

ГИПОПЛАЗИЯ ВНУТРИПЕЧЕНОЧНЫХ ЖЕЛЧНЫХ ПРОТОКОВ

Ирышкин О.Е.¹, Ильинский И.М.^{1, 2}, Цирульникова О.М.^{1, 2}

¹ ФГБУ «ФНЦ трансплантологии и искусственных органов им. академика В.И. Шумакова» Министерства здравоохранения РФ (директор – академик РАМН, проф. С.В. Готье), Москва, Российская Федерация

² Кафедра трансплантологии и искусственных органов (зав. – академик РАМН, проф. С.В. Готье) ГБОУ ВПО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» (ректор – член-корр. РАМН, проф. П.В. Глыбочко), Москва, Российская Федерация

Гипоплазия внутрипеченочных желчных протоков характеризуется сокращением количества междольковых желчных протоков по отношению к портальным трактам печени. Выделяют две формы гипоплазии внутрипеченочных желчных протоков: синдромальную, ассоциированную с различными внепеченочными аномалиями и несиндромальную, представляющую собой гетерогенную группу расстройств, включающих врожденные инфекции, метаболические, эндокринные, иммунные нарушения, хромосомные дефекты и различные другие нарушения. Во многих случаях гипоплазия внутрипеченочных желчных протоков остается идиопатической. В обзоре представлены вопросы терминологии, описаны классификации, морфологическая характеристика гипоплазии внутрипеченочных желчных протоков, отличия синдромальной и несиндромальной формы гипоплазии внутрипеченочных желчных протоков, а также представлены принципы дифференциальной диагностики гипоплазии внутрипеченочных желчных протоков и билиарной атрезии.

Ключевые слова: синдромальная и несиндромальная гипоплазия внутрипеченочных желчных протоков, синдром Alagille, билиарная атрезия, внепеченочные и внутрипеченочные желчные протоки.

PAUCITY OF INTRAHEPATIC BILE DUCTS

Iryshkin O.E.¹, Iljinsky I.M.^{1, 2}, Tsiurulnikova O.M.^{1, 2}

¹ Academician V.I. Shumakov Federal Research Center of Transplantology and Artificial Organs (Head – academician of RAMSci, prof. S.V. Gautier), Moscow, Russian Federation

² Department of Transplantology and Artificial organs (Head – academician of RAMSci, prof. S.V. Gautier) I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Rector – corresponding member of RAMSci, prof. P.V. Glybochko), Moscow, Russian Federation

The paucity of intrahepatic bile ducts is characterized by reducing the quantity of interlobular bile ducts in relation to portal tracts of the liver. There are two defined forms of paucity of intrahepatic bile ducts: syndromatic, which is associated with various extrahepatic abnormalities and nonsyndromatic, being the heterogeneous group of disorders, including congenital infections, metabolic, endocrine, immune disorders, congenital infections and various other disorders. In many instances paucity of intrahepatic bile ducts remains idiopathic. The review contains terminological issues, the description of the classification and the morphological characteristic, the differences of syndromatic and nonsyndromatic forms of paucity of intrahepatic bile ducts, and also the description of principles of differential diagnosis of paucity of intrahepatic bile ducts and biliary atresia.

Key words: syndromatic and nonsyndromatic paucity of intrahepatic bile ducts, Alagille syndrome, biliary atresia, extrahepatic and intrahepatic bile ducts.

ВВЕДЕНИЕ

В структуре холестатических заболеваний печени детей гипоплазия внутрипеченочных желчных протоков занимает второе место после билиарной атрезии, этиология, патогенез и морфология которой была опубликована ранее [1]. Гипоплазия внутрипеченочных желчных протоков характеризуется сокращением количества междольковых желчных протоков по отношению к портальным трактам печени [2, 3, 4].

Характерным морфологическим признаком гипоплазии внутрипеченочных желчных протоков является дуктопения. Этот морфологический признак также выявляется при других заболеваниях гепатобилиарной системы, как врожденных, так и приобретенных, и может встречаться во всех возрастных группах, но особенно у детей [5].

Гипоплазия внутрипеченочных желчных протоков была описана под разными названиями: внутрипеченочная билиарная гипоплазия, гипоплазия

междольковых желчных протоков, синдром исчезновения междольковых желчных протоков, внутрипеченочная билиарная атрезия, дуктулярная гипоплазия [2, 4, 6, 7].

В русскоязычной литературе наиболее часто встречается термин «гипоплазия внутрипеченочных желчных протоков» [8, 9]. Эквивалентным термином в англоязычной литературе является «недостаток внутрипеченочных желчных протоков» (paucity of intrahepatic bile ducts) [5].

Важно отметить, что термин «внутрипеченочная билиарная атрезия», ранее широко употребляемый в литературе и являющийся синонимом гипоплазии внутрипеченочных желчных протоков, в настоящее время не используется. Это обусловлено тем, что возникает путаница в интерпретации патологических изменений внутрипеченочных желчевыводящих путей двух заболеваний: гипоплазии внутрипеченочных желчных протоков как самостоятельной группы и внепеченочной билиарной атрезии, так как в последнем случае, наряду с поражением внепеченочных желчных протоков, поражаются внутрипеченочные желчевыводящие пути [2]. При этом зарубежные патоморфологи предпочитают внепеченочную билиарную атрезия называть термином «билиарная атрезия», без указания внепеченочной и/или внутрипеченочной локализации [10].

КЛАССИФИКАЦИЯ

Выделяют две группы гипоплазии внутрипеченочных желчных протоков: синдромальную и несиндромальную [11]. Синдромальная форма гипоплазии внутрипеченочных желчных протоков ассоциирована с различными экстрапеченочными аномалиями. Ранее синонимом синдромальной формы гипоплазии внутрипеченочных желчных протоков был термин «синдром Alagille». Однако в настоящее время эти термины не отождествляются, так как в современной литературе хорошо описаны два синдрома, входящие в группу синдромальной

гипоплазии внутрипеченочных желчных протоков: синдром Alagille и синдром Williams [5].

Первый – синдром Alagille – также имеет название «артериопеченочная дисплазия». Это аутосомно-доминантное, мультисистемное заболевание, проявляющееся дуктопенией и аномалиями развития печени, скелета, сердца, почек, глаз, а также характерной внешностью [12, 13]. Синдром Alagille связан с мутацией гена Jagged-1 или гена Notch-2 [13, 14]. При этом у 89% пациентов обнаружены мутации в гене Jagged-1 [15], а мутации в гене Notch-2 наблюдают менее чем у 1% пациентов [16]. Заболеваемость синдромом Alagille составляет 1 на 100 000 новорожденных [11].

Клинические особенности синдрома Alagille хорошо описаны в литературе [13, 17, 18]. Признаки заболевания печени у пациентов с синдромом Alagille обычно проявляются в течение первых трех месяцев жизни в виде желтухи, кожного зуда и прогрессирования синдрома холестаза [18]. Основные экстрапеченочные аномалии включают в себя: аномалии сердца, к которым относятся стеноз ствола легочной артерии и ее ветвей, встречающиеся у 67% пациентов, и тетрада Фалло у 7–16% пациентов [19]. К другим поражениям сердца относятся (в порядке убывания): дефект межжелудочковой перегородки, дефект межпредсердной перегородки, стеноз аорты и коарктация аорты [19]. При этом синдроме также встречаются аномалии базилярной, сонной и средней мозговой артерии [20].

Наиболее распространенным офтальмологическим проявлением является дефект передней камеры глаза – задний эмбриотоксон, встречающийся у 78–88% пациентов [12, 19].

К наиболее частой аномалии скелета относится дефект дуг позвонков в форме «бабочки», который чаще всего встречается в грудных позвонках. Этот дефект выявляется рентгенологически у 33–87% пациентов [12, 19].

Для лица характерны гипертелоризм, выпуклый лоб, глубоко посаженные глаза, маленькие челюсти

Ирышкин Олег Евгеньевич – врач-ординатор патологоанатомического отделения ФГБУ «Федеральный научный центр трансплантологии и искусственных органов им. академика В.И. Шумакова» (директор – академик РАМН, проф. С.В. Готье), Москва, Российская Федерация. *Ильинский Игорь Михайлович* – д. м. н., зав. отделом клинической патологии того же центра, проф. кафедры трансплантологии и искусственных органов (зав. – академик РАМН, проф. С.В. Готье) I МГМУ имени И.М. Сеченова (ректор – член-корр. РАМН, проф. П.В. Глыбочко), Москва, Российская Федерация. *Цирульникова Ольга Мартеновна* – д. м. н., главный научный сотрудник отделения абдоминальной хирургии и трансплантации того же центра, проф. кафедры трансплантологии и искусственных органов I МГМУ имени И.М. Сеченова.

Для корреспонденции: Ирышкин Олег Евгеньевич. Адрес: 123182, Москва, ул. Щукинская, д. 1. Телефон: 8 968 856 81 77. E-mail: olegiryshkin@mail.ru

Iryshkin Oleg Yevgenievich – resident of department of pathology, Academician V.I. Shumakov Federal Research Center of Transplantology and Artificial Organs (Head – academician of RAMSci, prof. S.V. Gautier), Moscow, Russian Federation. *Iljinsky Igor Mikhaylovich* – doct. of med. sci., Head of department of pathology at the same center, professor, Chair of Transplantology and artificial organs of I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Rector – corresponding member of RAMSci, prof. P.V. Glybochko) Moscow, Russian Federation. *Tsirulnikova Olga Martenovna* – doct. of med. sci., Principal Research Fellow of department of abdominal surgery and transplantology at the same center, prof. at the same Chair.

For correspondence: Iryshkin Oleg Yevgenyevich. Ad.: 123182, Schukinskaya st., 1. T.: +7 968 856 81 77. E-mail: olegiryshkin@mail.ru

с острым подбородком. Эти особенности придают лицу вид перевернутого треугольника. Типичные черты лица присутствуют у 95% пациентов с синдромом Alagille [2, 12].

К другим аномалиям, встречающимся при синдроме Alagille, относятся: почечные аномалии, включающие тубулоинтерстициальные и мембранозные нефропатии, а также кисты почек. Аномалии почек встречаются у 23–74% пациентов [2, 18]. Отставание роста наблюдают у 50 – 90% пациентов [2, 21] и задержку полового созревания – у части детей [18, 19].

Второй синдром – синдром Williams, также называемый синдромом Williams–Beuren, характеризуется нарушением нервно-психического и физического развития в сочетании с надклапанным стенозом аорты или ветвей легочной артерии [22]. Другие пороки развития, описанные при синдроме Williams, включают в себя: коарктацию аорты, тетраду Фалло, стеноз церебральных, сонных, подключичных, почечных и мезентериальных артерий [5]. Для синдрома также характерно уменьшение количества междольковых желчных протоков [23]. Синдром Williams связан с микроделецией участка длинного плеча 7-й хромосомы (7q11.23), включающего в себя 26 генов [23].

Несиндромальная форма гипоплазии внутрипеченочных желчных протоков представляет собой гетерогенную группу расстройств. Она может быть связана с различными метаболическими нарушениями, такими как дефицит α -1 антитрипсина [24], с муковисцидозом [25], врожденными нарушениями метаболизма желчных кислот [4], хромосомными дефектами (синдром Down и Turner) [4, 26], гепатотоксинами (карбамазепин, амоксициллин с клавулановой кислотой) [2] и врожденными вирусными инфекциями [27].

Однако во многих случаях гипоплазия внутрипеченочных желчных протоков остается идиопатической, так как не удается выяснить этиологию заболевания [11, 28].

Следует отметить, что дуктопения не является специфическим признаком гипоплазии внутрипеченочных желчных протоков и может встречаться при некоторых других заболеваниях: болезнь Niemann-Pick тип C, гипопитуитаризм, норвежский холестаз, врожденная гипоплазия поджелудочной железы, реакция «трансплантат против хозяина», хроническое отторжение аллотрансплантата печени, неонатальный склерозирующий холангит [5]. У совершеннолетних данная патология называется идиопатической дуктопенией взрослых [29, 30].

Обеднение желчными протоками портальных трактов также встречается при поздних стадиях некоторых хронических заболеваний печени, таких как первичный склерозирующий холангит, билиар-

ная атрезия, гистиоцитоз из клеток Лангерганса и первичный билиарный цирроз [2, 10].

МОРФОЛОГИЯ

Гипоплазия внутрипеченочных желчных протоков характеризуется сокращением числа междольковых желчных протоков в портальных трактах печени (дуктопения). При синдромальной форме гипоплазии внутрипеченочных желчных протоков дуктопения является одной из основных морфологических особенностей заболевания, тогда как при несиндромальной гипоплазии внутрипеченочных желчных протоков – лишь частью заболевания [5]. Как уже говорилось, несиндромальная гипоплазия внутрипеченочных желчных протоков при отсутствии какой-либо четкой этиологии является идиопатической [26]. Однако Hadchouel [3], по крайней мере у половины больных с идиопатической гипоплазией внутрипеченочных желчных протоков, выявил склерозирующий холангит. Автор полагает, что у пациентов с так называемой идиопатической гипоплазией внутрипеченочных желчных протоков, в будущем будут выявлены новые этиологические факторы. С момента публикации прошло почти 20 лет, но по-прежнему у части пациентов с гипоплазией внутрипеченочных желчных протоков этиология остается невыясненной.

Дуктопения может быть найдена только при гистологическом исследовании печени на основании соотношения количества желчных протоков портальных трактов к их общему числу в биоптате [28]. При морфологической диагностике дуктопии необходимо иметь достаточно большой по площади гистологический срез биоптата, содержащий минимум 10 полных портальных трактов [3, 28]. Для облегчения визуализации междольковых желчных протоков используют иммуногистохимические методы идентификации молекул кератинов [31], которые представляют собой промежуточные филаменты цитоскелета, характерные для эпителиальных клеток [32]. Причем для выявления эпителиоцитов желчных протоков пригодны антитела не ко всем кератинам. Известно, что моноклональные антитела к кератинам № 8 и № 18 выявляют и желчные протоки, и гепатоциты, в то время как моноклональные антикератины № 7, № 19, № 20 идентифицируют исключительно желчные протоки [31–35].

У здоровых новорожденных нормальное соотношение междольковых желчных протоков к общему числу портальных трактов находится в пределах 0,9–1,8 [28]. Однако необходимо учитывать, что коэффициент менее 0,9 встречается у недоношенных новорожденных, когда биопсия печени выполняется до 38-й недели гестации. После 38-й недели соотношение междольковых желчных

протоков к портальным трактам равно или больше 0,9 [36]. Поэтому диагностика гипоплазии внутрипеченочных желчных протоков у недоношенных детей возможна на основании исследования биоптатов печени детей только после 38-й недели беременности. При соотношении желчных протоков к портальным трактам менее 0,5 диагноз гипоплазии внутрипеченочных желчных протоков становится бесспорным [2, 28].

Уменьшение количества междольковых желчных протоков является основным морфологическим признаком синдрома Alagille и выявляется у 90% детей [2]. У пациентов с синдромом Alagille исчезновение междольковых желчных протоков, начинаясь внутриутробно, продолжается после рождения с постепенным увеличением доли портальных трактов, лишенных желчных протоков [5]. Emerick с соавт. [19] исследовали серийные биоптаты печени детей с синдромом Alagille и выявили дуктопению у 60% детей в возрасте до шести месяцев и у 95% детей старше полугода. У некоторых пациентов дуктопения не проявляется до трехлетнего возраста [5]. В связи с этим автор считает, что синдром Alagille не может быть исключен в раннем детстве, даже при нормальном количестве желчных протоков в биоптате.

Berman с соавт. [6] обнаружили, что прогрессивное поражение желчных протоков в портальных трактах не связано с воспалительной инфильтрацией портальных трактов, прогрессированием фиброза или развитием цирроза печени.

В течение первых лет жизни детей степень холестаза может меняться. Холестаз особенно выражен в первые 12 месяцев жизни, позднее может снижаться и даже разрешаться с возрастом [5]. В перипортальных гепатоцитах происходит аккумуляция меди [6]. Накопление меди было подтверждено количественными методами. Отложение меди в гепатоцитах выявляли у пациентов как при синдромальной, так и несиндромальной гипоплазии внутрипеченочных желчных протоков [2].

Кроме того, при синдроме Alagille развивается протоковый холестаз, легкая лимфоидная инфильтрация портальных трактов, легкая степень гигантоклеточной трансформации гепатоцитов, расширение вен в портальном тракте, а также некоторая степень гепатоцеллюлярного некроза [5]. Desmet [37] выявил признаки нарушения развития протоковой пластины у некоторых пациентов с синдромальной дуктопенией. Hashida с соавт. [38] обнаружили у пациентов с синдромом Alagilla протоковые эпителиоциты, образующие дуктулоподобные структуры, которые располагались вокруг сосудов портальных трактов. У некоторых пациентов наблюдается снижение количества портальных трактов и уменьшение их размера [39].

При синдроме Alagille перипортальный фиброз, как правило, легкий и остается неизменным при последующих исследованиях [2]. Это может быть отчасти объяснено отсутствием у этих пациентов пролиферации желчных протоков, которая происходит параллельно с фиброгенезом. Вместе с тем у некоторых пациентов с синдромом Alagille описана дуктулярная пролиферация с развитием фиброза и цирроза печени. При этом портальный фиброз распространяется неравномерно и более выражен возле ворот печени, независимо от состояния проходимости внепеченочных желчных протоков [38], что приводит к потенциальной диагностической путанице с билиарной атрезией [11]. Emerick с соавт. [19] отмечали, что цирроз печени при синдроме Alagille развивается у 15% пациентов. В настоящее время невозможно предсказать, у каких детей патология будет прогрессировать до конечной стадии заболевания печени [5].

Гистологическая картина при несиндромальной дуктопении включает в себя признаки холестаза и гигантоклеточную трансформацию гепатоцитов; причем гепатоцеллюлярный холестаз бывает более выраженным, чем протоковый [28]. Воспалительное повреждение с разрушением желчных протоков чаще наблюдается при несиндромальной дуктопении [28].

Несмотря на различную этиологию несиндромальной дуктопении, для нее характерно более частое и раннее формирование портального и перисинуоидального фиброза, в отличие от синдромальной дуктопении [39]. Цирроз печени развивается более чем у 50% больных [28].

Kahn с соавт. [26] изучали биоптаты и аутопсийный материал печени 17 детей, в возрасте от 1-й недели до 5 лет, с несиндромальной гипоплазией внутрипеченочных желчных протоков. Этиология была различной: синдром Дауна (n = 2), гипопитуитаризм (n = 2), муковисцидоз (n = 1), дефицит α -1-антитрипсина (n = 1), врожденная цитомегаловирусная инфекция (n = 1) и синдром Ivemark (n = 1). У девяти детей этиология не была выявлена – идиопатическая гипоплазия внутрипеченочных желчных протоков. Патогистологическая картина печени детей до девятилетнего возраста включала уменьшение количества междольковых желчных протоков и портальный фиброз. В печеночных дольках отмечены холестаз, гигантоклеточная трансформация гепатоцитов, очаги экстрамедуллярного кроветворения и перисинуоидальный фиброз. После девятилетнего возраста имело место уменьшение числа междольковых желчных протоков, портальный и перисинуоидальный фиброз.

Kosak с соавт. [4] изучали биоптаты печени десяти детей с идиопатической гипоплазией внутрипеченочных желчных протоков. Биопсию выполняли

детям в возрасте от 20 дней до трех лет. В каждом биоптате имело место отсутствие или значительное уменьшение количества междольковых желчных протоков (соотношение желчных протоков к общему числу портальных трактов было меньше 0,5). Патогистологическая картина во всех наблюдениях также включала внутриклеточный холестааз. Цирроз печени с узлами регенерации был выявлен у двух пациентов в возрасте 19 месяцев и трех лет. Легкая и умеренная степень портального фиброза была у пяти пациентов в возрасте от полумесяца до одного года. Гигантоклеточная трансформация гепатоцитов обнаружена у двух пациентов в возрасте четырех и семи с половиной месяцев. У пяти пациентов в возрасте от двух месяцев до трех лет было отмечено нарушение структуры гепатоцитов, а у трех больных – инфильтрация мононуклеарными клетками портальных трактов легкой степени (возраст: полумесяца – один год).

У некоторых пациентов гипоплазия внутрипеченочных желчных протоков может сочетаться с аномалиями наружных желчевыводящих путей, в частности с гипоплазией наружных желчевыводящих протоков и/или гипоплазией желчного пузыря [11, 40, 41]. Гипоплазия наружных желчевыводящих протоков (синоним – билиарная гипоплазия) характеризуется наличием значительно суженных, но рентгенологически проходимых и отчетливо видимых экстрапеченочных желчных протоков [2, 42]. При этом билиарная гипоплазия не является самостоятельным изолированным заболеванием, а представляет собой проявление гепатобилиарных расстройств, ассоциированных с гипоплазией внутрипеченочных желчных протоков [2]. Билиарная гипоплазия при этих заболеваниях объясняется атрофией наружных желчных протоков от бездействия в результате уменьшения выделения желчи [42]. Билиарную гипоплазию (на наш взгляд, правильнее говорить о билиарной атрофии) при гипоплазии внутрипеченочных желчных протоков не следует путать с атрезией наружных желчевыводящих протоков, являющейся самостоятельным заболеванием.

ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНАЯ ДИАГНОСТИКА ГИПОПЛАЗИИ ВНУТРИПЕЧЕНОЧНЫХ ЖЕЛЧНЫХ ПРОТОКОВ И БИЛИАРНОЙ АТРЕЗИИ

Важным является проведение дифференциальной диагностики между гипоплазией внутрипеченочных желчных протоков и билиарной атрезией, чтобы избежать необоснованного хирургического вмешательства – портоэнтеростомии [10]. Следует учитывать, что билиарная гипоплазия не поддается хирургическому лечению [42]. Патоморфологическое исследование биоптатов печени является наи-

более точным методом диагностики и гипоплазии внутрипеченочных желчных протоков [2] и билиарной атрезии [10, 43]. Вместе с тем для диагностики этих заболеваний важными, но не основными, являются аппаратные и инструментальные методы – ультразвуковое исследование, гепатобилиарная сцинтиграфия, магнитно-резонансная холангиография и эндоскопическая ретроградная холангиография. Применение их в сочетании с биопсией печени помогает в дифференциальной диагностике этих заболеваний [11, 44]. При проведении эндоскопической ретроградной холангиографии у детей с гипоплазией внутрипеченочных желчных протоков выявляют сужение и снижение разветвленности внутрипеченочных желчных протоков, иногда очаговую дилатацию внутрипеченочного билиарного дерева, а также сужение внепеченочных билиарных протоков [11, 40, 45, 50]. Сцинтиграфия часто показывает задержку выделения радиоизотопного вещества из печени в тонкий кишечник [11].

Принципы инструментальной диагностики билиарной атрезии также широко освещены в литературе [46, 47, 48]. Так, при ультразвуковом исследовании желчный пузырь не визуализируется или визуализируется в виде гиперэхогенного тяжа [49], также может выявляться знак треугольного тяжа, который представляет собой облитерированные желчные протоки в воротах печени [47]. Холангиограмма, как правило, демонстрирует потерю проходимости внепеченочных желчных протоков [11].

При проведении гепатобилиарной сцинтиграфии отмечают отсутствие поступления радиоизотопного вещества в кишечник. Вместе с тем накопительная функция печени остается удовлетворительной [44, 48]. Так, Shah с соавт. [47], обследовав 28 пациентов с билиарной атрезией, выявили отсутствие поступления радиоизотопного вещества в кишечник в течение 24 часов у 78,6% пациентов.

При гистологическом исследовании билиарная атрезия имеет характерные особенности, которые подробно описаны в ранее опубликованной нами работе [1].

Важно еще раз подчеркнуть, что выполнение операции Kasai у пациентов с синдромом Alagille или другими формами несиндромальной дуктопении оказывает негативное влияние на результаты лечения [5, 42,]. Так, прогноз у детей с синдромом Alagille после проведения операции Kasai изучался Kaye с соавт. [49]. Диагноз синдрома Alagille подтверждался генетическими исследованиями, при которых была выявлена мутация гена Jagged-1. Из 430 пациентов с синдромом Alagille, 19 пациентам была выполнена операция Kasai. В контрольную группу входили 36 пациентов с синдромом Alagille без проведения оперативного вмешательства. В каждой группе общий билирубин на шес-

той и десятой неделе был эквивалентен: 9,6 мг/дл и 8,7 мг/дл соответственно. Уровень GGT был выше в контрольной группе (574,4 ед./л), чем в группе прооперированных больных (493,4 ед./л). В группе прооперированных пациентов трансплантация печени выполнялась чаще (9 пациентам [47,3%]) по сравнению с контрольной группой (5 пациентов [13,9%]). Различия были статистически достоверными ($p = 0,01$), а также выявлена более высокая смертность у пациентов, прооперированных по Kasai, чем в контрольной группе: 6 [31,6%] и 1 [2,8%] соответственно ($p = 0,005$). Таким образом, авторы заключают, что операция Kasai неэффективна у пациентов с синдромом Alagille, а ее выполнение отрицательно сказывается на результатах лечения.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, диагноз гипоплазии внутрипеченочных желчных протоков следует рассматривать у детей с холестазом, особенно при желтухе и периодическом ахоличном стуле, дифференцируя ее от других форм обструктивного неонатального холестаза, в частности внепеченочной билиарной атрезии, что особенно важно в раннем детстве, чтобы избежать ненужного хирургического вмешательства. Морфологическое исследование остается основным методом в диагностике этих заболеваний. Диагностика синдромальной и несиндромальной гипоплазии внутрипеченочных желчных протоков должна основываться на клинико-анатомическом анализе, включающем данные анамнеза и результаты лабораторно-инструментальных, а также гистологических методов исследования.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. *Ирышкин О.Е., Ильинский И.М., Цирульникова О.М., Готье С.В.* Этиология, патогенез и морфология билиарной атрезии // Вестник трансплантологии и искусственных органов. 2012; 14 (3): 69–76.
Iryshkin O.E., Iljinsky I.M., Tsurulnikova O.M., Gautier S.V. Etiology, pathogenesis and morphology of biliary atresia // Vestnik transplantologii i iskusstvennykh organov. 2012; 14 (3): 69–76.
2. *Burt A.D., Portmann B.C., Ferrell L.D.* MacSween's Pathology of the Liver 5th. ed. Churchill Livingstone. 2006. 992 p.
3. *Hadchouel M.* Paucity of interlobular bile ducts // *Semin. Diagn. Pathol.* 1992; 9 (1): 24–30.
4. *Kocak N., Gürakan F., Yüce A., Caqlar M., Kale G., Gogus S.* Nonsyndromic paucity of interlobular bile ducts: clinical and laboratory findings of 10 cases // *J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr.* 1997; 24 (1): 44–48.
5. *Mizuguchi Y.* Liver Biopsy in Modern Medicine // *In-Tech.* 2011. 378 p.
6. *Berman M.D., Ishak K.G., Schaefer E.J., Barnes S., Jones E.A.* Syndromic hepatic ductular hypoplasia (arteriohepatic dysplasia): a clinical and hepatic histologic study of three patients // *Dig. Dis. Sci.* 1981; 26 (6): 485–497.
7. *Ragavan M.* Non Syndromic biliary hypoplasia // *Narayana Medical. J.* 2012; 1 (1): 38–40.
8. *Готье С.В., Константинов Б.А., Цирульникова О.М.* Трансплантация печени. М.: Мед. информационное агентство, 2008. 246 с.
Gautier S.V., Konstantinov B.A., Tsurulnikova O.M. Liver transplantation. Moscow: Med. informatsionnoe agentstvo, 2008. 246 p.
9. *Дегтярева А.В.* Дифференциальная диагностика и принципы этиопатогенетического лечения заболеваний печени и желчных путей у новорожденных и детей раннего возраста: Автореферат дис. ... докт. мед. наук. М., 2008. 48 с.
Degtyareva A. V. Differential diagnostics and principles of ethiopathogenetic treatment of liver and biliary ducts at infants: Autoprecis of thesis ... dok. of med. sci. M., 2008. 48 p.
10. *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; 136 (7): 746–760.
11. *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 (2): 29–38.
12. *Alagille D., Estrada A., Hadchouel M., Gautier M., Odievre M., Dommerques J.P.* Syndromic paucity of interlobular bile ducts (Alagille syndrome or arteriohepatic dysplasia): review of 80 cases // *J. Pediatr.* 1987; 110 (2): 195–200.
13. *Kamath B.M., Schwarz K.B., Hadzic N.* Alagille syndrome and liver transplantation // *J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr.* 2010; 50 (1): 11–15.
14. *McElhinney M.D., 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): 2567–2574.
15. *Warthen D.M., Moore E.C., Kamath B.M., Morrissette J.J., Sanchez-Lara P.A., Piccoli D.D., Krantz I.D., Spinner N.B.* Jagged1 (JAG1) mutations in Alagille syndrome: increasing the mutation detection rate // *Hum. Mutat.* 2006; 27 (5): 436–443.
16. *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 (1): 169–173.
17. *Alagille D., Odievre M., Gautier M., Dommerques 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): 63–71.
18. *Turnpenny P.D., Ellard S.* Alagille syndrome: pathogenesis, diagnosis and management // *Eur. J. Hum. Gen.* 2012; 20: 251–257.

19. 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; 29 (3): 822–829.
20. Emerick K.M., Krantz I.D., Kamath B.M., Darling C., Burrowes D.M., Spinner N.B., Whittington P.F., Piccoli D.A. Intracranial vascular abnormalities in patients with Alagille syndrome // *J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr.* 2005; 41 (1): 99–107.
21. Arvay J.L., Zemel B.S., Gallagher P.R., Rovner A.J., Mulberg A.E., Stallings V.A., Haber B.A. Body composition of children aged 1 to 12 years with biliary atresia or Alagille syndrome // *J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr.* 2005; 40 (2): 146–150.
22. Pober B.R. Williams-Beuren syndrome // *The New England Journal of Medicine*. 2010; 362 (3): 239–252.
23. O'Reilly K., Ahmed S.F., Murday V., McGrogan P. Biliary hypoplasia in Williams syndrome // *Arch. Dis. Child*. 2006; 91 (5): 420–421.
24. Kats-Ugurlu G., Hogeveen M., Driessen A., van den Ouweland A.M., Hulsbergen-van de Kaa C. Diagnosis of alpha-1-antitrypsin deficiency in bleeding disorder-related neonatal death // *Eur. J. Pediatr.* 2011; 170 (1): 103–106.
25. Furuya K.N., Roberts E.A., Canny G.J., Phillips M.J. Neonatal hepatitis syndrome with paucity of interlobular bile ducts in cystic fibrosis // *J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr.* 1991; 12 (1): 127–130.
26. Kahn E.I., Daum F., Markowitz J., Teichberg S., Duffy L., Harper R., Aiges H. Nonsyndromic paucity of interlobular bile ducts: light and electron microscopic evaluation of sequential liver biopsies in early childhood // *Hepatology*. 1986; 6 (5): 890–901.
27. Kage M., Kosai K., Kojiro M., Nakamura Y., Fukuda S. Infantile cholestasis due to cytomegalovirus infection of the liver. A possible cause of paucity of interlobular bile ducts // *Arch. Pathol. Lab. Med.* 1993; 117 (9): 942–944.
28. Geller S.A., Petrovic L.M. *Biopsy Interpretation of the Liver*. 2nd. ed. Lippincott Williams & Wilkins. 2009. 416 p.
29. Faa G., Van Eyken P., Demelia L., Vallebona E., Costa V., Desmet V.J. Idiopathic adulthood ductopenia presenting with chronic recurrent cholestasis. A case report // *J. Hepatol.* 1991; 12 (1): 14–20.
30. Park B.C., Park S.M., Choi E.Y., Chae H.B., Yoon S.J., Sung R., Lee S.K. A case of idiopathic adulthood ductopenia // *Korean J. Intern. Med.* 2009; 24 (3): 270–273.
31. Van Eyken P., Sciort R., Van Damme B., de Wolf-Peters C., Desmet V.J. Keratin immunohistochemistry in normal human liver. Cytokeratin pattern of hepatocytes, bile ducts and acinar gradient. Virchows // *Arch. A. Pathol. Anat. Histopathol.* 1987; 412 (1): 63–72.
32. Roskams T., Desmet V. Embryology of extra- and intrahepatic bile ducts, the ductal plate // *Anat. Rec. (Hoboken)*. 2008; 291 (6): 628–635.
33. Bateman A.C., Hubscher S.G. Cytokeratin expression as an aid to diagnosis in medical liver biopsies // *Histopathology*. 2010; 56 (4): 415–425.
34. Bellizzi A.M., LeGallo R.D., Boyd J.C., Iezzoni J.C. Hepatocyte Cytokeratin 7 Expression in Chronic Allograft Rejection // *Am. J. Clin. Pathol.* 2011; 135 (2): 238–244.
35. Faa G., Van Eyken P., Roskams T., Miyazaki H., Serreli S., Ambu R., Desmet V.J. Expression of cytokeratin 20 in developing rat liver and in experimental models of ductular and oval cell proliferation // *J. Hepatol.* 1998; 29 (4): 628–633.
36. Kahn E.I., Markowitz J., Aiges H., Daum F. Human ontogeny of the bile duct to portal space ratio // *Hepatology*. 1989; 10 (1): 21–23.
37. Desmet V.J. Pathogenesis of Ductal Plate Abnormalities // *Mayo Clinic Proceedings*. 1998; 73 (1): 80–89.
38. Hashida Y., Yunis E.J. Syndromic paucity of interlobular bile ducts: hepatic histopathology of the early and endstage liver // *Pediatr. Pathol.* 1988; 8 (1): 1–15.
39. Hadchouel M., Hugon R.N., Gautier M. Reduced ratio of portal tracts to paucity of intrahepatic bile ducts // *Arch. Pathol. Lab. Med.* 1978; 102 (8): 402–403.
40. Kahn E.I., Daum F., Markowitz J., Aiges H.W., Schneider K.M., So H.B., Altman P., Chandra R.S., Silverberg M. Arteriohepatic dysplasia. II. Hepatobiliary morphology // *Hepatology*. 1983; 3 (1): 77–84.
41. Morelli A., Pelli M.A., Vedovelli A., Narducci F., Solinas A., De Benedictis F.M. Endoscopic retrograde cholangiopancreatography study in Alagille's syndrome: first report // *Am. J. Gastroenterol.* 1983; 78 (4): 241–244.
42. Ашкрафт К.У., Холдер Т.М. *Детская хирургия*. Т. II. С.-Петербург: Пит-Тал, 1997. 387 с.
43. Ashkraft K.U., Kholder T.M. *Pediatric surgery*. Т. II. St. Petersburg: Pit-Tal, 1997. 387 p.
44. Chardot C., Debray D. Biliary atresia: a condition requiring urgent diagnosis and treatment // *Arch. Pediatr.* 2011; 18 (4): 476–481.
45. Мухина Ю.Г., Дегтярева А.В., Володина Н.Н. *Билиарная атрезия*. М.: 4 ТЕ Арт, 2007. 40 с.
46. Mukhina Yu.G., Degtyareva A.V., Volodina N.N., Tumanova Ye.L. *Biliary atresia*. М.: 4 ТЕ Арт, 2007. 40 с.
47. Тумова Е.А. *Ультразвуковая диагностика билиарной атрезии у детей: Автореферат дис. ... канд. мед. наук*. М., 2009. 24 с.
48. Titova Ye.A. *Ultrasonic diagnostics of biliary atresia at infants: Autoprecis of thesis ... cand. of med. sci.* М., 2009. 24 p.
49. Lee H.J., Lee S.M., Park W.H., Choi S.O. Objective criteria of triangular cord sign in biliary atresia on US scans // *Radiology*. 2003; 229 (2): 395–400.
50. Shah I., Bhatnagar S., Rangarajan V., Patankar N. Utility of Tc99m-Mebrofenin hepato-biliary scintigraphy (HIDA scan) for the diagnosis of biliary atresia // *Trop. Gastroenterol.* 2012; 33 (1): 62–64.
51. Володин Н.Н., Дегтярева А.В., Мухина Ю.Г. Алгоритм дифференциальной диагностики синдрома холестаза у новорожденных и детей первых месяцев жизни // *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колонопроктологии*. 2005; 1: 33–39.
52. Volodin N.N., Degtyareva A.V., Mukhina Yu.G. Algorithm of differential diagnostics of cholestasis at infants // *Rossiyskiy zhurnal gastroenterologii, gepatologii, kolonoproktologii*. 2005; 1: 33–39.
53. Kaye A.J., Rand E.B., Munoz P.S., Spinner N.B., Flake A.W., Kamath B.M. et al. Effect of Kasai procedure on hepatic outcome in Alagille syndrome // *J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr.* 2010; 51 (3): 319–321.
54. Gorelick F.S., Dobbins J.W., Burrell M., Riely C.A. Biliary tract abnormalities in patients with arteriohepatic dysplasia // *Dig. Dis. Sci.* 1982; 27 (9): 815–820.