

**Пренатальная ультразвуковая диагностика агенезии желчного пузыря
плода: описание случая и обзор литературы.**

И.В. Чубкин, А.Н. Тихомирова, Д.В. Воронин.

Санкт-Петербургское государственное учреждение здравоохранения
«Диагностический центр (медико-генетический)».

Ф.И.О. авторов:

Чубкин Иван Викторович _____

Тихомирова Александра Николаевна _____

Воронин Дмитрий Валентинович _____

Адрес для корреспонденции:

194044, Санкт-Петербургское государственное учреждение здравоохранения
«Диагностический центр (медико-генетический)», ул. Тобольская д. 5.

Тел. (812) 294-70-05;

Факс: (812) 294-70-02.

РЕФЕРАТ

Рассмотрена проблема верификации пренатального диагноза при отсутствии визуализации желчного пузыря у плода. Представлено описание случая пренатальной ультразвуковой диагностики агенезии желчного пузыря у плода на сроке 22-23 недели беременности. Постнатально диагноз верифицирован. В современной литературе описаны только единичные случаи пренатальной ультразвуковой диагностики агенезии желчного пузыря, что послужило поводом для публикации данного материала. Рассмотрен алгоритм диагностического поиска при отсутствии визуализации желчного пузыря плода. Предложен к использованию в ультразвуковой диагностике терминологический оборот «агенезия-аплазия-гипоплазия желчного пузыря», подразумевающий возможность верификации заболевания только в постнатальном периоде.

Ключевые слова: ультразвуковая диагностика; пренатальная эхография; агенезия желчного пузыря; желчевыводящая система плода; агенезия-аплазия-гипоплазия желчного пузыря; absent gallbladder; МКБ R93.2.

ВВЕДЕНИЕ

С точки зрения ультразвуковой анатомии, желчевыводящая система (ЖВС) подразделяется на внутри- и внепеченочную протоковую системы [1].

Желчный пузырь (лат. vesica fellea, VF) — тонкостенный полый однокамерный орган, является частью внепеченочной ЖВС, в которую так же входят общий печеночный проток, проток желчного пузыря и общий желчный проток (холедох) (Рисунок 1) [1].

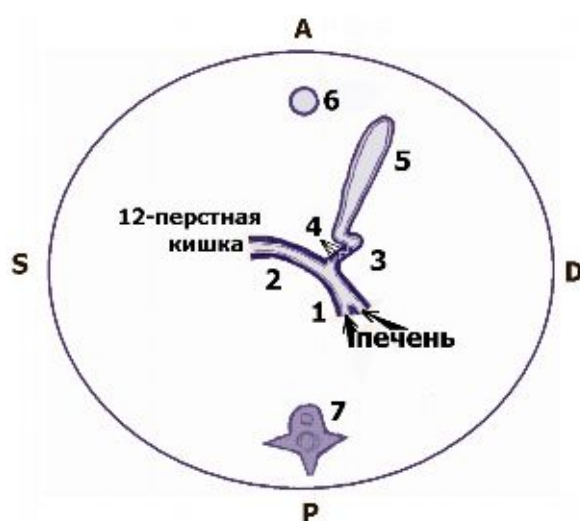


Рис. 1. Схема внепеченочной желчевыводящей системы плода, аксиальное сечении, вид сверху: 1 — общий печеночный проток; 2 — общий желчный проток (холедох) 3 — проток желчного пузыря (пузырный проток); 4 — спиральная складка пузырного протока; 5 — желчный пузырь; 6 — восходящий отдел вены пуповины; 7 — позвоночник; A — anterior; P — posterior; D — dexter; S — sinister.

В начале пятой недели гестации происходит разделение внепеченочной протоковой желчевыводящей системы на печеночные протоки, проток желчного пузыря, желчный пузырь и общий желчный проток [2]. В это время вся протоковая система представлена клеточным тяжом однородной

структуры. Реканализация просвета протоков начинается на шестой неделе беременности с общего желчного протока, и прогрессирует по направлению от проксимального к дистальному отделу. Процесс затрагивает проток желчного пузыря уже на седьмой неделе, хотя сам желчный пузырь сохраняет однородную структуру до 12-ой недели беременности [3].

Желчь (лат. bilis, греч. chole) является продуктом непрерывной секреторной работы гепатоцитов и предназначена для активации поджелудочной и кишечных липаз, эмульгации жиров и улучшения перистальтики кишечника [4]. Гепатоциты плода начинают секрецию желчи на 70-е сутки онтогенеза, а ее поступление в двенадцатиперстную кишку через желчный проток осуществляется после 13-ой недели беременности [5]. Свободному поступлению желчи в 12-перстную кишку препятствует мышечный сфинктер Одди, заставляя эвакуировать более осмотически плотное содержимое желчевыводящих путей (давление возрастает до уровня 300 мм.вод.ст.) в пустой желчный пузырь (давление внутри полости пузыря около 50-100 мм.вод.ст.), слизистая оболочка которого всасывает воду, концентрируя содержимое в 5-10 раз. Количество провизорной желчи, вырабатываемой печенью человека за сутки, составляет около 15 мл на 1 кг массы тела [4]. После наполнения желчного пузыря, его нервные элементы раздражаются, рефлексорно возбуждается мускулатура, и расслабляется спиральная складка пузырного протока, в результате чего в двенадцатиперстную кишку выделяется порция желчи.

Агенезия желчного пузыря (от греч. *agenesia*; а- + частица отрицания; *genesis* происхождение, AVF) — полное отсутствие желчного пузыря, редкое врожденное заболевание, код МКБ Q44.0; номер класса XVII; блок Q38-Q45 [6]. AVF у животных была предметом исследования еще со времен Аристотеля [7]. Первая литературная ссылка, посвященная AVF, датирована 1702 г [8].

Возникновение AVF объясняется нарушением развития каудальной части печеночного дивертикула примитивного кишечника на 21-28 день онтогенеза [9]. Это связано с аномалией развития сосудов, расположенных по обе стороны от зачатка желчного пузыря (пазуха *venosus cordis*, *omphaloenteric*), что может объяснить частое сочетание агенезии желчного пузыря с различными аномалиями сердца, сосудов и пороками желудочно-кишечного тракта. При отсутствии желчного пузыря, роль резервуара желчи может брать на себя общий желчный проток, если сохранена функция сфинктера Одди, что встречается в 75% случаев [10]. Тогда заболевание протекает бессимптомно, а клиническая манифестация может быть отложена на неопределенно долгое время.

Ультразвуковая оценка наличия, размеров и структуры желчного пузыря у плода возможна только с 15 недели беременности, однако, визуализация его до 18-20 недель удастся, по данным разных авторов, у 98-100% плодов [11, 12; 13]. При ультразвуковом исследовании в норме, желчный пузырь визуализируется как предлежащее к нижней (висцеральной) поверхности

правой доли печени овоидной формы образование с анэхогенным содержимым, расположенное правее и ниже внутripеченочной части пупочной вены [12].

Отсутствие визуализации желчного пузыря во время проведения пренатального ультразвукового исследования — редкое состояние (встречаемость 0,11% — 1 случай на 875 УЗИ) [14], требующее построения дифференциально-диагностического ряда с исключением:

1. аномального расположения желчного пузыря;
2. билиарной атрезии (БА, встречаемость 1:15 000 родов) [13];
3. гипоплазии желчного пузыря;
4. аплазии желчного пузыря;
5. агенезии желчного пузыря (встречаемость 1 на 1600 аутопсий, 20% от всех случаев отсутствия его визуализации) [12];
6. физиологического сокращения желчного пузыря;
7. заполнения полости желчного пузыря эхогенной желчью (сладж-симптом).

При *аномальном расположении* желчный пузырь может находиться слева от средней линии (инверсия, встречается при персистенции правой пупочной вены, когда он определяется слева от внутрибрюшной части вены пуповины), в правой подвздошной области или в полости малого таза (дистопия), интраперитонеально («блуждающий» vesica fellea pendula — недостаточная

фиксация желчного пузыря к печени, когда он полностью лежит вне ее, со всех сторон покрыт брюшиной и имеет собственную брыжейку), в передней брюшной стенке, в серповидной связке или погружен в печеночную паренхиму, кпереди от печени или забрюшинно [1, 4]. В любом из этих случаев при тщательном динамическом мониторинге VF визуализируется.

Дифференцировка агенезии желчного пузыря и *билиарной атрезии* основана на оценке уровней ферментов в околоплодных водах, т.к. эти два состояния по данным ультразвукового метода исследования отличий не имеют. По результатам исследования F. Muller и соавт. (1988) [15] установлено, что ферменты желудочно-кишечного тракта начинают определяться в амниотической жидкости с 12-13 нед., т.е. когда исчезает анальная мембрана, но диагностическое значение эти тесты приобретают только начиная с 16 недель беременности [16]. При БА отмечается значительное снижение уровней ферментов желудочно-кишечного тракта в амниотической жидкости [17, 18]. Следовательно, для верификации диагноза необходимо проведение амниоцентеза с последующим биохимическим исследованием околоплодных вод (прямой билирубин, щелочная фосфатаза, гамма-глутамилтранспептидаза и желчные кислоты). R. Bardin и соавт. (2007) [16] опубликовали результаты собственного исследования по изучению референсных значений концентрации гамма-глутамилтрансферазы в околоплодных водах на сроке 16-22 недели при неосложненной

беременности, рекомендуя использовать предлагаемые номограммы для исключения билиарной атрезии плода (Таблица 1).

Таблица 1. Референсные значения концентрации гамма-глутамилтрансферазы в околоплодных водах при нормально протекающей беременности на сроке 16-22 недели [16].

Срок беременности (нед.)	n	Процентиль, МЕ/л		
		5-й	50-й	95-й
16	6	2,53	2,94	3,3
17	47	2,42	2,83	3,2
18	94	2,3	2,72	3,1
19	58	2,19	2,61	3
20	36	2,08	2,49	2,9
21	12	1,96	2,38	2,8
22	9	1,85	2,27	2,6

Необходимо учитывать, что вероятность наличия БА составляет менее 0,007% (1 случай на 15 000 родов), а возможность ятрогенного прерывания беременности (следствие амниоцентеза) около 1% (1 из 100 пациенток). Поэтому вопрос о необходимости проведения пренатальной инвазивной диагностики при невизуализации желчного пузыря у плода необходимо решать в составе диагностического консилиума (генетик, педиатр, специалист пренатальной ультразвуковой диагностики) только при наличии дополнительных маркеров хромосомного неблагополучия.

Возможность выявления *гипоплазии* желчного пузыря появляется при динамическом мониторинге пациента: диагноз устанавливается при

уменьшении линейных размеров органа более чем на два стандартных отклонения по сравнению со средними значениями для данного срока (Таблица 2) [19].

Таблица 2. Номограммы размеров желчного пузыря плода в зависимости от срока беременности [19].

Срок беременности, нед	Размеры желчного пузыря (перцентиль)								
	Продольный, мм			Переднезадний, мм			Поперечный, мм		
	5-й	50-й	95-й	5-й	50-й	95-й	5-й	50-й	95-й
15-16	4	7	10	2	3	4	3	4	5
17-18	6	9	12	2	3	4	3	4	5
19-20	10	12	14	3	4	5	4	5	6
21-22	12	16	20	3	4	5	3	5	7
23-24	14	17	20	4	5	6	4	6	8
25-26	16	19	22	4	5	6	4	6	8
27-28	16	20	24	4	6	8	5	6	7
29-30	18	23	28	5	6	7	6	8	10
31-32	19	25	31	4	6	8	6	8	10
33-34	18	23	28	4	6	8	5	7	9
35-36	20	25	30	4	6	8	5	8	11
37-38	18	26	34	4	6	8	4	6	8
39-40	19	26	33	4	6	8	4	6	8

Приводя в качестве референсных значений данные L. Chen и соавт. (1995) [19], следует отметить выводы исследователей, пытавшихся связать изменение размеров желчного пузыря с наличием ХА (хромосомных аномалий) [12, 20, 21]. По мнению указанных авторов, статистически значимых различий по встречаемости ХА среди групп с патологическими и нормальными значениями размеров VF выявлено не было (учитывались только случаи с изолированной патологией желчного пузыря).

Вариант невизуализации желчного пузыря вследствие его физиологического опорожнения также исключается динамическим

мониторингом, в процессе которого происходит наполнение органа. Учитывая скорость желчеобразования (в норме — 0,6 мл на килограмм массы тела человека в час), временные интервалы целесообразно разделить на часовые и суточные. Y. Такака и соавт. (2000) [2] оценили сократительную активность желчного пузыря плода, произведя 12-часовой мониторинг у 54 плодов с 30 минутными интервалами, определяя линейные размеры органа. Одним из значимых выводов этого исследования стало утверждение об отсутствии достоверной взаимосвязи между сократительной активностью VF плода и приемом пищи беременной женщиной (УЗИ-контроль ЖВС течении 3-х часов после приема пищи) (Таблица. 3).

Таблица 3. Функциональные показатели желчного пузыря плода в зависимости от срока беременности [2, с изменениями].

Срок беременности (нед.)	n	Максимальный объем (мм ³)	Минимальный объем (мм ³)	Функциональная емкость (мм ³)	Цикл эвакуации желчи (час)	Частота сокращений (раз в час)
20-23	11	243 ± 172 ^{a,b,c}	117 ± 116	125,3 ± 68 ^{a,b,c,d}	3,02 ± 0,83	0,35 ± 0,08
24-27	10	407 ± 229 ^{d,e}	189 ± 171	219,3 ± 106 ^{a,e,f,g}	3,28 ± 0,62	0,31 ± 0,06
28-31	12	567 ± 229 ^a	212 ± 115	355 ± 173 ^{b,e,h,i}	3,13 ± 0,64	0,33 ± 0,06
32-35	9	781 ± 309 ^{b,d}	217 ± 174	564,3 ± 194 ^{c,f,h}	2,96 ± 0,51	0,34 ± 0,07
36-40	12	658 ± 327 ^{c,e}	155 ± 175	505 ± 201 ^{d,g,i}	3,16 ± 0,57	0,33 ± 0,06

Примечание: Указаны величины среднего значения mean и стандартного отклонения ± SD; a,b,c,d,e,f,g,h,i — различия между регистрами были значительными (P < 0,05).

Исследователи показали, что на протяжении беременности многие функциональные параметры (время полной эвакуации желчи, частота

сократительной активности и др.) изменяются незначительно, одновременно отмечая факт выраженных колебаний всех показателей между различными плодами, что снижает прогностическую ценность применения номограмм желчного пузыря в пренатальном периоде [2].

Определение наличия сосудистой ножки желчного пузыря для проведения дифференциальной диагностики между *аплазией* и агенезией органа, теоретически возможно при использовании аппаратуры экспертного класса только специалистом пренатальной ультразвуковой диагностики [13]. Однако, при анализе современной литературы, публикаций на тему пренатальной диагностики сосудов желчного пузыря плода нам найти не удалось.

Агенезия желчного пузыря может входить в состав различных синдромов: d'Alagille (артериопеченочная дисплазия), Steinfeld, Klippel-Feil, встречаться при трисомии 13, 18 и 21 пары хромосом [22, 23 24 25]. H.F. Mannl (1978) сообщил об агенезии желчного пузыря у детей с врожденными пороками развития, вызванными приемом талидомида [26]. A. Venuta (1989) и I.W. Becker (1979) описали несколько случаев врожденной агенезии желчного пузыря среди членов одной семьи [27, 28]. D. Nyberg и I. Neilsen (2003) отмечают частое сочетание AVF с полисплинией [12]. Следует знать, что у 7% пациентов с муковисцидозом желчный пузырь представлен соединительнотканым тяжем и при УЗИ не визуализируется [29].

В литературе имеются описания состояния, когда желчь приобретает эхогенность, сравнимую с плотностью ткани печени [30, 31]. Причиной такого состояния может быть непосредственное сгущение желчи, аденомиоматоз желчного пузыря плода, образование камней. По мнению большинства исследователей, прогноз при изолированном повышении эхогенности содержимого желчного пузыря благоприятный [13, 30].

Учитывая редкую популяционную частоту агенезии желчного пузыря и сложность установки этого диагноза, представляем собственный опыт пренатальной диагностики этой аномалии развития.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Первобеременная К., 31 год, соматически здорова, наследственность неотягощена, направлена в МГЦ Санкт-Петербурга врачом УЗД женской консультации в связи с отсутствием визуализации желчного пузыря у плода при сроке беременности 22 недели по данным первичной скринирующей эхографии.

Исследование проведено на ультразвуковых сканерах, указанных в таблице 4.

Таблица 4. Медицинские ультразвуковые сканеры, на которых производились исследования.

№	Название	Фирма производитель	Рабочая частота трансабдоминального датчика (МГц)
1	Accuvix XQ	Medison (Ю. Корея)	3,0-7,0
2	Logiq Pro 500	GE (США)	2,0-5,0
3	Sonoline G60 S	Siemens(ФРГ)	2,0-6,0

Верификация диагноза (УЗД-мониторинг, биохимические маркеры функции печени и желчевыводящих путей) проведена в Детской городской больнице № 1 г. Санкт-Петербурга.

РЕЗУЛЬТАТЫ

При ультразвуковом исследовании выявлен плод мужского пола, соответствующий 22 неделям беременности. Произведен динамический ультразвуковой мониторинг с 30 минутным, часовым, суточным, трехдневным и недельным интервалами, при этом на фоне физиологично протекающей беременности желчный пузырь плода визуализировать не удалось (Рисунок 2).



Рис. № 2. Беременность 22-23 нед. Аксиальное сечение брюшной полости плода. Желчный пузырь не визуализируется. Обозначения: VU – вена пуповины, G – желудок, Sp – позвоночный столб.

Соблюдая право пациентки владеть полной информацией о диагностических возможностях при выявленном у плода состоянии, для исключения обструкции желчевыводящих протоков, предложен амниоцентез

с последующим биохимическим исследованием околоплодных вод, от которого пациентка отказалась.

Во время последнего скринингового ультразвукового исследования на сроке беременности 33 недели желчный пузырь плода не визуализировался (Рисунок 3).



Рисунок 3. Беременность 32-33 нед. Аксиальное сечение брюшной полости плода. Желчный пузырь не визуализируется. Обозначения: VU – вена пуповины, G – желудок, Sp – позвоночный столб.

Беременности закончилась физиологичными родами 11.01.2008 г на сроке 38 недель беременности живым плодом мужского пола весом 3430 гр ростом 51 см, с оценкой 8/9 баллов по шкале Апгар. Проведено исследование сывороточных маркеров холестаза: 3-х кратный 72-часовой контроль уровня прямой фракции билирубина; концентрация щелочной фосфатазы, холестерина, определение показателей продуктов цитолиза (АЛТ и АСТ),

неврологический статус без особенностей, — выписан из родильного дома на 5-е сутки в хорошем состоянии для дообследования в условиях хирургического стационара. Ребенок госпитализирован в детскую городскую больницу Санкт-Петербурга № 1. Для исключения заболеваний печени и желчных протоков пациенту проведено дополнительное обследование, включавшее динамическое ультразвуковое исследование органов брюшной полости, определение маркеров вирусных гепатитов В и С, TORCH-инфекции, уровня галактозы в крови; концентрация альфа₁-антитрипсина, аминокислотные спектры крови и мочи, концентрация других биохимических маркеров холестаза (прямая фракция билирубина, щелочная фосфатаза, гамма-глутамилтранспептидаза, желчные кислоты, 5'-нуклеотидаза, АЛТ). На основании вышеперечисленных исследований выписан с диагнозом «Агенезия желчного пузыря».

В 2009 году при обследовании данной пациентки по поводу следующей беременности в скрининговые сроки, патологии желчного пузыря у плода не выявлено. Одновременно проведено ультразвуковое исследование печени и желчевыводящих протоков у ее старшего ребенка, мальчика К., в возрасте одного года, обследованного нами ранее в пренатальном периоде. В ходе УЗИ желчный пузырь не обнаружен, размеры и структура печени в пределах нормы (Рисунок 4). Состояние ребенка хорошее. При контрольном исследовании биохимического профиля пациента (маркеры холестаза) все показатели в пределах нормы.



Рисунок 4. Эхограмма печени ребенка, возраст 1 год: желчный пузырь не визуализируется.

ОБСУЖДЕНИЕ

Изолированная агенезия желчного пузыря не вызывает значительного ухудшения состояния здоровья и может рассматриваться не как врожденный *порок*, а как *аномалия* развития (нет нарушения функции организма), тем не менее требующая в последующей жизни диспансерного наблюдения пациента и регулярного обследования (УЗИ органов брюшной полости, биохимическое исследование маркеров холестаза, оценка функции печени) [10, 32]. Однако сочетание агенезии-аплазии-гипоплазии желчного пузыря с другими маркерами хромосомной патологии должно быть рассмотрено как основание для проведения пренатальной инвазивной диагностики с целью исключения хромосомных заболеваний и атрезии желчных ходов (кариотипирование плода, изучение состава околоплодных вод) [33].

Агенезия (полное отсутствие органа), аплазия (отсутствие органа при наличие сосудистой ножки) и гипоплазия желчного пузыря (уменьшение размеров более чем на 2 стандартных отклонения от среднего значения для данного срока) представляют различную степень выраженности одного патологического процесса [32]. Не всегда существует возможность окончательной дифференцировки между этими тремя состояниями по данным УЗИ, что подразумевает необходимость применения дополнительных диагностических средств и методов. Именно поэтому в классификации МКБ 10-го пересмотра все три состояния: агенезия, аплазия и гипоплазия желчного пузыря выделены как одна номенклатурной единица «Агенезия, аплазия и гипоплазия желчного пузыря» код Q44.0 номер класса

XVII [6]. При включении в дифференциально-диагностический ряд возможности аномального расположения желчного пузыря (что не исключает наличие его гипоплазии), возможно расширение спектра диагностических методов с использованием кода МКБ 10 R93.2: «Отклонения от нормы, выявленные при получении диагностического изображения в ходе исследования печени и желчных протоков», номер блока R90-R94, код K93.2; класс XVIII [6]. По мнению М.В. Медведева и соавт. (2005), диагноз агенезии желчного пузыря правомочен при динамическом наблюдении и только в условиях пренатального регионального центра ультразвуковой диагностики [13]. Поэтому, учитывая сложность ультразвуковой верификации точной формы заболевания у плода, можно считать целесообразным при отсутствии визуализации желчного пузыря учитывать диагноз «агенезия-аплазия-гипоплазия желчного пузыря» при построении дифференциально-диагностического ряда, оговоренного выше. Последовательное исключение всех возможных вариантов патологического состояния может помочь врачу пренатальной УЗД пройти весь путь диагностического поиска с максимально точной формулировкой даже на стадии предварительного диагноза. Не исключено, что такого рода информация будет интересна и для специалистов как родильного дома, так и хирургического стационара, которые в большинстве случаев и устанавливают окончательный диагноз.

ЛИТЕРАТУРА

1. Брюховецкий Ю.А. Клиническое руководство по ультразвуковой диагностике / Под ред. В.В. Митькова, М.В. Медведева. М.: Видар, 1997. Т.2. С. 94—133.
2. Tanaka¹ Y., Senoh D., Hata T. Is there a human fetal gallbladder contractility during pregnancy? Human Reproduction. 2000. Vol. 15 N. 6. P. 1400—1402.
3. Gray S.W., Skandalakis J.E. Embryology for Surgeons. W.B. Saunders, Philadelphia. 1972. P. 229-262.
4. Бабский Е.Б., Зубков А.А., Косицкий Г.И., Ходоров Б.И. Желчь, ее образование и участие в пищеварении / VI. Пищеварение / Физиология человека. 1972. С. 191—199.
5. Moore K.L. The Developing Human. 2-nd edn. W.B. Saunders, Philadelphia. 1982. P. 227—254.
6. Международная статистическая классификация болезней и проблем, связанных со здоровьем: МКБ-10. Издательство: Медицина, 2003 г. Т. 1. Ч. 1. 2432 с.
7. Vanderpool D., Klingensmith W., Oles P. Congenital absence of the gallbladder. Am. J. Surg. 1964; 30: 324—330.
8. Latimer E.O., Mendez F.L., Hage W. Congenital absence of gallbladder. Report of three cases. Ann. Surg. 1947. Vol. 126. P. 229—242.
9. Калмин О.В., Калмина О.А. Аннотированный перечень аномалий развития органов и частей тела человека: Учебно-методическое пособие. Пенза: Изд. ПГУ. 2000. С. 100—103.
10. Peloponissios N., Gillet M., Cavin R., Halkic N. Agenesis of the gallbladder: A dangerously misdiagnosed malformation // World Gastroenterol. 2005. Vol. 11. N. 39. P. 6228—6231.

11. Goldstein I., Tamir A., Weisman A. et al. Growth of the fetal gallbladder in normal pregnancies // *Ultrasound Obstet. Gynecol.* 1994. V. 4. N. 4. P. 289—293.
12. Nyberg D.A., Neilsen I.R. Gallbladder. Abdomen and Gastrointestinal Tract. *Diagnostic Imaging of Fetal Anomalies* / Lippincott Williams and Wilkins. 2003. P. 559—622.
13. Медведев М.В., Сыпченко Е.В., Гусева О.И. Агенезия желчного пузыря / Желудочно—кишечный тракт / Пренатальная эхография. Под ред. М.В. Медведева 1—е изд., — М.: Реальное время, 2005. С. 471—447.
14. Blazer S., Zimmer E.Z., Bronshtein M. The Significance of non-visualization of the fetal gallbladder in early pregnancy // *Ultrasound Obstet. Gynecol.* 2001. V. 18. Is. 1. P. 109.
15. Muller F., Oury J.F., Dumez Y. et al. Microvillar enzyme assays in amniotic fluid and fetal tissues at different stages of development // *Prenat. Diagn.* 1988. V. 8. P. 189—198.
16. Bardin R., Danon D., Harel D. et al. Reference values for gama glutamyl transferase (GGT) in amniotic fluid between 16-22 weeks gestation: an addition in assessing non-visualization of fetal gallbladder? *Ultrasound Obstet. Gynecol.* 2007. Vol. 30. Is. 4. P. 549—550.
17. Le Moyec L., Muller F., Eugene M., Spraul M. Proton magnetic resonance spectroscopy of human amniotic fluids sampled at 17–18 weeks of pregnancy in cases of decreased digestive enzyme activities and detected cystic fibrosis // *Clin. Biochem.* 1994. V. 27. P. 475—483.
18. Ben-Ami M., Perlitz Y., Shalev S. et al. Prenatal diagnostic of extrahepatic biliary duct atresia // *Prenat. Diagn.* 2002. V. 22. N. 7. P. 583—585.
19. Chan L., Rao B.K., Jiang Y. et al. Fetal gallbladder growth and development during gestation // *J. Ultrasound Med.* 1995. V. 14. P. 421—425.

- 20.Hertzberg B.S., Kliewer M.A., Bowie J.D. Enlarged Fetal Gallbladder: Prognostic Importance for Aneuploidy or Biliary Abnormality at Antenatal US // Radiology 1998; 208:795-798.
- 21.Moon M.H., Cho J.Y., J.H.Kim et al. In Utero Development of the Fetal Gall Bladder in the Korean Population Korean // J. Radiol. 2008. 9(1). P. 54—58.
- 22.Warkany J., Passarge E., Smith L.B. Congenital malformations in autosomal trisomy syndromes // Am. J. Dis. Child. 1966; 112: 502—517.
- 23.Gajic S.I. Gallbladder agenesis in a patient with Klippel—Feil syndrome // Arch. Pathol. Lab. Med. 1981; 105: 682—683.
- 24.Nöthen M.M., Knöpfle G., Födisch H.J., Zerres K. Steinfeld syndrome: report of a second family and further delineation of a rare autosomal dominant disorder // Am. J. Med. Genet. 1993. Jun 1;46(4):467—470.
- 25.Ghidini A., Incerti M., Andreani M. J. Clin. Ultrasound. 2007 Mar—Apr;35(3):156—158.
- 26.Mannl H.F. Gallbladder agenesis. Med Welt 1978; 29: 1969—1974.
- 27.Becker I.W., Mastroni P.P. Congenital absence of the gallbladder with a family history // Am. Surg. 1979; 45: 541—542.
- 28.Venuta A., Laudizi L., Miceli F. et al. Agenesis of the gallbladder. Description of 2 cases in 2 siblings. Pediatr. Med. Chir. 1989; 11: 465—466.
- 29.Делягин В.М., Капранов Н.И., Каширская Н.Ю. и др. Лучевая диагностика поражений печени, желчного пузыря и поджелудочной железы при муковисцидозе у детей // SonoAce-Ultrasound" 2003. N. 11. С. 70—72.
- 30.Медведев М.В., Хрустенко С.Ю. Включать или не включать оценку желчного пузыря плода в протокол скринингового узи во второй половине беременности? Пренатальная диагностика // 2003. Т.2. № 2. С. 89—97.

31. McNamara A., Levine D. Intraabdominal Fetal Echogenic Masses: A Practical Guide to Diagnosis and Management // Radiographics. 2005. Vol. 25. N. 3. P. 633—645.
32. Тератология человека. Руководство для врачей / Кириллова И.А., Кравцова Г.И., Кручинский Г.В. и др. Под ред. Г.И. Лазюка. - 2-е изд., перераб. и доп. - М.: Медицина, 1991. С. 11.
33. Pameijer C.R., Hubbard A.M., Coleman B., Flake A.W. Combined pure esophageal atresia, duodenal atresia, biliary atresia, and pancreatic ductal atresia: prenatal diagnostic features and review of the literature // J. Pediatr. Surg. 2000. V. 35. № 5. P. 745—747.