



DOI: 10.31146/1682-8658-ecg-173-1-40-55

Современный взгляд на билиарную атрезию у детей

Вольнец Г.В., Хавкин А.И., Никитин А.В.

Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова (ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России), 125412, Москва, Талдомская улица, дом 2

Modern view of biliary atresia in children

G.V. Volynets, A.I. Khavkin, A.V. Nikitin

Pirogov Russian National Research Medical University, 125412, Russia, Moscow, Taldomskaya street, 2

Для цитирования: Вольнец Г.В., Хавкин А.И., Никитин А.В. Современный взгляд на билиарную атрезию у детей. Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. 2020;173(1): 40–55. DOI: 10.31146/1682-8658-ecg-173-1-40-55

For citation: Volynets G.V., Khavkin A.I., Nikitin A.V. Modern view of biliary atresia in children. *Experimental and Clinical Gastroenterology*. 2020;173(1): 40–55. (In Russ.) DOI: 10.31146/1682-8658-ecg-173-1-40-55

✉ **Corresponding author:**

Вольнец Галина Васильевна
Galina V. Volynets
volynets_g@mail.ru
volynetsgv@gmail.com

Вольнец Галина Васильевна, д.м.н., главный научный сотрудник отдела гастроэнтерологии ОСП НИКИ педиатрии им. академика Ю.Е. Вельтищева

Хавкин Анатолий Ильич, д.м.н., профессор, руководитель отдела гастроэнтерологии ОСП НИКИ педиатрии им. академика Ю.Е. Вельтищева

Никитин Артём Вячеславович, к.м.н., ассистент кафедры гастроэнтерологии; ведущий научный сотрудник ОСП НИКИ педиатрии им. академика Ю.Е. Вельтищева, врач гастроэнтеролог гастроэнтерологического отделения

Galina V. Volynets, MD, PhD, Dr. Sci, chief researcher of the Department of Gastroenterology

Anatoly I. Khavkin, MD, PhD, Dr. Sci, Professor, Head of the Department of Gastroenterology of the Veltischev;
ORCID: 0000-0001-7308-7280

Artyom V. Nikitin, PhD, Assistant of the Department of Gastroenterology, Leading Researcher of the Department of Gastroenterology; doctor of the department of gastroenterology; ORCID: 0000-0001-8837-9243

Резюме

Атрезия желчевыводящих путей, или билиарная атрезия (БА) — деструктивное, воспалительное заболевание, при котором прогрессирующий фиброз билиарного дерева у младенца приводит к обструкции желчных протоков и, как следствие, к циррозу печени. При отсутствии лечения прогрессирующий цирроз печени приводит к смерти к 2 годам. Билиарную атрезию можно разделить на 3 типа, каждая из которых зависит от уровня, наиболее близкого к билиарной обструкции. Тип I (обструкция общего желчного протока), тип II (проходимость желчных путей до уровня общего печеночного протока), тип III (обструкция на уровне ворот печени). Очень важно различать типы БА и проводить дифференциальную диагностику с другими холестатическими заболеваниями. Различают БА несиндромальную, синдромальную и БА, сочетающуюся с другими пороками развития. В диагностике, помимо клинических проявлений и специфических изменений биохимических показателей крови, характеризующих холестаза, проводится ультразвуковое исследование органов брюшной полости, гепатобилисцинтиграфия, магнитно-резонансная холецистопанкреатохолангиография, по показаниям — пункционная биопсия печени и гистологическое исследование. Основной метод лечения — гепатопортоэнтеростомия по Касаи, которую необходимо проводить не позже

3 месяцев, а при сформировавшемся циррозе печени и печёночной недостаточности — трансплантация печени. К дополнительным методам лечения относится использование урсодезоксихолевой кислоты, жирорастворимых витаминов.

Ключевые слова: Этиопатогенез билиарной атрезии, холестаза, желтуха, диагностика билиарной атрезии, гепато-портотэнтеростомия по Касаи

Summary

Atresia of the biliary tract, or biliary atresia (BA), is a destructive, inflammatory disease in which progressive biliary tree fibrosis in an infant leads to obstruction of the bile ducts and, as a result, to cirrhosis of the liver. If untreated, progressive cirrhosis leads to death by 2 years. Biliary atresia can be divided into 3 types, each of which depends on the level closest to biliary obstruction. Type I (obstruction of the common bile duct), type II (patency of the bile ducts to the level of the common hepatic duct), type III (obstruction at the level of the gates of the liver). It is very important to distinguish between types of BA and conduct differential diagnosis with other cholestatic diseases. There are non-syndromic, syndromic, and BA, combined with other malformations. In diagnostics, in addition to clinical manifestations and specific changes in blood biochemical parameters characterizing cholestasis, an ultrasound examination of the abdominal cavity organs, hepatobiliscintigraphy, magnetic resonance cholecystopancreaticholangiography, according to indications, a puncture biopsy of the liver and histological examination are performed. The main method of treatment is hepatopertoenterostomy according to Kasai, which must be performed no later than 3 months, and with liver cirrhosis and hepatic insufficiency, liver transplantation. Additional methods of treatment include the use of ursodeoxycholic acid, fat-soluble vitamins.

Keywords: etiopathogenesis of biliary atresia, cholestasis, jaundice, diagnosis of biliary atresia, hepatopertoenterostomy according to Kasai

Введение

Атрезия желчевыводящих путей, или билиарная атрезия (БА) — редкое деструктивное воспалительное заболевание, при котором прогрессирующий фиброз билиарного дерева у ребёнка приводит к обструкции желчных протоков и последующему циррозу печени (ЦП) [1]. При отсутствии лечения прогрессирующий ЦП заканчивается летальным исходом к 2 годам [2].

БА может быть классифицирована на 3 категории, каждая из которых зависит от уровня, наиболее близкого к обструкции желчных путей. Тип I включает обструкцию общего желчного протока, характеризующуюся непроходимостью просвета вплоть до общего желчного протока, и составляет примерно 5% случаев. Тип II характеризуется проходимость желчных путей до уровня общего печеночного протока, составляет примерно 2% случаев. При обоих типах наблюдается некоторое сохранение внутрипеченочных желчных протоков, хотя они могут быть нерегулярными и морфологически ненормальными. Учитывая аномалию структуры, желчные протоки, как правило, не расширяются, несмотря на наличие препятствия оттоку желчи.

Тип III БА характеризуется обструкцией на уровне ворот печени [3]. В большинстве популяций на III тип приходится более 90% случаев БА, и большей частью сопровождается поражением проксимального отдела внепеченочных желчных путей в области плотных тканей ворот печени [2].

При исследовании брюшной полости в воротах печени отмечаются плотные воспалительные проксимальные остатки желчных протоков. Дистальные желчные протоки могут быть хорошо сохранены, атрофичны или даже отсутствовать. При этом типе БА бывают сильно изменены внутрипеченочные желчные протоки. Кроме того, важно отличать этот тип БА от кисты холедоха, поскольку при БА III типа может быть образование внепеченочных кист. Ключом к различию между ними является интраоперационная холангиография, которая показывает расширение внутрипеченочной билиарной системы при пороках развития холедоха, в то время как при БА внутрипеченочное билиарное дерево не расширено, не обнаруживается нерегулярности протоков и их аномалии. Желчный пузырь обычно значительно уменьшен в размерах и может иметь небольшой просвет.

Существует три формы БА [4]:

- несиндромальная БА (~85% случаев в США),
- синдромальная БА с дефектами латеральности и аномалиями селезенки (~10%),
- БА по крайней мере с одним другим пороком развития, но без побочных дефектов (~5%).

БА, связанная с синдромом мальформации селезенки, может сопровождаться несколько иным внешним видом структур билиарного тракта, с частым отсутствием общего желчного протока и крошечным желчным пузырём с небольшим

проксимальным его остатком. При микроскопическом исследовании билиарный остаток состоит из плотной волокнистой ткани в дистальной части,

а проксимальная часть остатка состоит из крошечных протоков и желез, окруженных фиброзом и воспалением [5–7].

Эпидемиология

Эпидемиологические исследования показали, что заболеваемость БА (в основном внепеченочной БА) составляет от 1/8000 до 1/15000 живорожденных [8, 9]. Популяционные эпидемиологические исследования вызывают проблемы из-за характера клинических проявлений и сложностей в диагностике БА.

Самые последние национальные оценки распространенности основных врожденных дефектов в Соединенных Штатах Америки (США) не включали оценку распространенности БА из-за недоступности доступных данных [10]. По этим причинам данные по описательной эпидемиологии БА ограничиваются сообщениями из небольших реестров и клиническими исследованиями в больницах.

Заболеваемость БА колеблется от 1:5000 до 1:19000 новорожденных и зависит от географического положения [11–14]. Обнаружено, что билиарная атрезия встречается чаще в таких азиатских странах, как Тайвань и Япония, по сравнению с Северной Америкой и Европой [13]. Согласно Национальному исследованию по профилактике врожденных дефектов и факторов риска развития БА (1997–2002 гг.), БА с большей вероятностью была у недоношенных детей, рожденных от неиспаноязычных чернокожих матерей, и которые с большей вероятностью были зачаты весной, чем зимой [14].

Последние оценки распространенности БА в западных странах находятся в диапазоне от 0,5 до 0,8 на 10000 новорожденных [2, 15]. Несколько исследований из Тихоокеанского бассейна предполагают более высокие показатели распространенности. Сообщалось об общей распространенности БА 1,5 на 10000 новорожденных на Тайване [16], тогда как в Японии региональное исследование показало распространенность 1,1 на 10000 новорожденных [17], а во Французской Полинезии — 2,6 на 10000 новорожденных [18].

Синдромальная БА значительно реже встречается в Китае по сравнению с западными странами (0,5 против 6,5–10,2% соответственно) [19]. Причина этого неясна, но предполагает, что возникновению синдромальной БА могут способствовать экологические или генетические факторы.

Чтобы восстановить отток желчи после установления диагноза выполняется гепаторезектомия по Касаи. Для прогнозирования результата после операции по Касаи были предложены несколько факторов. Согласно исследованию в Великобритании, 5-летняя выживаемость без трансплантации печени после гепаторезектомии по Касаи определяется количеством процедур, выполняемых учреждением. В клиниках, выполняющих более пяти операций в год, 5-летняя выживаемость без трансплантации печени составила 61% по сравнению с 14% в учреждениях, выполняющих эти операции реже [20].

Изменчивость распространенности БА во всем мире может быть связана с различиями в способах

диагностики или методах эпиднадзора, а также с расовыми/этническими или генетическими факторами, окружающей средой или инфекционными патогенами.

Исследования временных и пространственных изменений распространенности БА ограничены. Выявлена тенденция к снижению распространенности БА на Тайване в период с 2004 по 2009 гг. [21], и было предположено, что это может быть связано с улучшением социально-экономического статуса или увеличением доступности и использования ротавирусной вакцины. Однако в Японии в период с 1985 по 2004 год временных или пространственных закономерностей распространенности БА обнаружено не было [17], как и не выявлено их в столичной Атланте [22].

Хотя существуют некоторые данные о пространственном разбросе распространенности БА [23], результаты исследований неубедительны и требуют дополнительных исследований с базами данных, включающими больший период наблюдения и в более широкий региональный диапазон.

В нескольких исследованиях были выявлены расовые/этнические различия в распространенности БА. Была обнаружена более высокая распространенность среди небелых (преимущественно чернокожих) детей в столичной Атланте [22], тогда как анализ данных Национального исследования по профилактике врожденных дефектов обнаружил скорректированные коэффициенты 2,29 (95% ИКР 1,07 до 4,93) для неиспаноязычных чернокожих детей по сравнению с неиспаноязычными белыми [14]. Однако исследования по изучению распространенности БА среди детей испаноязычного и азиатского происхождения по сравнению с другими расами/этническими группами не проводились. Наблюдения за более высокой распространенностью БА в Тайване, Японии и Микронезии [24–27], хотя они и интересны, могут быть связаны с генетическими факторами, диетой и питанием или другими национальными особенностями, а также могут быть следствием различий в клинической диагностике, методах наблюдения или других факторов.

Доказательства относительно гендерных различий распространенности БА неубедительны. Некоторые исследования показывают, что случаи БА выше среди девочек [16, 22, 26], что показывалось и в других исследованиях [17], которые подтвердили эту связь, обнаружив, что относительный риск для девочек по сравнению с мальчиками составляет 1,80 (95%, ИКР 1,24–2,62). Однако исследование, проведенное в Швеции выявило более высокую распространенность БА среди мальчиков по сравнению с девочками: 0,8 и 0,6 на 10000 новорожденных соответственно, хотя это не было статистически значимым ($p < 0,06$) [28]. Чтобы определить, существует ли связь между полом и БА, необходимы дополнительные исследования.

Хотя некоторые исследователи изучали связь сезонности рождения и распространенности БА, большинство из этих исследований не обнаружили никакой ассоциации [28–31]. Сообщалось, однако, о более высокой распространенности БА в столичной Атланте в зимние месяцы (декабрь–март) по сравнению с летними (апрель–июль) [22]. В систематическом обзоре международной распространенности и исходов БА было сделано заключение, что имеющиеся на сегодняшний день данные не подтверждают сезонность, как фактор этого врожденного дефекта [23].

Необходимы дополнительные исследования роли материнских характеристик в развитии БА. Хотя атрезия желчевыводящих путей была связана с более старшим возрастом матерей [30], доказательства, касающиеся этой ассоциации, неубедительны [22]. Курение матери, по-видимому, также не является фактором риска развития БА [14]. Существует ограниченное количество исследований, касающихся рождения матери, уровня её

образования и социально-экономического статуса как факторов риска БА.

Распространенность БА выше у недоношенных (<37 недель беременности) детей [3, 16, 22]. Обнаружено также, что среди доношенных белых детей с низкой массой тела при рождении частота БА была значительно выше (относительный риск 9,40; 95% ИКР 1,38–47,46), чем у доношенных детей с нормальным весом при рождении [22]. В большинстве случаев БА являются изолированными или связаны с другими гепатобилиарными пороками развития. Дети с БА и пороками развития в других системах организма встречаются редко, и сообщалось о редких случаях ассоциации БА с хромосомными аномалиями. Описаны 57 случаев БА, среди которых было 66,7% — изолированная БА, 10,5% — БА и пупочными или паховыми грыжами, 8,8% — БА и другими гепатобилиарными дефектами, и 3,3% синдромальных случаев [22], что также показано было и в других исследованиях на значительно большем количестве исследований [32].

Этиология и патогенез

Этиология БА до сих пор полностью не изучена, и, вероятно, является многофакторной, хотя ее симптомы хорошо известны. У ребёнка с подозрением на БА обычно имеет место желтуха, которая длится более 2 недель после рождения, а также ахоличный стул и темная моча [2].

Считается, что изолированная и синдромальная БА имеют различную этиологию и начало. Изолированная БА не имеет ассоциированных в неё дефектов других органов и может развиваться в поздние сроки беременности.

Существует много теорий, предложенных для объяснения этиологии БА, включая генетические варианты, токсины, вирусную инфекцию и аутоиммунные процессы. Учитывая тот факт, что при рождении у детей, у которых в конечном итоге развилась БА, определялась лишь незначительная конъюгированная гипербилирубинемия, напрашивается вопрос о том, инициируется ли БА внутриутробно? [33].

Высказано предположение, что БА может быть опосредована вирусными инфекциями в перинатальном периоде. У многих пациентов с БА выделялся, как минимум, один вирус; однако прямой причинно-следственной связи обнаружено не было. Изолированная БА, скорее всего, приобретённая, а не врожденная, потому что у больных детей первоначально бывает пигментированный стул, который затем становится ахолическим [34].

Предполагается, что БА является результатом пренатального поражения и поствоспалительной фиброзной облитерации внепеченочного билиарного дерева [35]. Было обнаружено, что хотя вне- и внутрипеченочные желчные протоки анатомически близки друг к другу, внепеченочные желчные протоки имеют общее происхождение с вентральной поджелудочной железой, а не с печенью [36, 37]. Считается, что на вышеуказанный процесс влияют молекулы Sox17, Pdx1, Hes1, HNF6, факторы HNF1β и Hnf. Каждая из этих молекул

регулирует определенную трансформацию клеток, участвующих в формировании желчных протоков [38–40].

Другая теория предполагает, что к внепеченочной БА приводит дисплазия билиарного дерева, возникающая во время эмбрионального развития. Предполагается, что к развитию БА может predispose нарушение передачи сигналов Notch [41].

БА считается врожденной аномалией развития системы органов, которое развивается вследствие взаимодействия между факторами окружающей среды и генетической предрасположенностью [42]. Информации о роли генетики в этиологии этого сложного заболевания до недавнего времени существовало немного. В 1985 году были описаны случаи дискордантной БА у идентичных близнецов, и высказано предположение, что она не наследуется по менделевской системе [43]. Однако, семейные случаи, о которых сообщалось, поддерживают теорию генетической предрасположенности. В 2010 году было проведено исследование геномной ассоциации, которое обнаружило сильную связь между локусами 10q24 и БА [44].

О сложности этого заболевания свидетельствует и другое исследование, в котором описана область потенциальной восприимчивости к болезням в 2q37.3. У одного из описанных пациентов была удалена эта область, включающая 30 генов, но такая же делеция была у его отца, и у него не было заболевания печени [45].

Другим генетическим аспектом БА является воспалительная реакция, возникающая вследствие вирусной инфекции или других факторов окружающей среды. Исследования, касающиеся генетики воспалительного ответа, вызывающего заболевание, продолжаются, и в настоящее время особое внимание уделяется функции и регуляции микроРНК (miRNAs) в патогенезе БА. miRNAs представляют собой короткие некодирующие РНК (молекулы РНК, которые не транслируются в белки),

участвующие в биологических и патологических процессах любого типа клеток, включая клетки печени. Транскрибируемые от специфических генов предшественники miRNA превращаются в цитоплазме в зрелые miRNAs и, как часть сложного РНК-индуцированного сайленсинг комплекса (RNA-induced silencing complex — RISC), связываются с матричной РНК (mRNA) путём несовершенной комплементарности. Это приводит к регуляции экспрессии генов на посттранскрипционном уровне. Недавно была выяснена функция ряда различных miRNAs в фиброгенезе, связанная с прогрессированием хронического заболевания печени. Кроме того, было показано, что miRNAs специфичны как к болезням, так и к тканям и стабильны в циркуляции, что послужило мотивом к усилению исследований по их значимости в качестве биомаркеров для диагностики хронических заболеваний печени, в том числе связанных с муковисцидозом, БА и вирусным гепатитом В как у взрослых, так и у детей [46]. Было показано усиление регуляции miRNA у пациентов с БА. Эффекты miRNAs в регуляции и экспрессии генов могут объяснить, почему некоторые из идентифицированных локусов или генов восприимчивости не ведут себя по-менделевски [47].

Как было указано выше, БА может проявляться в сочетании с другими врожденными аномалиями или как часть синдрома. В 1993 году был предложен термин «синдром билиарной атрезии при селезеночной мальформации (BASM)» для подгруппы пациентов с БА и пороком развития селезенки, которые имели худший прогноз [48]. В настоящее время в базе данных Online Inheritance in Man, <https://www.omim.org/>, термин BASM не распознается как синдром. Однако некоторые другие признанные генетические синдромы, в которых присутствует БА, связаны со специфическими генами.

- Генетические синдромы, связанные с БА:
- синдром Митчелла-Райли, который представляет собой аутосомно-рецессивное заболевание, связанное с БА и холестазом, нарушением внутриутробного развития, атрезией двенадцатиперстной и тощей кишки, неонатальным диабетом, гипоплазией поджелудочной железой и диареей. Синдром вызван мутацией в гене *RFX6*, регулирующем транскрипционный фактор 6. Это редкое заболевание часто ассоциируется с фатальным прогнозом на первом году жизни.
 - синдром «кошачьего глаза», или синдром Шмида-Фраккаро, который представляет собой аутосомно-доминантное заболевание, вызванное инверсионным дублированием 22 хромосомы (сегмент q11). Клиническая картина включает в себя низко посаженные уши с преаурикулярными ямками или метками, стенозированные ушные каналы, гипертелоризм, колобому радужки и сетчатки, микрофтальм, расщелину неба, врожденные пороки сердца, атрезия желчевыводящих путей, кишечную мальротацию, анальную атрезия со свищем, почечную агенезию и радиальную аплазию конечностей.
 - синдром Циммермана-Лабанда, который представляет собой аутосомно-доминантное заболевание, вызванное мутацией в гене калиевого семейства *KCNH1*. Клинически характеризуется

массой тела при рождении выше 90-го процентиля, грубыми чертами лица, выступающей нижней челюстью, повернутыми назад длинными ушами, потерей слуха, густыми и сросшимися бровями, катарактой, толстыми губами, гиперплазией десен, кардиомиопатией, дилатацией корня аорты, гепатомегалией, внепеченочной билиарной атрезией, сколиозом, гипопластическими ногтями, гипертрихозом, гипотонией и судорогами.

- Группа анемии Фанкони — это аутосомно-рецессивное заболевание, вызванное эксцизионно-восстановительной мутацией в группе 4 гена *ERCC4*, которое сопровождается низким ростом, низко посаженными ушами, атрезией желчевыводящих путей, атрезией пищевода, отсутствием больших пальцев и недостаточностью костного мозга.

Кроме того, БА входит в некоторые синдромы, которые с генетическими нарушениями пока не связываются. Это:

- Синдром Мартинеса-Фриаса — характеризуется гипоплазией поджелудочной железы, атрезией кишечника и аплазией или гипоплазией желчного пузыря с трахеопищеводным свищом или без него.
- Синдром Ламберта — является очень редким синдромом, описан у четырех sibсов одной французской семьи, который характеризуется косопластостью, макростомией, скуловой гипоплазией, гипоплазией слизистых оболочек, агенезией ушных раковин, паховой грыжей, холестазом вследствие недостаточности межлобулярных желчных протоков, гипоспадий и интеллектуальной недостаточностью.
- Синдром типа Буэнос-Айреса, который описывается как микроцефалия, низко посаженные выступающие уши, косоглазие, близорукость, птоз, наклонные глазные щели, длинные вьющиеся ресницы, выпуклый нос, дефект межпредсердной перегородки, транспозиция органов брюшной полости, внутрипеченочная билиарная атрезия, умственная отсталость и спастическая походка.

Патогенез БА остается неясным, несмотря на большое количество теорий, касающихся её причин. К ним относятся вирусы, токсины, нарушение реканализации, генетические факторы, морфологические дефекты и ишемия [49, 50]. Независимо от причины, результат один и тот же — окклюзионная пандуктулярная холангиопатия как внутрипеченочных, так и внепеченочных желчных протоков. В зависимости от того, когда происходит фибросклеротическое повреждение, можно выделить одну из двух форм БА. Это ранняя эмбриональная форма, которая встречается реже и, как правило, связана с другими аномалиями развития, и поздняя, более распространенная форма, которая обычно наблюдается без других врожденных аномалий [51].

Используя передовую технологию полногеномного секвенирования (GWAS), было генотипировано почти полмиллиона однонуклеотидных полиморфизмов (SNP) при БА и обнаружила сильную связь БА с SNP rs17095355 на хромосоме 10q24 [44, 52]. Одним из генов в области этого SNP является аддуцин 3 (*ADD3*). Исследование, проведенное в США, с анализом этого генетического региона, подтвердило связь *ADD3* и БА [53].

ADD3 экспрессируется в гепатоцитах и в эпителии желчевыводящих путей и участвует в сборке белковых сетей из спектрин-актиновой мембраны в местах межклеточного контакта. Дефект ADD3 может привести к чрезмерному отложению актина и миозина, способствуя билиарному фиброзу. На сегодняшний день не опубликовано GWAS исследований пациентов с БА из США и Европы.

Чаще всего генетические ассоциации были описаны в связи с синдромальной БА или БА, сочетающейся с другими аномалиями развития. Было опубликовано множество сообщений о выявлении БА, связанной с врожденным ихтиозом [54], гипопаратиреозом, сенсоневральной глухотой, синдромом почечной дисплазии (гапло-недостаточность гена *GATA3*) [55] и желудочно-кишечными просветными аномалиями (трахеопищеводная фистула и дуоденальная аплазия [56]. Недавно у пациента с синдромальной БА была выявлена гапло-недостаточность *FOXA2* в сочетании с полиморфизмом, который снижает экспрессию *NODAL*. Считается, что делеция *FOXA2* способствовала аномалии нижней полой вены пациента и гетеротаксии брюшной полости, в то время как полиморфизм *NODAL* теоретически способствовал развитию БА. При дальнейшей оценке других пациентов с синдромом БА было выявлено семь дополнительных случаев изменения последовательности *FOXA2* с полиморфным геном *NODAL* [57]. Эти исследования показывают, что в редких случаях синдромальной БА или БА, сочетающейся с другими аномалиями, генетическая мутация может способствовать дефектам развития желчных протоков.

Группа исследователей из Детской больницы Филадельфии сообщила о новом токсине, влияющем на холангиоциты («билиатрезон»), связанном с БА [58]. Билиатрезон был обнаружен в связи со вспышками БА у австралийского скота, который питался растениями, содержащими этот токсин. Показано, что билиатрезон вызывает разрушение внепеченочной билиарной системы у рыбок. Токсин также вызывал потерю ресничек в внепеченочных холангиоцитах новорожденных мышей, что позволяет предположить, что токсин-индуцированная цилиопатия вносит свой вклад в патогенез БА. Они также показали, что билиатрезон снижает уровень глутатиона и SOX17, что приводит к нарушению апикальной полярности холангиоцитов и утрате целостности их монослоя [59]. Эксплантаты желчных протоков новорожденных, обработанные токсином, показали непроходимость их просвета и фиброз. Это интригующее и захватывающее открытие потенциального токсина, как триггерного фактора развития БА, требует дальнейшего изучения.

В 1974 году Бенджамин Ландинг впервые предположил, что БА и другие обструктивные холангиопатии у детей были вызваны вирусной инфекцией печени и билиарного дерева [60].

Изучалась роль многих вирусов в этиологии БА, включая реовирус [61, 62], ротавирус (РВ) [63, 64] и цитомегаловирус (ЦМВ) [65, 66]. Исключительно интересной для изучения роли вируса и воспаления в патогенезе повреждения желчных протоков при БА оказалась модель БА, вызванная РВ, у мышей. Попытки идентифицировать эти вирусы в сыворотке

и ткани печени у детей с БА на момент установления диагноза дали противоречивые результаты. Самый большой объем публикаций, подтверждающих вирусную инфекцию как триггер в патогенезе БА, относится к ЦМВ. Подобно реовирусу и РВ, ЦМВ может инфицировать билиарный эпителий, что продемонстрировано специфической ДНК ЦМВ, обнаруживаемой в эпителии желчных протоков [67–69]. ЦМВ участвует в развитии неонатального гепатита [70], ишемической васкулопатии [71] и недостаточности внутриспеченочных желчных протоков [72]. ДНК ЦМВ на момент постановки диагноза была идентифицирована у 60% пациентов с БА [73].

Более высокая частота желтухи, холангита и степени фиброза печени после гепатоportoэнтеростомии по Касаи у детей с БА и ЦМВ-инфекцией позволяет предположить, что ЦМВ-инфекция может коррелировать с худшим прогнозом [74]. Была показана более высокая распространенность антител к ЦМВ у матерей детей с БА, более высокий уровень ЦМВ-IgM в сыворотке крови у детей с БА и большее количество отложений иммуноглобулина на мембране канальцев гепатоцитов у детей с БА и продолжающейся ЦМВ инфекцией [66, 75]. Был выявлен значительный Т-клеточный ответ на ЦМВ у 56% пациентов с БА по сравнению с контролем при заболеваниях печени. Это позволяет предположить, что пациенты с БА ранее подвергались воздействию ЦМВ [76]. У пациентов с БА с положительными ЦМВ-IgM при диагностике была более выраженная желтуха и более высокие показатели, характеризующие воспаление печени и фиброз, а также чаще была потребность в трансплантации печени [77]. Эти исследования показывают, что до 60% пациентов с БА имеют свидетельства перинатальной ЦМВ инфекции. Вполне вероятно, что вирусная инфекция является кратковременной, что в некоторых случаях не позволяет идентифицировать вирус. Тем не менее, вирусная инфекция холангиоцитов может заложить основу для aberrантного иммунного ответа, нацеленного на холангиоциты, и приводящего к прогрессирующему повреждению билиарного тракта и циррозу.

Подавляющее большинство исследований патогенеза БА было сосредоточено на роли иммунной системы в повреждении желчных протоков. Врожденный иммунитет реагирует на сигналы патогенных факторов, вызывая быстрый неспецифический воспалительный ответ с выделением провоспалительных цитокинов, таких как TNF- α , IL-1 и IL-6. Этот ответ играет решающую роль в последующем адаптивном иммунитете. Клетки врожденной иммунной системы, в том числе макрофаги, нейтрофилы, дендритные клетки и естественные киллеры (natural killer — NK), обладают связанными с мембраной Toll-подобными рецепторами (Toll-like receptors — TLR), одними из двух рецепторов, известных под общим названием рецепторы распознавания (pattern recognition receptors — PRR) [78]. Эпителиальные клетки желчных протоков также могут экспрессировать PRR [79]. PRR распознают ассоциированные с патогеном молекулярные паттерны (pathogen-associated molecular patterns — PAMPs) на инфицированных клетках или которые высвобождаются ими

и являются инвариантными среди целого класса патогенов. PAMPs включают бактериальный липополисахарид (lipopolysaccharide — LPS), dsRNA и одноцепочечную вирусную РНК (ssRNA). TLR распознают каждый подтип и связывается с конкретным набором PAMPs. Например, LPS обнаруживается с помощью TLR4, dsRNA — с помощью TLR3, а ssRNA — с помощью TLR7/TLR8 [80]. Показано также, что эндогенные лиганды (сигналы опасности) от некротических клеток, в дополнение к патогенам, могут активировать передачу TLR-сигналов, что играет важную роль в связи между активацией TLR и развитием аутоиммунитета [81]. Взаимодействия PRR-PAMP приводят к синтезу и высвобождению различных медиаторов воспаления, что сопровождается элиминацией патогена, а иногда и гибелью самой клетки, в которой он находится. В ряде моделей заболеваний неспособность регулировать передачу сигналов TLR связана с хроническим воспалительным заболеванием.

Состояние активации врожденного иммунитета было исследовано при БА. Сообщалось о повышении регуляции TLR 3, 7 и 8 в печени при установлении диагноза БА, а экспрессия TLR 3 и 7 ассоциировалась с необходимостью трансплантации печени [82]. Установлено также, что при БА в печени повышены уровни mRNA на TLR7, а на эпителии желчных протоков, клетках Купфера и нейтрофилах была отмечена сильная экспрессия TLR7 [83].

Поскольку связывание TLR7 с ssRNA впоследствии активирует интерфероны 1 типа через сигнальную молекулу MxA, этот момент также был исследован. При БА были обнаружены значительно повышенные уровни MxA, что предполагает стимуляцию интерферонов 1 типа. Показана также экспрессия TLR3 в эпителиальных клетках желчных протоков у пациентов с БА. Когда эпителиальные клетки билиарного дерева стимулировались синтетическим аналогом вирусной dsRNA, которая активирует передачу сигналов TLR3, клетки продуцировали MxA и интерферон- β 1, повышали экспрессию TRAIL и вызывали билиарный апоптоз. Таким образом, эпителиальные клетки желчных протоков обладают способностью играть важную роль в активации врожденного иммунитета через сигнальный путь «вирусная dsRNA-TLR3», что приводит к апоптозу холангиоцитов и обструкции [84].

Макрофаги действуют как на врожденные, так и на адаптивные иммунные реакции. На момент постановки диагноза в портальных трактах при БА было выявлено увеличение числа макрофагов, что коррелировало с худшим исходом заболевания [85–89]. Было обнаружено значительно увеличенное количество и размер клеток Купфера в печени и увеличение сывороточного IL-18. IL-18 (IFN- γ -индуцирующий фактор) представляет собой цитокин, продуцирующийся из макрофагов, который функционирует совместно с IL-12, стимулируя дифференцировку клеток Th1 в условиях воспаления [88]. Описано также резкое увеличение количества и размера макрофагов, проникающих в портальные тракты при БА, и показано, что эти клетки продуцируют большое количество TNF- α [90]. Анализ генетического полиморфизма генов макрофагов выявил значительное увеличение частоты

T/T-гомозиготности в промоторной области CD14+, что привело к увеличению экспрессии CD14+. CD14+ представляет собой гликопротеин на клеточной поверхности макрофагов, который распознает эндотоксин (LPS) и активирует TNF- α . Это исследование показало, что полиморфизм CD14+ коррелирует с худшим исходом. Авторы пришли к выводу, что повышенная активация макрофагов посредством промоторов полиморфизма CD14+ приводит к избыточной стимуляции врожденного иммунитета и способствует повреждению желчных протоков. Другое исследование продемонстрировало повышенную частоту аллеля фактора, ингибирующего миграцию макрофагов (migration inhibitory factor — MIF) -173C, у пациентов с БА [91]. MIF является цитокином плейотрофных лимфоцитов и макрофагов, который играет важную роль в врожденном иммунитете. Промоторные полиморфизмы гена MIF были связаны с избыточной продукцией MIF и повышенной восприимчивостью к хроническим воспалительным заболеваниям [92, 93].

Исследования на модели БА, вызванной PB, у мышей продемонстрировали роль NK-клеток в повреждении эпителия желчных протоков. Количество NK-клеток увеличивалось у мышей с БА и способствовало хроническому воспалению печени. Истощение NK-клеток или блокада антител к их рецептору Nkg2d сразу после рождения предотвращает желтуху у новорожденных мышей, инфицированных PB [94]. Было выявлено также значительное увеличение количества плазмоцитоподобных дендритных клеток (plasmacytoid dendritic cells — pDCs) как на модели БА у мышей, так и у людей. pDCs продуцировали IL-15, который активировал NK-клетки, что приводило к повреждению эпителия желчных протоков. Истощение pDCs у PB-инфицированных новорожденных мышей предотвращало развитие БА [95].

В совокупности все эти исследования предполагают, что длительная индукция врожденного иммунного ответа без развития толерантности приводит к хроническому воспалению и повреждению эпителия желчных протоков при БА.

Адаптивный иммунитет влечет за собой иммунные ответы, которые стимулируются повторным воздействием патогена или немикробных белков (то есть, собственных антигенов). Эффекторные Т-клетки в адаптивном иммунитете продуцируют цитокины, которые могут непосредственно повреждать клетки или косвенно вызывать их повреждение посредством активации других иммунных клеток. Ответы Т-клеток были классифицированы на основе типа генерируемых ими цитокинов: ответы Th1 включают IL-2, IFN- γ и TNF- α , а ответы Th17 включают IL-17.

В последнее десятилетие при исследовании клеточного иммунитета большое внимание уделялось роли Th1 и Th17 в повреждении желчных протоков при БА. Модель БА, индуцированной PB, у мышей повторяет иммунный ответ, обнаруженный при заболевании человека, с CD4+ Т-клетками портального тракта, продуцирующими IFN- γ и TNF- α , с последующей CD8+ Т-клеточной и макрофагальной инфильтрацией [85]. Исследования обнаружили, что многие хемокины, включая CCL2, CCL5 и CXCL10 (хемокин, индуцируемый IFN- γ), ассоциированные с Th1-ответом, были активированы

в мышинной модели БА [96]. Что касается важной роли IFN- γ в повреждении желчных протоков, то было показано, что у РВ-инфицированных мышей, с подавлением IFN- γ , желтуха развивалась аналогично контрольной группе, однако холестаза разрешался к 3-недельному возрасту у 77% мышей по сравнению с прогрессированием заболевания у 75% контрольной группы [97]. Это исследование подтвердило, что иммунный ответ, а не исходная вирусная инфекция, был ответственен за прогрессирование повреждения желчных протоков. При диагностике БА человека преобладающий клеточный иммунный ответ охватывает активированные Т-клетки CD4+ и CD8+ в портальных трактах, которые продуцируют Th1-цитокины (IL-2, IFN- γ) и макрофаги, которые продуцируют TNF- α [86, 90, 98, 99]. Эти лимфоциты были обнаружены вторгшимися между эпителиальными клетками желчных протоков, что приводило к дегенерации внутривнутрипеченочных желчных протоков. Т-клетки высокоактивированы, экспрессируют маркер пролиферации CD71+ на клеточной поверхности и маркеры активации CD25 и LFA-1.63 [100]. Используя методы микрочипов экспрессии генов для анализа биопсии печени при диагностике БА, наблюдалась положительная регуляция провоспалительных генов, включая IFN- γ [101].

Предполагается, что при БА ответы Th17 так же важны, как Th1-опосредованное воспаление. IL-17 является мощным воспалительным цитокином, вовлеченным в патогенез заболевания при многих аутоиммунных процессах. На мышинной модели РВ-индуцированной БА было показано, что $\gamma\delta$ -Т-клетки являются мощными продуцентами IL-17, а блокирование IL-17 приводило к снижению воспаления в печени и уровня билирубина в сыворотке крови. Кроме того, в ткани печени пациентов с БА при постановке диагноза был значительно повышен уровень mRNA IL-17 [102]. Также на мышинной модели БА было установлено, что Т-клетки CD4+ в первую очередь ответственные за выработку IL-17, а IL-17 стимулировал приток макрофагов и повреждение желчевыводящих путей [103]. По результатам анализа ткани печени человека показано, что высокая экспрессия Т-клеток, продуцирующих IL-17, была ассоциирована с необходимостью трансплантации печени. Высокий уровень клеток Th17 в портальных трактах пациентов с БА при постановке диагноза и количество клеток Th17, положительно коррелирующих с уровнем билирубина в сыворотке крови, позволяют предположить, что IL-17 непосредственно ответствен за повреждение желчных протоков [104].

Триггерные факторы, которые запускают воспалительные реакции Th1 и Th17 у людей, остаются неизвестными, и теории этиопатогенеза включают вирусную инфекцию и аутовоспалительные или

аутоиммунные реакции, направленные на эпителий желчных протоков. Наиболее убедительные доказательства аутоиммунитета были получены в исследованиях на мышах, где были идентифицированы аутореактивные Т-клетки, нацеленные на эпителий желчных протоков [105, 106]. Анализ *in vitro* продемонстрировал значительное увеличение в печени у мышей с БА Т-клеток, которые генерировали IFN- γ в ответ на вирусные или эпителиальные антигены желчных протоков [105]. Кроме того, адоптивный перенос Т-клеток печени мышей с БА реципиентам с иммунодефицитом приводил к специфическому воспалению и повреждению желчных протоков [105, 106]. Эта индукция патологии желчных протоков происходила в отсутствие обнаруживаемого переносимого вируса, что позволяет предположить, что мишенью для Т-клеток были антигены желчных протоков. Необходимы дальнейшие исследования, направленные на установление механизмов, вероятно, вирус индуцированных аутоиммунных реакций.

При хронических воспалительных процессах в качестве антигенпрезентирующих клеток и в качестве продуцентов иммуноглобулинов функционируют В-клетки. Были обнаружены перидуктальные отложения иммуноглобулинов вдоль базальной мембраны эпителия желчных протоков и у людей [107], и на модели РВ-индуцированной БА у мышей [105]. Было идентифицировано α -енолазное антитело как аутоантитело, реактивное к цитозольным белкам в эпителии желчных протоков внутри Т-клеток CD4+ у пациентов с БА, и обнаружено, что некоторые гены были гипометилированы. Важно, что при БА область промотора гена IFN- γ также гипометилирована в Т-клетках CD4+, и уровни экспрессии mRNA IFN- γ были значительно увеличены. Авторы пришли к выводу, что изменения метилирования в Т-клетках CD4+ приводят к неконтролируемой выработке IFN- γ , способствуя повреждению желчных протоков при БА.

Таким образом, БА является тяжелейшим заболеванием детей раннего возраста, с высокими показателями заболеваемости и, в подавляющем большинстве случаев, необходимостью трансплантации печени. Этиология БА остаётся неизвестной, тем не менее, текущие исследования предполагают комбинацию генетической предрасположенности, триггерной роли вирусов и прогрессирующего аутоиммунного ответа, что приводит к повреждению желчных протоков, фиброзу и билиарному циррозу. Четкое понимание ключевых моментов, связанных с повреждением эпителия желчных протоков, обеспечит основу для будущих целевых терапевтических мероприятий, направленных на защиту внутривнутрипеченочной билиарной системы от продолжающегося повреждения.

Диагностика

Дети с БА обычно нормальны при рождении, а симптоматика начинает развиваться в возрасте примерно от 3 до 6 недель. Когда желтуха присутствует после двух недель жизни, она уже не является физиологической.

При БА лабораторные исследования обнаруживают конъюгированную гипербилирубинемия и повышение уровня трансаминаз, ЩФ и ГГТП. Но ни один из этих показателей не является специфическим. Поэтому, как только отмечаются такие

клинические проявления, следует незамедлительно провести обследование с целью исключения механических причин холестаза.

Конъюгированная гипербилирубинемия может иметь несколько причин, в том числе токсоплазмоз, вирусные инфекции, такие как вирус краснухи, цитомегаловирус и вирусы простого герпеса; генетические заболевания (синдром Алажилля, дефицит α 1-антитрипсина и муковисцидоз); метаболические нарушения (тирозинемия, галактоземия, гипотиреоз и врожденные нарушения метаболизма желчных кислот); холестаз, связанный с парентеральным питанием; обструкция желчных путей вследствие кисты холедоха; застой желчи и спонтанная перфорация желчного протока.

Полезным для диагностики является неинвазивный метод — ультразвуковое исследование (УЗИ) органов брюшной полости. Как правило, обнаруживается сжатый, атрофический желчный пузырь, хотя приблизительно у 20% пациентов может быть то, что визуализируется, как нормальный желчный пузырь, который во время операции обнаруживается, как слизистая оболочка желчного пузыря [108]. Описан признак, который на УЗИ визуализируется как треугольник, который представляет собой проксимальный остаток твердого вещества билиарного тракта, лежащий впереди от бифуркации воротной вены [109]. Этот признак имеет около 80% чувствительности и 98% специфичности для диагностики БА. Если при УЗИ обнаруживается расширение внутривенных желчных протоков, то БА маловероятна, потому что протоки фиброзированы и не способны расширяться. При УЗИ можно увидеть и другие признаки, такие как полиспления или транспозиция органов брюшной полости, что более характерно для синдромальной БА.

Другим дополнительным методом исследования является гепатобилисцинтиграфия с использованием радиофармпрепаратов (РФП) [110, 111]. При БА обнаруживается быстрое поглощение РФП печенью при отсутствии экскреции его в кишечник даже на изображениях с задержкой (через 24 часа). Если имеется прогрессирующая БА или паренхиматозное заболевание печени, поглощение РФП может быть замедленным, что может сопровождаться отсутствием его выделения в кишечник. Однако поступление РФП в кишечник исключает БА.

Описаны такие методы исследования при диагностике БА, как магнитно-резонансная холангиопанкреатография (МРХПГ) и эндоскопическая

ретроградная холангиопанкреатография (ЭРХПГ). МРХПГ не так специфична, как УЗИ в диагностике БА. Чувствительность и специфичность её 90% и 70% соответственно. Хотя МРХПГ может быть полезна при определении анатомии билиарного тракта, особенно при кистах холедоха, она не может исключать обструкцию желчных протоков [112]. ЭРХПГ может показывать открытое билиарное дерево. Тем не менее, необходимость значительного технического опыта, а также небольшая область бокового обзора у маленьких детей делают использование этого метода менее практичным. Ни ЭРХПГ, ни МРХПГ не нашли широкого применения в регулярном использовании.

Чрескожная биопсия и гистологическое исследование ткани печени у опытного детского патолога, знакомого с БА, имеет диагностическую точность от 90% до 95%. Гистология обнаруживает сохранение архитектоники печени с пролиферацией желчных протоков, желчными пробками и перипортальным фиброзом [113], однако это тоже не является высокоспецифичным.

Довольно новым открытием, связанным с хроническим заболеванием печени, является обнаруженная при БА кардиомиопатия, которая характеризуется гипертрофией левого желудочка и перегородки, нарушением расслабления левого желудочка во время диастолы, гипердинамической сократимостью левого желудочка, удлинённым интервалом QT и снижение сердечной реакции на стресс-факторы. Ретроспективное исследование по сравнению результатов эхокардиограмм у 40 пациентов с БА в возрасте менее 2 лет, ожидающих трансплантации печени, в сравнении с данными 30 здоровых пациентов показало, что более 70% пациентов с БА (средний возраст 8 месяцев), ожидающих трансплантацию печени, имели нарушения эхокардиограммы, в том числе увеличение толщины стенок левого желудочка и перегородки, увеличение массы левого желудочка или значительное уменьшение фракции левого желудочка. На эхокардиограмме у 30% пациентов с БА имелись нарушения как структуры, так и функции сердца. Кроме того, у пациентов с БА с нарушениями сердечной деятельности после трансплантации печени продолжительность пребывания в педиатрическом отделении интенсивной терапии увеличилась на 30%. [114]. Поэтому важно рассмотреть анализ эхокардиограммы у всех пациентов с БА с их нативной печенью, особенно до трансплантации печени.

Лечение

Наиболее важным лечением внепеченочной БА является гепатопортоэнтеростомия — операция по Касаи. Она восстанавливает отток желчи, предотвращает билиарный цирроз и предотвращает или отсрочивает трансплантацию печени [115]. Более чем у 80% пациентов с внепеченочной БА, которым операция по Касаи проводится до 60 дней жизни, купируется желтуха, по сравнению с 20–35% пациентов, которым

портоэнтеростомия проводится позже. В случаях с успешным дренированием желчи, 15-летняя выживаемость составляет 87% [116].

Важным предиктором исхода гепатопортоэнтеростомии по Касаи остается возраст при выполнении операции. Пациенты, которым гепатопортоэнтеростомия выполнена в течение первых 60 дней жизни, реже нуждаются в трансплантации печени [117]. Если гепатопортоэнтеростомия выполнялась

в течение 45 дней жизни ребёнка, то можно избежать до пяти трансплантаций печени детям в год [118].

Прогностическим биомаркером успеха операции по Касаи является уровень общего билирубина в сыворотке крови через 3 месяца после её проведения. Общий билирубин в сыворотке крови $\geq 2,0$ мг/дл ($\geq 34,2$ мкмоль/л) через 3 месяца после операции ассоциируется с плохим увеличением веса, асцитом, гипоальбуминемией, коагулопатией и необходимостью трансплантации печени [119].

Идентификация методов лечения для увеличения оттока желчи в первые 3 месяца после гепатопортоэнтеростомии может оказать большое влияние на отдаленные результаты. В дополнение к гепатопортоэнтеростомии по Касаи также важны такие вспомогательные методы лечения, как витаминотерапия, глутатион и, при необходимости — трансплантация печени. Урсодезоксихолевая кислота (УДХК), если операция не проведена, в качестве лечения внепеченочной БА не рекомендуется.

Единственным определяющим фактором успеха хирургического лечения БА является возраст в момент установления диагноза или операции. Поэтому своевременная диагностика и раннее направление в специализированные хирургические центры имеют решающее значение для оптимального ведения и благоприятных отдаленных результатов лечения при БА [120].

Установлено, что при хорошо выполненной гепатопортоэнтеростомии у 75% детей восстанавливается дренирование желчи, о чем свидетельствует окрашенный стул. В случаях, когда этого не происходит, или сначала дренирование желчи

Послеоперационные осложнения

Ранние послеоперационные осложнения, такие как кровотечения, поддиафрагмальный абсцесс или утечка желчи, к счастью, редки. Наиболее универсальным осложнением операции по Касаи является холангит [127]. Неизменно присутствует определённая комбинация частичной обструкции желчных путей и кишечных бактерий. Некоторые профилактически длительно используют антибиотики (чаще всего сульфаметоксазол-триметоприм), но эта практика может сопровождаться образованием устойчивых микроорганизмов и не показала преимуществ в профилактике холангита, поддержании оттока желчи или увеличении долгосрочной выживаемости [128].

Непредсказуемым осложнением интраабдоминальных процедур является обструкция кишечника. Ранние обструкции могут устраняться спонтанно,

Поздние осложнения

Даже при хорошем оттоке желчи у большинства пациентов развивается фиброз/цирроз печени и портальная гипертензия [131–133]. Либо прогрессирование заболевания, либо неполное восстановление желчевыводящих путей приводит к продолжающемуся повреждению печени. Репаративный процесс приводит к образованию рубцов между портальными трактами, препятствующими прохождению портальной крови через печень. Когда давление

восстанавливается, а затем прекращается, предложена повторная операция, но исследования не показали, что это снижает потребность в трансплантации печени или оказывает положительное действие на выживаемость [121].

Большое, хорошо проведенное, двойное слепое, рандомизированное контролируемое исследование заболеваний печени у детей (ChiLDREN), не установило преимуществ ежедневного использования преднизона в послеоперационном периоде [122]. Однако были исследования, которые обнаружили, что кортикостероиды положительно влияют на ранний дренаж желчи и на лучшее долгосрочное выживание нативной печени [123].

Если достигается дренаж желчи, поддерживать её поток может помочь добавление УДХК, которая не только является желчегонным средством, но также оказывает цитопротекторное действие на гепатоциты и холангициты, может стабилизировать билиарный эпителий в желчных протоках [124, 125].

При БА из-за нарушения оттока желчи и образования мицелл неизбежно возникает дефицит жирорастворимых витаминов (ЖРВ). Оценка статуса пациентов с БА после гепатопортоэнтеростомии установила дефицит ЖРВ. Хотя пациенты ежедневно получали стандартизированную коммерчески доступную композицию ЖРВ, у 58% детей сохранялся их дефицит. Была выявлена обратная корреляция между уровнями ЖРВ и общего билирубина. Выявлено, что у пациентов с уровнем общего билирубина $\geq 2,0$ мг/дл (34,2 мкмоль/л) после гепатопортоэнтеростомии по Касаи имеется наибольший риск дефицита ЖРВ [126]. Поэтому дети с БА должны получать скорректированное соответствующим образом питание.

но когда обструкция возникает поздно, следует проводить исследование с контрастом [128, 129]. Своевременное оперативное вмешательство может предотвратить некроз кишечника и его потерю.

Распространенным осложнением является дефицит жирорастворимых витаминов (витамины А, D, Е и К). Отсутствие контроля и обеспечение этими витаминами может привести к ночной слепоте (дефицит витамина А), рахиту (дефицит витамина D), невропатии (дефицит витамина Е) и коагулопатии (дефицит витамина К). Переломы длинных костей могут возникать при минимальной травме даже без витамина D или дефицита кальция. Распространен также недостаток железа и цинка, что требует мониторинга и активных их добавок [130].

превышает 10 мм рт. ст., развиваются альтернативные пути кровотока, наиболее опасными из которых являются варикозное расширение вен пищевода. Наличие варикозно-расширенных вен пищевода часто предвещает внезапное возникновение кровотечения и мелены. Лечение требует реанимации, внутривенного введения вазопрессина или октреотида и переливания крови и/или плазмы по мере необходимости. Для контроля над кровотечением

с меньшим количеством осложнений и побочных эффектов, используются эндоскопическое лигирование или склеротерапия [134].

Чаще всего кровотечение из варикозно расширенных вен обуславливает необходимость трансплантации печени. Несмотря на то, что в дотрансплантационный период обычно выполняются портосистемные шунты, которые могут разгружать портальную систему и профилактировать варикозное кровотечение, к сожалению, фиброзный процесс, вызывающий портальную гипертензию, продолжается и приводит к прогрессирующей печеночной недостаточности и смерти, если трансплантация печени не проводится.

Другие поздние осложнения включают холестаза и желтуху, коагулопатию, гипотрофию, асцит и гиперспленизм. Конъюгированная гипербилирубинемия может вызывать не поддающийся лечению кожный зуд, который мало чем можно купировать, кроме нивелирования с помощью медикаментов (например, УДХК, холестирамина, рифампицина, налтрексона, сертралина) [135].

Увеличение портального кровотока приводит к увеличению кровотока селезеночного и, как следствие, к чрезмерному разрушению всех кровяных клеток в селезенке: лейкоцитов, эритроцитов, но, особенно, тромбоцитов.

Портальная гипертензия также способствует формированию асцита из-за пропотевания жидкости из внутренних органов, снижения синтеза альбумина.

Развитие любого из этих поздних осложнений является показанием для направления на трансплантацию печени.

Редко встречаются портопьюмональная гипертензия (ППГ) и гепатопьюмональный синдром (ГПС), как следствие шунтирования портального потока при БА [136]. У пациентов с ГПС развивается расширение легочной сосудистой системы, приводящее к шунтированию и гипоксии, в то время как

у пациентов с ППГ, наоборот, развивается прогрессирование легочной вазоконстрикции, в конечном итоге, приводящее к легочному сердцу и сердечной декомпенсации.

ГПС диагностируется путем выявления внутрилегочного шунтирования справа налево с помощью пузырьковой эхокардиографии. Единственное эффективное лечение ГПС — это трансплантация печени, поэтому рекомендуется ежегодно обследовать пациентов с БА с помощью пульсоксиметрии.

ППГ обычно проявляется одышкой при физической нагрузке и диагностируется с помощью эхокардиографии и подтверждается катетеризацией правого сердца. Если лечение легочной гипертензии не может снизить среднее давление в легочной артерии <35 мм рт. ст., смертность после трансплантации печени довольно высока [137].

Сложный характер этих процессов требует осторожного междисциплинарного подхода для оптимизации результатов лечения пациентов, включая тщательную оценку того, когда трансплантация печени максимально необходима.

Трансплантация печени также имеет свои недостатки и превратности. Поэтому следует приложить все усилия, чтобы избежать непреднамеренной задержки установления диагноза БА и запоздалого вмешательства. Оперативные осложнения из-за неточного диагноза, неточной техники или ошибочного суждения могут оказать значительное влияние на долгосрочный прогноз. Кроме того, упущения в послеоперационном ведении пациента и невнимательность к деталям могут испортить ситуацию, которую можно спасти.

Дальнейшие успехи, скорее всего, будут достигнуты благодаря выявлению этиологических факторов, которые вызывают БА, скринингу населения для раннего выявления пациентов и исследованиям механизмов развития фиброза печени и возможностей остановить прогрессирование заболевания.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Статья выполнена в рамках Госзадания «Анализ клинико-генетического полиморфизма инвалидирующих моногенных заболеваний у детей для прогнозирования их течения и определения молекулярных мишеней для оптимизации лечения». № госрегистрации АААА-А18-118051790107-2

Литература | References

- Lee S, Park H, Moon SB, Jung SM, Kim JM, Kwon CH, Kim SJ, Joh JW, Seo JM, Lee SK. Long-term results of biliary atresia in the era of liver transplantation. *Pediatr Surg Int.* 2013; 29 (12): 1297–301. doi: 10.1007/s00383-013-3366-9.B1:B136
- Hartley JL, Davenport M, Kelly DA. Biliary atresia. *Lancet.* 2009; 374 (9702):1704–13. doi: 10.1016/S0140-6736(09)60946-6.
- Altman RP, Lilly JR, Greenfeld J, Weinberg A, van Leeuwen K, Flanigan L. A multivariable risk factor analysis of the portoenterostomy (Kasai) procedure for biliary atresia: twenty-five years of experience from two centers. *Ann Surg.* 1997 Sep; 226 (3): 348–53; discussion 353–5. DOI: 10.1097/0000658-199709000-00014
- Schwarz KB, Haber BH, Rosenthal P, Mack CL, Moore J, Bove KE et al (2013) Extrahepatic anomalies in infants with biliary atresia: results of a large prospective North American multicenter study. *Hepatology* 58 (5): 1724–1731
- Chandra RS, Altman RP. Ductal remnants in extrahepatic biliary atresia: A histopathologic study with clinical correlation. *J Pediatr.* 1978; 93 (2): 196–200. DOI: 10.1016/s0022-3476(78)80495-8
- Gautier M, Jehan P, Odièvre M. Histologic study of biliary fibrous remnants in 48 cases of extrahepatic biliary atresia: correlation with postoperative bile flow restoration. *J Pediatr.* 1976; 89 (5): 704–9. DOI: 10.1016/s0022-3476(76)80787-1

7. Kasai M, Yakovac WC, Koo CE. Liver in congenital biliary atresia and neonatal hepatitis. A histopathologic study. *Arch Pathol.* 1962; 74: 152–62. PMID: 14454113
8. Hopkins PC, Yazigi N, Nylund CM. Incidence of Biliary Atresia and Timing of Hepatopertoenterostomy in the United States. *J Pediatr.* 2017; 187: 253–257. doi: 10.1016/j.jpeds.2017.05.006.
9. Lee KJ, Kim JW, Moon JS, Ko JS. Epidemiology of Biliary Atresia in Korea. *J Korean Med Sci.* 2017; 32 (4): 656–660. doi: 10.3346/jkms.2017.32.4.656.
10. Parker SE, Mai CT, Canfield MA, Rickard R, Wang Y, Meyer RE, Anderson P, Mason CA, Collins JS, Kirby RS, Correa A; National Birth Defects Prevention Network. National Birth Defects Prevention, Updated National Birth Prevalence estimates for selected birth defects in the United States, 2004–2006. *Birth Defects Res A Clin Mol Teratol.* 2010; 88 (12): 1008–16. doi: 10.1002/bdra.20735.
11. Govindarajan KK. Biliary atresia: Where do we stand now? *World J Hepatol.* 2016; 8 (36): 1593–1601. doi: 10.4254/wjh.v8.i36.1593.
12. Kelly DA, Davenport M. Current management of biliary atresia. *Arch Dis Child.* 2007; 92 (12): 1132–5. DOI: 10.1136/adc.2006.101451
13. Lakshminarayanan B, Davenport M. Biliary atresia: A comprehensive review. *J Autoimmun.* 2016; 73: 1–9. doi: 10.1016/j.jaut.2016.06.005.
14. The NS, Honein MA, Caton AR, Moore CA, Siega-Riz AM, Druschel CM; National Birth Defects Prevention Study. Risk factors for isolated biliary atresia, National Birth Defects Prevention Study, 1997–2002. *Am J Med Genet A.* 2007; 143A (19): 2274–84. DOI: 10.1002/ajmg.a.31926
15. Nizery L, Chardot C, Sissaoui S, Capito C, Henrion-Caude A, Debray D, Girard M. Biliary atresia: Clinical advances and perspectives. *Clin Res Hepatol Gastroenterol.* 2016; 40 (3): 281–287. doi: 10.1016/j.clinre.2015.11.010.
16. Chiu CY, Chen PH, Chan CF, et al, Taiwan Infant Stool Color Card Study. Biliary atresia in preterm infants in Taiwan: a nationwide survey. *J Pediatr* 2013; 163: 100–3.e1.
17. Wada H, Muraji T, Yokoi A, Okamoto T, Sato S, Takamizawa S, Tsugawa J, Nishijima E. Insignificant seasonal and geographical variation in incidence of biliary atresia in Japan: a regional survey of over 20 years. *J Pediatr Surg.* 2007; 42 (12): 2090–2. DOI: 10.1016/j.jpedsurg.2007.08.035
18. Girard M, Jannot AS, Besnard M, Leutenegger AL, Jacquemin E, Lyonnet S, Henrion-Caude A. Polynesian ecology determines seasonality of biliary atresia. *Hepatology.* 2011; 54 (5): 1893–4. doi: 10.1002/hep.24534.
19. Zhan J, Feng J, Chen Y, Liu J, Wang B. Incidence of biliary atresia associated congenital malformations: A retrospective multicenter study in China. *Asian J Surg.* 2017 Nov; 40 (6): 429–433. doi: 10.1016/j.asjsur.2016.04.003.
20. McKiernan PJ, Baker AJ, Kelly DA. The frequency and outcome of biliary atresia in the UK and Ireland. *Lancet.* 2000; 355 (9197): 25–9. DOI: 10.1016/S0140-6736(99)03492-3
21. Lin YC, Chang MH, Liao SF, Wu JF, Ni YH, Tiao MM, Lai MW, Lee HC, Lin CC, Wu TC, Lau BH, Tsai TC, Yang YJ, Chen AC, Shih HH, Lee IH, Lee WC, Chen HL, Hsu HY, Chiou ST. Decreasing rate of biliary atresia in Taiwan: a survey, 2004–2009. *Pediatrics.* 2011; 128 (3): e530–6. doi: 10.1542/peds.2011-0742.
22. Yoon PW, Bresee JS, Olney RS, James LM, Khoury MJ. Epidemiology of biliary atresia: a population-based study. *Pediatrics.* 1997; 99 (3): 376–82. DOI: 10.1542/peds.99.3.376
23. Jimenez-Rivera C, Jolin-Dahel KS, Fortinsky KJ, Gozdyra P, Benchimol EI. International incidence and outcomes of biliary atresia. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2013; 56 (4): 344–54. doi: 10.1097/MPG.0b013e318282a913.
24. Nio M, Ohi R, Miyano T, Saeki M, Shiraki K, Tanaka K; Japanese Biliary Atresia Registry. Five- and 10-year survival rates after surgery for biliary atresia: a report from the Japanese Biliary Atresia Registry. *J Pediatr Surg.* 2003; 38 (7): 997–1000. DOI: 10.1016/s0022-3468(03)00178-7
25. Shim WK, Kasai M, Spence MA. Racial influence on the incidence of biliary atresia. *Prog Pediatr Surg.* 1974; 6: 53–62. PMID: 4824812
26. Tiao MM, Tsai SS, Kuo HW, Chen CL, Yang CY. Epidemiological features of biliary atresia in Taiwan, a national study 1996–2003. *J Gastroenterol Hepatol.* 2008; 23 (1): 62–6. DOI: 10.1111/j.1440-1746.2007.05114.x
27. Vic P, Gestas P, Mallet EC, Arnaud JP. Biliary atresia in French Polynesia. Retrospective study of 10 years. *Arch Pediatr.* 1994 Jul; 1 (7): 646–51. PMID: 7987462
28. Chardot C, Carton M, Spire-Bendelac N, Le Pommelet C, Golmard JL, Auvert B. Epidemiology of biliary atresia in France: a national study 1986–96. *J Hepatol.* 1999; 31 (6): 1006–13. PMID: 10604573
29. Chardot C. Biliary atresia. *Orphanet J Rare Dis.* 2006; 1: 28. DOI: 10.1186/1750-1172-1-28
30. Fischler B, Haglund B, Hjern A. A population-based study on the incidence and possible pre- and perinatal etiologic risk factors of biliary atresia. *J Pediatr.* 2002; 141 (2): 217–22. DOI: 10.1067/mpd.2002.126001
31. Houwen RH, Kerremans II, van Steensel-Moll HA, van Romunde LK, Bijleveld CM, Schweizer P. Time-space distribution of extrahepatic biliary atresia in The Netherlands and West Germany. *Z Kinderchir.* 1988; 43 (2): 68–71. DOI: 10.1055/s-2008-1043419
32. Caton AR, Druschel CM, McNutt LA. The epidemiology of extrahepatic biliary atresia in New York State, 1983–98. *Paediatr Perinat Epidemiol.* 2004; 18 (2): 97–105. PMID: 14996248
33. Harpavat S, Ramraj R, Finegold MJ, Brandt ML, Hertel PM, Fallon SC, Shepherd RW, Shneider BL. Newborn Direct or Conjugated Bilirubin Measurements As a Potential Screen for Biliary Atresia. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2016; 62 (6): 799–803. doi: 10.1097/MPG.0000000000001097.
34. Dipaola F, Bezerra JA. 50 Years ago in *The Journal of Pediatrics*: Persistent jaundice in infancy: Brent RL. *J Pediatr* 1962; 61: 111–44. *J Pediatr.* 2012; 161 (1): 164. doi: 10.1016/j.jpeds.2012.02.012.
35. Turowski C, Leonhardt J, Teichmann B, Heim A, Baumann U, Kuebler JF, Petersen C. Preconceptional oral vaccination prevents experimental biliary atresia in newborn mice. *Eur J Pediatr Surg.* 2010; 20 (3): 158–63. doi: 10.1055/s-0030-1249700.
36. Poncy A, Antoniou A, Cordi S, Pierreux CE, Jacquemin P, Lemaigre FP. Transcription factors SOX4 and SOX9 cooperatively control development of bile ducts. *Dev Biol.* 2015; 404 (2): 136–48. doi: 10.1016/j.ydbio.2015.05.012.
37. Wu N, Nguyen Q, Wan Y, Zhou T, Venter J, Frampton GA, DeMorrow S, Pan D, Meng F, Glaser S, Alpini G, Bai H. The Hippo signaling functions through the Notch signaling to regulate intrahepatic bile duct

- development in mammals. *Lab Invest.* 2017; 97 (7): 843–853. doi: 10.1038/labinvest.2017.29.
38. Takayama K, Akita N, Mimura N, Akahira R, Taniguchi Y, Ikeda M, Sakurai F, Ohara O, Morio T, Sekiguchi K, Mizuguchi H. Generation of safe and therapeutically effective human induced pluripotent stem cell-derived hepatocyte-like cells for regenerative medicine. *Hepatology Commun.* 2017; 1 (10): 1058–1069. doi: 10.1002/hep4.1111.
 39. Yanagihara K, Liu Y, Kanie K, Takayama K, Kokunugi M, Hirata M, Fukuda T, Suga M, Nikawa H, Mizuguchi H, Kato R, Furue MK. Prediction of Differentiation Tendency Toward Hepatocytes from Gene Expression in Undifferentiated Human Pluripotent Stem Cells. *Stem Cells Dev.* 2016; 25 (24): 1884–1897.
 40. Yang L, Wang WH, Qiu WL, Guo Z, Bi E, Xu CR. A single-cell transcriptomic analysis reveals precise pathways and regulatory mechanisms underlying hepatoblast differentiation. *Hepatology.* 2017; 66 (5): 1387–1401. doi: 10.1002/hep.29353.
 41. Kohsaka T, Yuan ZR, Guo SX, Tagawa M, Nakamura A, Nakano M, Kawasaki H, Inomata Y, Tanaka K, Miyauchi J. The significance of human jagged 1 mutations detected in severe cases of extrahepatic biliary atresia. *Hepatology.* 2002; 36 (4 Pt 1): 904–12. DOI: 10.1053/jhep.2002.35820
 42. Ningappa M, Min J, Higgs BW, Ashokkumar C, Ranganathan S, Sindhi R. Genome-wide association studies in biliary atresia. *Wiley Interdiscip Rev Syst Biol Med.* 2015; 7 (5): 267–73. doi: 10.1002/wsbm.1303.
 43. Hyams JS, Glaser JH, Leichtner AM, Morecki R. Discordance for biliary atresia in two sets of monozygotic twins. *J Pediatr.* 1985; 107 (3): 420–2. DOI: 10.1016/s0022-3476 (85)80524-2
 44. Garcia-Barceló MM, Yeung MY, Miao XP, Tang CS, Cheng G, So MT, Ngan ES, Lui VC, Chen Y, Liu XL, Hui KJ, Li L, Guo WH, Sun XB, Tou JF, Chan KW, Wu XZ, Song YQ, Chan D, Cheung K, Chung PH, Wong KK, Sham PC, Cherny SS, Tam PK. Genome-wide association study identifies a susceptibility locus for biliary atresia on 10q24.2. *Hum Mol Genet.* 2010; 19 (14): 2917–25. doi: 10.1093/hmg/ddq196.
 45. Leyva-Vega M, Gerfen J, Thiel BD, Jurkiewicz D, Rand EB, Pawlowska J, Kaminska D, Russo P, Gai X, Krantz ID, Kamath BM, Hakonarson H, Haber BA, Spinner NB. Genomic alterations in biliary atresia suggest region of potential disease susceptibility in 2q37.3. *Am J Med Genet A.* 2010; 152A (4): 886–95. doi: 10.1002/ajmg.a.33332.
 46. Calvopina DA, Coleman MA, Lewindon PJ, Ramm GA. Function and Regulation of MicroRNAs and Their Potential as Biomarkers in Paediatric Liver Disease. *Int J Mol Sci.* 2016; 17 (11). pii: E1795. DOI: 10.3390/ijms17111795
 47. Xiao Y, Wang J, Chen Y, Zhou K, Wen J, Wang Y, Zhou Y, Pan W, Cai W. Up-regulation of miR-200b in biliary atresia patients accelerates proliferation and migration of hepatic stellate cells by activating PI3K/Akt signaling. *Cell Signal.* 2014; 26 (5): 925–32. doi: 10.1016/j.cellsig.2014.01.003.
 48. Davenport M, Savage M, Mowat AP, Howard ER. Biliary atresia splenic malformation syndrome: an etiologic and prognostic subgroup. *Surgery.* 1993; 113 (6): 662–8. PMID: 8506525
 49. Chiba T, Ohi R, Mochizuki I. Cholangiographic study of the pancreaticobiliary ductal junction in biliary atresia. *J Pediatr Surg.* 1990; 25 (6): 609–12. DOI: 10.1016/0022-3468(90)90345-a
 50. Harper P, Plant JW, Unger DB. Congenital biliary atresia and jaundice in lambs and calves. *Aust Vet J.* 1990; 67 (1): 18–22. DOI: 10.1111/j.1751-0813.1990.tb07385.x
 51. Mack CL, Sokol RJ. Unraveling the pathogenesis and etiology of biliary atresia. *Pediatr Res.* 2005; 57 (5 Pt 2): 87R-94R. DOI: 10.1203/01.PDR.0000159569.57354.47
 52. Li J, Gao W, Zuo W, Liu X. Association between rs17095355 polymorphism on 10q24 and susceptibility to biliary atresia: a meta-analysis. *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2017; 30 (15): 1882–1886. doi: 10.1080/14767058.2016.1228102.
 53. Tsai EA, Grochowski CM, Loomes KM, Bessho K, Hakonarson H, Bezerra JA, Russo PA, Haber BA, Spinner NB, Devoto M. Replication of a GWAS signal in a Caucasian population implicates ADD3 in susceptibility to biliary atresia. *Hum Genet.* 2014; 133 (2): 235–43. doi: 10.1007/s00439-013-1368-2.
 54. Aroor S, Kumar S, Mundkur S, Girisha KM. Ichthyosis congenita with biliary atresia: a rare association. *Clin Dysmorphol.* 2017; 26 (3): 179–180. doi: 10.1097/MCD.0000000000000161.
 55. Higuchi Y, Hasegawa K, Yamashita M, Fujii Y, Tanaka H, Tsukahara H. HDR syndrome in a Japanese girl with biliary atresia: a case report. *BMC Pediatr.* 2016; 16: 14. doi: 10.1186/s12887-016-0550-9.
 56. Patel RV, Kumar H, More B, Rajimwale A. Trilogity of foregut atresia without genetic abnormality: exception to the Martinez-Frias syndrome. *BMJ Case Rep.* 2014; 2014. pii: bcr2013200477. doi: 10.1136/bcr-2013-200477.
 57. Tsai EA, Grochowski CM, Falsey AM, Rajagopalan R, Wendel D, Devoto M, Krantz ID, Loomes KM, Spinner NB. Heterozygous deletion of FOXA2 segregates with disease in a family with heterotaxy, panhypopituitarism, and biliary atresia. *Hum Mutat.* 2015; 36 (6): 631–7. doi: 10.1002/humu.22786.
 58. Lorent K, Gong W, Koo KA, Waisbourd-Zinman O, Karjoo S, Zhao X, Sealy I, Kettleborough RN, Stemple DL, Windsor PA, Whittaker SJ, Porter JR, Wells RG, Pack M. Identification of a plant isoflavonoid that causes biliary atresia. *Sci Transl Med.* 2015; 7 (286): 286ra67. doi: 10.1126/scitranslmed.aaa1652.
 59. Waisbourd-Zinman O, Koh H, Tsai S, Lavrut PM, Dang C, Zhao X, Pack M, Cave J, Hawes M, Koo KA, Porter JR, Wells RG. The toxin bilitresone causes mouse extrahepatic cholangiocyte damage and fibrosis through decreased glutathione and SOX17. *Hepatology.* 2016; 64 (3): 880–93. doi: 10.1002/hep.28599.
 60. Landing BH. Considerations of the pathogenesis of neonatal hepatitis, biliary atresia and choledochal cyst — the concept of infantile obstructive cholangiopathy. *Prog Pediatr Surg.* 1974; 6: 113–39. PMID: 4856850
 61. Barton ES, Youree BE, Ebert DH, Forrest JC, Connolly JL, Valyi-Nagy T, Washington K, Wetzel JD, Dermody TS. Utilization of sialic acid as a coreceptor is required for reovirus-induced biliary disease. *J Clin Invest.* 2003; 111 (12): 1823–33. DOI: 10.1172/JCI16303
 62. Tyler KL, Sokol RJ, Oberhaus SM, Le M, Karrer FM, Narkewicz MR, Tyson RW, Murphy JR, Low R, Brown WR. Detection of reovirus RNA in hepatobiliary tissues from patients with extrahepatic biliary atresia and choledochal cysts. *Hepatology.* 1998; 27 (6): 1475–82. DOI: 10.1002/hep.510270603
 63. Riepenhoff-Talty M, Gouvea V, Evans MJ, Svensson L, Hoffenberg E, Sokol RJ, Uhnou I, Greenberg SJ, Schäkel K, Zhaori G, Fitzgerald J, Chong S, el-Yousef M, Nemeth A, Brown M, Piccoli D, Hyams J, Ruffin D, Rossi T. Detection of group C rotavirus in infants with extrahepatic biliary atresia. *J Infect Dis.* 1996; 174 (1): 8–15. DOI: 10.1093/infdis/174.1.8

64. Riepenhoff-Talty M, Schaekel K, Clark HF, Mueller W, Uhnnoo I, Rossi T, Fisher J, Ogra PL. Group A rotaviruses produce extrahepatic biliary obstruction in orally inoculated newborn mice. *Pediatr Res.* 1993; 33 (4 Pt 1): 394–9. DOI: 10.1203/00006450-199304000-00016
65. Domiati-Saad R, Dawson DB, Margraf LR, Finegold MJ, Weinberg AG, Rogers BB. Cytomegalovirus and human herpesvirus 6, but not human papillomavirus, are present in neonatal giant cell hepatitis and extrahepatic biliary atresia. *Pediatr Dev Pathol.* 2000; 3 (4): 367–73. PMID: 10890252
66. Fischler B, Ehrnst A, Forsgren M, Orvell C, Nemeth A. The viral association of neonatal cholestasis in Sweden: a possible link between cytomegalovirus infection and extrahepatic biliary atresia. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 1998; 27 (1): 57–64. PMID: 9669727
67. Ko HM, Kim KS, Park JW, Lee YJ, Lee MY, Lee MC, Park CS, Juhng SW, Choi C. Congenital cytomegalovirus infection: three autopsy case reports. *J Korean Med Sci.* 2000; 15 (3): 337–42. DOI: 10.3346/jkms.2000.15.3.337
68. Martelius T, Krogerus L, Höckerstedt K, Bruggeman C, Lautenschlager I. Cytomegalovirus infection is associated with increased inflammation and severe bile duct damage in rat liver allografts. *Hepatology.* 1998; 27 (4): 996–1002. DOI: 10.1002/hep.510270415
69. Evans PC, Coleman N, Wreghitt TG, Wight DG, Alexander GJ. Cytomegalovirus infection of bile duct epithelial cells, hepatic artery and portal venous endothelium in relation to chronic rejection of liver grafts. *J Hepatol.* 1999; 31 (5): 913–20. PMID: 10580590
70. Chang MH, Huang HH, Huang ES, Kao CL, Hsu HY, Lee CY. Polymerase chain reaction to detect human cytomegalovirus in livers of infants with neonatal hepatitis. *Gastroenterology.* 1992; 103 (3): 1022–5. DOI: 10.1016/0016-5085(92)90038-z
71. Potena L, Valantine HA. Cytomegalovirus-associated allograft rejection in heart transplant patients. *Curr Opin Infect Dis.* 2007; 20 (4): 425–31. DOI: 10.1097/QCO.0b013e328259c33b
72. Dimmick JE. Intrahepatic bile duct paucity and cytomegalovirus infection. *Pediatr Pathol.* 1993; 13 (6): 847–52. PMID: 8108301
73. Xu Y, Yu J, Zhang R, Yin Y, Ye J, Tan L, Xia H. The perinatal infection of cytomegalovirus is an important etiology for biliary atresia in China. *Clin Pediatr (Phila).* 2012; 51 (2): 109–13. doi: 10.1177/0009922811406264.
74. Shen C, Zheng S, Wang W, Xiao XM. Relationship between prognosis of biliary atresia and infection of cytomegalovirus. *World J Pediatr.* 2008; 4 (2): 123–6. doi: 10.1007/s12519-008-0024-8.
75. Fischler B, Woxenius S, Nemeth A, Papadogiannakis N. Immunoglobulin deposits in liver tissue from infants with biliary atresia and the correlation to cytomegalovirus infection. *J Pediatr Surg.* 2005; 40 (3): 541–6. DOI: 10.1016/j.jpedsurg.2004.11.035
76. Brindley SM, Lanham AM, Karrer FM, Tucker RM, Fontenot AP, Mack CL. Cytomegalovirus-specific T-cell reactivity in biliary atresia at the time of diagnosis is associated with deficits in regulatory T cells. *Hepatology.* 2012; 55 (4): 1130–8. doi: 10.1002/hep.24807.
77. Zani A, Quaglia A, Hadzić N, Zuckerman M, Davenport M. Cytomegalovirus-associated biliary atresia: An aetiological and prognostic subgroup. *J Pediatr Surg.* 2015; 50 (10): 1739–45. doi: 10.1016/j.jpedsurg.2015.03.001.
78. Lane T, Lachmann HJ. The emerging role of interleukin-1 β in autoinflammatory diseases. *Curr Allergy Asthma Rep.* 2011; 11 (5): 361–8. doi: 10.1007/s11882-011-0207-6.
79. Harada K, Nakanuma Y. Cholangiopathy with respect to biliary innate immunity. *Int J Hepatol.* 2012; Article ID 793569. doi: 10.1155/2012/793569.
80. Chuang JH, Chou MH, Wu CL, Du YY. Implication of innate immunity in the pathogenesis of biliary atresia. *Chang Gung Med J.* 2006; 29 (3): 240–50. PMID: 16924885
81. Lövgren T, Eloranta ML, Båve U, Alm GV, Rönnblom L. Induction of interferon-alpha production in plasmacytoid dendritic cells by immune complexes containing nucleic acid released by necrotic or late apoptotic cells and lupus IgG. *Arthritis Rheum.* 2004; 50 (6): 1861–72. DOI: 10.1002/art.20254
82. Saito T, Hishiki T, Terui K, Mitsunaga T, Terui E, Nakata M, Yoshida H. Toll-like receptor mRNA expression in liver tissue from patients with biliary atresia. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2011; 53 (6): 620–6. doi: 10.1097/MPG.0b013e3182307c9c.
83. Huang YH, Chou MH, Du YY, Huang CC, Wu CL, Chen CL, Chuang JH. Expression of toll-like receptors and type 1 interferon specific protein MxA in biliary atresia. *Lab Invest.* 2007; 87 (1): 66–74. DOI: 10.1038/labinvest.3700490
84. Harada K, Sato Y, Itatsu K, Isse K, Ikeda H, Yasoshima M, Zen Y, Matsui A, Nakanuma Y. Innate immune response to double-stranded RNA in biliary epithelial cells is associated with the pathogenesis of biliary atresia. *Hepatology.* 2007; 46 (4): 1146–54. DOI: 10.1002/hep.21797
85. Mack CL, Tucker RM, Sokol RJ, Kotzin BL. Armed CD4+ Th1 effector cells and activated macrophages participate in bile duct injury in murine biliary atresia. *Clin Immunol.* 2005; 115 (2): 200–9. DOI: 10.1016/j.clim.2005.01.012
86. Davenport M, Gonde C, Redkar R, Koukoulis G, Tredger M, Mieli-Vergani G, Portmann B, Howard ER. Immunohistochemistry of the liver and biliary tree in extrahepatic biliary atresia. *J Pediatr Surg.* 2001; 36 (7): 1017–25. DOI: 10.1053/jpsu.2001.24730
87. Tracy TF Jr, Dillon P, Fox ES, Minnick K, Vogler C. The inflammatory response in pediatric biliary disease: macrophage phenotype and distribution. *J Pediatr Surg.* 1996; 31 (1): 121–5; discussion 125–6. DOI: 10.1016/s0022-3468(96)90333-4
88. Urushihara N, Iwagaki H, Yagi T, Kohka H, Kobashi K, Morimoto Y, Yoshino T, Tanimoto T, Kurimoto M, Tanaka N. Elevation of serum interleukin-18 levels and activation of Kupffer cells in biliary atresia. *J Pediatr Surg.* 2000; 35 (3): 446–9. DOI: 10.1016/s0022-3468(00)90211-2
89. Kobayashi H, Puri P, O'Briain DS, Surana R, Miyano T. Hepatic overexpression of MHC class II antigens and macrophage-associated antigens (CD68) in patients with biliary atresia of poor prognosis. *J Pediatr Surg.* 1997; 32 (4): 590–3. DOI: 10.1016/s0022-3468(97)90714-4
90. Mack CL, Tucker RM, Sokol RJ, Karrer FM, Kotzin BL, Whittington PF, Miller SD. Biliary atresia is associated with CD4+ Th1 cell-mediated portal tract inflammation. *Pediatr Res.* 2004; 56 (1): 79–87. DOI: 10.1203/01.PDR.0000130480.51066.FB
91. Arikan C, Berdeli A, Ozgenc F, Tumgor G, Yagci RV, Aydogdu S. Positive association of macrophage migration inhibitory factor gene-173G/C polymorphism with biliary atresia. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2006; 42 (1): 77–82. PMID: 16385258

92. Donn R, Alourfi Z, Zeggini E, Lamb R, Jury F, Lunt M, Meazza C, De Benedetti F, Thomson W, Ray D. A functional promoter haplotype of macrophage migration inhibitory factor is linked and associated with juvenile idiopathic arthritis. *Arthritis Rheum.* 2004; 50 (5): 1604–10. DOI: 10.1002/art.20178
93. Nohara H, Okayama N, Inoue N, Koike Y, Fujimura K, Suehiro Y, Hamanaka Y, Higaki S, Yanai H, Yoshida T, Hibi T, Okita K, Hinoda Y. Association of the -173 G/C polymorphism of the macrophage migration inhibitory factor gene with ulcerative colitis. *J Gastroenterol.* 2004; 39 (3): 242–6. DOI: 10.1007/s00535-003-1284-7
94. Squires JE, Shivakumar P, Mourya R, Bessho K, Walters S, Bezerra JA. Natural killer cells promote long-term hepatobiliary inflammation in a low-dose rotavirus model of experimental biliary atresia. *PLoS One.* 2015; 10 (5): e0127191. doi: 10.1371/journal.pone.0127191.
95. Saxena V, Shivakumar P, Sabla G, Mourya R, Chougnet C, Bezerra JA. Dendritic cells regulate natural killer cell activation and epithelial injury in experimental biliary atresia. *Sci Transl Med.* 2011; 3 (102): 102ra94. doi: 10.1126/scitranslmed.3002069.
96. Leonhardt J, Stanulla M, von Wasielewski R, Skokowa J, Kübler J, Ure BM, Petersen C. Gene expression profile of the infective murine model for biliary atresia. *Pediatr Surg Int.* 2006; 22 (1): 84–9. DOI: 10.1007/s00383-005-1589-0
97. Shivakumar P, Campbell KM, Sabla GE, Miethke A, Tiao G, McNeal MM, Ward RL, Bezerra JA. Obstruction of extrahepatic bile ducts by lymphocytes is regulated by IFN-gamma in experimental biliary atresia. *J Clin Invest.* 2004; 114 (3): 322–9. DOI: 10.1172/JCI21153
98. Ahmed AF, Ohtani H, Nio M, Funaki N, Shimaoka S, Nagura H, Ohi R. CD8+ T cells infiltrating into bile ducts in biliary atresia do not appear to function as cytotoxic T cells: a clinicopathological analysis. *J Pathol.* 2001; 193 (3): 383–9. PMID: 11241420
99. Shinkai M, Shinkai T, Puri P, Stringer MD. Increased CXCR3 expression associated with CD3-positive lymphocytes in the liver and biliary remnant in biliary atresia. *J Pediatr Surg.* 2006; 41 (5): 950–4. DOI: 10.1016/j.jpedsurg.2006.01.060
100. Ohya T, Fujimoto T, Shimomura H, Miyano T. Degeneration of intrahepatic bile duct with lymphocyte infiltration into biliary epithelial cells in biliary atresia. *J Pediatr Surg.* 1995; 30 (4): 515–8. DOI: 10.1016/0022-3468(95)90120-5
101. Bezerra JA, Tiao G, Ryckman FC, Alonso M, Sabla GE, Shneider B, Sokol RJ, Aronow BJ. Genetic induction of proinflammatory immunity in children with biliary atresia. *Lancet.* 2002; 360 (9346): 1653–9. DOI: 10.1016/S0140-6736(02)11603-5
102. Klemann C, Schröder A, Dreier A, Möhn N, Dippel S, Winterberg T, Wilde A, Yu Y, Thorenz A, Gueler F, Jörns A, Tolosa E, Leonhardt J, Haas JD, Prinz I, Vieten G, Petersen C, Kuebler JF. Interleukin 17, Produced by $\gamma\delta$ T Cells, Contributes to Hepatic Inflammation in a Mouse Model of Biliary Atresia and Is Increased in Livers of Patients. *Gastroenterology.* 2016; 150 (1): 229–241.e5. doi: 10.1053/j.gastro.2015.09.008.
103. Lages CS, Simmons J, Maddox A, Jones K, Karns R, Sheridan R, Shanmukhappa SK, Mohanty S, Kofron M, Russo P, Wang YH, Chougnet C, Miethke AG. The dendritic cell-T helper 17-macrophage axis controls cholangiocyte injury and disease progression in murine and human biliary atresia. *Hepatology.* 2017; 65 (1): 174–188. doi: 10.1002/hep.28851.
104. Hill R, Quaglia A, Hussain M, Hadzic N, Mieli-Vergani G, Vergani D, Davenport M. Th-17 cells infiltrate the liver in human biliary atresia and are related to surgical outcome. *J Pediatr Surg.* 2015; 50 (8): 1297–303. doi: 10.1016/j.jpedsurg.2015.02.005.
105. Mack CL, Tucker RM, Lu BR, Sokol RJ, Fontenot AP, Ueno Y, Gill RG. Cellular and humoral autoimmunity directed at bile duct epithelia in murine biliary atresia. *Hepatology.* 2006; 44 (5): 1231–9. DOI: 10.1002/hep.21366
106. Shivakumar P, Sabla G, Mohanty S, McNeal M, Ward R, Stringer K, Caldwell C, Chougnet C, Bezerra JA. Effector role of neonatal hepatic CD8+ lymphocytes in epithelial injury and autoimmunity in experimental biliary atresia. *Gastroenterology.* 2007; 133 (1): 268–77. DOI: 10.1053/j.gastro.2007.04.031
107. Hadchouel M, Hugon RN, Odievre M. Immunoglobulin deposits in the biliary remnants of extrahepatic biliary atresia: a study by immunoperoxidase staining in 128 infants. *Histopathology.* 1981; 5 (2): 217–21. PMID: 7216182
108. Abramson SJ, Berdon WE, Altman RP, Amodio JB, Levy J. Biliary atresia and noncardiac polysplenic syndrome: US and surgical considerations. *Radiology.* 1987; 163 (2): 377–9. DOI: 10.1148/radiology.163.2.3550880
109. Choi SO, Park WH, Lee HJ, Woo SK. Triangular cord: a sonographic finding applicable in the diagnosis of biliary atresia. *J Pediatr Surg.* 1996; 31 (3): 363–6. DOI: 10.1016/s0022-3468(96)90739-3
110. Вольнец Г. В., Никитин А. В., Скворцова Т. А., Потопов А. С., Геворкян А. К., Смирнов И. Е. Особенности диагностики агрезии желчных путей у детей. *Российский педиатрический журнал.* 2017; 20 (2): 79–84. DOI: 10.18821/1560-9561-2017-20-2-79-84
- Volynets G. V., Nikitin A. V., Skvortsova T. A., Potapov A. S., Gevorkyan A. K., Smirnov I. E. Features of diagnosis of biliary atresia in children. *Rossiiskiy Pediatricheskij Zhurnal (Russian Pediatric Journal).* 2017; 20 (2): 79–84. (In Russian). DOI: http://dx.doi.org/10.18821/1560-9561-2017-20-2-79-84
111. Majd M, Reba RC, Altman RP. Hepatobiliary scintigraphy with ^{99m}Tc -PIPIDA in the evaluation of neonatal jaundice. *Pediatrics.* 1981; 67 (1): 140–5. PMID: 6787555
112. Miyazaki T, Yamashita Y, Tang Y, Tsuchigame T, Takahashi M, Sera Y. Single-shot MR cholangiopancreatography of neonates, infants, and young children. *AJR Am J Roentgenol.* 1998; 170 (1): 33–7. DOI: 10.2214/ajr.170.1.9423593
113. Lefkowitz JH. Biliary Atresia. *Mayo Clin Proc.* 1998; 73 (1): 90–5. DOI: 10.1016/S0025-6196(11)63625-2
114. Desai MS, Zainuer S, Kennedy C, Kearney D, Goss J, Karpen SJ. Cardiac structural and functional alterations in infants and children with biliary atresia, listed for liver transplantation. *Gastroenterology.* 2011; 141 (4): 1264–72, 1272.e1–4. doi: 10.1053/j.gastro.2011.06.082.
115. Rafeey M, Saboktakin L, Shoa Hassani J, Farahmand F, Aslanabadi S, Ghorbani-Haghjou A, Poorebrahim S. Diagnostic value of procalcitonin and apo-e in extrahepatic biliary atresia. *Iran J Pediatr.* 2014; 24 (5): 623–9. PMID: PMC4359418
116. Mehl A, Bohorquez H, Serrano MS, Galliano G, Reichman TW. Liver transplantation and the management of progressive familial intrahepatic cholestasis in children. *World J Transplant.* 2016; 6 (2): 278–90. doi: 10.5500/wjt.v6.i2.278.
117. Lin JS, Chen SC, Lu CL, Lee HC, Yeung CY, Chan WT. Reduction of the ages at diagnosis and operation of

- biliary atresia in Taiwan: a 15-year population-based cohort study. *World J Gastroenterol.* 2015; 21 (46): 13080–6. doi: 10.3748/wjg.v21.i46.13080.
118. Serinet MO, Wildhaber BE, Broué P, Lachaux A, Sarles J, Jacquemin E, Gauthier F, Chardot C. Impact of age at Kasai operation on its results in late childhood and adolescence: a rational basis for biliary atresia screening. *Pediatrics.* 2009; 123 (5): 1280–6. doi: 10.1542/peds.2008–1949.
 119. Shneider BL, Magee JC, Karpen SJ, Rand EB, Narkewicz MR, Bass LM, Schwarz K, Whittington PF, Bezerra JA, Kerkar N, Haber B, Rosenthal P, Turmelle YP, Molleston JP, Murray KF, Ng VL, Wang KS, Romero R, Squires RH, Arnon R, Sherker AH, Moore J, Ye W, Sokol RJ; Childhood Liver Disease Research Network (ChiLDReN). Total Serum Bilirubin within 3 Months of Hepatoportoenterostomy Predicts Short-Term Outcomes in Biliary Atresia. *J Pediatr.* 2016; 170: 211–17. e1–2. doi: 10.1016/j.jpeds.2015.11.058.
 120. Hanalioglu D, Özen H, Karhan A, Gümüş E, Demir H, Saltık-Temizel İN, Ekinci S, Karnak İ, Çiftçi AO, Tanyel FC, Yüce A. Revisiting long-term prognostic factors of biliary atresia: A 20-year experience with 81 patients from a single center. *Turk J Gastroenterol.* 2019; 30 (5): 467–74. DOI: 10.5152/tjg.2019.18590.
 121. Shirota C, Uchida H, Ono Y, Murase N, Tainaka T, Yokota K, Oshima K, Shiotsuki R, Hinoki A, Ando H. Long-term outcomes after revision of Kasai portoenterostomy for biliary atresia. *J Hepatobiliary Pancreat Sci.* 2016; 23 (11): 715–720. doi: 10.1002/jhbp.395.
 122. Bezerra JA, Spino C, Magee JC, Shneider BL, Rosenthal P, Wang KS, Erlichman J, Haber B, Hertel PM, Karpen SJ, Kerkar N, Loomes KM, Molleston JP, Murray KF, Romero R, Schwarz KB, Shepherd R, Suchy FJ, Turmelle YP, Whittington PF, Moore J, Sherker AH, Robuck PR, Sokol RJ. Use of corticosteroids after hepatoportoenterostomy for bile drainage in infants with biliary atresia: the START randomized clinical trial. *JAMA.* 2014; 311 (17): 1750–9. doi: 10.1001/jama.2014.2623.
 123. Tyraskis A, Davenport M. Steroids after the Kasai procedure for biliary atresia: the effect of age at Kasai portoenterostomy. *Pediatr Surg Int.* 2016; 32 (3): 193–200. doi: 10.1007/s00383-015-3836-3.
 124. Balistreri WF. Bile acid therapy in pediatric hepatobiliary disease: the role of ursodeoxycholic acid. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 1997; 24 (5): 573–89. DOI: 10.1097/00005176-199705000-00016
 125. Davenport M. Adjuvant therapy in biliary atresia: hopelessly optimistic or potential for change? *Pediatr Surg Int.* 2017; 33 (12): 1263–1273. doi: 10.1007/s00383-017-4157-5.
 126. Shneider BL, Magee JC, Bezerra JA, Haber B, Karpen SJ, Raghunathan T, Rosenthal P, Schwarz K, Suchy FJ, Kerkar N, Turmelle Y, Whittington PF, Robuck PR, Sokol RJ. Efficacy of fat-soluble vitamin supplementation in infants with biliary atresia. *Pediatrics.* 2012; 130 (3): e607–14. DOI: 10.1542/peds.2011-1423
 127. Rothenberg SS, Schroter GP, Karrer FM, Lilly JR. Cholangitis after the Kasai operation for biliary atresia. *J Pediatr Surg.* 1989; 24 (8): 729–32. DOI: 10.1016/s0022-3468(89)80525-1
 128. Decharun K, Leys CM, West KW, Finnell SM. Prophylactic antibiotics for prevention of cholangitis in patients with biliary atresia status post-Kasai portoenterostomy: a systematic review. *Clin Pediatr (Phila).* 2016; 55 (1): 66–72. doi: 10.1177/0009922815594760.
 129. Lee CY, Hung MH, Lin LH, Chen DF. Evaluation of a water-soluble contrast agent for the conservative management of adhesive small bowel obstruction in pediatric patients. *J Pediatr Surg.* 2015; 50 (4): 581–5. doi: 10.1016/j.jpedsurg.2014.11.034.
 130. Feranchak AP, Suchy FJ, Sokol RJ. Medical and nutritional management of cholestasis in the infant and child. In: Suchy FJ, Sokol RJ, Balistereri WF, eds. *Liver Disease in Children.* Cambridge, UK: Cambridge University Press; 2014: 419–434.
 131. Lee WS, Ong SY, Foo HW, Wong SY, Kong CX, Seah RB, Ng RT. Chronic liver disease is universal in children with biliary atresia living with native liver. *World J Gastroenterol.* 2017; 23 (43): 7776–7784. doi: 10.3748/wjg.v23.i43.7776.
 132. Ng VL, Haber BH, Magee JC, Miethke A, Murray KF, Michail S, Karpen SJ, Kerkar N, Molleston JP, Romero R, Rosenthal P, Schwarz KB, Shneider BL, Turmelle YP, Alonso EM, Sherker AH, Sokol RJ. Medical status of 219 children with biliary atresia surviving long-term with their native livers: results from a North American multicenter consortium. *J Pediatr.* 2014; 165 (3): 539–546.e2. doi: 10.1016/j.jpeds.2014.05.038.
 133. Shneider BL, Abel B, Haber B, Karpen SJ, Magee JC, Romero R, Schwarz K, Bass LM, Kerkar N, Miethke AG, Rosenthal P, Turmelle Y, Robuck PR, Sokol RJ. Portal hypertension in children and young adults with biliary atresia. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2012; 55 (5): 567–73. doi: 10.1097/MPG.0b013e31826eb0cf.
 134. Pimenta JR, Ferreira AR, Fagundes ED, Bittencourt PF, Moura AM, Carvalho SD. Evaluation of endoscopic secondary prophylaxis in children and adolescents with esophageal varices. *Arq Gastroenterol.* 2017; 54 (1): 21–26. doi: 10.1590/S0004-2803.2017v54n1-04.
 135. Tajiri K, Shimizu Y. Recent advances in the management of pruritus in chronic liver diseases. *World J Gastroenterol.* 2017; 23 (19): 3418–3426. doi: 10.3748/wjg.v23.i19.3418.
 136. Karrer FM, Wallace BJ, Estrada AE. Late complications of biliary atresia: hepatopulmonary syndrome and portopulmonary hypertension. *Pediatr Surg Int.* 2017; 33 (12): 1335–1340. doi: 10.1007/s00383-017-4176-2.
 137. Ecochard-Dugelay E, Lambert V, Schleich JM, Duché M, Jacquemin E, Bernard O. Portopulmonary Hypertension in Liver Disease Presenting in Childhood. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2015; 61 (3): 346–54. doi: 10.1097/MPG.0000000000000821.