

М.И. ПЫКОВ¹, д.м.н., профессор, Е.А. ФИЛИПОВА^{1,2}, к.м.н., В.Э. РЫЧКОВА¹, А.В. ДЕГТЯРЕВА^{1,3}, д.м.н., профессор, А.А. ПУЧКОВА², к.м.н.

¹ Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования Минздрава России, Москва

² Научный центр акушерства, гинекологии и перинатологии им. В.И. Кулакова Минздрава России, Москва

³ Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова Минздрава России

УЛЬТРАЗВУКОВАЯ ДИАГНОСТИКА ИЗМЕНЕНИЙ ПОЧЕК

У ДЕТЕЙ С СИНДРОМОМ АЛАЖИЛЛЯ

В статье приведены результаты наблюдений за детьми первого года жизни с синдромом Алажилля и признаками неонатального холестаза. Определены диагностические признаки ультразвуковых изменений почек у детей с синдромом Алажилля и их связь с биохимическими показателями сыворотки крови. Авторы поделились новой методикой ультразвукового исследования почек по общепринятой методике дополнительно с использованием линейного датчика высокой частоты, что способствует ранней диагностике заболевания.

Ключевые слова: синдром Алажилля, ультразвуковая диагностика, почки, синдром холестаза.

M.I. PYKOV, MD, Prof., E.A. FILIPPOVA, PhD in medicine, V.E. RYCHKOVA, A.V. DEGTYAREVA, MD, Prof., A.A. PUCHKOVA, PhD in medicine

¹ Russian Medical Academy of Continuing Professional Education, MoH RF, Moscow

² Scientific Center of Obstetrics, Gynecology and Perinatology named after V.I. Kulakov, MoH RF, Moscow

³ First Moscow State Medical University named after I.M. Sechenov, MoH RF

ULTRASONIC POSSIBILITIES OF DIAGNOSING CHANGES IN KIDNEYS OF CHILDREN WITH ALAGILLE SYNDROME.

The article shares the results of a follow-up of children with Alagille syndrome in the first year of life and signs of neonatal cholestasis. Diagnostic criteria of ultrasonic kidney changes in children with Alagille syndrome and their relationship with biochemical parameters of blood serum are defined. The authors tell about a new method of ultrasound kidney examination using conventional technique involving a linear high-frequency transducer, which contributes to early diagnosis of the disease.

Keywords: Alagille syndrome, sonographic diagnostics, renal disease, kidney, cholestasis syndrome.

ВВЕДЕНИЕ

Синдром Алажилля (англ. Alagille syndrome) (CA) – это генетическое мультисистемное заболевание, включающее в себя холестатическое поражение печени, аномалии сердечно-сосудистой системы, скелета, глаз и характерный лицевой дисморфизм. Распространенность заболевания составляет 1:30000–1:50000 живорожденных новорожденных. Диагностика основывается на наличии не менее трех основных признаков – хронический холестаз, патология органов сердечно-сосудистой системы, аномалии позвоночника, глаз и особенности строения лицевого отдела черепа, а также данных морфологического исследования биоптата печени. Дополнительными критериями считаются изменения почек (40–70%), сосудистые аномалии (10–15%), задержка физического, умственного и моторного развития.

Среди аномалий и заболеваний почек, характерных для CA, встречаются: единственная почка, дистопия почек, удвоение мочевыделительной системы, гипоплазия, односторонний и двусторонний поликистоз почек и дисплазия с кистами и без, почечный тубулярный ацидоз, гломерулонефрит с транзиторным канальцевым ацидозом, неонатальная почечная недостаточность, летальный ювенильный нефронофтиз, липидоз почек, тубулоинтерстициальные нефропатии и почечная недостаточность, в том числе терминальная, чаще формирующаяся во взрослом возрасте, а также сосудистые поражения почек (двусто-

ронный стеноз почечных артерий), приводящие к системной гипертензии [1–20].

При морфологическом исследовании изменения почечной ткани у пациентов с CA, по данным многочисленных авторов, представлены мезангиолипидозом, проявляющимся увеличением клубочков, мезангиального матрикса и наличием клеток, содержащих капельки липидов. Отмечено, что изменения клубочков начинаются с раннего возраста, а именно у детей младше 3 лет, у которых гломерулярные поражения с мезангиолипидозом наблюдались в возрасте 3, 6, 8 и 14 месяцев. Также некоторые авторы обращают внимание на морфологические изменения в почках при CA и увеличение содержания холестерина и триглицеридов в сыворотке крови вследствие дефицита активности лецитин-холестерин-ацилтрансферазы и понижения уровня липопротеидов высокой плотности [5–24].

Стоит отметить, что схожие морфологические почечные изменения с нарушением липидного обмена наблюдаются и при ряде других системных заболеваний и синдромах. Среди них наследственные болезни накопления (гликогеноз Ia типа, амилоидоз), при которых отмечаются отложения в клетках печени и почек, а именно в стенках сосудов, капиллярных петлях, мезангии клубочков, базальных мембранах канальцев и в строме не только липидов, но и гликогена или амилоида. Нефротический синдром, обусловленный такими болезнями, как липоидный нефроз или болезнь минимальных изменений (БМИ), мембраноз-

ная гломерулопатия, фокально-сегментарный гломерулосклероз (ФСГС), мембрано-пролиферативный (мезангиокапиллярный) гломерулонефрит, а также другими пролиферативными гломерулонефритами, протекает самостоятельно или сопровождается другими врожденными заболеваниями [5]. Липоидный нефроз характерен минимальными изменениями гломерулярного фильтра и выражается потерей подоцитами их малых отростков («болезнь малых отростков подоцитов») и содержанием в эпителии гиалиновых капель, вакуолей и жиров. Нефротический синдром в первую очередь характеризуется массивной протеинурией, которая не отмечается у больных с СА. Данные патологии почек имеют вторичный характер и длительный период формирования, что не является диагностически значимым в дифференциальной диагностике в раннем возрасте.

Структура встречаемой патологии мочевыделительной системы определяется широкой вариабельностью врожденных и приобретенных изменений. Частота выявления ультразвуковых изменений широко варьирует и, по мнению большинства авторов, не является обязательным критерием диагностики СА [1–20].

Цель: определение диагностических признаков ультразвуковых изменений почек у детей с синдромом Алажилля и их связь с биохимическими показателями сыворотки крови.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Под нашим наблюдением находилось 50 детей с синдромом Алажилля и 78 детей с признаками неонатально-го холестаза в возрасте от 1 до 12 месяцев жизни.

Все дети с СА, в зависимости от использования методики ультразвукового исследования, были разделены на 2 группы. Первую группу составили 26 детей, ультразвуковая оценка почек которым проводилась по общепринятой методике конвексным датчиком и дополнительно линейным датчиком с частотой 10–14 МГц. Вторая группа состояла из 24 детей, у которых ультразвуковое исследование (УЗИ) проводилось только с применением конвексного датчика частотой 3,5–5,0 МГц. Использовались аппараты экспертного класса GE Voluson E8 и Toshiba Aplio XG.

Оценивались топография органа, форма, размеры, контуры, структуры почек, эхогенность коркового слоя, степень выраженности кортико-медуллярной дифференцировки, форма и количество пирамидок в срезе, а также наличие мелких включений в пирамидках и корковом веществе; в режиме цветового доплеровского картирования (ЦДК) – сосудистое дерево, наличие подкапсульного кровотока в мелких сосудах почек; при импульсно-волновой доплерографии – скорость кровотока и показатели периферического сопротивления на всех уровнях почечных артерий.

РЕЗУЛЬТАТЫ

На 1 месяце жизни у детей первой группы ультразвуковые изменения были выявлены в 11,5%. У 3 детей отмечалось повышение эхогенности коркового слоя и нарушение кортико-медуллярной дифференцировки за

счет уменьшения количества пирамидок до 4 и менее. У 2 детей отмечалась необычная вытянутая форма пирамидок, и у 1 ребенка регистрировались единичные мелкие кисты в корковом веществе и пирамидках размерами до 1,5–2 мм. У детей второй группы эхографические изменения в виде повышения эхогенности коркового слоя паренхимы и нарушение кортико-медуллярной дифференцировки за счет снижения количества пирамидок определялись лишь у 1 ребенка.

При морфологическом исследовании изменения почечной ткани у пациентов с СА, по данным многочисленных авторов, представлены мезангиолипидозом, проявляющимся увеличением клубочков, мезангиального матрикса и наличием клеток, содержащих капельки липидов

К 2 месяцам жизни у детей первой группы повышение эхогенности коркового слоя паренхимы почек определялось у 5 детей (19,2%). У 4 детей было снижено количество пирамидок, и они имели необычную вытянутую форму. Мелкие кисты регистрировались уже у двоих детей. Во второй группе только у 2 детей определялось повышение эхогенности коркового слоя паренхимы почек и нарушение кортико-медуллярной дифференцировки.

К 3 месяцам в первой группе аналогичные изменения паренхимы почек определялись уже у 11 детей (42,3%). Во второй группе паренхиматозные изменения почек были выявлены у 9 детей. При этом у одного ребенка впервые были определены кистозные включения и отмечалось повышение индекса резистентности (ИР) более 0,8 (рис. 1, 2). В целом наличие патологических изменений в почках во второй группе выявлено только у 20% детей. Данные показатели у детей первых двух месяцев были достоверно ниже, чем у больных в 3 месяца жизни ($p < 0,05$) (рис. 1).

В возрасте 6 месяцев у детей первой группы повышение эхогенности коркового слоя паренхимы почек отмечалось уже у 20 (76%) человек. Изменение паренхимы регистрировалось у 18 из этих детей, кистозные (до 2 мм) и гиперэхогенные включения в пирамидках определялись в половине наблюдений. У одного ребенка были

Рисунок 1. Динамика частоты снижения дифференцировки почечной ткани при использовании различных датчиков в первые 3 месяца жизни

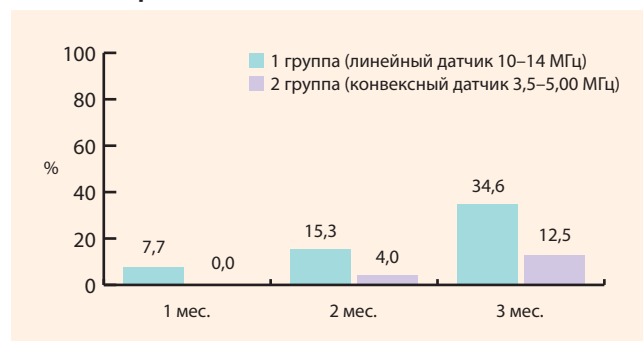
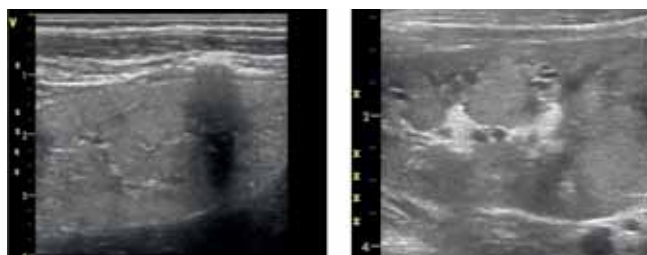


Рисунок 2. Ребенок 5 месяцев. Синдром Алажилля



Высокочастотное сканирование. Паренхима почек высокой эхогенности, отсутствует нормальная дифференцировка паренхимы, видны в большом количестве мелкие кисты в области пирамидок

выявлены множественные мелкие кисты в корковом веществе размерами до 3 мм. При исследовании почечного кровотока у 10 детей (38,5%) появилась мозаичность показателей на различных уровнях артерии, повышение индекса резистентности (ИР) более 0,80.

У детей второй группы аналогичные изменения выявлялись значительно реже – изменение паренхимы у 10 детей, кистозные включения размерами 3 мм были выявлены у 3 детей, изменение гемодинамических показателей – только у 4 детей (рис. 2).

В возрасте 12 месяцев у детей первой группы изменение почечной паренхимы отмечалось у 24 детей (92,3%). У 16 детей (61,5%) имелись кистозные изменения в пирамидках и корковом веществе в виде мелких анэхогенных и гиперэхогенных включений размерами до 1,5–3 мм. У 15 детей (57%) регистрировалось повышение ИР более 0,80. 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. У детей второй группы повышение эхогенности паренхимы почек, нарушение кортико-медуллярной дифференцировки, кистозные изменения, повышение ИР реже (рис. 3, 4).

Дополнительно у всех детей 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.

Нормальный интервал холестерина в сыворотке крови был принят согласно возрастной норме 1,8–4,5 ммоль/л, триглицеридов – 0,34–1,24 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 значимости выявленных ультразвуковых признаков была проведена статистическая обработка результатов стандартными методами, в ходе которой была выявлена высокая специфичность ультразвуковых и лабораторных изменений (табл. 1).

Рисунок 3. Динамика частоты снижения дифференцировки почечной ткани при использовании различными датчиками

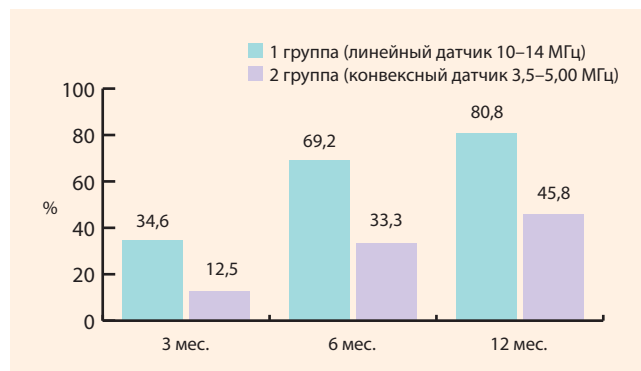


Рисунок 4. Динамика частоты кистозных изменений почек при исследовании различными датчиками

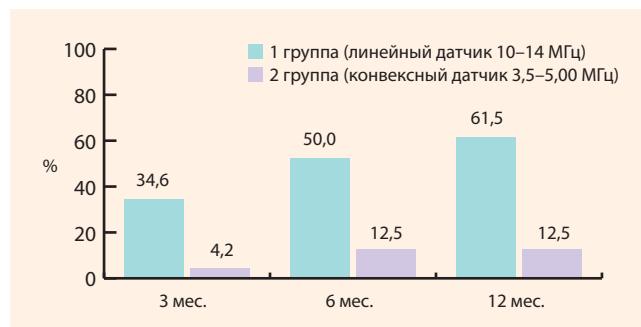


Таблица 1. Диагностические показатели отдельных признаков у детей с СА

Показатели	Повышение эхогенности паренхимы почек	Нарушение кортико-медуллярной дифференцировки	Уменьшение количества количества пирамидок в срезе	Кистозные изменения	ИР	Гиперхолестеринемия ХС>N	Гипертриглицеридемия ТГ>N
TN	76	77	77	76	76	73	75
FN	2	1	1	2	2	5	3
Sp	0,99	0,99	0,99	0,99	0,99	0,99	0,99
TP	35	32	32	19	19	44	43
FP	15	18	18	31	31	6	7
Se	0,7	0,64	0,64	0,38	0,38	0,88	0,86

Примечание: TN – истинно отрицательные, FN – ложноотрицательные, Sp – специфичность, TP – истинно положительные, FP – ложноположительные, Se – чувствительность.

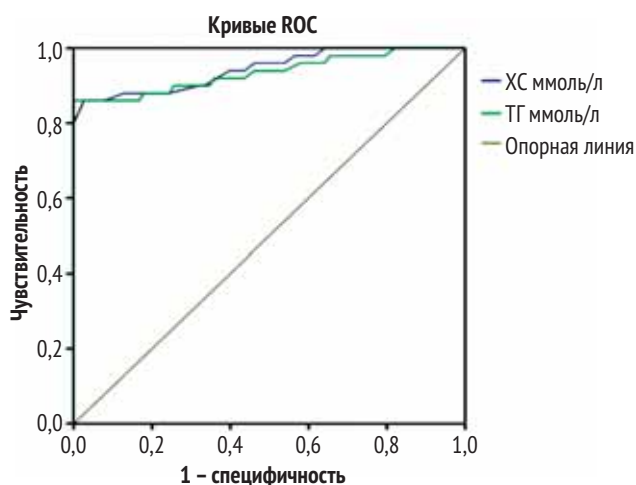
Таблица 2. Уровни ХС и ТГ и оценка значимости

	n	Median	Minimum	Maximum	n	Median	Minimum	Maximum	p-value
	0				1				
ТГ ммоль/л 0,34–1,24	78	0,94	0,39	1,34	50	2,17	0,71	3,2	0,00001
ХС ммоль/л 1,8–4,5	78	3,5	1,9	4,9	50	7	3	12,3	0,00001

Примечание: группа 0 – 78 детей с исключенным диагнозом СА, группа 1 – 50 детей с подтвержденным СА.

Таблица 3. Результаты оценки диагностической ценности методом ROC-анализа

Тестовые переменные	Площадь	Стандартная ошибка	Асимптотическая Z _{ни,в}	Асимптотический 95% доверительный интервал	
				Нижняя граница	Верхняя граница
ХС ммоль/л	0,944	0,022	0,000	0,901	0,988
ТГ ммоль/л	0,935	0,026	0,000	0,884	0,986



Отмечена высокая диагностическая значимость выявленных высоких показателей холестерина и триглицеридов в сыворотке крови у детей с диагностированным СА (табл. 2).

Медиана уровня **холестерина** в сыворотке крови 3,5 ммоль/л для группы обследованных с исключенным диагнозом синдрома Алажилля статистически значимо ($p = 0,00001$) ниже медианы **гиперхолестеринемии** 7 ммоль/л для группы с подтвержденным диагнозом СА. Медиана уровня **триглицеридов** в сыворотке крови 0,94 статистически значимо ($p = 0,00001$) ниже медианы уровня **гипертриглицеридемии** 2,17 ммоль/л для группы с подтвержденным диагнозом СА. Учитывая значительную разницу по группам была проведена диагностическая полезность показателей уровня холестерина и триглицеридов. Оценка диагностической ценности произведена методом ROC-анализа (табл. 3).

Учитывая полученные данные, мы отметили, что наиболее часто встречаемый ультразвуковой признак – повышение эхогенности почечной паренхимы (ПЭПП) имеет

высокую корреляционную связь с высокими показателями холестерина и триглицеридов в сыворотке крови (табл. 4). На основании расчета критерия Хи-квадрат Пирсона было выявлено достоверное изменение ультразвукового признака на фоне гиперхолестеринемии ($P = 0,037$).

Наличие повышения эхогенности почечной паренхимы в группе с диагностированным СА отмечалось в 35 случаях, из них в 33 (93%) была отмечена гиперхолестеринемия. У больных с исключенным диагнозом СА в 76 случаях отсутствовали изменения почек, из них в 72 случаях (94%) показатели холестерина были в пределах нормы. Для триглицеридов результаты были аналогичны.

Таблица 4. Оценка связи частоты встречаемости эпизодов гиперхолестеринемии и повышение эхогенности паренхимы почек (ПЭПП)

Группа			ХС	
			N (0) (1,8–4,5 ммоль/л)	>N (1) (4,9–12,3 ммоль/л)
0	ПЭПП	0	Количество 72	4
		% в ПЭПП	94,7%	5,3%
	1	Количество	1	1
		% в ПЭПП	50,0%	50,0%
Всего		Количество	73	5
		% в ПЭПП	93,6%	6,4%
1	ПЭПП	0	Количество 4	11
		% в ПЭПП	26,7%	73,3%
	1	Количество	2	33
		% в ПЭПП	5,7%	94,3%
Всего		Количество	6	44
		% в ПЭПП	12,0%	88,0%
Всего	ПЭПП	0	Количество 76	15
		% в ПЭПП	83,5%	16,5%
	1	Количество	3	34
		% в ПЭПП	8,1%	91,9%
Всего		Количество	79	49
		% в ПЭПП	61,7%	38,3%

ОБСУЖДЕНИЕ

На основании полученных данных наиболее частым признаком поражения почечной паренхимы при СА уже в первые 3 месяца жизни является 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 0,8.

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

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 пациента и прогрессировала в динамике в первые три месяца жизни. Полная эхографическая картина почечной дисплазии, по данным наших наблюдений, формировалась к 12 месяцам жизни.

Согласно различным литературным данным, у 23–74% пациентов с синдромом Алажилля выявлялась разнообразная грубая патология почек. 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 больных 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. [18–22].

В литературе не найдены данные о более детальном ультразвуковом исследовании почек у детей в 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 гломеру-

лярные поражения идентифицировались у детей младше 3 лет, а именно в возрасте 3, 6, 8 и 14 месяцев [6, 7].

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

В своих исследованиях мы разработали методику ультразвукового исследования почек у детей с СА, при которой эхографическое исследование органов мочевыделительной системы первично проводится частотой 3,5–5,0 МГц для исключения грубых пороков развития почек (аномалии количества и формы, дистопия, удвоение мочевыделительной системы, гипоплазия, односторонний и двусторонний поликистоз). На втором этапе более детально оценивается паренхима почек высокочастотным датчиком (10–14 МГц). При сравнении ультразвуковых исследований проведенными датчиками различной частоты нами 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. Они заметны уже в возрасте 3 месяцев и в полном объеме проявляются к 1 году.

При анализе биохимических показателей сыворотки крови в результате нашего исследования отмечены высокоспецифичные изменения: гиперхолестеринемия и гипертриглицеридемия. Статистически определена прямая зависимость между выраженностью ультразвуковых признаков изменений почек и этими биохимическими показателями. Учитывая полученные данные, мы отмечаем, что наиболее часто встречаемый ультразвуковой признак (повышение эхогенности почечной паренхимы) имеет высокую корреляционную связь с высокими показателями холестерина и триглицеридов в сыворотке крови ($P = 0,037$). Мы полагаем, что обусловленная

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 больных с синдромом Алажилля в возрасте старше 2 лет

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 почеч-

ной 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. Наши результаты не противоречат литературным данным и доказывают диагностическую важность выявленных ультразвуковых изменений почек у детей с СА.

ВЫВОДЫ

Таким образом, разработанное нами ультразвуковое исследование почек по общепринятой методике дополнительно с использованием линейного датчика высокой частоты позволяет выявить диагностически значимые изменения в почках у большинства детей (80%) с синдромом Алажилля. Наиболее характерными ультразвуковыми изменениями является повышение эхогенности коркового слоя паренхимы почек, снижение дифференцировки почечной ткани на корковое и мозговое вещество за счет уменьшения количества пирамидок в срезе до 4 и менее, особенности строения пирамидок в виде вытянутой

формы и различные кистозные изменения в пирамидках и паренхиме. Полученные нами 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.

Наиболее часто встречаемый ультразвуковой признак (повышение эхогенности почечной паренхимы) имеет высокую корреляционную связь с высокими показателями холестерина и триглицеридов в сыворотке крови ($p = 0,037$)

Учитывая высокую специфичность выявленных ультразвуковых и лабораторных признаков, а также их значимую связь, мы рекомендуем 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.



ЛИТЕРАТУРА

1. Алажилля А., Одьер М. Заболевания печени и желчных путей у детей. Пер. с фр. М.: Медицина, 1982, 480 с.
2. Дегтярева А.В. Дифференциальная диагностика и принципы этиопатогенетического лечения заболеваний печени и желчных путей у новорожденных и детей раннего возраста. Автореф. дис. докт. мед. наук. М. 2008. 237 с. Издательство «Династия», 2009. 576 с.
3. Детская гепатология. Под ред. Б.С. Каганова. М.: Издательство «Династия», 2009. 576 с.
4. Детская ультразвуковая диагностика. Учебник. Т. 1. Гастроэнтерология. Под ред. М.И. Пыкова. М.: ВИДАР, 2014. 256 с.
5. Неверов Н.И. Роль липидов в прогрессировании нефропатий. Автореф. дис. докт. мед. наук. М. 1994. 42 с.
6. Chung-Park M, Petrelli M, Tavill AS, Hall PW 3rd, Henoch MS, Dahms BB. Renal lipidosis associated with arteriohepatic dysplasia (Alagille's syndrome). *Clin Nephrol*, 1982, 18(6): 314-20.
7. Habib R, Dommergues JP, Gubler MC, Hadchouel M, Gautier M, Odievre M, Alagille D. Glomerular mesangiolipidosis in Alagille syndrome (arteriohepatic dysplasia). *Pediatr Nephrol*, 1987, 1(3): 455-64.
8. Gottrand F, Clavey V, Fruchart JC, Farriaux JP. Lipoprotein pattern and plasma lecithin cholesterol acyl transferase activity in children with Alagille syndrome. *Atherosclerosis*, 1995-06, 115(2): 233-41.
9. 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): 115-8
10. Bérard E, Sartes J, Triolo V, Gagnadoux MF, Wernert F, Hadchouel M, Niaudet P. Renovascular hypertension and vascular anomalies in Alagille syndrome. *Pediatr Nephrol*, 1998 Feb, 12(2): 121-4.
11. Emerick KM, Rand EB, Goldmuntz E, et al. Features of Alagille syndrome in 92 patients: frequency and relation to prognosis. *Hepatology*, 1999, 29(3): 822-829.
12. McDaniel R1, Warthen DM, Sanchez-Lara PA, Pai A, Krantz ID, Piccoli DA, Spinner NB. NOTCH2 mutations cause Alagille syndrome, a heterogeneous disorder of the notch signaling pathway. *Am J Hum Genet*, 2006 Jul, 79(1): 169-73.
13. Benoit G, Sartelet H, Levy E, Boule ME, Alvarez F, Abed L, Merouani A. Mesangiolipidosis in Alagille syndrome-relationship with apolipoprotein A-I. *Nephrol Dial Transplant*, 2007 Jul, 22(7): 2072-5.
14. Subramaniam P, Knisely A, Portmann B, Qureshi SA, Aclimandos WA, Karani JB, Baker AJ. Diagnosis of Alagille syndrome-25 years of experience at King's College Hospital. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*, 2011 Jan, 52(1): 84-9.
15. Turnpenny PD and Ellard S. Alagille syndrome: pathogenesis, diagnosis and management. *European Journal of Human Genetics*, 2012 Mar, 20(3): 251-7.
16. Kamath BM, Bauer RC, Loomes KM, et al. NOTCH2 mutations in Alagille syndrome. *Journal of Medical Genetics*, 2012, 49(2): 138-144.
17. Lin HC, Le Hoang P, Hutchinson A, Chao G, Gerfen J, Loomes KM, Krantz I, Kamath BM, Spinner NB. Alagille syndrome in a Vietnamese cohort: mutation analysis and assessment of facial features. *Am J Med Genet A*, 2012, 158A(5): 1005-13.
18. Kamath BM1, Podkameni G, Hutchinson AL, Leonard LD, Gerfen J, Krantz ID, Piccoli DA, Spinner NB, Loomes KM, Meyers K. Renal anomalies in Alagille syndrome: a disease-defining feature. *Am J Med Genet A*, 2012, 158 A(1): 85-9.
19. Salem JE, Bruguier E, Iserin L, Guiochon-Mantel A, Plouin PF. Hypertension and aortorenal disease in Alagille syndrome. *J Hypertens*, 2012, 30: 1300-1306.
20. Kamath BM, Spinner NB, Rosenblum ND. Renal involvement and the role of Notch signalling in Alagille syndrome. *Nat Rev Nephrol*, 2013 Jul, 9(7): 409-18.
21. Spinner NB, Leonard LD, Krantz ID. Alagille syndrome. Gene Reviews website. www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1273/. Updated February 28, 2013. Accessed July 16, 2014.
22. Jurkiewicz D, Gliwicz D, Ciara E, Gerfen J, Pelc M, Piekutowska-Abramczuk D, Kugauo M, Chrzanowska K, Spinner NB, Krajewska-Walasek M. Spectrum of JAG1 gene mutations in Polish patients with Alagille syndrome. *J Appl Genet*, 2014 Aug, 55(3): 329-36.
23. 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(6).
24. Hannoush ZC, Puerta H, Bauer MS, Goldberg RB. 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.