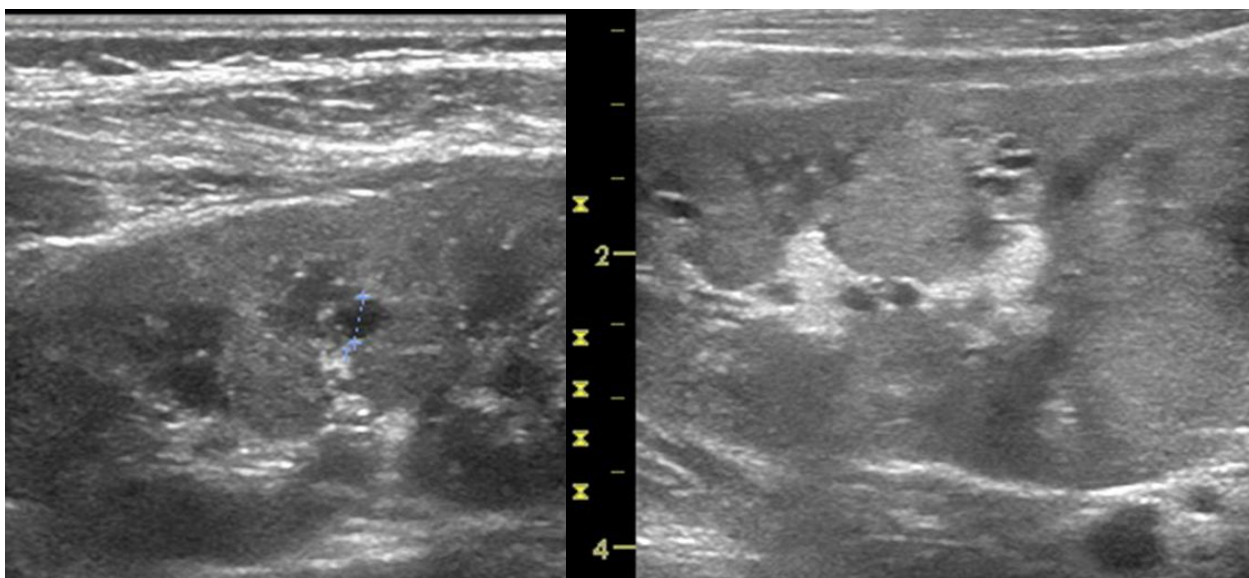


Рисунок 21. Ребенок 3 месяца, СА. Высокочастотное сканирование линейным датчиком 12 МГц. Ультразвуковая картина повышения эхогенности почечной паренхимы, нарушения КМД с наличием множественных мелких кист в области пирамидок

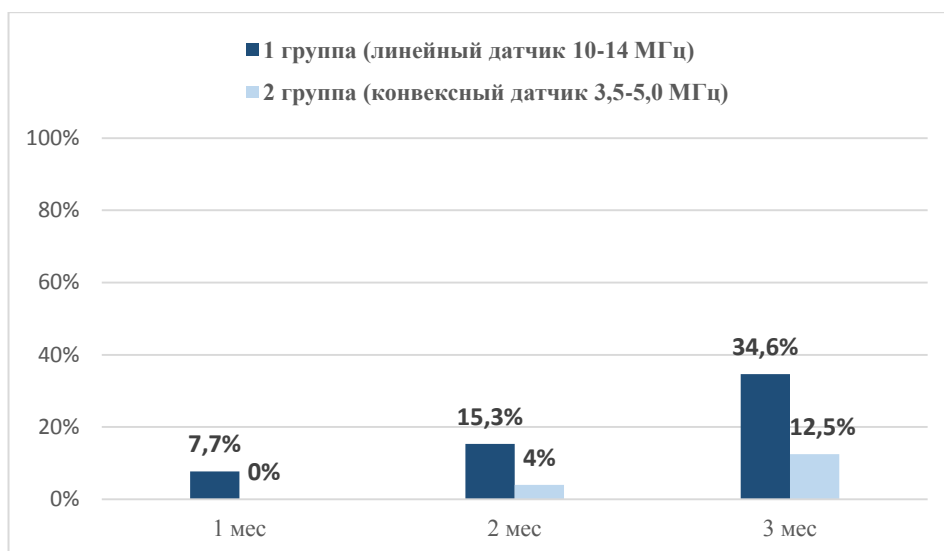


Рисунок 22. Частота нарушения КМД при использовании различных датчиков в первые 3 месяца жизни

В возрасте 6 месяцев в первой группе нарушение КМД за счет деформации пирамидок в виде вытянутой формы и уменьшения количества в срезе до 4-х и менее отмечалось у 18 (69,2%), единичные мелкие кисты размерами до 1,5-2 мм и мелкие точечные гиперэхогенные включения в пирамидках и корковом веществе паренхимы определялись у 13 (50%) детей ($p < 0,05$). У 1 (5%) ребенка выявлены множественные мелкие кисты в корковом веществе размерами до 3 мм. При исследовании почечного кровотока появилось мозаичность показателей на различных участках артерии, повышение ИР более 0,80 мозаичного характера выявлялось у 10 (38,5%) обследованных. Во второй группе нарушение КМД с типичными особенностями у 8 (33,3%) детей. Кистозные включения в паренхиме размерами 3 мм выявлены у 3 (12,5%) обследованных, изменения гемодинамических показателей у 4 (16,7%) детей (рис. 24, 25).

К 12-ти месяцам жизни в первой группе нарушение КМД с типичными особенностями у 21 (80,8%) ребенка ($p < 0,05$). Кистозные изменения в пирамидках и корковом веществе в виде мелких анэхогенных и гиперэхогенных включений размерами до 1,5-3 мм уже определялись у 16 (61,5%) детей, нарушение гемодинамических показателей у 15 (57,7%)

обследованных ($p < 0,05$). Стоит отметить, что более агрессивный рост количества и размеров имели кисты, локализующиеся в пирамидках почек (87%), тогда как в паренхиме они определялись лишь в 13% случаях. Во второй группе аналогичные изменения КМД определялись значительно реже – у 11 (45,8%) детей, кистозные изменения в виде мелких кист в корковом веществе размерами до 2-4 мм выявлялись у 3 (12,5%) детей, повышение ИР более 0,80 отмечалось у 4 (16,7%) обследованных (рис. 23, 24).

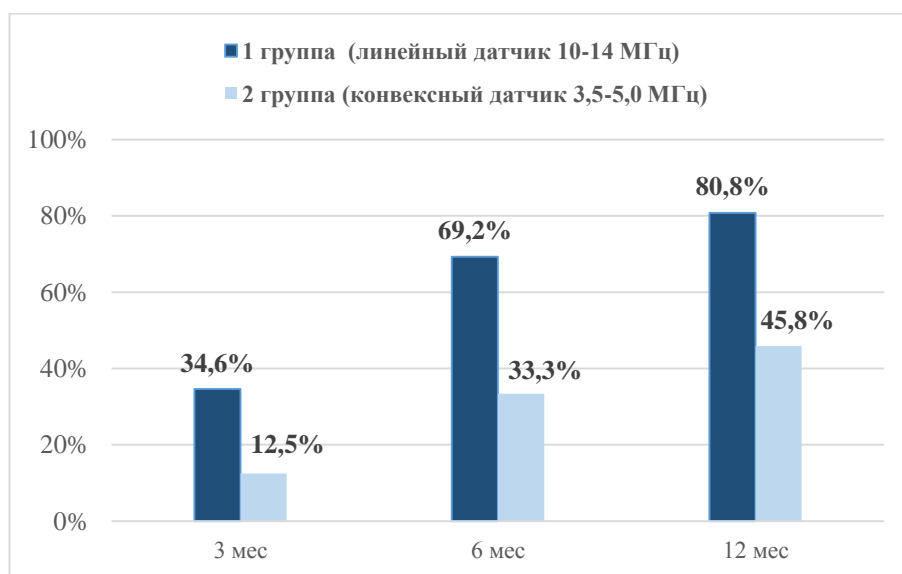


Рисунок 23. Частота нарушения КМД при использовании различных датчиков

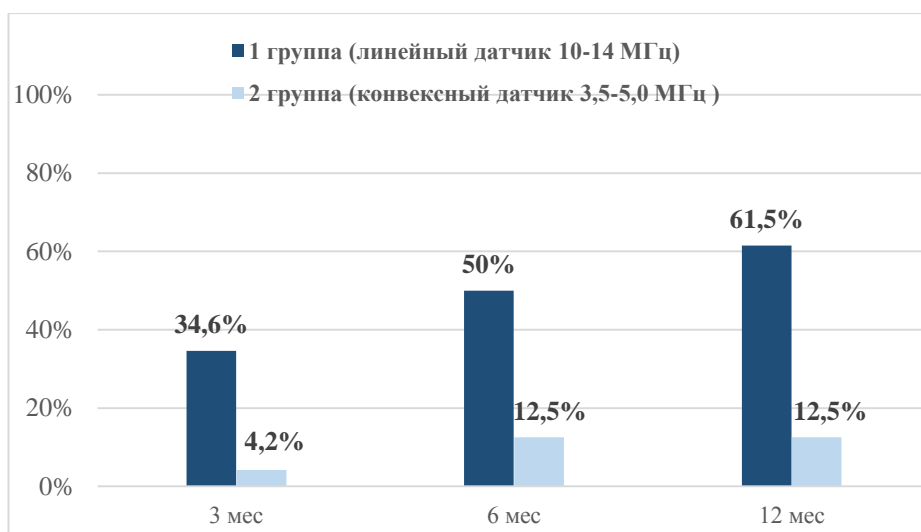


Рисунок 24. Частота кистозных изменений почек при исследовании различными датчиками

Таким образом, в результате исследования проанализированы ультразвуковые исследования почек, проводимые различными датчиками. Установлено, что при использовании высокочастотного сканирования почек у детей с СА значительно повышается выявляемость детальных изменений почечной паренхимы.

3.3. Связь ультразвуковых признаков изменений почек и сывороточного уровня холестерина и триглицеридов у пациентов с синдромом Алажилля

Дополнительно, у всех детей с СА были проанализированы биохимические показатели холестерина (ХС) и триглицеридов (ТГ) в сыворотке крови, которые оказались повышенными у 88% (44/50) и у 86% (43/50) обследованных соответственно. Нормальный интервал холестерина в сыворотке крови был принят согласно возрастной норме от 1,8 до 4,5 ммоль/л, триглицеридов от 0,34 до 1,24 ммоль/л. Гиперхолестеринемия была зафиксирована при значениях от 4,9 до 12,3 ммоль/л, гипертриглицеридемия от 1,74 до 3,2 ммоль/л.

Для определения диагностической ценности выявленных признаков была проведена статистическая обработка результатов стандартными методами и ROC–анализ, в ходе которой была выявлена высокая специфичность лабораторных изменений (табл. 11), (рис. 25).

Таблица 11. Информативность отдельных биохимических показателей сыворотки крови

Показатели информативности	Холестерин	Триглицериды
Чувствительность, %	88%	86%
Специфичность, %	99%	99%
<i>AUC</i>	0,944	0,935

Также отмечена высокая диагностическая значимость выявленных высоких показателей общего холестерина и триглицеридов в сыворотке крови у детей с диагностированным СА (табл. 12).

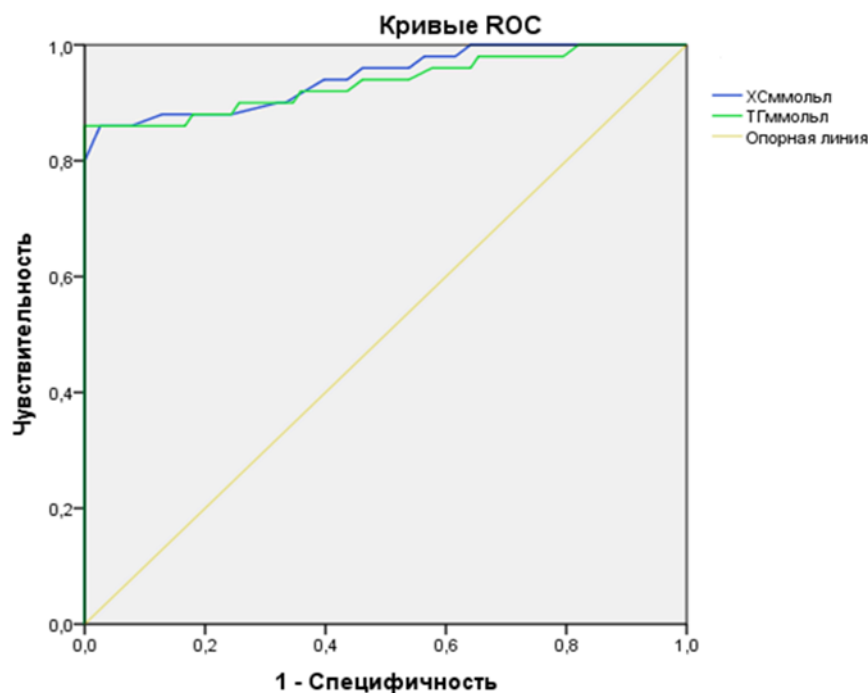


Рисунок. 25. ROC–кривая теста «гиперхолестеринемия и триглицеридемия – СА».

Таблица 12. Уровни ХС и ТГ и оценка значимости у больных с СА (n=50)

Показатели сыворотки крови	Медиана	Минимальное значение	Максимальное значение	P
Триглицериды (ммоль/л) (норма – 0,34-1,24)	2,17	0,71	3,2	0,00001
Холестерин (ммоль/л) (норма – 1,8-4,5)	7	3	12,3	0,00001

Учитывая полученные данные, отмечено, что наиболее часто наблюдаемый ультразвуковой признак – повышение эхогенности почечной паренхимы (ПЭПП) имеет значимую статистическую взаимосвязь с высокими

показателями общего холестерина и триглицеридов в сыворотке крови. На основании расчета критерия χ^2 -квadrat Пирсона было выявлено достоверное изменение ультразвукового признака на фоне гиперхолестеринемии, уровень значимости данной взаимосвязи составил 0,037) (табл. 13).

Таблица 13. Оценка связи гиперхолестеринемии и повышения эхогенности почечной паренхимы (ПЭПП)

Группа				ХС	
				N (0) (1,8-4,5ммоль/л)	>N (1) (4,9-12,3ммоль/л)
0	ПЭПП	0	n	72	4
			%	94,7%	5,3%
		1	n	1	1
			%	50,0%	50,0%
	Всего		n	73	5
			%	93,6%	6,4%
1	ПЭПП	0	n	4	11
			%	26,7%	73,3%
		1	n	2	33
			%	5,7%	94,3%
	Всего		n	6	44
			%	12,0%	88,0%
Всего	ПЭПП	0	n	76	15
			%	83,5%	16,5%
		1	n	3	34
			%	8,1%	91,9%
	Всего		n	78	49
			%	61,7%	38,3%

Примечание: группа 0 – 78 детей с исключенным диагнозом СА, группа 1 – 50 детей с подтвержденным СА, n – количество детей, N – нормальное содержание в сыворотке крови.

Значение коэффициента линейной корреляции Пирсона (r-Пирсона) составило 0,516, что соответствует умеренной тесноте связи между высоким уровнем общего холестерина в сыворотке крови и ультразвуковым признаком – повышение эхогенности почечной паренхимы. Данная корреляционная связь является статистически значимой ($p < 0,01$) (табл. 14).

Таблица 14. Оценка коэффициента корреляции Пирсона и статистической значимости связи гиперхолестеринемии и повышения эхогенности почечной паренхимы (ПЭПП)

Корреляции			
		ХС	ПЭПП
Гиперхолестеринемия (ХС)	Корреляция Пирсона	1	0,516**
	Знач. (двухсторонняя)		0,000
	N	50	50
ПЭПП	Корреляция Пирсона	0,516**	1
	Знач. (двухсторонняя)	0,000	
	N	50	50
** . Корреляция значима на уровне 0,01 (двухсторонняя).			

Для триглицеридов результаты были аналогичны.

Таким образом, в результате сопоставления выявленных характерных ультразвуковых признаков изменения почек с лабораторными показателями сыворотки крови – общего холестерина и триглицеридов определена заметная корреляционная связь, подтверждающая объективность поражения почек при этом синдроме.

3.4. Ультразвуковые признаки изменений сердечно-сосудистой системы у пациентов с синдромом Алажилля

При анализе результатов ЭХОКГ у 47 (94%) детей с СА в возрасте от 1 до 3 месяцев жизни был выявлен гемодинамически незначимый периферический стеноз и/или гипоплазия ветвей легочной артерии ($p < 0,05$). У 9 (18%) детей был диагностирован ДМЖП, у 5 детей – ДМПП, у 15 – ОАП. Тетрада Фалло, коарктация аорты, атрезия легочной артерии 2 типа с гипоплазией системы легочной артерии были зарегистрированы в единичных случаях (табл. 15).

Таблица 15. Частота патологических изменений сердечно-сосудистой системы у детей с СА (n=50)

Патология сердечно-сосудистой системы	%
Гемодинамически незначимый периферический стеноз и/или гипоплазия ветвей легочной артерии	94% (47)
Открытый аортальный проток (ОАП)	30% (15)
Дефект межжелудочковой перегородки (ДМЖП)	18% (9)
Дефект межпредсердной перегородки (ДМПП)	10% (5)
Тетрада Фалло	2% (1)
Коарктация аорты	2% (1)
Надклапанный стеноз аорты, клапанный стеноз ЛА	2% (1)
Атрезия легочной артерии 2 типа с гипоплазией системы легочной артерии	2% (1)

Полученные данные подтверждают наличие фенотипического признака со стороны сердечно-сосудистой системы практически у всех обследованных.

3.5. Результаты эластографии печени

Эластография 2D – SWE на ультразвуковом аппарате Aixplorer (Supersonic Imagine, Франция) конвексным датчиком С6-1 частотой 1-6 МГц проведена 4 детям с БА в возрасте 5, 6, 7 и 9 лет после операции по Касаи и 1 ребенку в возрасте 2 месяца жизни (до операции по Касаи), одному в 12 лет после трансплантации печени; и двум детям с СА в возрасте 2 месяца и 11 лет (оперативные вмешательства не проводились). Средние значения варьировали от 7,72 до 14,16 кПа в зависимости от возраста (табл. 16), (рис. 26, 27, 28). Обращает на себя внимание значительное различие показателя жесткости печени у детей в 2 месяца жизни, при БА он составил 37,1 кПа, у ребенка с СА 10,8 кПа. У старших детей модуль упругости печени соответствовал основному диагнозу и клиническому состоянию на момент исследования.

Таблица 16. Значения модуля упругости печени при 2D – SWE эластографии конвексным датчиком С6-1 частотой 1-6 МГц у детей с СА и БА различного возраста (кПа)

Диагноз	Возраст	Среднее значение	Минимальное – максимальное значение
БА	2 мес.	37,1	29,5-45,1
БА	5 лет	14,16	11,6-20,3
БА	6 лет	7,72	6,5-9,7
БА	7 лет	12,03	9,1-18,4
БА	9 лет	12,89	9,1-16,8
БА	12 лет	9,89	8,5-11,8
СА	2 мес.	10,8	9,0-12,7
СА	11 лет	13,46	11,6-15,9

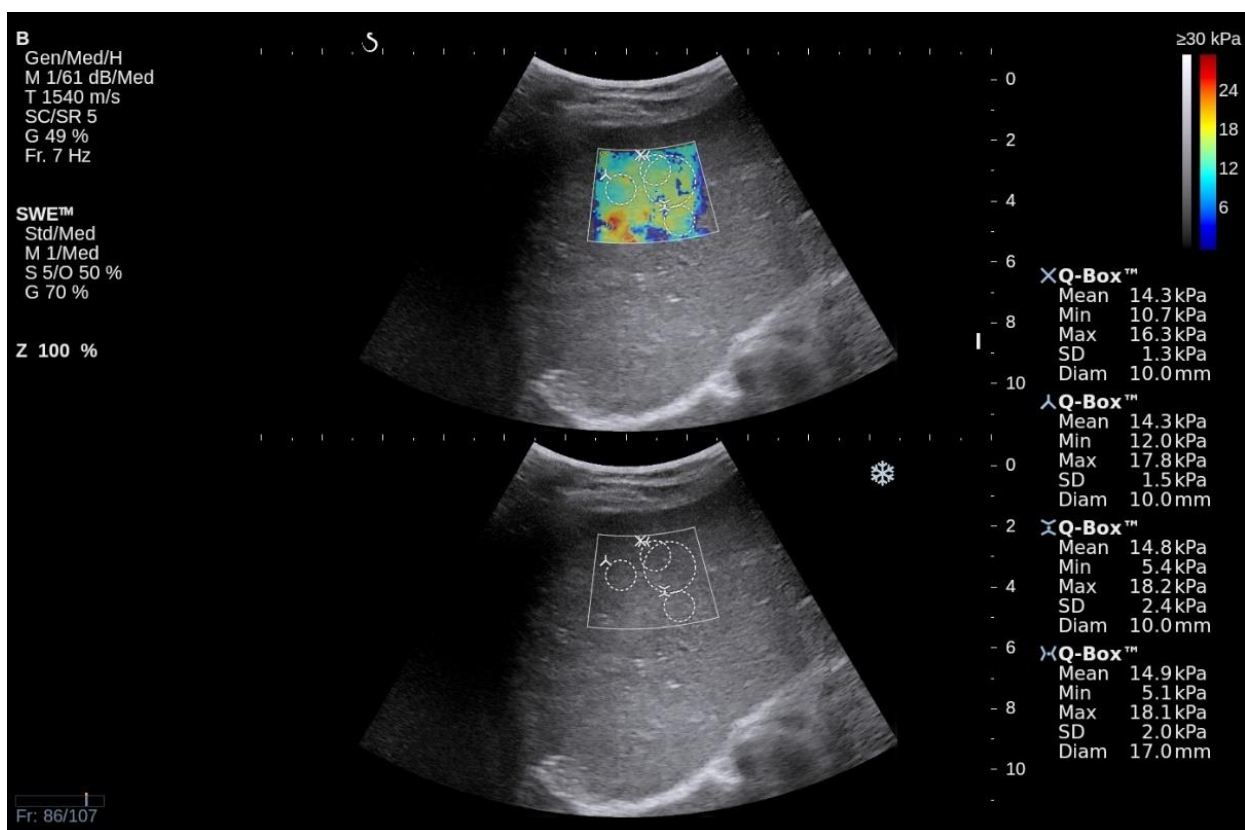


Рисунок 26. 2D – SWE эластография печени конвексным датчиком С6-1 частотой 1-6 МГц у мальчика с СА в возрасте 11 лет

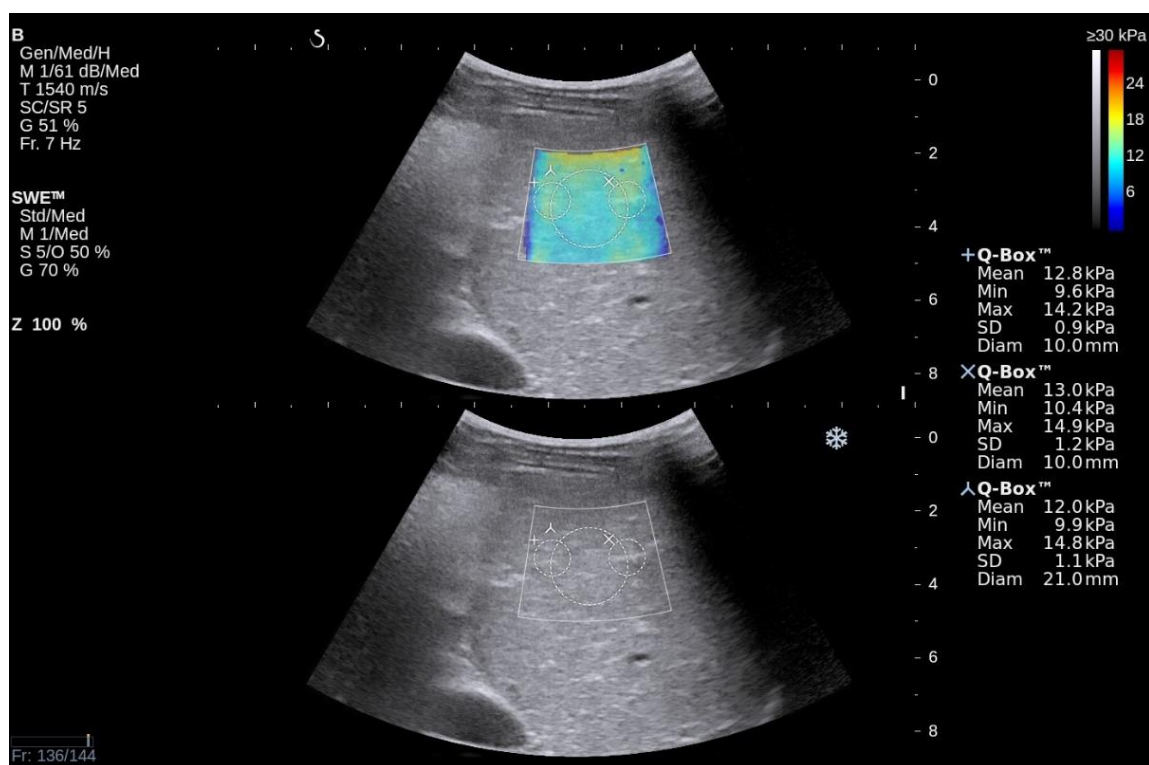


Рисунок 27. 2D – SWE эластография печени конвексным датчиком С6-1 частотой 1-6 МГц у девочки с БА в возрасте 7 лет



Рисунок 28. 2D – SWE эластография печени конвексным датчиком С6-1 частотой 1-6 МГц у девочки с БА в возрасте 5 лет

Средний показатель эластической жесткости печени по данным 2D – SWE эластографии на ультразвуковом аппарате Aixplorer (Supersonic Imagine, Франция), в возрасте от 0 до 12 месяцев (n=60) конвексным датчиком С6-1 частотой 1-6 МГц составил $4,42 \pm 0,91$ кПа, линейным датчиком L10-2 частотой 8-10 МГц $4,94 \pm 0,78$ кПа (табл. 17, 18), (рис. 29, 30).

Таблица 17. Показатели модуля упругости печени при 2D – SWE эластографии у здоровых детей в зависимости от датчика и возраста (кПа)

Возраст	Тип датчика	Среднее значение
3 месяца (n=20)	конвексный датчик	$4,5857 \pm 0,7295$
	линейный датчик	$5,0129 \pm 0,9632$
6 месяцев (n=18)	конвексный датчик	$4,5217 \pm 0,6614$
	линейный датчик	$4,8833 \pm 0,7345$
12 месяцев (n=22)	конвексный датчик	$4,4218 \pm 0,9199$
	линейный датчик	$4,9490 \pm 0,7886$

Таблица 18. Показатели модуля упругости печени при 2D – SWE эластографии у здоровых детей в зависимости от датчика и возраста (кПа)

Возрастная группа и область исследования	Медиана	25-75-й проценти	Min-Max значение	Стандартное отклонение
3 месяца (n=20)				
конвексный датчик	4,5	4,24-4,91	3,1-6,1	0,72
линейный датчик	4,9	4,57-5,44	3,5-7,3	0,96
6 месяцев (n=18)				
конвексный датчик	4,5	4,19-4,85	3,2-6,0	0,66
линейный датчик	4,9	4,52-5,24	3,7-6,1	0,73
12 месяцев (n=22)				
конвексный датчик	4,1	4,01-4,82	3,0-6,2	0,91
линейный датчик	5,0	4,59-5,30	3,3-6,4	0,78

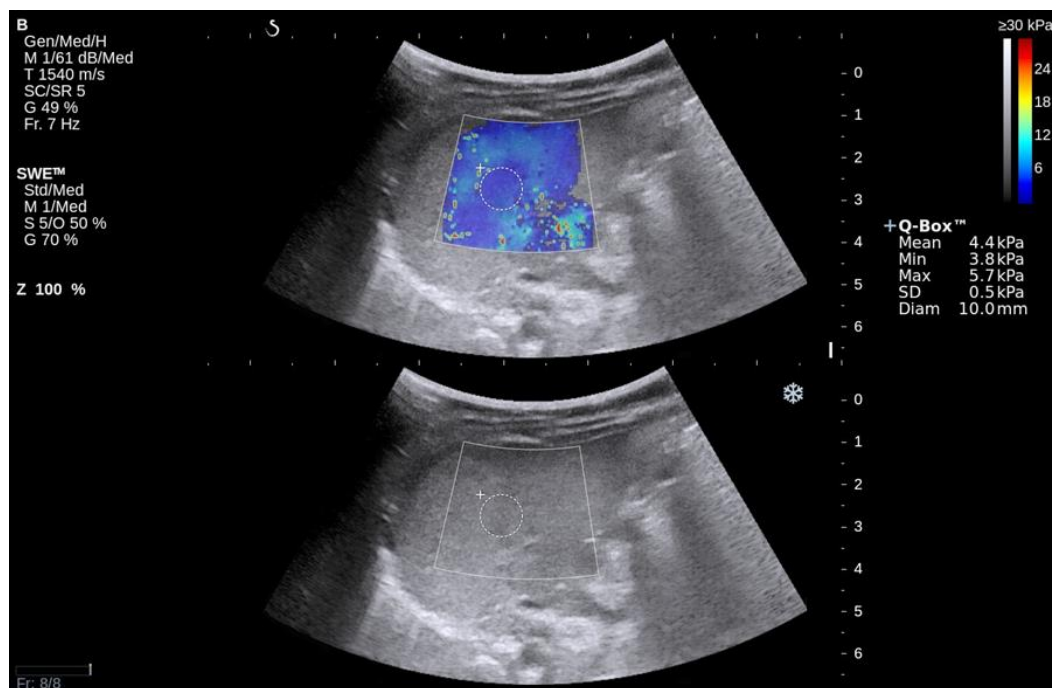


Рисунок 29. 2D – SWE эластография печени у здоровой девочки в возрасте 1 месяца жизни конвексным датчиком С6-1 частотой 1 - 6 МГц

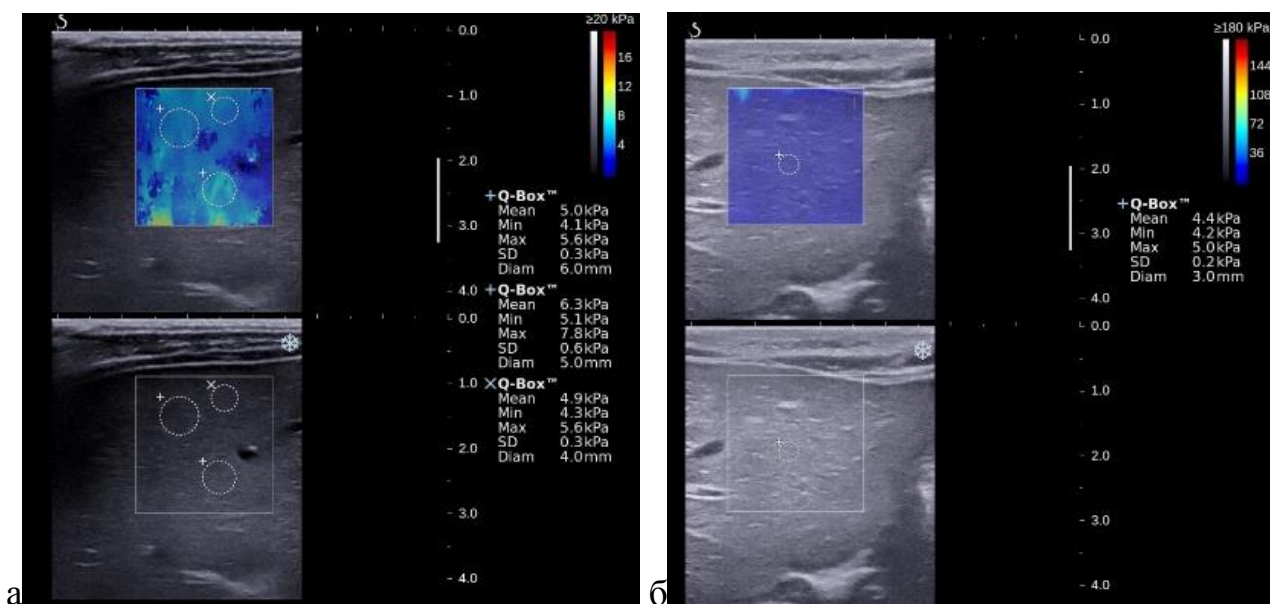


Рисунок 30. 2D – SWE эластография печени у здоровой девочки в возрасте 9 месяцев жизни линейным датчиком L10-2 частотой 8 - 10 МГц: а - правая доля, б – левая доля

Средний показатель эластической жесткости печени по данным ARFI – эластографии на ультразвуковом аппарате Acuson S 2000 (Siemens, Германия) в правой доле у детей первых трех месяцев жизни (n=50) линейным датчиком 9L4 частотой 8 МГц составил $1,22 \pm 0,10$ м/с. (4,46 кПа). В левой доле среднее значение скорости сдвиговой волны составил $1,31 \pm 0,14$ м/с (5,14 кПа) (табл. 19, 20), (рис. 31, 32).

Таблица 19. Показатели скорости сдвиговой волны (м/с) печени при ARFI – эластографии в режиме VTQ линейным датчиком 9L4 с частотой 8 МГц в зависимости от доли печени и возраста

Возраст	Правая доля печени	Левая доля печени
1 месяц (n=21)	$1,2390 \pm 0,1202$	$1,2760 \pm 0,0713$
2 месяца (n=15)	$1,2174 \pm 0,9505$	$1,2630 \pm 0,0816$
3 месяца (n=14)	$1,2293 \pm 0,1008$	$1,3136 \pm 0,1477$

Таблица 20. Показатели скорости сдвиговой волны (м/с) печени при ARFI – эластографии в режиме VTQ линейным датчиком 9L4 с частотой 8 МГц в зависимости от доли печени и возраста

Возрастная группа и область исследования	Медиан	25-75-й проценти	Min-Max значение	Стандартное отклонение
1 месяц (n=21)				
Правая доля печени	1,23	1,17-1,29	0,97-1,46	1,12
Левая доля печени	1,24	1,24-1,31	1,15-1,45	0,07
2 месяца (n=15)				
Правая доля печени	1,22	1,16-1,25	1,06-1,38	0,95
Левая доля печени	1,24	1,23-1,30	1,13-1,43	0,08
3 месяца (n=14)				
Правая доля печени	1,22	1,16-1,28	1,09-1,40	0,10
Левая доля печени	1,27	1,22-1,39	1,14-1,70	0,14

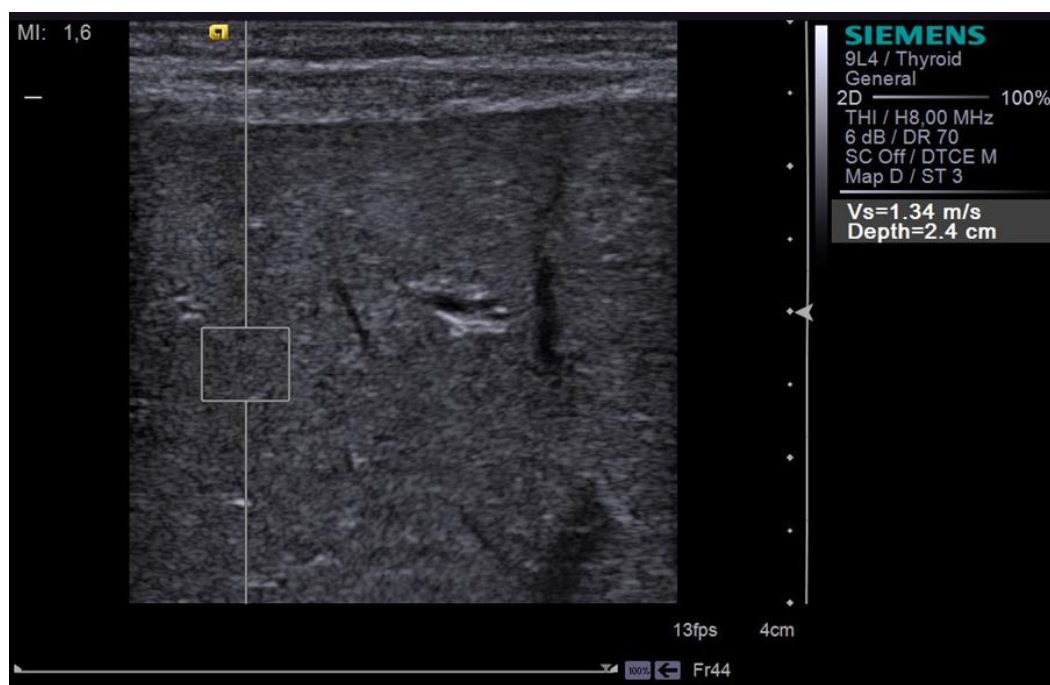


Рисунок 31. ARFI – эластография. Изображение печени в В-режиме и измерение скорости сдвиговой волны линейным датчиком 9L4 с частотой 8 МГц в режиме VTQ у 2-х месячного здорового мальчика

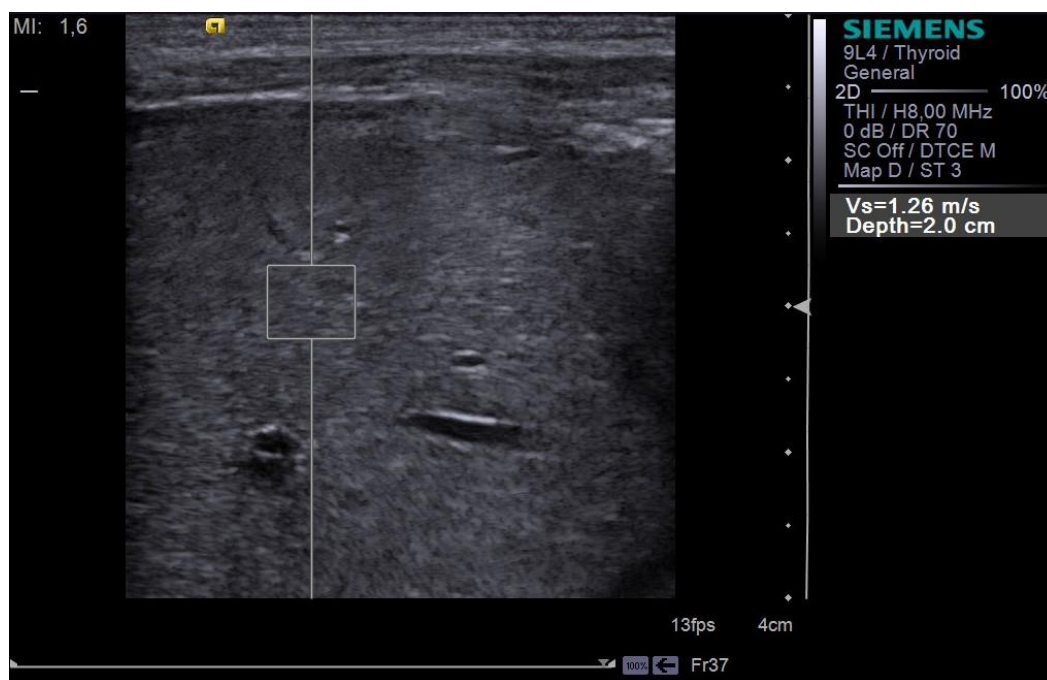


Рисунок 32. ARFI – эластография. Изображение печени в В-режиме и измерение скорости сдвиговой волны линейным датчиком 9L4 с частотой 8 МГц в режиме VTQ у здоровой девочки в возрасте 1 месяц жизни

Статистически достоверной разницы в распределении показателей в пределах групп (между правой и левой долей, между возрастными группами) на момент исследования не выявлено ($P < 0,05$).

3.6. Клинические случаи

Клинический случай №1. Ребенок И.Ф., мальчик, 2015 г.р. От 1 самостоятельной беременности, 1 родов посредством экстренного Кесарева сечения на 36 неделе (эклампсия у матери). Родился с массой 1920 гр., ростом 45 см, оценка по Апгар 7/9 баллов. В 1 месяц жизни при клиническом осмотре - кожные покровы с желтушно-зеленоватым оттенком с 3 суток жизни, стул ахоличный, цвет мочи не изменен. Печень пальпаторно +2 см. При клинко-лабораторном исследовании крови определялось увеличение биохимических маркеров холестаза (прямой билирубин 171 мкмоль/л, холестерин 3,8 ммоль/л, ТГ 1,05 ммоль/л, ГГТ 357 Е/л., ЩФ 1303 Е/л) и ферментов цитолиза (АЛТ 138 Е/л, АСТ 237Е/л). Показатели, отражающие синтетическую функцию печени в

пределах нормы. Исключены галактоземия, тирозинемия, дефицит а-1-антитрипсина, TORCH-инфекции (а также Hbs-Ag, анти-HCV, RW, ВИЧ). Предварительный диагноз: Синдром холестаза. Билиарная атрезия? Синдром Алажилля?

УЗИ гепатобилиарной системы и селезенки в 1 месяц: размеры печени в норме - правая доля 55 мм, левая доля 26 мм; эхогенность средняя, структура диффузно неоднородная за счет гиперэхогенных точечных включений; желчный пузырь размерами 20x8 мм, в просвете мелкодисперсная взвесь, стенки утолщены; селезенка не увеличена, размерами 47x19 мм. УЗИ почек: размеры обеих почек не изменены, эхогенность незначительно повышена, КМД не изменена, показатели периферического сопротивления артериального кровотока не изменены. ЭХОКГ: признаки ОАП НК0, незначительный периферический стеноз левой ветви ЛА. МРТ органов брюшной полости с проведением МР-холангиографии: печень незначительно увеличена в размерах, контуры неровные, четкие, структура однородная, без очаговых изменений, минимально утолщена соединительная ткань по ходу крупных сосудов системы портальной вены без признаков инфильтрации, внутрипеченочные желчные протоки определяются неравномерными, не расширены. Правый и левый печеночные протоки деформированы, определяются фрагментарно, контуры их нечеткие, общий желчный проток на момент исследования определяется фрагментарно, желчный пузырь вытянутой формы обычных размеров; заключение - убедительных данных за атрезия ЖВП нет.

В 2 месяца жизни: при клиническом осмотре сохраняется желтушность кожных покровов, ахоличный стул, моча обычного цвета, пальпаторно печень + 1,5 см. При клинико-лабораторном исследовании крови определялось увеличение биохимических маркеров холестаза (билирубина за счет прямой фракции, холестерина, ГГТ, ЩФ) и ферментов цитолиза (АЛТ, АСТ). Показатели, отражающие синтетическую функцию печени в пределах нормы. При УЗИ гепатобилиарной системы и селезенки: размеры печени увеличены – правая доля 64 мм, левая 25 мм, индекс 1 сегмента до 30%; симптомы

«перипортального фиброза» и «треугольного рубца» не определялись; желчный пузырь на момент исследования не определялся; селезенка не увеличена. УЗИ почек: размеры и структура не изменены, повышение эхогенности почечной паренхимы коркового слоя. Рентгенография позвоночника в 2 месяца жизни – расщепление тел позвонков Th6-Th9, Th12 – «бабочковидная» аномалия. Осмотр офтальмолога: глазное дно без патологии.

Таким образом у ребенка с клинико-лабораторными признаками синдрома холестаза, исключены галактоземия, тирозинемия, дефицит α -1-антитрипсина, TORCH-инфекции (а также Hbs-Ag, анти-HCV, RW, ВИЧ). По результатам УЗИ гепатобилиарной системы и МРТ органов брюшной полости с проведением МР-холангиографии убедительных данных за БА нет. При рентгенографии позвоночника и ЭХОКГ выявлены фенотипические признаки СА – «бабочковидная» аномалия грудных позвонков, периферический стеноз левой ветви ЛА, что послужило показанием для проведения молекулярно-генетического исследования, при котором выявлена мутация в гене JAG1, характерная для СА.

В 3 месяца жизни: при клиническом осмотре пальпаторно печень + 1,5 см, сохраняется желтушность кожных покровов и ахоличный стул, моча обычного цвета. При клинико-лабораторном обследовании наблюдалось увеличение биохимических маркеров холестаза (билирубина за счет прямой фракции, холестерина, ГГТ, ЩФ) и ферментов цитолиза (АЛТ, АСТ). Показатели, отражающие синтетическую функцию печени в пределах нормы. При УЗИ гепатобилиарной системы и селезенки: размеры печени увеличены – правая доля 69 мм, левая доля 30 мм; желчный пузырь 31x15мм, после приема пищи сократился до 21x8 мм, в просвете сохраняется мелкодисперсная взвесь. УЗИ почек: размеры и структура не изменены, сохраняется повышение эхогенности паренхимы обеих почек. Эластография печени (Fibro Scan 502) в 3 месяца жизни: жесткость печени - 6,4 кПа, что соответствует по шкале Metavir – F1-F2 стадии.

На основании клинико-лабораторных признаков холестаза, отсутствия ультразвуковых признаков БА (симптома «треугольного рубца», гипоплазии желчного пузыря с длиной менее 15 мм), наличия фенотипических признаков СА в виде бабочковидной аномалии позвонков, периферического стеноза левой ветви ЛА и характерных ультразвуковых признаков (желчный пузырь с характерными изменениями уменьшенных размеров, с утолщением стенок и мелкодисперсной взвесью в просвете; повышение эхогенности почечной паренхимы); результатов молекулярно-генетического исследования, при котором выявлена мутация в гене JAG1, характерная для СА; исключения галактоземии, тирозинэмии, дефицита α -1-антитрипсина, TORCH-инфекций (а также Hbs-Ag, анти-HCV, RW, ВИЧ) выставлен окончательный диагноз в 3 месяца жизни - Синдром Алажилля: врожденная гипоплазия внутрипеченочных желчных протоков. ВПС: ОАП, НК0, бабочковидная деформация тел позвонков, дисплазия почек, задержка внутриутробного развития. ФР среднее, дисгармоничное, ИМТ – 3,7. Назначена поддерживающая консервативная терапия, определен план динамического наблюдения.

При динамическом наблюдении до 12 месяцев жизни у ребенка прогрессируют признаки поражения гепатобилиарной системы и дисплазии почек. В 8 месяцев жизни: при клиническом осмотре пальпаторно печень + 2,5 см, сохраняется желтушность кожных покровов и ахоличный стул, моча обычного цвета, появился кожный зуд. В биохимическом анализе крови определяется повышение прямой фракции билирубина, ХС, ТГ, ГГТ. При УЗИ гепатобилиарной системы и селезенки: размеры печени увеличены – правая доля 76 мм, левая доля 41 мм, край печени закруглен, эхогенность повышена, симптом «перипортального фиброза», желчные протоки не расширены; желчный пузырь 30x11мм (гипоплазия), стенки не изменены, в просвете мелкодисперсная взвесь, общий желчный проток не расширен; селезенка увеличена 76x36мм. Признаков портальной гипертензии не определяется. УЗИ почек: размеры обеих почек в пределах возрастной нормы, отмечается повышение эхогенности паренхимы, кортико-медуллярная дифференцировка

нарушена - пирамидки вытянутой формы, в средней трети определяются единичные мелкие кисты до 1,5-3 мм. Эластография печени (Fibro Scan 502) в 6 месяцев жизни: показатель жесткости - 17,8 кПа, соответствует по шкале Metavir – F4 стадии.

Ребенок продолжает получать симптоматическую поддерживающую терапию и наблюдается в динамике на предмет прогрессирования изменений гепатобилиарной системы и почек с помощью УЗИ. При появлении показаний будет проведена трансплантация печени.

Клинический случай №2. Ребенок Е.Т., мальчик, 2012 г.р. От 3 самостоятельной беременности, 1 самостоятельных родов на 40 неделе. Родился с массой 3460 гр., ростом 52 см, оценка по Апгар 8/9 баллов. В 1 месяц жизни при клиническом осмотре - кожные покровы с желтушным оттенком с 14 суток жизни, стул постоянно имел ахоличный характер. Печень пальпаторно +2,5 см. При клинико-лабораторном исследовании крови определялось увеличение биохимических маркеров холестаза (прямой билирубин 80 мкмоль/л, холестерин 4,2 ммоль/л, ТГ 1,05ммоль/л, ГГТ 940 Е/л., ЩФ 454 Е/л) и ферментов цитолиза (АЛТ 120 Е/л, АСТ 145 Е/л). Показатели, отражающие синтетическую функцию печени в пределах нормы. Исключены галактоземия, тирозинемия, дефицит α -1-антитрипсина, TORCH-инфекции (а также Hbs-Ag, анти-HCV, RW, ВИЧ). Предварительный диагноз: Синдром холестаза. Атрезия ЖВП? Синдром Алажилля?

В 1 месяц жизни при УЗИ гепатобилиарной системы и селезенки: размеры печени увеличены - правая доля 81 мм, левая 46 мм, эхогенность средняя, структура неоднородная, симптом «перипортального фиброза», край печени слегка закруглен, воротная вена (ВВ) - кровоток при ЦДК в правильном направлении, скорость кровотока – 21 см/с, селезеночная вена (СВ) – 24 см/с, передняя печеночная вена с монофазным потоком крови, синхронизированным с актом дыхания и скоростью 35 см/с, ИР в сегментарной печеночной артерии 0,70, вены пищевода не определяются; желчный пузырь на момент

исследования размерами 10x7 мм (гипоплазия), с нечеткими контурами, селезенка увеличена до 67x23 мм. УЗИ почек: без патологических изменений.

В 2 месяца жизни клинико-лабораторные признаки холестаза сохраняются. При УЗИ гепатобилиарной системы и селезенки: размеры печени увеличены - правая доля 93 мм, левая 50 мм, эхогенность средняя, структура неоднородная, симптом «треугольного рубца» толщиной 4 мм, край печени закруглен, ВВ - кровоток при ЦДК в правильном направлении, скорость кровотока – до 15 см/с, СВ – 18 см/с, передняя печеночная вена с монофазным потоком крови, синхронизированным с актом дыхания и скоростью до 40 см/с, пупочная вена визуализируется диаметром до 1,5мм, с извитым ходом и скоростью до 10 см/с, ИР в сегментарной печеночной артерии до 0,92, вены пищевода не определяются; желчный пузырь 8x4 мм, с нечеткими контурами; селезенка увеличена до 70x25 мм. При УЗИ почек патологических изменений не выявлено. Рентгенография позвоночника - без патологических изменений. Консультация окулиста: эмбриотаксона не выявлено.

На основании клинико-лабораторных признаков холестаза, ультразвуковых признаков БА (симптом «треугольного рубца», гипоплазия желчного пузыря – длина желчного пузыря менее 15 мм), отсутствия фенотипических признаков СА и исключения галактоземии, тирозинэмии, дефицита α -1-антитрипсина, TORCH-инфекций (а также Hbs-Ag, анти-HCV, RW, ВИЧ) выставлен окончательный диагноз Билиарная атрезия в 2 месяца жизни, проведена лапароскопическая операция по Касаи, назначена поддерживающая симптоматическая терапия.

При динамическом наблюдении после операции по Касаи, в 3 месяца жизни при УЗИ гепатобилиарной системы и селезенки: размеры печени увеличены - правая доля 76 мм, левая 55 мм, эхогенность средняя, структура неоднородная, край печени закруглен, ВВ диаметром 4 мм, кровоток при ЦДК в правильном направлении, скорость кровотока – 22 см/с; кровоток в СВ не изменен - 20 см/с; передняя печеночная вена с монофазным потоком крови, синхронизированным с актом дыхания и скоростью 60 см/с; пупочная вена

визуализируется диаметром до 1,5 мм, с извитым ходом и скоростью 10 см/с; ИР в сегментарной печеночной артерии 0,92; вены пищевода не определяются; желчный пузырь оперативно удален; селезенка увеличена до 67x45 мм. При УЗИ почек патологических изменений не выявлено.

В 8 месяцев жизни при УЗИ гепатобилиарной системы и селезенки: размеры печени увеличены - правая доля 85 мм, левая 65 мм, индекс первого сегмента 35%, эхогенность средняя, структура неоднородная, выраженный симптом «перипортального фиброза», край печени закруглен, ВВ - кровоток при ЦДК в правильном направлении, скорость кровотока – 22 см/с, кровоток в СВ не изменен, со скоростью 21см/с; передняя печеночная вена с монофазным потоком крови, синхронизированным с актом дыхания и скоростью 63 см/с; пупочная вена визуализируется диаметром до 1,5 мм, с извитым ходом и скоростью 6 см/с; ИР в сегментарной печеночной артерии 0,71; вены пищевода не определяются; селезенка увеличена до 85x45 мм. При УЗИ почек без патологических изменений.

Ребенок продолжает получать симптоматическую поддерживающую терапию и наблюдается в динамике на предмет прогрессирования изменений гепатобилиарной системы с помощью УЗИ. При появлении показаний будет проведена трансплантация печени.

Клинический случай № 3. Ребенок О.А., мальчик, 2014 г.р. От 1 самостоятельной беременности, 1 родов посредством экстренного Кесарева сечения на 32 неделе (острая гипоксия плода). Родился с массой 920 гр., ростом 31 см, оценка по Апгар 4/5 баллов. В 1 месяц жизни при клиническом осмотре - кожные покровы с желтушно-зеленоватым оттенком с 3-х суток жизни, ахоличный стул. Печень пальпаторно увеличена +3 см. При клинико-лабораторном исследовании крови: увеличение биохимических маркеров холестаза (прямой билирубин 171 мкмоль/л, холестерин 5,1 ммоль/л, ТГ 0,95 ммоль/л, ГГТ 349 Е/л., ЩФ 423 Е/л) и ферментов цитолиза (АЛТ 193 Е/л, АСТ 273 Е/л). Показатели, отражающие синтетическую функцию печени в пределах нормы. Исключены галактоземия, тирозинэмия, дефицит а-1-антитрипсина,

TORCH-инфекции (а также Hbs-Ag, анти-HCV, RW, ВИЧ). Выявлена цитомегаловирусная инфекция методом ПЦР. Ребенок получил курс Неоцитотекта №3. Выставлен предварительный диагноз: Синдром холестаза. Агенезия желчного пузыря? Атрезия ЖВП? Синдром Алажилля? Гипоспадия, мошоночная форма, ЗВУР 3ст. ВПС – ДМЖП, НК 0. Недоношенность 32-33 недели.

В 1 месяц жизни при УЗИ и МРТ гепатобилиарной системы и селезенки: признаки гепатоспленомегалии, желчный пузырь и желчные протоки достоверно не определялись. Гепатобилисцинтиграфия печени натощак с желчегонным завтраком на 30 мин: распределение РФП неравномерное, снижение накопительно-выделительной функции гепатоцитов; заключение - внутривнутрипеченочный холестаз. Атрезия ЖВП? При УЗИ почек патологических изменений не выявлено. Рентгенография позвоночника не выявила бабочковидной аномалии. При ЭХОКГ определяется ДМЖП, НК 0.

На основании полученных результатов УЗИ и МРТ гепатобилиарной системы, синдрома холестаза, выставлен диагноз – синдром холестаза, билиарная атрезия, агенезия желчного пузыря? Синдром Алажилля? По клиническим показаниям в возрасте 2 месяца и 2 дня проведена лапароскопическая операция по Касаи.

С целью дифференциальной диагностики в возрасте 3,5 месяца назначено молекулярно-генетическое исследование на СА. Методом прямого автоматического секвенирования были исследованы все кодирующие экзоны гена JAG1, а также прилегающие интронные области. Выявлены характерные мутации СА: в экзоне 01 была выявлена мутация с.34С>G в гетерозиготном состоянии, в экзоне 24 обнаружена мутация с.3047Т>С в гетерозиготном состоянии. Данные мутации описаны ранее у больных с СА и могут приводить к развитию СА.

Учитывая результаты молекулярно-генетического исследования выставлен диагноз синдром Алажилля. Ребенок получает симптоматическую поддерживающую терапию. При динамическом наблюдении в 8 месяцев жизни при

УЗИ гепатобилиарной системы и селезенки: состояние после операции по Касаи, размеры печени увеличены - правая доля 75мм, левая 45мм, эхогенность повышена, структура неоднородная, выраженный симптом «перипортального фиброза», край печени закруглен, желчные протоки извиты, расширены фрагментарно до 5 мм в диаметре; селезенка увеличена до 70x40 мм. При УЗИ почек патологических изменений не выявлено.

Возраст 9,5 месяцев (скорегированный возраст 7,5 месяцев). Диагноз - Синдром Алажилля. Состояние после операции по Касаи. Острый холангит. Портальная гипертензия. ФР ниже среднего, дисгармоничное.

На основании появления показаний к трансплантации печени – печеночно-клеточная недостаточность, цирроз печени с признаками портальной гипертензии, спленомегалии и асцита, в возрасте 1 год жизни ребенку проведена трансплантация печени.

ГЛАВА 4. ОБСУЖДЕНИЕ ПОЛУЧЕННЫХ РЕЗУЛЬТАТОВ

В результате проведенной работы установлены ультразвуковые особенности органов гепатобилиарной системы и селезенки у пациентов с СА, проведен сравнительный анализ информативности ультразвуковых признаков изменений гепатобилиарной системы и селезенки у пациентов с СА и БА в разных возрастных периодах.

При синдроме Алажилля размеры печени и селезенки оставались в пределах нормы в течение первых 3-х месяцев жизни у большинства детей. Увеличение размеров печени определялось у 34% (17/50), спленомегалия у 24% (12/50) обследованных. По данным работы Никитина А.В. при ультразвуковом исследовании 21 ребенка с СА до 3 месяцев жизни увеличение печени отмечалось у 38,4%, спленомегалия у 28,6% детей [30]. Повышение эхогенности и неоднородность паренхимы печени за счет перипортального фиброза определялись у минимального количества детей. По данным литературы, морфологические изменения, выявленные при биопсии печени при гипоплазии внутрипеченочных желчных протоков в виде уменьшения количества междольковых внутрипеченочных портальных трактов, портального и перисинусоидального фиброза определяются большинства пациентов к 6 месяцам жизни [10, 69, 80], клинические проявления холестаза в первый год жизни у детей с СА могут быть выраженными, однако в дальнейшем возможно уменьшение и даже разрешение процесса. У некоторых же пациентов гипоплазия внутрипеченочных желчных протоков морфологически не проявляется до трехлетнего возраста, поэтому СА не может быть исключен морфологическим методом в раннем детстве [14, 15]. Таким образом, выявленные ультразвуковые изменения печени и селезенки при СА, вероятно связаны с медленным прогрессированием поражения печени.

Изменения желчного пузыря у детей с СА также имели свои особенности. Желчный пузырь достоверно чаще был обычных размеров, с деформацией формы за счет множественных перегибов и перетяжек у 26% (13/50)

обследованных ($P = 0,000001$), у остальных 32% (16/50) детей он определялся уменьшенных размеров (<19 мм) или в сочетании с утолщенными, слоистыми стенками и взвесью в просвете у 40% (20/50) обследованных. При этом у всех детей, независимо от размеров пузыря отмечалось сокращение пузыря после приема пищи. По данным P. Subramaniam с соавт. (2011), у 28% (29/104) пациентов с СА выявлены отсутствие желчного пузыря и его гипоплазия [132]. И в недавних исследованиях Н.Н. Cho с соавт. (2016) и S. Han с соавт. (2017) у больных СА аномальный желчный пузырь выявлен в 57% (13/23) и 86% (6/7) случаев [58, 81].

При билиарной атрезии гепатомегалия отмечалась в возрасте 1 месяца жизни у половины обследованных и у всех детей в 2 и 3 месяца. Подобные закономерности наблюдались при оценке эхогенности паренхимы печени, повышение которой достоверно чаще выявлялась у детей с билиарной атрезией. Кроме того, отмечалось нарастание размеров печени и повышения эхогенности в динамике в течение первых 3 месяцев жизни, что вероятно служит отражением патологических изменений печени при билиарной атрезии. Внутриутробно, образуется очень небольшое количество желчи, а отсутствие проходимости желчных протоков частично компенсируется материнским организмом в связи, с чем при рождении отмечаются минимальные изменения в печени или они могут полностью отсутствовать [16, 20]. В типичных случаях в раннем неонатальном периоде у детей с билиарной атрезией печень не увеличена, при проведении биохимического анализа крови может отмечаться повышение прямой фракции билирубина, тогда как другие биохимические маркеры холестаза и ферменты цитолиза остаются в пределах нормы [25]. Степень выраженности морфологических изменений при билиарной атрезии: холестаза, пролиферации желчных протоков и фиброза была минимально выражена у детей первого месяца и значительно нарастает к трем месяцам жизни с формированием в некоторых случаях начальных признаков цирроза печени [27].

К третьему месяцу жизни увеличение размеров печени сочеталось с симптомом «перипортального фиброза» и «треугольного рубца», бугристостью контуров, закруглением краев и ослаблением сосудистого рисунка, что также вероятнее всего связано с развитием фиброза и цирротических изменений печени, и напрямую коррелирует с описанными в литературе морфологическими признаками [4, 11, 13].

У всех детей с билиарной атрезией к 3 месяцу жизни отмечались изменения желчного пузыря в виде отсутствия визуализации натошак у 31% (25/80) детей, определения в форме фиброзного тяжа у 56% (45/80) обследованных, а также минимальных размеров (<15мм) с утолщенными стенками и минимальным просветом у 11% (9/80), суммарная частота изменений желчного пузыря при БА составила 98%, которые сочетались с перипортальным фиброзом у 100% и симптомом треугольно рубца в 50% (40/80) случаев. В недавних исследованиях зарубежных авторов аномальный желчный пузырь определялся у 76% (17/23) и 81% (6/7) обследованных, симптомом треугольного рубца у 41% (9/23) и 77% (5/7) детей с БА [58, 81].

Таким образом, отмечено значительное увеличение размеров печени с повышением эхогенности, симптомами «перипортального фиброза» и «треугольного рубца» и спленомегалией у большинства детей с БА в первые 3 месяца жизни. Эти признаки определялись достоверно чаще, чем при СА ($P = 0,000001$ для всех сравнений). Возможно, это связано с более выраженными морфологическими изменениями при БА, такими как холестаза, пролиферация желчных протоков и фиброз, которые значительно нарастают к 3 месяцу жизни с формированием начальных признаков цирроза печени [9, 14].

Также обращает на себя внимание высокоспецифичный симптом «треугольного рубца», который присутствует у детей с СА в единичном случае. Чувствительность данного ультразвукового признака в диагностике БА составила 50%, специфичность – 100%, AUC – 0,750. По данным S.O. Choi с соавт. [59, 107], диагностическая точность этого параметра в диагностике БА составляет 95%, увеличиваясь до 100% при сочетании с отсутствием желчного

пузыря или изменением его формы и размеров, что также подтверждено отечественными авторами [37]. В данной работе у детей с БА достоверно чаще отмечались изменения желчного пузыря в виде его отсутствия или определения в форме фиброзного тяжа. Чувствительность объединенного признака (отсутствие желчного пузыря или форма в виде фиброзного тяжа) составила 88% при специфичности 72% (AUC – 0,797). А.Р. Тан Kendrick с соавт. (2003) для диагностики БА выделили ультразвуковую триаду симптомов, включающих симптом «треугольного рубца», измененный внутренний контур стенки желчного пузыря и симптом «перипортального фиброза» [136].

Дифференциальная диагностика холестаза у детей раннего возраста, обусловленного такими тяжелыми заболеваниями как синдром Алажилля и билиарная атрезия, имеет принципиальное значение. Тактика клинического ведения подобных больных резко отличается друг от друга. При БА, когда диагноз необходимо поставить в первые 2-3 месяца жизни, проводится паллиативная операция Касаи. Это хирургическое действие помогает в некоторой степени наладить пассаж желчи. Улучшение состояния больного ребенка, которое в среднем может продолжаться от 2 до 5 лет, позволяет подобрать донора для единственно возможного варианта помощи ребенку – трансплантации печени [4, 10, 13, 17].

При СА операция Касаи не имеет смысла, более того – она вредна. В 30% случаев ребенку необходимо сразу проводить трансплантацию печени. В остальных случаях течение болезни приобретает щадящий характер [10, 16].

Сравнивая изменения печени, желчевыведительной системы при СА и БА можно утверждать о более значимых изменениях при билиарной атрезии. Что касается патологии других органов и систем то при СА заметно чаще выявляются изменения со стороны сердечно сосудистой системы и почек.

При анализе результатов ЭХОКГ у 94% (47/50) пациентов в возрасте от 1 до 3 месяцев жизни определялся гемодинамически незначимый периферический стеноз и/или гипоплазия ветвей легочной артерии ($p < 0,05$). По

данным наиболее крупных исследований данная аномалия сердца также встречается у 97% (90/92) и 91% (107/117) обследованных с СА [69, 132].

В результате выполненной работы установлена диагностическая значимость ультразвукового исследования почек у детей первых месяцев жизни с СА, выяснены возможности детального ультразвукового исследования паренхимы почек с применением высокочастотного датчика. В результате проведенного анализа ультразвуковых признаков и лабораторных показателей у пациентов с синдромом Алажилля установлена корреляционная связь между ультразвуковыми изменениями почек и уровнем общего холестерина и триглицеридов в сыворотке крови. Обнаружена диагностическая значимость сочетанной стандартной УЗ оценки гепатобилиарной системы и высокочастотного сканирования почек у детей с синдромом Алажилля в течение первых 3 месяцев жизни.

На основании полученных данных ультразвукового исследования органов мочевыделительной системы у детей с СА уже в первые 3 месяца жизни выступают признаки почечной дисплазии – повышение эхогенности коркового слоя паренхимы почек, снижение дифференцировки почечной ткани на корковое и мозговое вещество за счет уменьшения количества пирамидок в срезе до 4 или вплоть до полного их отсутствия, особенности строения пирамидок в виде вытянутой формы, кистозные изменения в пирамидках различных размеров, нарушение почечной гемодинамики в виде повышения индексов резистентности более 0,80.

По данным динамического наблюдения, более агрессивный рост количества и размеров имели кисты, локализующиеся в пирамидках почек (87%). При оценке характера кровотока показатели периферического сопротивления на различных уровнях почечных артерий могли определяться в одном сегменте и иметь мозаичный характер (ИР варьировал от 0,54 до 0,89). Частота выявления основных ультразвуковых признаков зависела от возраста ребенка и прогрессировала в динамике в первые три месяца жизни. Полная

эхографическая картина почечной дисплазии, по данным наших наблюдений, формировалась к 12 месяцам жизни у 70% (35/50) обследованных.

Согласно данным литературы, у 23-74% пациентов с синдромом Алажилля выявлялась разнообразная грубая патология почек [79, 98, 100, 138, 139]. Ряд авторов выделили ультразвуковые признаки почечной дисплазии в виде повышения эхогенности паренхимы почек с односторонней или двусторонней дезорганизацией паренхимы с или без кистозных включений у 59% (73/187) обследованных с синдромом Алажилля в возрасте старше 2 лет. Остальную патологию почек составили: почечный тубулярный ацидоз (9,5%), пузырно-мочеточниковый рефлюкс (8,2%), обструкция мочевых путей (8,2%), острая и хроническая почечная недостаточность (8,1%), липидоз почек (2,7%), фокальный сегментарный гломерулосклероз (2,7%), двусторонний стеноз почечных артерий (2,7%) и др. [98].

В литературе не найдены данные о более детальном ультразвуковом исследовании почек у пациентов с СА в раннем возрастном аспекте. Однако в исследованиях авторов, основанных на морфологической диагностике, было показано, что степень повреждения, в основе которой лежит мезангиолипидоз (увеличение клубочков и мезангиального матрикса с наличием клеток, содержащих капельки липидов), зависит от возраста. Было отмечено, что подобные гломерулярные поражения идентифицировались у детей младше 3 лет, а именно в возрасте 3, 6, 8 и 14 месяцев [60,72,79,127].

Предполагается, что данные морфологические изменения определяют ультразвуковую симптоматику повреждения почечной ткани без нарушения функции, а именно ее дисплазии (повышением эхогенности коркового слоя, снижением дифференцировки почечной ткани на корковое и мозговое вещество с или без кистозного компонента). Данные результаты не противоречат литературным данным и доказывают важность выявленных ультразвуковых изменений почек в ранней диагностике СА.

В процессе проведенного исследования почек у детей с СА, при котором ультразвуковая оценка почек проводилась датчиком с частотой 3,5-5,0 МГц

выявлялись грубые пороки развития почек (аномалии количества и формы, дистопия, удвоение мочевыделительной системы, гипоплазия, односторонний и двусторонний поликистоз). При дополнительном детальном исследовании почечной паренхимы с помощью высокочастотного датчика (10-14 МГц) визуализация изменений паренхимы почек значительно улучшалась. При сравнении полученных результатов ультразвуковых исследований проведенными датчиками различной частоты доказано достоверно значимое выявление изменений паренхимы при высокочастотном сканировании. Таким образом, при комплексном исследовании почек с использованием датчиков различной частоты возможность выявления патологических изменений становится существенно выше. По результатам исследования они заметны уже в возрасте 3 месяцев и в полном объеме проявляются к 1 году жизни.

При анализе уровня общего холестерина и триглицеридов сыворотки крови в результате исследования отмечены высокоспецифичные изменения: гиперхолестеринемия и гипертриглицеридемия. Статистически определена прямая зависимость между выраженностью ультразвуковых признаков изменений почек и этими биохимическими показателями. Учитывая полученные данные, отмечено, что наиболее часто встречаемый ультразвуковой признак (повышение эхогенности почечной паренхимы) имеет значимую связь с высокими показателями холестерина и триглицеридов в сыворотке крови и достоверное изменение ультразвукового признака на фоне гиперхолестеринемии ($P = 0,037$). Значение коэффициента линейной корреляции Пирсона (r -Пирсона) составило 0,516, что соответствует заметной тесноте связи между высоким уровнем общего холестерина в сыворотке крови и ультразвуковым признаком – повышением эхогенности почечной паренхимы. Данная корреляционная связь является статистически значимой ($p < 0,01$). Предполагается, что обусловленная хроническим холестазом гиперхолестеринемия и триглицеридемия как признак нарушения липидного обмена в сочетании с генетически детерминированной ангиодисплазией и поражением, недоразвитием и деформацией клубочков, проксимальных

канальцев почечной ткани, с отложением липидов в клетках почечной ткани могут проявляться патогномичными ультразвуковыми признаками почечной ткани: повышением эхогенности коркового слоя, снижением дифференцировки почечной ткани на корковое и мозговое вещество с или без кистозного компонента. Данные результаты не противоречат литературным данным и доказывают диагностическую важность выявленных ультразвуковых изменений почек у детей с СА.

Таким образом, полученные результаты свидетельствуют о высокой частоте выявления эхографических изменений структуры почечной ткани и позволяют их рассматривать в качестве основных диагностических признаков у детей с синдромом Алажилля уже с 3 месяцев жизни.

Учитывая высокую специфичность выявленных ультразвуковых и лабораторных признаков, а также их диагностически значимую связь, рекомендуется использовать данные результаты для ранней диагностики синдрома Алажилля наряду с другими главными диагностическими критериями. Это имеет большое значение в ранней дифференциальной диагностике и своевременном выборе тактики консервативного лечения у больных с синдромом Алажилля.

Проведена 2D–SWE эластография на ультразвуковом аппарате Aixplorer (Supersonic Imagine, Франция) небольшому количеству детей с СА и БА. Также изучили возможности 2D–SWE эластографии на ультразвуковом аппарате Aixplorer (Supersonic Imagine, Франция) и ARFI эластографии на ультразвуковом аппарате Acuson S 2000 (Siemens, Германия) разными датчиками для исследования жесткости здоровой печени у детей до 12 месяцев жизни, выражающими значения жесткости печени в м/с и кПа.

Проведенная эластография печени у детей с билиарной атрезией после операции Касаи и у детей с синдромом Алажилля не подлежит статистической обработке из-за малой выборки. В литературных источниках данные о проведении эластографии у данной категории больных на настоящий момент единичны. Результаты измерений показывают нам повышение показателя

жесткости печени и подтверждают поражение ткани печени у детей с аномалиями развития вне и внутripеченочных протоков. Но эти изменения могут подтверждаться и другими методами (клинико-лабораторными, инструментальными, морфологическими), поэтому данный метод не может кардинально изменить наши представления о течении заболевания у данной категории больных и требуют дальнейшего изучения на большем клиническом материале.

Определенные значения скорости сдвиговой волны по данным ARFI эластографии линейным датчиком в правой доле 1,22 м/с (4,46 кПа), в левой доле 1,31 (5,14 кПа) м/с максимально близки к результатам Феоктистовой Е.В. и др. – 1,23 м/с правая доля и 1,3 м/с левая доля (линейный датчик). А также к данным других исследовательских групп – Н. Matos с соавт., S. Hanquinet с соавт., Н.Л. Lee с соавт., где показатели скорости сдвиговой волны составляют 1,12 м/с [83, 106, 113].

Полученные средние значения жесткости методом двумерной эластографии 4,42 кПа (конвексный датчик) и 4,94 кПа (линейный датчик) наиболее близки к данным исследовательских групп G. Engelmann с соавт. – 4,7 кПа, I. Goldschmidt с соавт. – 4,5 кПа, Н.Л. Shin с соавт. – 5,5 кПа, несмотря на то, что исследования проводились на разных приборах [70, 77, 129].

Следовательно, установленные показатели не отличаются от результатов других авторов и могут рассматриваться дополнительными критериями для оценки жесткости печени у здоровых детей раннего возраста.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Заболевания печени, проявляющиеся синдромом холестаза с исходом в билиарный цирроз, требуют постоянного изучения и совершенствования диагностических подходов. Синдром Алажилля, протекающий под маской тяжелого порока печеночных протоков – билиарной атрезии, требующей на ранних этапах хирургического лечения, особенно привлекает внимание отечественных и зарубежных педиатров и хирургов. Основной задачей клиницистов остается ранняя дифференциальная диагностика и выбор тактики лечения этих детей, отражающиеся на качестве жизни до последующей трансплантации печени.

За последние годы результаты многочисленных исследований, опирающиеся на инвазивные морфологические и генетические методы, продолжают расширять знания и диагностические возможности у данной категории больных. Но также сохраняется необходимость поиска новых неинвазивных методов диагностики, позволяющих на ранних этапах поставить правильный диагноз и начать своевременную консервативную симптоматическую терапию без ненужного оперативного вмешательства.

Целью проведенной работы являлось определение диагностических ультразвуковых критериев синдрома Алажилля. В задачи исследования входили оценка ультразвуковых особенностей органов гепатобилиарной системы и селезенки, сравнительный анализ этих ультразвуковых изменений у детей с синдромом Алажилля и билиарной атрезией в различных возрастных группах; оценка ультразвуковых признаков изменений почек и выявление взаимосвязи между ультразвуковыми изменениями почек и уровнем общего холестерина и триглицеридов в сыворотке крови при синдроме Алажилля; разработка алгоритма ультразвуковой диагностики и динамического наблюдения пациентов с синдромом Алажилля с целью выбора тактики лечения.

Исследование состояло из проспективного анализа 26 детей с синдромом холестаза и подозрением на синдром Алажилля, и ретроспективного анализа 24 детей с синдромом Алажилля и 80 детей с билиарной атрезией в первые месяцы жизни.

Всем детям проведено полное клиническое и лабораторное обследование: сбор анамнеза, физикальный осмотр, биохимический анализ крови (фракции билирубина, ферментов – ЩФ и ГГТ, холестерина, В-ЛПД, желчных кислот), исследование липидного спектра сыворотки крови и кала, копрограмма, коагулограмма, ультразвуковое исследование органов гепатобилиарной системы, селезенки, почек и сердца с применением доплерометрии сосудов, рентгенологическое исследование позвоночника, консультации кардиолога, окулиста, невролога, генетика. С целью дифференциальной диагностики выполнялось обследование на TORCH-инфекции (а также Hbs-Ag, анти-HCV, RW, ВИЧ), определение уровня α -1-антитрипсина, галактозы в сыворотке крови, аминокислотного спектра сыворотки крови и мочи. При недостаточности данных, проводилась биопсия печени и генетический анализ.

Также с целью изучения возможностей эластографии печени была проведена эластография у детей с верифицированным диагнозом СА и БА и у здоровых детей в возрасте от 1 до 12 месяцев жизни.

УЗИ органов брюшной полости и почек выполнялось по общепринятым методикам строго натощак на сканерах Voluson E8, Aplio XG и Vivid 7 с применением конвексных и линейных датчиков. Эластография 2D-SWE выполнялась на ультразвуковом аппарате системы Aixplorer (Supersonic Imagine, Франция), ARFI эластография на ультразвуковом аппарате Acuson S 2000 (Siemens, Германия).

В результате сравнения выявлены ультразвуковые особенности органов гепатобилиарной системы и селезенки у детей с СА и БА, и ультразвуковые дифференциально-диагностические критерии, которые могут стать основой для определения тактики лечения пациентов с синдромом Алажилля.

Изменения со стороны печени при СА происходили за счет увеличения размеров печени (преимущественно за счет увеличения левой доли печени и 1 сегмента более 30%). В первый месяц жизни гепатомегалия определялась у 3 (6%) детей, в 2 месяца у 11 (22%) детей, при этом правая доля в среднем составляла 75 ± 9 мм, левая доля в среднем до 56 ± 4 мм. К концу 3 месяца гепатомегалия выявлялась у 17 (34%) детей, при этом правая доля определялась в среднем 76 ± 10 мм, левая доля в среднем до 58 ± 5 мм, первый сегмент в среднем до $41,5\pm 6,5$ мм. При БА в первый месяц жизни гепатомегалия за счет правой доли выявлялась у 65 (81%) детей в среднем до 73 ± 9 мм, во 2-м и 3-м месяцах у всех 80 обследованных детей (100%), в среднем до $80,5\pm 9,5$ мм и $85,5\pm 7,5$ мм, соответственно. Повышение эхогенности паренхимы печени у детей с СА в первые два месяца жизни не определялось, и появлялось в возрасте 3 месяца лишь у 6 (12%) детей. При билиарной атрезии данный признак определялся в первый месяц жизни у 10 (12,5%) детей, в 2 месяца жизни у 29 (36%), и к 3 месяцу отмечалось у 62 (78%) обследованных. Отмечено сочетание данного признака и гепатомегалии при БА.

При СА такой признак как перипортальный фиброз в виде диффузного повышения эхогенности по ходу ствола и ветвей воротной вены у детей в 1 месяц жизни определялся лишь к 3 месяцу жизни у 6 (12%) обследованных. Тогда как при билиарной атрезии отмечался у 6 (7%), в 2 месяца у 36 (45%) детей, а в возрасте 3 месяца жизни достоверно выявлялся у всех 80 (100%) детей. Симптом треугольного рубца («фиброзная площадка», треугольная или тубулярная структура повышенной эхогенности, расположенная в области передней поверхности бифуркации воротной вены, толщиной 4мм и более) при СА выявлялся только у 2 (4%) детей в возрасте 3 месяца жизни. Тогда как при билиарной атрезии к концу 1 месяца определялся у 10 (12,5%) детей и к 3 месяцу жизни выявлялся у 40 (50%) детей.

Со стороны желчного пузыря отмечались характерные отличительные признаки при СА с первого месяца жизни. При первичном исследовании натощак в 1 месяц жизни желчный пузырь не определялся или был в форме

тяжа, с последующей визуализацией уменьшенных размеров, неравномерным утолщением стенок и экзогенной желчью в просвете у 13 (26%) детей, гипоплазия (желчный пузырь, максимальная длина которого не превышала 19 мм) у 16 (32%) обследованных. У 20 (40%) детей желчный пузырь определялся нормальных размеров, неправильной формы с признаками деформации и реакцией на пробный завтрак в виде уменьшения размеров. При БА желчный пузырь в первый месяц при первичном исследовании у детей натошак не определялся в типичном месте у 25 (31%) детей, в виде фиброзного тяжа выявлен у 45 (56%), минимальных размеров (длиной до 15мм) с утолщенными стенками и минимальным просветом определялся у 9 (11,25%) детей. В отличие от СА отмечено отсутствие реакции на прием пищи - размеры и структура желчного пузыря у детей не менялись в течение всех 3 – х месяцев жизни.

При УЗИ селезенки увеличение размеров без структурных изменений в 1 месяц жизни наблюдалась у 5 (10%) детей с СА, в 2 месяца у 7 (14%), и к 3 месяцам у 12 (24%) обследованных. Спленомегалия была слабовыраженной, превышающей возрастную норму на 1-1,5 см и составляла приблизительно 55 ± 5 мм. При билиарной атрезии определялось умеренное увеличение размеров селезенки (на 2-3см больше возрастной нормы, в пределах 70 ± 5 мм) в первый месяц жизни у 40 (50%) детей, в 2 месяца у 63 (78,75%) детей и выявлялась к 3-м месяцам жизни у всех обследованных.

Таким образом при СА и БА со стороны печени с различной степенью выраженности определялись: гепатомегалия (преимущественно за счет левой доли и 1-го сегмента); повышение эхогенности паренхимы печени; симптом «перипортального фиброза» (в виде диффузного повышения эхогенности по ходу ствола и ветвей воротной вены); симптом «треугольного рубца» («фиброзной площадки») (треугольная или тубулярная структура повышенной эхогенности, расположенная в области передней поверхности бифуркации воротной вены, толщиной 4 мм и более); желчный пузырь нормальных размеров, неправильной формы, с признаками деформации за счет

множественных перегибов и перетяжек; желчный пузырь в форме фиброзного тяжа; гипоплазия желчного пузыря (при СА длина до 19 мм, при БА – до 15 мм) и отсутствие желчного пузыря. При оценке селезенки регистрировалась спленомегалия.

В результате статистического анализа полученных результатов (ROC–анализ, при котором учитывались ультразвуковые изменения, выявленные в течение 3 месяца жизни) при СА информативность изолированных ультразвуковых изменений гепатобилиарной системы была не выражена. Однако при БА у детей первых 3 месяцев жизни чувствительность ультразвукового симптома «треугольного рубца» составила 50%, специфичность – 100%; чувствительность изменений желчного пузыря в виде его отсутствия и формы фиброзного тяжа была 88%, специфичность – 72%; чувствительность симптома составила «перипортального фиброза» – 100%, специфичность – 88%. Таким образом, сравнивая изменения печени и желчевыводительной системы при СА и БА более значимые изменения отмечались при билиарной атрезии, что является весьма важным отличием в дифференциальной диагностике данных заболеваний в раннем возрасте.

При ультразвуковом исследовании почек у детей с СА в течение первого года жизни выявлены характерные ультразвуковые критерии изменений почечной паренхимы, расцениваемые как признаки почечной дисплазии: повышение эхогенности коркового слоя паренхимы, нарушение кортико-медуллярной дифференцировки за счет деформации пирамид в виде вытянутой форма и уменьшения их количества в срезе (от 4 до полного отсутствия визуализации), появление мелких одиночных кист в проекции коркового и мозгового слоев паренхимы, размеры которых варьировали от 1,5 до 3,0 мм и повышение индекса резистентности (на уровне сегментарных артерий) $>0,80$. При статистическом анализе полученных результатов отмечено достоверное увеличение частоты указанных признаков на протяжении 12 месяцев жизни. При БА подобные изменения со стороны почек у обследованных детей отсутствовали.

Таким образом, отсутствие ультразвуковых изменений со стороны почек у обследованных детей с БА при наличии ряда неспецифических ультразвуковых симптомов у ряда пациентов с СА на фоне клиники холестаза выглядит обнадеживающим в плане оценки информативности почечных критериев при СА.

Сопоставлены выявленные характерные ультразвуковые критерии изменений почек с лабораторными показателями сыворотки крови – общего холестерина и триглицеридов. В результате выявлены высокоспецифичные изменения: гиперхолестеринемия и гипертриглицеридемия. При проведении статистической обработки результатов стандартными методами и с помощью ROC–анализа для определения диагностической ценности выявленных признаков была определена высокая специфичность лабораторных изменений на фоне ультразвукового признака – повышения эхогенности почечной паренхимы. В результате чего получена заметная корреляционная связь, подтверждающая объективность поражения почек при этом синдроме. Статистически выявлена прямая зависимость между выраженностью ультразвуковых признаков изменений почек и этими биохимическими показателями. Определено значение коэффициента линейной корреляции Пирсона (r -Пирсона) - 0,516, что соответствует заметной тесноте связи между высоким уровнем общего холестерина в сыворотке крови и ультразвуковым признаком – повышением эхогенности почечной паренхимы. Данная корреляционная связь является статистически значимой ($p < 0,01$). Учитывая полученные данные, отмечено, что наиболее часто встречаемый ультразвуковой признак (повышение эхогенности почечной паренхимы) имеет значимую связь с высокими показателями холестерина и триглицеридов в сыворотке крови и достоверное изменение ультразвукового признака на фоне гиперхолестеринемии ($P = 0,037$).

Также проанализированы ультразвуковые исследования почек, проводимые различными датчиками и установлено, что при использовании высокочастотного сканирования почек у детей с СА значительно повышается

выявляемость детальных изменений почечной паренхимы в виде нарушения КМД.

В результате исследования обнаружена диагностическая значимость сочетанной стандартной УЗ оценки гепатобилиарной системы и высокочастотного сканирования почек у детей с синдромом Алажилля в течение первых 3 месяцев жизни, при проведении которой у детей раннего возраста с синдромом холестаза в первые месяцы жизни значительно повышается ранняя диагностика, что помогает своевременно начать консервативную терапию, избегая проведение ошибочной портоэнтеростомии по Касаи.

Результаты анализа данных эхокардиографии подтвердили наличие специфического ультразвукового признака – гемодинамически незначимого периферического стеноза и/или гипоплазии ветвей легочной артерии у подавляющего большинства пациентов с синдромом Алажилля.

Проанализировав данные эластографии печени на двух сканерах у здоровых детей раннего возраста, был получен вывод, что полученные результаты не отличаются от таковых при предыдущих исследованиях и могут применяться в качестве нормативных показателей эластографии печени у детей первого года жизни.

Недостаточное количество пациентов в выборке с синдромом Алажилля и билиарной атрезией не позволили найти достоверные количественные показатели эластической жесткости печени для дифференцирования данных групп пациентов. В связи с чем на первое место выходит характерная для фиброза печени клиническая и морфологическая картины у пациентов на момент исследования, которые могут быть подтверждены другими методами обследования. Выявленные показатели эластографии печени у пациентов с СА и БА могут служить основой для дальнейшего исследования на большой когорте больных с целью улучшения неинвазивной диагностики тяжелых форм синдрома холестаза у детей в различных возрастных группах.

Таким образом, полученные результаты свидетельствуют о высокой частоте выявления ультразвуковых изменений почек на фоне неспецифических эхографических изменений органов гепатобилиарной системы и селезенки, что позволяет их рассматривать в качестве основных диагностических признаков у детей с синдромом Алажилля уже с 3 месяцев жизни. Учитывая высокую специфичность выявленных ультразвуковых признаков почечной дисплазии и лабораторных показателей, а также их диагностически значимую связь, рекомендуется использовать данные результаты в диагностике синдрома Алажилля наряду с другими главными диагностическими критериями. Это имеет большое значение в ранней дифференциальной диагностике с билиарной атрезией для своевременного выбора тактики лечения у данной категории больных.

ВЫВОДЫ

1. Характерной ультразвуковой особенностью у детей с синдромом Алажилля в течение первых 3 месяцев жизни является изменение желчного пузыря (73%) в виде деформации его формы (40%), утолщения стенок (42%) и гипоплазии (31%) при неспецифических изменениях печени (гепатомегалия у 6% детей в возрасте 1 месяца и у 34% - в 3 месяца, соответственно) и селезенки (спленомегалия у 10% детей в 1-й месяц и 24% - в 3 месяца). У 28% детей с синдромом Алажилля выявлялись характерные для билиарной атрезии изменения желчного пузыря в виде фиброзного тяжа, у 4% симптом «треугольного рубца» и у 12% симптом «перипортального фиброза».

2. У детей с синдромом Алажилля в течение первых 3 месяцев жизни статистически значимо реже отмечались патологические изменения печени (34%) и селезенки (24%) по сравнению с детьми с билиарной атрезией (100%). Характерные для билиарной атрезии изменения желчного пузыря в виде фиброзного тяжа (87%) достоверно реже выявлялись при синдроме Алажилля (26%). Другие изменения желчного пузыря (деформации формы, утолщения стенок и гипоплазия) выявлялись у большинства детей с синдромом Алажилля (72%) и были в 12% у детей с билиарной атрезией (11% гипоплазия и 1% измененный желчный пузырь с деформацией формы и утолщенными стенками).

3. Определены характерные ультразвуковые изменения почек у детей с синдромом Алажилля в первые три месяца жизни (суммарная частота встречаемости – 66,6%): повышение эхогенности коркового слоя паренхимы (32%), нарушение кортико-медуллярной дифференцировки за счет деформации пирамид в виде вытянутой формы с уменьшением их количества в срезе и наличия мелких кист в корково-мозговом слое паренхимы (34,6%).

4. При высокочастотном сканировании УЗ изменения почек у детей с синдромом Алажилля к 12 месяцам статистически значимо чаще выявлялись нарушение кортико-медуллярной дифференцировки за счет деформации

пирамид в виде вытянутой формы с уменьшением их количества в срезе (80,8%) и кисты, локализующиеся в пирамидках почек (87%), чем при ультразвуковом исследовании по общепринятой методике конвексным датчиком (нарушение кортико-медуллярной дифференцировки - 45,8%, кистозные изменения - 12,5%).

5. Установлена линейная корреляционная связь между частотой выявления ультразвукового признака – повышение эхогенности почечной паренхимы и сывороточным уровнем общего холестерина и триглицеридов.

6. У детей с синдромом Алажилля в течение первых 3 месяцев жизни установлена диагностическая значимость сочетанной стандартной УЗ оценки гепатобилиарной системы и высокочастотного сканирования почек.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. У детей с синдромом Алажилля в течение первых 3 месяцев жизни необходимо учитывать высокую вероятность характерных изменений желчного пузыря в виде деформации формы с утолщением стенок или гипоплазии при нормальных эхографических характеристиках печени и селезенки.

2. При УЗ исследовании детей с синдромом Алажилля в возрасте 2-3 месяцев жизни могут выявляться характерные для билиарной атрезии изменения, включающие: повышение эхогенности печени и симптом перипортального фиброза (12%), желчный пузырь в форме фиброзного тяжа (26%).

3. Для диагностики синдрома Алажилля наряду с УЗ исследованием гепатобилиарной системы необходимо проводить высокочастотное сканирование паренхимы почек с целью выявления ультразвуковых признаков нарушения кортико-медуллярной дифференцировки и кист в корково-мозговом слое паренхимы.

4. В процессе динамического наблюдения детей с синдромом Алажилля наряду с оценкой функционального состояния печени показано высокочастотное сканирование почек для оценки степени выраженности диспластических изменений.

5. У детей с синдромом Алажилля установлена высокая вероятность нарастания сывороточного уровня общего холестерина и триглицеридов, что определяет необходимость динамического контроля данных показателей.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Алажилль Д., Одьер М. Заболевания печени и желчных путей у детей: Перевод с франц. – М.: Медицина – 1982. – 480 с., ил.
2. Албегова М.Б. Клинико-морфологические особенности атрезии внепеченочных желчных протоков у детей раннего возраста. дис. ... канд. мед. наук: 14.00.09/Албегова Марина Бечербиевна – М. – 2007. – 91 с.
3. Баранов А.А. Трансплантация печени у детей: состояние проблемы/Баранов А.А., Готье С.В., Каганов Б.С. и др.// Российский педиатрический журнал. – 2003. – №1. – С. 39–44.
4. Володин Н.Н. Алгоритм дифференциальной диагностики синдрома холестаза у новорожденных и детей первых месяцев жизни/Володин Н.Н., Дегтярева А.В., Мухина Ю.Г.// Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колонопроктологии. – 2005. – №1. – С. 33–39.
5. Горячева Л.Г. Эластография в детской практике/Горячева Л.Г., Котив М.Я., Ефремова Н.А. и др.// ЖИ. – 2009. – Том I, № 2/3. – С. 64–68.
6. Горячева Л.Г., Синдром Алажилля в клинической практике. /Горячева Л.Г. Шилова И.В., Рогозина Н.В., Ревнова М.О., Габруская Т.В., Карев В.Е. // Журнал инфектологии. – 2013. – Т. 5, № 4. – С. 72-76.
7. Готье С.В. Трансплантация печени у детей/Готье С.В., Цирульникова О.М., Аммосов А.А. и др. // Вестник трансплантологии и искусственных органов. – 2010. – № 2. – С. 6–7.
8. Дегтярева А.В. Особенности питания детей раннего возраста с хроническими заболеваниями печени/Дегтярева А.В., Мухина Ю.Г., Дегтярев Д.Н.// Педиатрия: проблемы и перспективы. К 70–летию кафедры детских болезней №2 РГМУ. – 2001. – Москва, С. 154-158.
9. Дегтярева А.В. Атрезия внепеченочных желчных протоков// Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. – М. – 2005. – №6. – С. 8–15.

10. Дегтярева А.В. Дифференциальная диагностика и принципы этиопатогенетического лечения заболеваний печени и желчных путей у новорожденных и детей раннего возраста. дис. ...док. мед. наук: 14.00.09/Дегтярева Анна Владимировна – М. – 2008. – 237 с.
11. Дегтярева А.В. Морфологическая диагностика атрезии внепеченочных желчных протоков/Дегтярева А.В., Туманова Е.Л., Разумовский А.Ю. и др.// РЖГГК. – 2008. – №5. – С. 54–61.
12. Диомидова В.Н. Сравнительный анализ результатов эластографии сдвиговой волной и транзиентной эластографии в диагностике диффузных заболеваний печени/Диомидова В.Н., Петрова О.В.// Ультразвуковая и функциональная диагностика. – 2013. – № 5. – С. 17–23.
13. Зайнудинов З.М. Цирроз печени у детей (критерии диагностики, клиническое течение, показания к трансплантации печени): автореф. дис. ...док. мед. наук: 14.00.09/Зайнудинов Зайнудин Мусаевич – М. – 2005. – 171 с.
14. Ирышкин О.Е. Гипоплазия внутрипеченочных желчных протоков/Ирышкин О.Е., Ильинский И.М., Цирульникова О.М.// Вестник трансплантологии и искусственных органов. – 2013. – Т. 15. – № 2. – С. 123–134.
15. Иришкин О.Е. Патоморфология билиарной атрезии и билиарной гипоплазии у детей – реципиентов донорской печени. дис. канд. мед. наук: 14.01.24, 14.03.02/Иришкин Олег Евгеньевич – М. – 2014. – 129 с.
16. Каганов Б.С. Критерии диагностики и клиническое течение цирроза печени у детей / Б.С. Каганов и др.// Инфекционные болезни. – 2008. – Т. 6. – № 3. – С. 14–21.
17. Каганов Б.С. Детская гепатология/Каганов Б.С., Багаева М.Э., Баканов М.И. и др.// под редакцией Б.С. Каганова. М.: Издательство «Династия». – 2009. – 576 с.
18. Климов Л.Я. Синдром Алажилля у девочки с синдромом Шерешевского-Тернера /Климов Л.Я., Стоян М.В., Вдовина Т.М., Курьянинова В.А., Погорелова Л.В., Атанесян Р.А., Долбня С.В., Кулешова О.К., Еремеева О.И.,

- Углова Т.А., Кадурина Т.И. // Российский семейный врач. 2011. Т. 15. № 4. С. 40-45.
19. Колотилина А.И. Синдром Алажилля. Случай из практики. /Колотилина А.И., Корсунский А.А., Иванова Ю.В., Скугаревская И.О. //Вопросы практической педиатрии. – 2014. – Т. 9, № 1. – С. 79-83.
20. Коровина Н.А. Синдром холестаза у детей/Коровина Н.А., Захарова И.Н., Мухина Ю.Г. и др. // П.Е. Руководство для врачей–педиатров. – М. – 2006. – 50 с.
21. Михайлов М.К. Эхография в диагностике цирроза печени/Михайлов М.К., Тухбатуллин М.Г. // – М.: «Медпресс–информ». – 2003. – 108 с.
22. Митьков В.В. Допплерография в диагностике заболеваний печени, желчного пузыря, поджелудочной железы и их сосудов/Митьков В.В.// М.: Издательский дом Видар. – 2000. – 152 с., ил.
23. Митьков В.В. Оценка воспроизводимости результатов количественной ультразвуковой эластографии/Митьков В.В., Хуако С.А., Ампилогова Э.Р., Митькова М.Д.// Ультразвуковая и функциональная диагностика. – 2011. – № 2. – С. 115–120.
24. Митьков В.В. Ультразвуковая эластография сдвиговой волной/ Митьков В.В., Митькова М.Д.// Ультразвуковая и функциональная диагностика. – 2015. – № 2. – С. 94–108.
25. Мухина Ю.Г. Синдром Алажилля/Мухина Ю.Г., Солониченко В.Г., Иванова (Дегтярева) А.В. и др.// Педиатрия. – 2000. – № 3. – С. 48–54.
26. Мухина Ю.Г. Патофизиологические основы формирования неонатального холестаза/Мухина Ю.Г., Дегтярева А.В., Морозов И.А. и др.// Лекции по педиатрии, том 3. Гастроэнтерология. – 2003. – С. 179–191.
27. Мухина Ю.Г. Холестаз у новорожденных и детей первых месяцев жизни/Мухина Ю.Г., Дегтярева А.В.//Детская гастроэнтерология/Под ред. А.А. Баранова, Е.В. Климанской, Г.В. Римарчук. – М. 2003. – Гл. 11.
28. Найдина Т.К. Нормальные возрастные размеры желчного пузыря, поджелудочной железы, печени у детей по данным эхографии/Найдина Т.К.,

- Дворяковский И.В., Сугак А.Б., Захарова Е.С.// Ультразвуковая и функциональная диагностика. М. – 2001. – № 4.
29. Неверов Н.И. Роль липидов в прогрессировании нефропатий. автореф. дис. ...д-ра мед. наук: 14.00.05/Неверов Никита Игоревич – М., 1994. – 42 с.
30. Никитин А.В. Оптимизация диагностики врожденных холестатических болезней у детей. дис. ... канд. мед. наук: 14.01.08/Никитин Артем Сергеевич – М. – 2017. – 172 с.
31. Павлов Ч.С. Современные возможности эластометрии, фибро- и акти-теста в диагностике фиброза печени/Павлов Ч.С., Глушенков Д.В., Ивашкин В.Т.// РЖГГК. – 2008. – Т.18. – №4. – С. 43–52.
32. Полякова С.И. Фенотипические различия синдрома Алажилля и несиндромальной гипоплазии внутрипеченочных желчных протоков/Полякова С.И., Корчагина Н.С. Туманова Е.Л. и др.// Вопросы диагностики в педиатрии. – 2012. – Т. 4. - № 6. – С. 46-53.
33. Пыков М.И. Детская ультразвуковая диагностика: Учебник. Т.1. Гастроэнтерология/Пыков М.И., Гуревич А.И., Османов И.М. и др.//Под ред. М.И. Пыкова – М.: ВИДАР–М. – 2014. – 256 с.
34. Пыков М.И. Изучение нормальных показателей жесткости печени у детей с использованием метода эластометрии сдвиговой волной/Пыков М.И., Кузьмина Н.Е., Кинзерский А.Ю.// Педиатрия. – 2017. – № 4. – С. 63–69.
35. Пыков М.И. Изучение показателей жесткости печени у детей с муковисцидозом методом эластографии сдвиговой волны/Пыков М.И., Кузьмина Н.Е., Кинзерский А.Ю., Каримова И.П.// Ультразвуковая и функциональная диагностика. – 2017. – № 4. – С. 10–19.
36. Саввина В. А. Билиарная атрезия как причина неонатального холестаза/Саввина В. А., Варфоломеев А. Р., Николаев В. Н., Тарасов А.Ю.// Детская хирургия. – 2013. – № 4. – С. 25.
37. Титова Е.А. Ультразвуковая диагностика билиарной атрезии у детей. автореф. дис. ... канд. мед. наук.: 14.00.19/Титова Елена Анатольевна – М., 2009. – 126 с.

38. Феоктистова Е.В. Применение ARFI – эластографии для оценки жесткости печени у детей различных возрастных групп/Феоктистова Е.В., Пыков М.И., Амосова А.А. и др.// Ультразвуковая и функциональная диагностика. – 2013. – № 6. – С. 46–55.
39. Феоктистова Е.В. Возможности ARFI-эластографии в диагностике фиброза печени у детей с перегрузкой железа/Феоктистова Е.В., Амосова А.А., Изотова О.Ю. и др.// Ультразвуковая и функциональная диагностика. 2014. – № 5. – С. 99–109.
40. Чеклецова Е.В. Показания к трансплантации печени у детей раннего возраста и выбор оптимального срока выполнения операции/Чеклецова Е.В., Дегтярева А.В., Готье С.В. и др.// Вопросы практической педиатрии. – 2007. – Т. 2. – № 4. – С. 40–45.
41. Adelman S. Prognosis of uncorrected biliary atresia: an update. *J Pediatr Surg*, 1978. – № 13. – P. 389-91.
42. Alagille D., Borde J., Habib E.C., Thomassin N. Surgical attempts in atresia of the intrahepatic bile ducts with permeable extrahepatic bile duct. Study of 14 cases in children. *Arch. Fr. Pediatr*, 1969. – № 26(1). – P. 51–71.
43. Alagille D., Odievre M., Gautier M., Dommergues J.P. Hepatic ductular hypoplasia associated with characteristic facies, vertebral malformations, retarded physical, mental, and sexual development, and cardiac murmur. *J. Pediatr*, 1975. – № 86(1). –P. 63–71.
44. Alagille D., Valayer J., Odievre M., Hadchouel M. Long-term follow-up in children operated on by corrective surgery for extrahepatic biliary atresia. In: Kasai M, ed. *Biliary atresia and its related disorders*. Amsterdam: Excerpta Medica, 1983. – P. 233–8.
45. Alagille D. Extrahepatic biliary atresia. *Hepatology* 1984;4: 7-10S.
46. Alagille D., Estrada A., Hadchouel M., Gautier M., Odievre M., Dommergues J.P. Syndromic paucity of interlobular bile ducts (Alagille syndrome or arteriohepatic dysplasia): review of 80 cases. *J Pediatr*, 1987. –№ 110(2). – P. 195–200.

47. Arnon R., Annunziato R., Schiano T., Miloh T., Baisley M., Sogawa H., Contreras A.G., Lee S., Kerkar N. Orthotopic liver transplantation for adults with Alagille syndrome. *Clin Transplant*. 2012 Mar-Apr; 26(2):E94–E100.
48. Balistreri W. F., Grand R., Hoofnagle J. H. et al. Biliary Atresia: Current Concepts and Research Directions Summary of a Symposium. *Hepatology*, 1996. – № 23. – P. 1682 – 1692.
49. Balistreri W.F., Ohi R., Todani T., Tsuchida Y. *Hepatobiliary, Pancreatic and Splenic Disease in Children: Medical and Surgical Management*. Netherlands: Elsevier, 1997. – 605 p.
50. Baker A.J. Diagnosis of Alagille syndrome-25 years of experience at King's College Hospital // *J Pediatr Gastroenterol Nutr*, 2011. –№ 52(1). – P. 84–9.
51. Bailey S.S., Youssfi M., Patel M., Hu H.H., Shaibi G.Q., Towbin R.B. Shear-wave ultrasound elastography of the liver in normal-weight and obese children. *Acta Radiol*, 2017. –№ 58(12). – P. 1511–1518.
52. Benoit G., Sartelet H., Levy E., Boule M.E., Alvarez F., Abed L., Merouani A. Mesangioliipidosis in Alagille syndrome-relationship with apolipoprotein A-I. *Nephrol Dial Transplant*, 2007. – № 22(7). – P. 2072–5.
53. Berard E., Sarles J., Triolo V., Gagnadoux M.F., Wernert F., Hadchouel M., Niaudet P. Renovascular hypertension and vascular anomalies in Alagille syndrome. *Pediatr Nephrol*, 1998. –№ 12(2). – P. 121–4.
54. Bercoff J., Tanter M., Fink M. Supersonic Shear Imaging: A New Technique for Soft Tissue Elasticity Mapping. *IEEE Trans Ultrason Ferroelectr Freq Control*, 2004. – № 51(4). – P. 396 - 409.
55. Berrocal T., Gamo E., Navalón J., Prieto C., Al-Assir I., Cortés P., Pastor I., Hierro L. Syndrome of Alagille: radiological and sonographic findings. A review of 37 cases. *Eur Radiol*, 1997. – № 7(1). – P. 115–8.
56. Burt A.D., Portmann B.C., Ferrell L.D. *MacSween's Pathology of the Liver / 5th. ed.* Churchill Livingstone, 2006. – 992 p.

57. Carpenter C.D., Linscott L.L., Leach J.L., Vadivelu S., Abruzzo T. Spectrum of cerebral arterial and venous abnormalities in Alagille syndrome. *Pediatr Radiol*. 2018 Jan 23.
58. Cho H.H., Kim W.S., Choi Y.H., Cheon J.E., Lee S.M., Kim I.O., Shin S.M., Ko J.S., Moon J.S. Ultrasonography evaluation of infants with Alagille syndrome: In comparison with biliary atresia and neonatal hepatitis. *Eur J Radiol*, 2016. – № 85(6). – P. 1045–52.
59. Choi S.O., Park W.H., Lee H.J., Woo S.K. "Triangular cord": a sonographic finding applicable in the diagnosis of biliary atresia. *J Pediatr Surg*. 1996. – № 31.–P. 363–366.
60. Chung-Park M., Petrelli M., Tavill A.S., Hall P.W. 3rd, Henoch M.S, Dahms B.B. Renal lipidosis associated with arteriohepatic dysplasia (Alagille's syndrome). *Clin Nephrol*, 1982. – №18(6). – P. 314–20.
61. Couceiro J., Gómez B., Sanmartín M. Alagille's syndrome associated with proximal radio-ulnar synostosis: Clinical case and a literature review. *Rev Esp Cir Ortop Traumatol*, 2016. – № 60(1). –P. 81-5.
62. Crosnier C., Driancourt C., Raynaud N., Dhome-Pollet S., Pollet N., Bernard O., Hadchouel M., Meunier-Rotival M. Mutations in JAGGED1 gene are predominantly sporadic in Alagille syndrome. *Gastroenterology*, 1999. – № 116(5). – P. 1141-8.
63. Danks D.M., Campbell P.E., Jack I., Rogers J., Smith A.L. Studies of the aetiology of neonatal hepatitis and biliary atresia. *Arch. Dis. Child*, 1977. – № 52. – P. 360–367.
64. Dědič T., Jirsa M., Keil R., Rygl M., Šnajdauf J., Kotalová R. Alagille Syndrome Mimicking Biliary Atresia in Early Infancy. *PLoS One*, 2015. – № 30 (11). – e0143939. doi: 10.1371/journal.pone.0143939. eCollection 2015.
65. Dehghani S.M., Haghighat M., Imanieh M.H., Geramizadeh B. Comparison of different diagnostic methods in infants with Cholestasis // *World J. Gastroenterol*. 2006. – № 36. – P. 5893–5896.

66. Desmet V.J., Gerber M., Hoofnagle J.H., Manns M., Scheuer P.J. Classification of chronic hepatitis: diagnosis, grading and staging. *Gastroenterology*, 1993. – № 105. – P. 274–78.
673. Dillman J.R., Heider A., Bilhartz J.L., Smith E.A., Keshavarzi N., Rubin J.M., Lopez M.J. Ultrasound shear wave speed measurements correlate with liver fibrosis in children. *Pediatr Radiol*, 2015. – № 45(10). – P. 1480–8.
68. Eiler J., Kleinholdermann U., Albers D. et al. Standard value of ultrasound elastography using acoustic radiation force impulse imaging (ARFI) in healthy liver tissue of children and adolescents. *Ultraschall Med*, 2012. – № 33. – P. 474–479.
69. Emerick K.M., Rand E.B., Goldmuntz E., et al. Features of Alagille syndrome in 92 patients: frequency and relation to prognosis. *Hepatology*, 1999. – № 29(3). – P. 822–829.
70. Engelmann G., Gebhardt C., Wenning D., et al. Feasibility study and control values of transient elastography in healthy children. *Eur J Pediatr*, 2012. – № 171. – P. 353–60.
71. Fabris L., Cadamuro M, Guido M, Spirli C., Fiorotto R., Colledan M., Torre G., Alberti D., Sonzogni A., Okolicsanyi L., Strazzabosco M. Analysis of Liver Repair Mechanisms in Alagille Syndrome and Biliary Atresia Reveals a Role for Notch Signaling. *Am. J. Pathol*, 2007. – №171 (2). – P. 641–653.
72. Feriozzi S. Glomerular lipidosis. *G Ital Nefrol*. 2016 *Malattie Metaboliche e Rene*;33(S68). pii: gin/33.S68.11.
73. Figiel S.C., Franco A., Pucar D., Lewis K.N., Lee J.R. Paucity of biliary ducts: A rare etiology of neonatal cholestasis. *J. Radiol. Case Rep*, 2012. – № 6. – P. 29–38.
74. Franchi-Abella S., Corno L., Gonzales E., Antoni G., Fabre M., Ducot B., Pariente D., Gennisson J.L., Tanter M., Corréas J.M. Feasibility and Diagnostic Accuracy of Supersonic Shear-Wave Elastography for the Assessment of Liver Stiffness and Liver Fibrosis in Children: A Pilot Study of 96 Patients. *Radiology*, 2016. – № 278(2) – P. 554–62.
75. Gauthier F., Luciani J.L., Chardot C., Branchereau S., de Dreuzy O., Lababidi A., Montupet P., Dubousset A.M., Huault G., Bernard O., Valayer J. Determinants of life

- span after Kasai operation at the era of liver transplantation. *Tohoku J. Exp. Med*, 1997. № 181. – P. 97–107.
76. Geller S.A., Petrovic L.M. *Biopsy Interpretation of the Liver* / 2nd. ed. Lippincott Williams & Wilkins, 2009. – 416 p.
77. Goldschmidt I. et al. Application and limitations of transient liver elastography in children. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*, 2013. – № 57. – P. 109–13.
78. Gottrand F., Clavey V., Fruchart J.C., Farriaux J.P. Lipoprotein pattern and plasma lecithin cholesterol acyl transferase activity in children with Alagille syndrome. *Atherosclerosis*, 1995. – № 115(2). –P. 233–41.
79. Habib R., Dommergues J.P., Gubler M.C., Hadchouel M., Gautier M., Odievre M., Alagille D. Glomerular mesangiolipidosis in Alagille syndrome (arteriohepatic dysplasia). *Pediatr Nephrol*, 1987. – №1(3). P. 455–64.
80. Hadchouel M. Paucity of interlobular bile ducts. *Semin. Diagn. Pathol*, 1992. – № 9. – P. 24–30.
81. Han S., Jeon T.Y., Hwang S.M., Yoo S.Y., Choe Y.H., Lee S.K., Kim J.H. Imaging findings of Alagille syndrome in young infants: differentiation from biliary atresia. *Br J Radiol*, 2017. – № 90(1077). – P. 20170406.
82. Hannoush Z.C., Puerta H., Bauer M.S., Goldberg R.B. New JAG1 mutation causing Alagille Syndrome presenting with severe hypercholesterolemia: Case report with emphasis on genetics and lipid abnormalities. *J Clin Endocrinol Metab*, 2016 Dec 14: jc20163171.
83. Hanquinet S., Courvoisier D., Kanavaki A. et al. Acoustic radiation force impulse imaging – normal values of liver stiffness in healthy children. *Pediatr. Radiol*, 2013. – № 43. – P. 539–544.
84. Hinds R., Davenport M., Miely – Vergani G., Hadzig N. Antenatal presentation of biliary atresia. *J. Pediatr*, 2004. – № 144. – P. 43–46.
85. Hingorani M., Nischal K.K., Davies A., Bentley C., Vivian A., Baker A.J., Mieli-Vergani G., Bird A.C., Aclimandos W.A. Ocular abnormalities in Alagille syndrome. *Ophthalmology*, 1999. – № 106(2) – P. 330-7

86. Hirai H., Santo Y., Kogaki S., Kurotobi S., Etani Y., Mushiake S., Nakatsuchi Y., Nakajima S., Ozono K. Successful stenting for renal artery stenosis in a patient with Alagille syndrome. *Pediatr Nephrol*, 2005. – № 20. – P. 831–833.
87. Ho D.K., Levin A.V., Anninger W.V., Piccoli D.A., Eagle R.C. Anterior Chamber Pathology in Alagille Syndrome. *Ocul Oncol Pathol*, 2016. – № 2(4). – P. 270–275.
88. Hoffenberg E.J., Narkewicz M.R., Sondheimer J.M., Smith D.J., Silverman A., Sokol R.J. Outcome of syndromic paucity of interlobular bile ducts (Alagille syndrome) with onset of cholestasis in infancy. *J Pediatr*, 1995. – № 127(2). P. 220–4.
89. Huang Z., Zheng J., Zeng J., Wang X., Wu T., Zheng R. Normal liver stiffness in healthy adults assessed by real-time shear wave elastography and factors that influence this method. *Ultrasound Med. Biol*, 2014. – V. 40. № 11. P. 2549-1955. Doi: 10.1016/j.ultrasmedbio.2014.05.008.
90. Jurkiewicz D., Gliwicz D., Ciara E., Gerfen J., Pelc M., Piekutowska-Abramczuk D., Kugaud M., Chrzanowska K., Spinner N.B., Krajewska-Walasek M. Spectrum of JAG1 gene mutations in Polish patients with Alagille syndrome. *J Appl Genet*, 2014. – № 55(3). – P. 329-36.
91. Kahn E., Daum F., Markowitz J., Teichberg S., et al. Nonsyndromic Paucity of interlobular bile ducts: light and electron microscopic evaluation of sequential liver biopsies in early childhood. *Hepatology*, 1986. – V. 6. – P. 890–901.
92. Kamath B.M., Krantz I.D., Spinner N.B., Heubi J.E., Piccoli D.A. Monozygotic twins with a severe form of Alagille syndrome and phenotypic discordance. *Am J Med Genet*, 2002. – № 112(2). – P. 194-7.
93. Kamath B.M., Bason L., Piccoli D.A., Krantz I.D., Spinner N.B. Consequences of JAG1 mutations. *J Med Genet*, 2003. – № 40(12). – P. 891-5.
94. Kamath B.M., Spinner N.B., Emerick K.M., Chudley A.E., Booth C., Piccoli D.A., Krantz I.D. Vascular anomalies in Alagille syndrome: a significant cause of morbidity and mortality. *Circulation*. 2004. – V. 109. – № 11. – P. 1354–1358.

95. Kamath B.M., Loomes K.M., Piccoli D.A. Medical management of Alagille syndrome // *J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr.* – 2010. – V. 50. – P. 580–586.
96. Kamath B.M., Schwarz K.B., Hadzic N. Alagille syndrome and liver transplantation // *J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr.* – 2010. – V. 50. – P. 11–15.
97. Kamath B.M., Bauer R.C., Loomes K.M., et al. NOTCH2 mutations in Alagille syndrome. *Journal of Medical Genetics*. 2012. – V. 2. – P. 138–144.
98. Kamath B.M., Podkameni G., Hutchinson A.L., Leonard L.D., Gerfen J., Krantz J.D., Piccoli D.A., Spinner N.B., Loomes K.M., Meyers K. Renal anomalies in Alagille syndrome: a disease-defining feature. *Am J Med Genet A*, 2012. – №158 A (1). – P. 85–9.
99. Kamath B.M., Yin W., Miller H., Anand R., Rand E.B., Alonso E., Bucuvalas J. Studies of Pediatric Liver Transplantation. Outcomes of liver transplantation for patients with Alagille syndrome: the studies of pediatric liver transplantation experience. *Liver Transpl*, 2012 – № 18(8). – P. 940-8.
100. Kamath B.M., Spinner N.B., Rosenblum N.D. Renal involvement and the role of Notch signaling in Alagille syndrome. *Nat Rev Nephrol*, 2013. – № 9 (7). – P. 409–18.
101. Kanegawa K., Acasaka Y., Kitamura E., Nishiyama S., Muraji T., Nishijima E., Satoh S., Tsugawa C.. Sonographic Diagnosis of Biliary Atresia in Pediatric patients using the «trangular cord» sign versus gallbladder length and contraction. *AJR Am J Roentgenol*. 2003. – № 181(5). – P.1387–90.
102. Kasai M., Kimura S., Asakura Y., Suzuki H., Taira Y., Ohashi E. Surgical treatment of biliary atresia. *J Pediatr Surg*, 1968. – V. 3. – P. 665–75.
103. Kaye A.J., Rand E.B., Munoz P.S. et al. Effect of Kasai procedure on hepatic outcome in Alagille syndrome // *J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr*, 2010. – V. 51. – P. 319–321.
104. Kocak N., Gürakan F., Yüce A., Caqlar M., Kale G., Goqus S. Nonsyndromic paucity of interlobular bile ducts: clinical and laboratory findings of 10 cases. *J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr*, 1997. – V. 24. – P. 44–48.

105. Krantz I.D., Piccoli D.A., Spinner NB. Clinical and molecular genetics of Alagille syndrome. *Curr Opin Pediatr*, 1999. – № 11(6). – P. 558–64. Review.
106. Lee M.J., Kim M.J., Han K.H., Yoon C.S. Age-related changes in liver, kidney, and spleen stiffness in healthy children measured with acoustic radiation force impulse imaging. *Eur. J. Radiol*, 2013. – V. 82. –№ 6. – P. 290 – 294.
107. Lee S.M., Cheon J.E., Choi Y.H.1, Kim W.S., Cho H.H., Kim I.O., You S.K. Ultrasonographic Diagnosis of Biliary Atresia Based on a Decision-Making Tree Model. *Korean J Radiol*, 2015. – № 16(6). – P. 1364–72.
108. Leschied J.R., Dillman J.R., Bilhartz J., Heider A., Smith E.A., Lopez M. Shear wave elastography helps differentiate biliary atresia from other neonatal/infantile liver diseases. *J Pediatr Radiol*, 2015. – № 45(3). – P. 366–75.
109. Li L., Dong J., Wang X., Guo H., Wang H., Zhao J., Qiu Y., Abuduxikuer K., Wang J. JAG1 Mutation Spectrum and Origin in Chinese Children with Clinical Features of Alagille Syndrome. *PLoS One*, 2015 Jun 15, 10 [All Fields].
110. Lin HC, Hoang PL, Hutchinson A, Chao G, Gerfen J, Loomes KM, Krantz ID, Kamath BM, Spinner NB. Alagille syndrome in a Vietnamese cohort: Mutation analysis and assessment of facial features. *Am J Med Genet Part A*, 2012. – № 158A. –P. 1005–13.
111. Lykavieris P., Hadchouel M., Chardot C., Bernard O. Outcome of liver disease in children with Alagille syndrome: a study of 163 patients. *Gut*, 2001. – № 49(3). – P. 431–5.
112. Marginean C.O., Marginean C. Elastographic assessment of liver fibrosis in children: A prospective single center experience. *Eur. J. Radiol*, 2012. – №. 8. - P. 870–874.
113. Matos H., Trindade A., Noruegas M.J. Acoustic radiation force impulse imaging in paediatric patients: normal liver values. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*, 2014. – № 59(6). – P. 684–8.
114. Moreira R.K., Cabral R., Cowles R.A., Lobritto S.J. Biliary Atresia: A Multidisciplinary Approach to Diagnosis and Management // *Arch. Pathol. Lab. Med*, – 2012. – V. 136. – P. 746–760.

115. McElhinney D.B., Krantz I.D., Bason L., Piccoli D.A., Emerick K.M., Spinner N.B., Goldmuntz E. Analysis of cardiovascular phenotype and genotype-phenotype correlation in individuals with a JAG1 mutation and/or Alagille syndrome. *Circulation*, 2002. – № 106(20). – P. 2567–74.
11. McCright B., Gao X., Shen L., Lozier J., Lan Y., Maguire M., Herzlinger D., Weinmaster G., Jiang R., Gridley T. Defects in development of the kidney, heart and eye vasculature in mice homozygous for a hypomorphic Notch2 mutation. *Development*, 2001. – № 128. – P. 491–502.
117. McDaniell R., Warthen D.M, Sanchez–Lara P.A., Pai A., Krantz I.D., Piccoli D.A., Spinner N.B. NOTCH2 mutations cause Alagille syndrome, a heterogeneous disorder of the Notch signaling pathway. *Am J Hum Genet*, 2006. – № 79. – P. 169–173.
118. Mizuguchi Y. Liver Biopsy in Modern Medicine. InTech, 2011. – 378 p.
119. Oda T., Elkahlon A.G., Pike B.L., Okajima K., Krantz I.D., Genin A., Piccoli D.A., Meltzer P.S., Spinner N.B., Collins F.S., Chandrasekharappa S.C. Mutations in the human Jagged1 gene are responsible for Alagille syndrome. *Nat. Genet*, 1997. – 16. №. 3. – P. 235–242.
120. Oestreich A.E., Sokol R.J., Suchy F.J., Heubi J.E. Renal abnormalities in arteriohepatic dysplasia and nonsyndromic intrahepatic biliary hypoplasia. *Ann Radiol (Paris)*, 1983. – № 26(2–3). – P. 203–9.
121. Osuji R., Akinola R., Sebanjo I., Ajayi O. Ultrasound evaluation of infants suspected to have biliary atresia with emphasis on the triangular cord sign: The Lagos experience. *IOSR Journal of Dental and Medical Sciences (IOSR–JDMS) ISSN: 2279–0853, ISBN: 2279–0861. Volume 3, Issue 6 (Jan.–Feb. 2013).* – P. 20–28.
122. Park W.H., Choi S.O., Lee H.J. The ultrasonographic «triangular cord» coupled with gallbladder images in the diagnostic prediction of biliary atresia from infantile intrahepatic cholestasis. *J. Pediatr. Surg*, 1999. – № 11. – P. 1706–1710.
123. Park W.H., Choi S.O., Lee H.J. Technical innovation for noninvasive and early diagnosis of biliary atresia: the ultrasonographic "triangular cord" sign. *J Hepatobiliary Pancreat Surg*, 2001. – № 8(4). – P. 337–41. Review.

124. Piccoli D.A., Spinner N.B. Alagille syndrome and the Jagged1 gene. *Semin Liver Dis*, 2001. – № 21(4). – P. 525–34
125. Pilia G., Uda M., Macis D., Frau F., Crisponi L., Balli F., Barbera C., Colombo C., Frediani T., Gatti R., Iorio R., Marazzi M.G., Marcellini M., Musumeci S., Nebbia G., Vajro P., Ruffa G., Zancan L., Cao A., DeVirgilis S. Jagged-1 mutation analysis in Italian Alagille syndrome patients. *Hum Mutat*, 1999. – № 14(5). – P. 394–400.
126. Rosenfield N.S., Kelley M.J., Jensen P.S., Cotlier E., Rosenfield A.T., Riely C.A. Arteriohepatic dysplasia: radiologic features of a new syndrome. *AJR Am J Roentgenol*, 1980 – № 135(6). – P. 1217–23.
127. Russo P.A., Ellis D., Hashida Y. Renal histopathology in Alagille's syndrome. *Pediatr Pathol*, 1987. – № 7(5–6). – P. 557–68.
128. Salem J.E., Bruguere E., Iserin L., Guiochon – Mantel A., Plouin P.F. Hypertension and aortorenal disease in Alagille syndrome. *J Hypertens*, 2012. – № 30. – P. 1300–1306.
129. Shin H.J., Kim M.J., Kim H.Y., Roh Y.H., Lee M–J. Optimal Acquisition Number for Hepatic Shear Wave Velocity Measurements in Children, 2016. – № 11(12). – P. e0168758. doi: 10.1371/journal.pone.0168758 Collection 2016.
130. Shrivastava R., Williams A., Mikhail A., Roberts D., Richards M., Aithal V. Anunusual cause of hypertension and renal failure: Acase series of a family with Alagille syndrome. *Nephrol Dial Transplant*, 2010. – № 25. – P. 1501–1506.
131. Sokol R.J., Heubi J.E., Balistreri W.F. Intrahepatic "cholestasis facies": is it specific for Alagille syndrome? *J Pediatr*, 1983. – № 103(2). – P. 205–8.
132. Subramaniam P., Knisely A., Portmann B., Qureshi S.A., Aclimandos W.A., Karani J.B., Baker A.J. Diagnosis of Alagille syndrome-25 years of experience at King's College Hospital. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*, 2011. – № 52(1). – P. 84–9.
133. Spinner N.B., Colliton R.P., Crosnier C., Krantz I.D., Hadchouel M., Meunier-Rotival M. Jagged1 mutations in Alagille syndrome. *Hum Mutat*, 2001. – № 17. – P. 18–33.

134. Spinner N.B., Leonard L.D., Krantz I.D. Alagille syndrome. Gene Reviews website. Initial Posting: May 19, 2000; Last Update: February 28, 2013. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1273/>
1351. Tan Kendrick A.P., Phua K.B., Ooi B.C., Subramaniam R., Tan C.E., Goh A.S. Making the diagnosis of biliary atresia using the triangular cord sign and gallbladder length // *J Pediatr Radiol*, 2000. – № 30(2). – P. 69–73.
136. Tan Kendrick A.P., Phua K.B., Ooi B.C., Tan C.E. Biliary atresia: making the diagnosis by the gallbladder ghost triad // *Pediatr Radiol*, 2003. – № 33(5). – P. 311–315.
137. Terry M. Humphrey, Mark D. Stringer. Biliary Atresia: US Diagnosis. *RSNA Radiology*, 2007. – № 244(3). – P. 845–51.
138. Tolia V., Dubois R.S., Watts F.B. Jr., Perrin E. Renal abnormalities in paucity of interlobular bile ducts. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*, 1987. – № 6. – P. 971–976.
139. Turnpenny P.D. and Ellard S. Alagille syndrome: pathogenesis, diagnosis and management. *European Journal of Human Genetics*, 2012. – № 20(3). – P. 251–7.
140. Tutar O., Beşer Ö.F., Adaletli I., Tunc N., Gulcu D., Kantarci F., Mihmanli I., Cokugras F.C., Kutlu T., Ozbay G., Erkan T. Shear wave elastography in the evaluation of liver fibrosis in children. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*, 2014. – № 58(6). – P. 750–5.
141. Waring G.O. 3rd, Rodrigues M.M., Laibson P.R. Anterior chamber cleavage syndrome. A stepladder classification. *Surv Ophthalmol*, 1975. – № 20(1). – P. 3–27.
142. Warthen D.M., Moore E.C., Kamath B.M., Morrissette J.J., Sanchez P., Piccoli D.A., Krantz I.D., Spinner N.B. Jagged1 (JAG1) mutations in Alagille syndrome: Increasing the mutation detection rate. *Hum Mutat*, 2006. – №27. – P. 436–443.
143. Watson G.H., Miller V. Arteriohepatic dysplasia: familial pulmonary arterial stenosis with neonatal liver disease // *Arch. Dis. Child*, 1973. – № 48(6). – P. 459–466.
144. Zykin B.I., Postnova N.A., Medvedev M.E. Elastography: anatomy of a method. *Radiation diagnostics, radiation therapy*, 2012. – № 2 – 3. P. 107–113.