

Ультразвуковое исследование в диагностике синдрома Алажилля

Е.А. Филиппова¹, М.И. Пыков², В.Э. Рычкова²,
А.В. Дегтярева¹, А.А. Пучкова¹

¹ ФГБУ “Научный центр акушерства, гинекологии и перинатологии имени академика В.И. Кулакова” Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Москва

² ФГБОУ ДПО “Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования” Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Москва

В период с 2000 по 2016 г. был проведен ретроспективный анализ ультразвукового обследования органов гепатобилиарной системы, селезенки, сердечно-сосудистой и мочевыделительной систем 50 пациентов с синдромом Алажилля (первая группа) и 80 пациентов с билиарной атрезией (вторая группа). Возраст детей при поступлении был 1 мес жизни. Анализ ультразвуковых изменений гепатобилиарной системы и селезенки пациентов осуществлялся в возрасте 1, 2 и 3 мес жизни; сердечно-сосудистой системы – 1–3 мес; мочевыделительной системы – 1, 2, 3, 6 и 12 мес. При проведении ROC-анализа (учитывались ультразвуковые изменения, выявленные в течение 3 мес жизни) информативность изолированных ультразвуковых изменений гепатобилиарной системы в диагно-

стике синдрома Алажилля была невысока. Однако чувствительность ультразвукового симптома “треугольного рубца” в диагностике билиарной атрезии составила 50%, специфичность – 100%, AUC – 0,750. Чувствительность изменений желчного пузыря в виде его отсутствия и формы фиброзного тяжа в диагностике билиарной атрезии составила 88%, специфичность – 72%, AUC – 0,797. Чувствительность симптома “перипортального фиброза” в диагностике билиарной атрезии составила 100%, специфичность – 88%, AUC – 0,940. Необходимо отметить, что указанные выше признаки визуализировались на фоне клиники холестаза, гепатомегалии и спленомегалии (у 100% пациентов с билиарной атрезией в возрасте 3 мес жизни). Особенно привлекательными для дифференциальной

Е.А. Филиппова – к.м.н., заведующая отделением ультразвуковой диагностики в неонатологии и педиатрии ФГБУ “Научный центр акушерства, гинекологии и перинатологии имени академика В.И. Кулакова” Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Москва. М.И. Пыков – д.м.н., профессор, заведующий кафедрой лучевой диагностики детского возраста ФГБОУ ДПО “Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования” Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Москва. В.Э. Рычкова – аспирант кафедры лучевой диагностики детского возраста ФГБОУ ДПО “Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования” Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Москва. А.В. Дегтярева – д.м.н., профессор, заведующая по клинической работе отдела неонатологии и педиатрии ФГБУ “Научный центр акушерства, гинекологии и перинатологии имени академика В.И. Кулакова” Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Москва. А.А. Пучкова – к.м.н., заведующая по клинической работе научно-консультативного педиатрического отделения ФГБУ “Научный центр акушерства, гинекологии и перинатологии имени академика В.И. Кулакова” Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Москва.

Контактная информация: 125993 г. Москва, ул. Баррикадная, д. 2/1, стр. 1, РМАНПО, кафедра лучевой диагностики детского возраста. Рычкова Виктория Эдуардовна. Тел.: +7 (495) 438-26-00.
E-mail: vikt.rich@yandex.ru

диагностики стали ультразвуковые изменения почек, проявляющиеся к 3 мес жизни с последующим достоверным увеличением частоты к 12 мес (P от 0,0295 до 0,0001). При билиарной атрезии изменения со стороны почек отсутствовали. Повышение эхогенности коркового слоя паренхимы и нарушение кортико-медуллярной дифференцировки (сокращение количества пирамид вплоть до полного отсутствия их визуализации, изменение формы пирамид) на фоне клиники холестаза имеют достаточно высокую чувствительность (70 и 64%) на фоне 100%-й специфичности в диагностике синдрома Алажилля (учитывались ультразвуковые изменения, выявленные в течение 12 мес жизни). Отмеченные при ультразвуковом исследовании изменения органов гепатобилиарной системы и селезенки, сердечно-сосудистой и мочевыделительной систем дают полезную информацию для дифференциальной диагностики и адекватной тактики ведения пациентов раннего возраста с холестазом.

Ключевые слова: ультразвуковая диагностика, холестаз, синдром Алажилля, билиарная атрезия, симптом “треугольного рубца”, симптом “перипортального фиброза”, повышение эхогенности паренхимы почек, нарушение кортико-медуллярной дифференцировки, дети раннего возраста.

Цитирование: Филиппова Е.А., Пыков М.И., Рычкова В.Э., Дегтярева А.В., Пучкова А.А. Ультразвуковое исследование в диагностике синдрома Алажилля // Ультразвуковая и функциональная диагностика. 2017. № 5. С. 40–53.

ВВЕДЕНИЕ

Синдром Алажилля (*Alagille syndrome*) (СА) – это мультисистемное аутосомно-доминантное заболевание, проявляющееся холестатическим поражением печени, аномалиями сердечно-сосудистой системы, скелета, глаз и характерным лицевым дисморфизмом. Распространенность заболевания составляет 1 : 70 000–1 : 100 000 живорожденных новорожденных [1, 2]. Диагностика основывается на выявлении

3 из 5 вышеперечисленных главных диагностических критериев [3]. При недостаточности диагностических критериев или сомнительных результатах выполняются морфологическое исследование биоптата печени и молекулярно-генетическое тестирование (*JAG1*, *NOTCH 2*) [4, 5].

Данный синдром был впервые описан D. Alagille et al. на основании выявленных признаков внутрипеченочного холестаза в 1969 г. [6]. В 1973 г. G.H. Watson, V. Miller [7] добавили термин “артерио-печеночная дисплазия”, выделив сочетание внутрипеченочного холестаза и стеноза легочной артерии. D. Alagille et al. в 1975 г. [8] объединили в единый симптомокомплекс признаки лицевого дисморфизма, аномалии развития сердца, позвоночника, особенности физического, полового и интеллектуального развития. В 1997 г. был идентифицирован ген *JAGGED1* (*JAG1*) на хромосоме 20p12, который определяется у 95% пациентов с СА [4, 9].

Ведущим проявлением, обусловленным изменениями со стороны органов гепатобилиарной системы у пациентов с СА, является синдром холестаза. В его основе 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 мес жизни, что связано с достоверно 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, в том числе всасывания жирорастворимых витаминов [10].

Синдром внутрипеченочного холестаза появляется в периоде новорожденности, реже в течение первых месяцев жизни. Отмечаются желтуха с зеленоватым оттенком, увеличение печени, непостоянная ахолия стула, темный цвет мочи. В биохимических исследованиях преобладают повышение маркеров холестаза (прямая фракция билирубина, щелочная фосфатаза, гамма-глутамилтрансфераза, холестерин, бета-липопротеиды, желчные кислоты) и умеренное повышение ферментов цитолиза (аланинаминотрансфераза, аспартатаминотрансфераза). В дальнейшем, к 4–6 мес жизни, характерны исчезновение желтухи, снижение билирубина, нормализация цвета стула и мочи. Постепенно появляется кожный зуд, который в дальнейшем усиливается и становится ведущим клиническим симптомом заболевания, тогда как другие проявления имеют переменный характер. По мере прогрессирования заболевания отмечаются также отставание детей в физическом развитии и признаки дефицита жирорастворимых витаминов [10, 11].

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 [12].

Ультразвуковые критерии изменений гепатобилиарной системы при СА в отечественной и зарубежной литературе в настоящее время подробно не освещены. Гипоплазию внутрипеченочных желчных протоков следует подозревать у пациентов с неонатальным холестазом, проявляющимся желтухой и периодическим ахолич-

ным стулом. Дифференциальная диагностика должна проводиться с другими формами холестаза, в первую очередь с билиарной атрезией (БА), при которой требуется раннее хирургическое вмешательство, тогда как при других формах важным является этиопатогенетическая терапия [13].

Изменения со стороны сердечно-сосудистой системы могут быть как минимальными (проявляться доброкачественными шумами), так и значительными (со структурными дефектами сердца и сосудов в виде комбинированных и изолированных пороков развития). В 85–97% случаев поражаются правые отделы сердца с вовлечением системы легочной артерии (клапан легочной артерии, легочная артерия и ее ветви) [14]. Характерной аномалией, встречающейся у 67–76% пациентов, является периферический стеноз или гипоплазия легочной артерии и ее ветвей [15]. Этот врожденный порок может быть изолированным (55%) или сочетаться с другими внутрисердечными пороками (24%) [16]. Тетрада Фалло (7–16%) является наиболее часто встречающейся комплексной аномалией сердца [14]. Из других пороков встречаются дефект межжелудочковой перегородки, дефект межпредсердной перегородки, аортальный стеноз и коарктация аорты. Наиболее тяжелые пороки развития служат причиной ранней смертности пациентов с СА. Сердечные шумы при аускультации выслушиваются у 90–97% пациентов [17].

В последние годы дополнительно к печеночным проявлениям и изменениям сердца в исследованиях отмечаются изменения мочевыделительной системы. Авторы описывают вовлечение почек и связь патологии почек с генными мутациями [14]. Посредством морфологического и генетического исследования раскрыта связь поражения клубочков, недоразвития проксимальных и дистальных канальцев, их деформации с генами JAG1 и NOTCH 2, при этом отмечено, что ген NOTCH 2 вызывает быстрое развитие почечной недостаточности [18]. Согласно литературным данным, у 23–74% пациентов с СА выявлялась разнообразная грубая патология почек [19]. Ультразвуковые признаки почечной дисплазии проявляются в виде повышения эхогенности паренхимы почек с наличием или без кистозных включений у 59% обследованных

в возрасте старше 2 лет [19]. Остальную патологию почек составляют: 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. [19].

В литературе не приводятся данные о более детальной ультразвуковой характеристике почек у детей в раннем возрасте. Однако в исследованиях, основанных на морфологической диагностике, выявляется зависимость степени повреждения, в основе которой лежит мезангиолипидоз (увеличение клубочков и мезангиального матрикса с наличием клеток, содержащих капельки липидов), от выраженности синдрома холестаза у детей с СА. Отмечено, что тяжелые гломерулярные поражения наблюдались у детей младше 3 лет, появляясь в 3 мес жизни [20]. Некоторые авторы также связывают морфологические изменения в почках с нарушением липидного обмена при синдроме холестаза у пациентов с СА, а именно увеличением содержания холестерина и триглицеридов в сыворотке крови вследствие дефицита активности лецитин-холестерин-ацилтрансферазы и понижения уровня липопротеидов высокой плотности [20, 21].

В связи с этим целью нашего исследования стал анализ информативности ультразвуковых изменений органов гепатобилиарной и мочевыделительной систем в диагностике СА с учетом клиники заболевания и дифференциации с БА как наиболее агрессивной причиной холестаза.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

В период с 2000 по 2016 г. был проведен ретроспективный анализ ультразвукового обследования органов гепатобилиарной системы, селезенки, сердечно-сосудистой и мочевыделительной систем 50 пациентов (23 мальчика и 27 девочек) с СА (первая группа) и 80 пациентов (37 мальчиков и 43 девочки) с БА (вторая группа). Возраст детей при поступлении был 1 мес жизни. С СА 11 детей были ошибочно проопериро-

рованы (операция портоэнтеростомия по Касаи) в возрасте 2–2,5 мес жизни. С БА 69 детям была проведена операция портоэнтеростомия по Касаи, из которых 13 детей прооперированы в 1,5 мес жизни, 22 ребенка – в 2–2,5 мес и 45 детей – в 3–3,5 мес. Таким образом, различия между группами по полу и возрасту отсутствуют.

Диагноз “СА” устанавливался на основании клинико-лабораторных данных, результатов инструментальных (гепатобилиарная сцинтиграфия (7 пациентов – 14%), магнитно-резонансная томография (5 пациентов – 10%), холангиография (3 пациента – 6%), рентгенография позвоночника (22 пациента – 44%)), морфологических (пункционная биопсия печени (23 пациента – 46%), послеоперационное морфологическое исследование (11 пациентов – 22%)) и молекулярно-генетических (выявление мутации JAG1 (20 пациентов – 40%)) исследований. 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%), 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.

Верификация диагноза “БА” проводилась на основании клинико-лабораторных данных, результатов инструментальных (гепатобилиарная сцинтиграфия (18 пациентов – 23%), магнитно-резонансная томография (9 пациентов – 11%)) и морфологических (послеоперационное морфологическое исследование (68 пациентов – 85%), пункционная биопсия печени (12 пациентов – 15%)) исследований.

Ультразвуковые исследования гепатобилиарной системы, селезенки, сердечно-сосудистой и мочевыделительной систем проводились по общепринятым методикам на сканерах Voluson E8 (GE Healthcare, США) (конвексный датчик 2,0–5,5 МГц, линейный датчик 5–12 МГц и секторный датчик 1,5–3,5 МГц), Aplio XP (Toshiba, Япония) (конвексный датчик 3,5–5,0 МГц, линейный датчик 7–9 МГц, секторный датчик

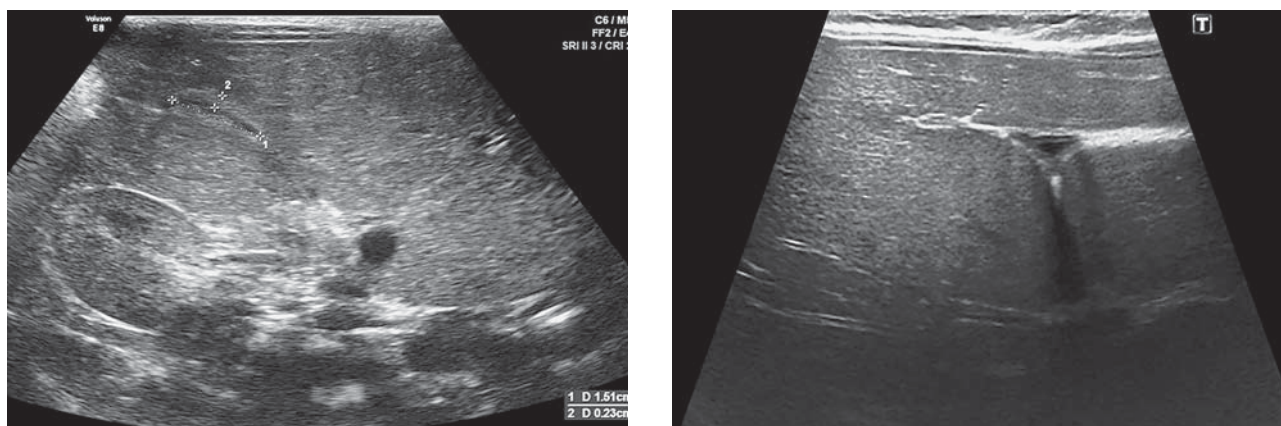


Рис. 1. Примеры гипоплазированного желчного пузыря у детей с СА в возрасте 3 мес.

1,50–3,75 МГц), Vivid 7 (GE Healthcare, США) (конвексный датчик 2,4–5,0 МГц, линейный датчик 5–13 МГц, секторный датчик 2,2–5,0 МГц). Анализ изменений гепатобилиарной системы и селезенки пациентов осуществлялся в возрасте 1 (при поступлении), 2 и 3 мес жизни; анализ изменений сердечно-сосудистой системы – 1–3 мес; анализ изменений мочевыделительной системы – 1, 2, 3, 6 и 12 мес.

Статистическая обработка результатов проводилась стандартными методами с использованием пакета прикладных программ MedCalc. Критический уровень значимости при проверке статистических гипотез в данном исследовании принимался равным 0,05. Для выявления достоверности различий частоты ультразвуковых признаков использовали критерии χ^2 и Фишера (качественные признаки). Проведен ROC-анализ.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Гепатобилиарная система и селезенка

При ультразвуковой оценке органов гепатобилиарной системы у детей с СА и БА отмечались следующие патологические изменения. 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) (рис. 1); отсутствие желчного пузыря. При оценке селезенки регистрировалась спленомегалия.

В табл. 1–3 представлена частота ультразвуковых изменений органов гепатобилиарной системы и селезенки у детей с СА и БА в возрасте 1 (при поступлении), 2 и 3 мес жизни. Достоверные различия между группами определяются практически по всем признакам.

Сердечно-сосудистая система

У 47 (94%) детей с СА при эхокардиографии были выявлены гемодинамически незначимый периферический стеноз и (или) гипоплазия ветвей легочной артерии. У 9 (18%) детей был также диагностирован дефект межжелудочковой перегородки, у 5 (10%) – дефект межпредсердной перегородки, у 15 (30%) – открытый аортальный проток. Тетрада Фалло, коарктация аорты, надклапанный стеноз аорты с клапанным стенозом легочной артерии, атрезия легочной артерии 2-го типа с гипоплазией системы легочной артерии были зарегистрированы по 1 (2%) разу. При БА изменения со стороны сердечно-сосудистой системы у обследованных детей отсутствовали.

Таблица 1. Частота ультразвуковых изменений органов гепатобилиарной системы и селезенки у детей с СА и БА при поступлении (1 мес 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 2. Частота ультразвуковых изменений органов гепатобилиарной системы и селезенки у детей с СА и БА в 2 мес жизни

Ультразвуковые признаки	СА (n = 50)	БА (n = 67)	БА (n = 80)	P
Гепатомегалия	11 (22%)	67 (100%)	80 (100%)	0,000001
Повышение эхогенности паренхимы печени	–	29 (43%)	29 (36%)	0,000001
Симптом “перипортального фиброза”	–	36 (54%)	36 (45%)	0,000001
Симптом “треугольного рубца”	–	26 (39%)	26 (33%)	0,000001
Отсутствие желчного пузыря	1 (2%)	10 (15%)	25 (31%)	0,022993
Желчный пузырь в форме фиброзного тяжа	13 (26%)	42 (63%)	45 (56%)	0,000090
Гипоплазия желчного пузыря	16 (32%)	9 (13%)	9 (20%)	0,022001
Измененный желчный пузырь нормальных размеров	20 (40%)	1 (1%)	1 (1%)	0,000001
Спленомегалия	7 (14%)	43 (64%)	63 (79%)	0,000001

Примечание: дети с БА (n = 13), которым к этому времени была проведена операция портоэнтеростомия по Касаи, исключены из сравнительного анализа в данном возрастном периоде. Жирным шрифтом выделены достоверные различия, курсивом – данные относительно всей группы пациентов (с исключенными из сравнительного анализа).

Таблица 3. Частота ультразвуковых изменений органов гепатобилиарной системы и селезенки у детей с СА и БА в 3 мес жизни

Ультразвуковые признаки	СА (n = 39)	СА (n = 50)	БА (n = 45)	БА (n = 80)	P
Гепатомегалия	17 (44%)	17 (34%)	45 (100%)	80 (100%)	0,000001
Повышение эхогенности паренхимы печени	6 (15%)	6 (12%)	32 (71%)	62 (78%)	0,000001
Симптом “перипортального фиброза”	6 (15%)	6 (12%)	45 (100%)	80 (100%)	0,000001
Симптом “треугольного рубца”	–	–	19 (42%)	40 (50%)	0,000001
Отсутствие желчного пузыря	–	1 (2%)	–	25 (31%)	–
Желчный пузырь в форме фиброзного тяжа	2 (5%)	13 (26%)	20 (44%)	45 (56%)	0,000038
Гипоплазия желчного пузыря	16 (41%)	16 (32%)	9 (20%)	9 (11%)	0,054797
Измененный желчный пузырь нормальных размеров	20 (51%)	20 (40%)	1 (2%)	1 (1%)	0,000001
Спленомегалия	12 (31%)	12 (24%)	45 (100%)	80 (100%)	0,000001

Примечание: дети с СА (n = 11) и БА (n = 35), которым к этому времени была проведена операция портоэнтеростомия по Касаи, исключены из сравнительного анализа в данном возрастном периоде. Жирным шрифтом выделены достоверные различия, курсивом – данные относительно всей группы пациентов (с исключенными из сравнительного анализа).

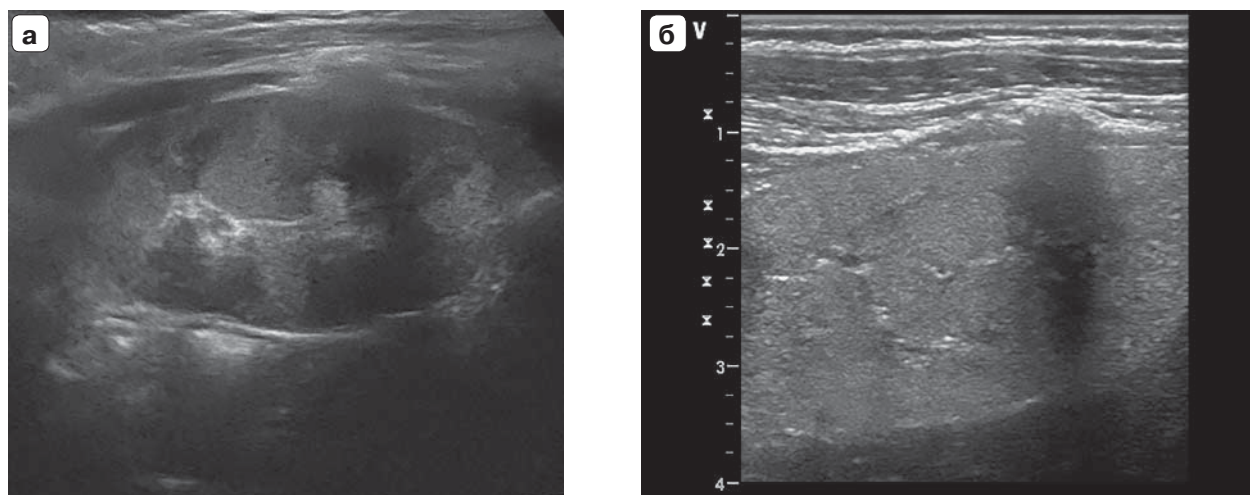


Рис. 2. Примеры нарушения кортико-медуллярной дифференцировки у детей с СА в возрасте 3 (а) и 6 (б) мес.

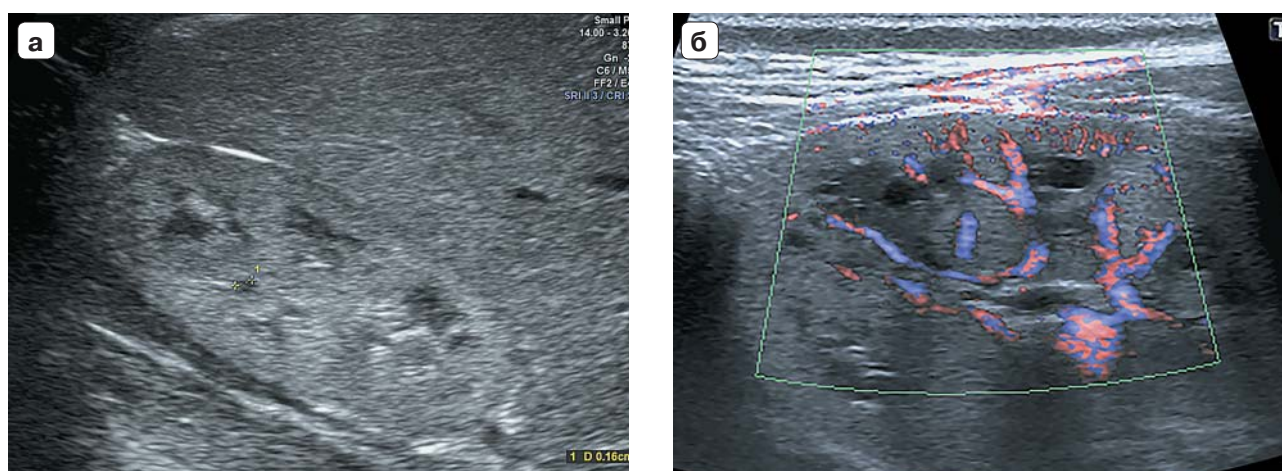


Рис. 3. Примеры кистозных изменений в почках у детей с СА в возрасте 3 (а) и 9 (б) мес.

Мочевыделительная система

При ультразвуковой оценке органов мочевыделительной системы у детей с СА отмечались следующие патологические изменения. Во-первых, повышение эхогенности коркового слоя паренхимы. Во-вторых, нарушение кортико-медуллярной дифференцировки за счет деформации пирамид (вытянутая форма) и уменьшения их количества в срезе (от 4 до полного отсутствия

визуализации) (рис. 2). В-третьих, появление мелких одиночных кист в проекции коркового и мозгового слоев паренхимы, размеры которых варьировали от 1,5 до 3,0 мм (рис. 3). В-четвертых, повышение индекса резистентности (на уровне сегментарных артерий) $>0,80$. Частота ультразвуковых изменений органов мочевыделительной системы у детей с СА представлена в табл. 4. Отмечалось достоверное увеличе-

Таблица 4. Частота ультразвуковых изменений почек у детей с СА (n = 50) в первые 3 мес 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 5. 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

ние частоты указанных признаков на протяжении 3 мес жизни. При БА изменения со стороны почек у обследованных детей отсутствовали.

Кроме того, в группе СА была проанализирована частота ультразвуковых изменений органов мочевыделительной системы на протяжении 12 мес жизни (табл. 5). Отмечена та же тенденция достоверного увеличения частоты ультразвуковых признаков на протяжении наблюдаемого периода.

Анализ информативности ультразвуковых признаков

При проведении ROC-анализа (учитывались ультразвуковые изменения, выявленные в течение 3 мес жизни) информативность изолированных ультразвуковых изменений гепатобилиарной системы в диагностике СА была невысока. Однако в дифференциальной диагностике холестаза у детей первых 3 мес жизни чувствительность ультразвукового симптома “треугольного

рубца” в диагностике БА составила 50%, специфичность – 100%, площадь под кривой (*AUC*) – 0,750 (рис. 4). Чувствительность же изменений желчного пузыря в виде его отсутствия и формы фиброзного тяжа составила 88%, специфичность – 72%, *AUC* – 0,797 (рис. 5). Чувствительность симптома “перипортального фиброза” составила 100%, специфичность – 88%, *AUC* – 0,940 (рис. 6). Необходимо отметить, что указанные выше признаки визуализировались на фоне клиники холестаза, гепатомегалии и спленомегалии (у 100% пациентов с БА в возрасте 3 мес жизни).

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. Результаты ROC-анализа почечных ультразвуковых признаков (учитывались ультра-

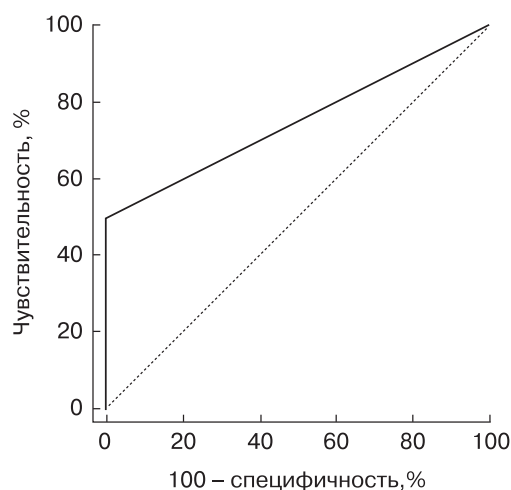


Рис. 4. ROC-кривая теста “наличие симптома «треугольного рубца» – БА”. Пояснения в тексте.

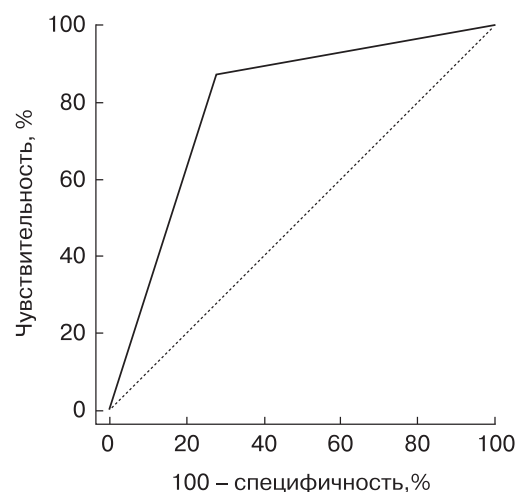


Рис. 5. ROC-кривая теста “отсутствие визуализации желчного пузыря или визуализация желчного пузыря в виде фиброзного тяжа – БА”. Пояснения в тексте.

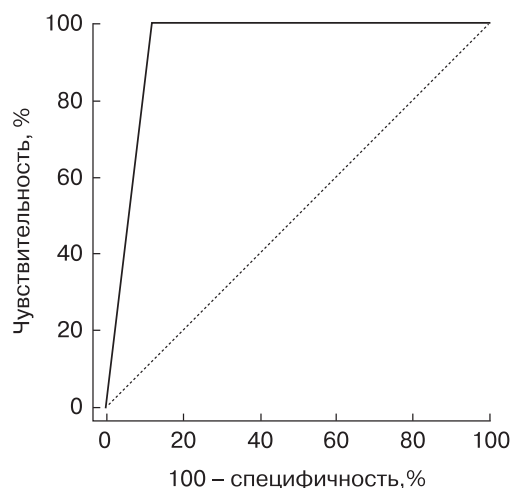


Рис. 6. ROC-кривая теста «наличие симптома «перипортального фиброза» – БА». Пояснения в тексте.

звуковые изменения, выявленные в течение 12 мес жизни) приведены в табл. 6. На рис. 7 и 8 представлены ROC-кривые наиболее информативных тестов.

ОБСУЖДЕНИЕ

Дифференциальная диагностика холестаза у детей раннего возраста, обусловленного такими тяжелыми заболеваниями, как СА и БА, имеет принципиальное значение. Тактика клинического ведения подобных больных резко отличается друг от друга. При БА, когда диагноз необходимо поставить в первые 2–3 мес жизни, проводится паллиативная операция портоэнтеростомия по Касаи. Это хирургическое действие помогает в какой-то степени наладить пассаж желчи. Улучшение состояния больного ребенка, которое в среднем может продолжаться 2–5 лет, позволяет подобрать донора для единственно возможного варианта помощи ребенку – трансплантации печени [12, 22, 23].

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 [12, 13].

Таблица 6. Информативность ультразвуковых изменений почек

Показатели информативности	Повышение эхогенности коркового слоя паренхимы	Нарушение кортико-медуллярной дифференцировки	Кистозные изменения	Индекс резистентности >0,80
Чувствительность, %	70	64	32	38
Специфичность, %	100	100	100	100
AUC	0,850	0,820	0,660	0,690

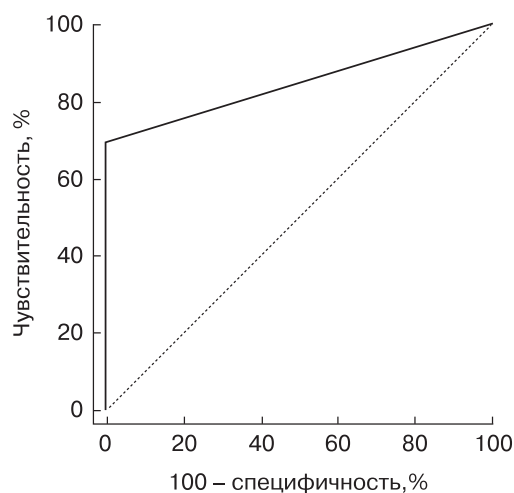


Рис. 7. ROC-кривая теста «повышение эхогенности коркового слоя паренхимы – СА». Пояснения в тексте.

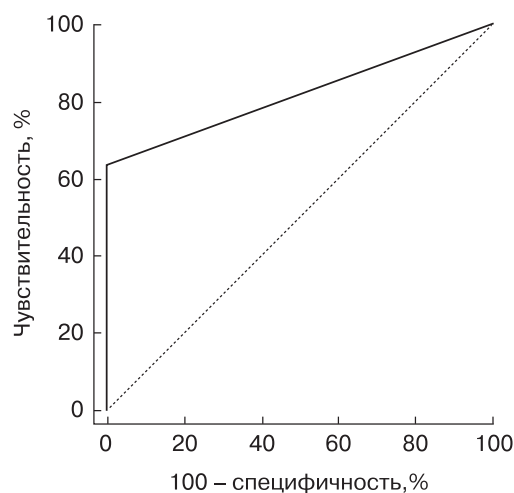


Рис. 8. ROC-кривая теста «нарушение кортико-медуллярной дифференцировки – СА». Пояснения в тексте.

В результате нашего исследования отмечено значительное увеличение размеров печени с повышением эхогенности, симптомами “перипортального фиброза” и “треугольного рубца” и спленомегалией у большинства детей с БА в первые 3 мес 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 холестаз, пролиферация желчных протоков и фиброз, которые значительно нарастают к 3 мес жизни с формированием начальных признаков цирроза печени [12, 24, 25].

Обращает на себя внимание высокоспецифичный симптом “треугольного рубца”, который отсутствует у детей с СА. Чувствительность данного ультразвукового признака в диагностике БА составила 50%, специфичность – 100%, AUC – 0,750. По данным S.O. Choi et al. [26], 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 [27]. В нашей 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. Tan Kendrick et al. [28] для диагностики БА выделили триаду симптомов, включающих симптом “треугольного рубца”, измененный внутренний контур стенки желчного пузыря и симптом “перипортального фиброза”.

При СА по данным нашего исследования ультразвуковые признаки со стороны гепатобилиарной системы встречались достоверно реже и были менее выражены, что, возможно, связано с медленным прогрессированием поражения печени. По данным литературы, морфологические изменения у детей с гипоплазией внутрипеченочных желчных протоков в виде уменьшения количества междольковых внутрипеченочных портальных трактов, портального и перисинуоидального фиброза определяются у большинства детей к 6 мес жизни

[12, 14, 29]. По мнению Y. Mizuguchi [30], признаки 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 дуктопения не проявляется до трехлетнего возраста, поэтому СА не может быть исключен морфологическим методом в раннем детстве [13].

Изменения желчного пузыря у детей с СА в нашем обследовании также имели свои особенности. Желчный пузырь достоверно чаще был обычных размеров, с деформацией за счет множественных перегибов и перетяжек ($P = 0,000001$). Ультразвуковые изменения органов гепатобилиарной системы и селезенки у пациентов с СА в отечественной и зарубежной литературе до настоящего времени подробно не изучены. Только по данным P. Subramaniam et al. [31], у 28% пациентов с подозрением на СА выявлены отсутствие желчного пузыря и гипоплазия.

Таким образом, сравнивая изменения гепатобилиарной системы и селезенки при СА и БА, можно утверждать о более значимых изменениях при БА. Что касается патологии других органов и систем, то при СА заметно чаще выявляются изменения со стороны сердечно-сосудистой системы и почек. В нашем исследовании гемодинамически незначимый периферический стеноз и (или) гипоплазия ветвей легочной артерии были зафиксированы в 94% случаев. По данным зарубежных авторов, эти пороки встречаются у 67–76% больных СА [15].

Особенно привлекательными для дифференциальной диагностики стали выявленные нами изменения почек, проявляющиеся к 3 мес жизни с последующим достоверным увеличением частоты к 12 мес (P от 0,0295 до 0,0001). При БА изменения со стороны почек отсутствовали. Повышение эхогенности коркового слоя паренхимы и нарушение кортико-медуллярной дифференцировки (сокращение количества пирамид вплоть до полного отсутствия их визуализации, изменение формы пирамид) на фоне клиники холестаза имеют достаточно высокую чувствительность (70 и 64%) на фоне 100%-й специфичности. В исследовании В.М. Kamath et al. [19] чувствительность повышения эхогенности паренхимы почек с наличием или без кистозных вклю-

чений составила 59% у обследованных старше 2 лет. Таким образом, наши результаты не противоречат литературным данным и доказывают диагностическую важность выявленных ультразвуковых изменений почек у детей с СА.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

1) Ультразвуковые признаки поражения гепатобилиарной системы и селезенки у детей с СА не являются специфическими критериями. Однако они играют важную роль в дифференциальной диагностике с такой наиболее тяжелой аномалией развития внепеченочных желчных протоков, как БА, которая требует своевременной хирургической коррекции.

2) Чувствительность ультразвукового симптома “треугольного рубца” в диагностике БА составила 50%, специфичность – 100%, AUC – 0,750; изменений желчного пузыря в виде его отсутствия и формы фиброзного тяжа – 88%, 72%, 0,797; симптома “перипортального фиброза” – 100%, 88%, 0,940. Указанные признаки визуализировались на фоне клиники холестаза, гепатомегалии и спленомегалии (у 100% пациентов с БА).

3) Для диагностики СА у пациентов с клиникой холестаза выявлены высокоспецифичные (100%) ультразвуковые признаки изменения почек в виде повышения эхогенности коркового слоя паренхимы и нарушения кортико-медуллярной дифференцировки, характеризующиеся достаточно высокими цифрами чувствительности (70 и 64% соответственно). Данные результаты дают возможность рекомендовать использование выявленных признаков в диагностике СА наряду с другими диагностическими критериями.

4) Отмеченные при ультразвуковом исследовании изменения органов гепатобилиарной системы и селезенки, сердечно-сосудистой и мочевыделительной систем дают полезную информацию для дифференциальной диагностики и адекватной тактики ведения пациентов раннего возраста с холестазом.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. 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. V. 52. No. 5. P. 360–367.

2. 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. V. 6. No. 2. P. 29–38. Doi: 10.3941/jrcr.v6i2.892.
3. 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. V. 110. No. 2. P. 195–200.
4. Warthen D.M., Moore E.C., Kamath B.M., Morrisette J.J., Sanchez-Lara P.A., Piccoli D.A., Krantz I.D., Spinner N.B. Jagged1 (JAG1) mutations in Alagille syndrome: increasing the mutation detection rate // *Hum. Mutat.* 2006. V. 27. No. 5. P. 436–443.
5. McDaniel 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. V. 79. No. 1. P. 169–173.
6. 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. V. 26. No. 1. P. 51–71.
7. Watson G.H., Miller V. Arteriohepatic dysplasia: familial pulmonary arterial stenosis with neonatal liver disease // *Arch. Dis. Child.* 1973. V. 48. No. 6. P. 459–466.
8. 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. V. 86. No. 1. P. 63–71.
9. Oda T., Elkahoul 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. V. 16. No. 3. P. 235–242.
10. Детская гастроэнтерология / Под ред. А.А. Баранова, Е.В. Климанской, Г.В. Римарчук. М.: НЦЗД РАМН, 2002. 592 с.
11. Мухина Ю.Г., Дегтярева А.В., Морозов И.А., Туманова Е.Л., Талалаев А.Г. Патологические основы формирования неонатального холестаза // *Гастроэнтерология.* 2003. Т. 3. С. 179–191.
12. Дегтярева А.В. Дифференциальная диагностика и принципы этиопатогенетического лечения заболеваний печени и желчных путей у новорожденных и детей раннего возраста: Дис. ... докт. мед. наук. М.: РГМУ, 2008. 237 с.
13. Ирышкин О.Е., Ильинский И.М., Цирульников О.М. Гипоплазия внутрипеченочных желчных протоков // *Вестник трансплантологии и искусственных органов.* 2013. Т. 15. № 2. С. 123–134. Doi: 10.15825/1995-1191-2013-2-123-134.
14. Emerick K.M., Rand E.B., Goldmuntz E., Krantz I.D., Spinner N.B., Piccoli D.A. Features of Alagille syndrome in 92 patients: frequency and relation to prognosis // *Hepatology.* 1999. V. 29. No. 3. P. 822–829.

15. 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. V. 106. No. 20. P. 2567–2574.
16. 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. No. 11. P. 1354–1358.
17. Turnpenny P.D., Ellard S. Alagille syndrome: pathogenesis, diagnosis and management // *Eur. J. Hum. Genet.* 2012. V. 20. No. 3. P. 251–257. Doi: 10.1038/ejhg.2011.181.
18. Kamath B.M., Spinner N.B., Rosenblum N.D. Renal involvement and the role of Notch signaling in Alagille syndrome // *Nat. Rev. Nephrol.* 2013. V. 9. No. 7. P. 409–418. Doi: 10.1038/nrneph.2013.102.
19. Kamath B.M., Podkameni G., Hutchinson A.L., Leonard L.D., Gerfen J., Krantz I.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. V. 158A. No. 1. P. 85–89. Doi: 10.1002/ajmg.a.34369.
20. 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. V. 1. No. 3. P. 455–464.
21. Benoit G., Sartelet H., Levy E., Boule M.E., Alvarez F., Abed L., Merouani A. Mesangiolipidosis in Alagille syndrome – relationship with apolipoprotein A-I // *Nephrol. Dial. Transplant.* 2007. V. 22. No. 7. P. 2072–2075.
22. Dehghani S.M., Haghighat M., Imanieh M.H., Geramizadeh B. Comparison of different diagnostic methods in infants with Cholestasis // *World J. Gastroenterol.* 2006. V. 12. No. 36. P. 5893–5896.
23. Gauthier F., Luciani J.L., Chardot C., Brancheau S., de Dreuzay 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. V. 181. No. 1. P. 97–107.
24. Balistreri W.F., Grand R., Hoofnagle J.H., Suchy F.J., Ryckman F.C., Perlmutter D.H., Sokol R.J. Biliary atresia: current concepts and research directions. Summary of a symposium // *Hepatology*. 1996. V. 23. No. 6. P. 1682–1692.
25. Hadchouel M. Paucity of interlobular bile ducts // *Semin. Diagn. Pathol.* 1992. V. 9. No. 1. P. 24–30.
26. 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. V. 34. No. 11. P. 1706–1710.
27. Титова Е.А. Ультразвуковая диагностика билиарной атрезии у детей: Дис. ... канд. мед. наук. М.: ПМАПО, 2009. 126 с.
28. 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. V. 33. No. 5. P. 311–315.
29. Hadchouel M., Hugon R.N., Gautier M. Reduced ratio of portal tracts to paucity of intrahepatic bile ducts // *Arch. Pathol. Lab. Med.* 1978. V. 102. No. 8. P. 402.
30. Mizuguchi Y. Liver Biopsy in Modern Medicine. InTech, 2011. Режим доступа: // <https://www.intechopen.com/books/citations/liver-biopsy-in-modern-medicine>, свободный. Загл. с экрана. 10.06.2016.
31. 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. V. 52. No. 1. P. 84–89. Doi: 10.1097/MPG.0b013e3181f1572d.

REFERENCES

1. 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. V. 52. No. 5. P. 360–367.
2. 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. V. 6. No. 2. P. 29–38. Doi: 10.3941/jrcr.v6i2.892.
3. 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. V. 110. No. 2. P. 195–200.
4. Warthen D.M., Moore E.C., Kamath B.M., Morrisette J.J., Sanchez-Lara P.A., Piccoli D.A., Krantz I.D., Spinner N.B. Jagged1 (JAG1) mutations in Alagille syndrome: increasing the mutation detection rate // *Hum. Mutat.* 2006. V. 27. No. 5. P. 436–443.
5. McDaniel 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. V. 79. No. 1. P. 169–173.
6. 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. V. 26. No. 1. P. 51–71.
7. Watson G.H., Miller V. Arteriohepatic dysplasia: familial pulmonary arterial stenosis with neonatal liver disease // *Arch. Dis. Child.* 1973. V. 48. No. 6. P. 459–466.
8. 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. V. 86. No. 1. P. 63–71.
9. Oda T., Elkahoul 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. V. 16. No. 3. P. 235–242.

ИЗДАТЕЛЬСТВО
ВИДАР
МЕДИЦИНСКАЯ
ЛИТЕРАТУРА

ИНТЕРНЕТ-МАГАЗИН

<http://vidar.ru/>



Интернет-магазин Издательства «Видар» предлагает своим покупателям профессиональную медицинскую литературу по издательским ценам!

Мы предлагаем вам несколько вариантов доставки: самовывоз, доставка курьером по Москве, доставка почтой в другие регионы.

Ждем Вас на нашем интернет-ресурсе. Также вы сможете оформить подписку на еще не вышедшие издания и купить их по более выгодной цене!

Контакты:

+7-495-768-0434; +7-495-589-8660

10. Pediatric Gastroenterology / Ed. by A.A. Baranov, E.V. Klimanskaya, G.V. Rimarchuk. Moscow: SCPH, 2002. 592 p. (Book in Russian)
11. Mukhina Yu.G., Degtyareva A.V., Morozov I.A., Tumanova E.L., Talalaev A.G. Pathophysiology in neonatal cholestasis // Gastroenterology. 2003. V. 3. P. 179–191. (Article in Russian)
12. Degtyareva A.V. Differential diagnosis and treatment of liver and biliary tract diseases in newborns and infants. PhD Thesis, RSMU, Russia, 2008. 237 p. (PhD Thesis in Russian)
13. Iryshkin O.E., Iljinsky I.M., Tsirulnikova O.M. Paucity of intrahepatic bile ducts // Russian Journal of Transplantology and Artificial Organs. 2013. V. 15. No. 2. P. 123–134. Doi: 10.15825/1995-1191-2013-2-123-134. (Article in Russian)
14. Emerick K.M., Rand E.B., Goldmuntz E., Krantz I.D., Spinner N.B., Piccoli D.A. Features of Alagille syndrome in 92 patients: frequency and relation to prognosis // Hepatology. 1999. V. 29. No. 3. P. 822–829.
15. 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. V. 106. No. 20. P. 2567–2574.
16. 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. No. 11. P. 1354–1358.
17. Turnpenny P.D., Ellard S. Alagille syndrome: pathogenesis, diagnosis and management // Eur. J. Hum. Genet. 2012. V. 20. No. 3. P. 251–257. Doi: 10.1038/ejhg.2011.181.
18. Kamath B.M., Spinner N.B., Rosenblum N.D. Renal involvement and the role of Notch signalling in Alagille syndrome // Nat. Rev. Nephrol. 2013. V. 9. No. 7. P. 409–418. Doi: 10.1038/nrneph.2013.102.
19. Kamath B.M., Podkameni G., Hutchinson A.L., Leonard L.D., Gerfen J., Krantz I.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. V. 158A. No. 1. P. 85–89. Doi: 10.1002/ajmg.a.34369.
20. 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. V. 1. No. 3. P. 455–464.
21. Benoit G., Sartelet H., Levy E., Boule M.E., Alvarez F., Abed L., Merouani A. Mesangiolipidosis in Alagille syndrome – relationship with apolipoprotein A-I // Nephrol. Dial. Transplant. 2007. V. 22. No. 7. P. 2072–2075.
22. Dehghani S.M., Haghighat M., Imanieh M.H., Geramizadeh B. Comparison of different diagnostic methods in infants with Cholestasis // World J. Gastroenterol. 2006. V. 12. No. 36. P. 5893–5896.
23. Gauthier F., Luciani J.L., Chardot C., Branche-reau S., de Dreuzay 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. V. 181. No. 1. P. 97–107.
24. Balistreri W.F., Grand R., Hoofnagle J.H., Suchy F.J., Ryckman F.C., Perlmutter D.H., Sokol R.J. Biliary atresia: current concepts and research directions. Summary of a symposium // *Hepatology*. 1996. V. 23. No. 6. P. 1682–1692.
 25. Hadchouel M. Paucity of interlobular bile ducts // *Semin. Diagn. Pathol.* 1992. V. 9. No. 1. P. 24–30.
 26. 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. V. 34. No. 11. P. 1706–1710.
 27. Titova E.A. Ultrasound in diagnosis of biliary atresia in infants. PhD Thesis, RMAPE, Russia, 2009. 126 p. (PhD Thesis in Russian)
 28. 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. V. 33. No. 5. P. 311–315.
 29. Hadchouel M., Hugon R.N., Gautier M. Reduced ratio of portal tracts to paucity of intrahepatic bile ducts // *Arch. Pathol. Lab. Med.* 1978. V. 102. No. 8. P. 402.
 30. Mizuguchi Y. Liver Biopsy in Modern Medicine, <https://www.intechopen.com/books/citations/liver-biopsy-in-modern-medicine> (2011, accessed 10 July 2016).
 31. 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. V. 52. No. 1. P. 84–89. Doi: 10.1097/MPG.0b013e3181f1572d.

Ultrasound in Alagille syndrome diagnosis

E.A. Filippova¹, M.I. Pykov², V.E. Rychkova², A.V. Degtyareva¹, A.A. Puchkova¹

¹ Research Center for Obstetrics, Gynecology and Perinatology, Moscow

² Russian Medical Academy of Continuous Professional Education, Moscow

E.A. Filippova – M.D., Ph.D., Head of Ultrasound Diagnostics Department in Neonatology and Pediatrics, Research Center for Obstetrics, Gynecology and Perinatology, Moscow. M.I. Pykov – M.D., Ph.D., Professor, Director, Division of Pediatric Radiology, Russian Medical Academy of Continuous Professional Education, Moscow. V.E. Rychkova – M.D., Ph.D. fellow, Division of Pediatric Radiology, Russian Medical Academy of Continuous Professional Education, Moscow. A.V. Degtyareva – M.D., Ph.D., Professor, Head of Department of Neonatology and Pediatrics, Research Center for Obstetrics, Gynecology and Perinatology, Moscow. A.A. Puchkova – M.D., Ph.D., Head of Pediatric Department, Research Center for Obstetrics, Gynecology and Perinatology, Moscow.

50 patients with Alagille syndrome (first group) and 80 patients with biliary atresia (second group) were investigated in the 2000–2016 period. A retrospective analysis of hepatobiliary system, spleen, cardiovascular, and urinary systems ultrasound results was done. The age of the children at admission was 1 month of life. Ultrasound examinations of hepatobiliary system and spleen were carried out at the age of 1, 2 and 3 months of life; cardiovascular system – 1–3 months; urinary system – 1, 2, 3, 6 and 12 months. When carrying out ROC-analysis the ultrasound changes of hepatobiliary system, identified within three months of life, were taken into account. Diagnostic value of an isolated hepatobiliary system ultrasound pathologic signs in Alagille syndrome diagnosis was low. However, the sensitivity of ultrasound “triangular cord” sign in biliary atresia diagnosis was 50%, specificity – 100%, AUC – 0.750. The sensitivity of gallbladder absence or fibrous cord gallbladder form sign in biliary atresia diagnosis was 88%, specificity – 72%, AUC – 0.797. The sensitivity of diffuse periportal echogenicity sign in the biliary atresia diagnosis was 100%, specificity – 88% and AUC – 0.940. It should be noted that above mentioned signs were found on background of cholestasis, hepatomegaly and splenomegaly (100% patients with biliary atresia at the age of 3 months old). Pathologic changes of kidneys, manifested by 3 months of life, were significantly increasing in occurrence frequency by 12 months (P from 0.0295 to 0.0001). In biliary atresia ultrasound changes in the kidneys were absent. Increased renal echogenicity, decreased corticomedullary differentiation on background of cholestasis have a relatively high sensitivity (70% and 64% respectively) and 100% specificity in the diagnosis of Alagille syndrome (ultrasound signs identified at 12 months of life). Ultrasound findings in hepatobiliary system organs and spleen, cardiovascular and urinary systems provide useful information for differential diagnosis and adequate treatment of infants with cholestasis.

Key words: ultrasound diagnostics, cholestasis, Alagille syndrome, biliary atresia, “triangular cord”, diffuse periportal echogenicity, increased renal echogenicity, reduced corticomedullary differentiation, infants.

Citation: Filippova E.A., Pykov M.I., Rychkova V.E., Degtyareva A.V., Puchkova A.A. Ultrasound in Alagille syndrome diagnosis // *Ultrasound and Functional Diagnostics*. 2017. No. 5. P. 40–53. (Article in Russian)