ПАТОМОРФОЛОГИЯ БИЛИАРНОЙ АТРЕЗИИ У ДЕТЕЙ – РЕЦИПИЕНТОВ ДОНОРСКОЙ ПЕЧЕНИ

Ирышкин О.Е.[1], Ильинский И.М.[1, 2], Цирульникова О.М.[1, 2], Готье С.В.[1, 2]

[1] ФГБУ «ФНЦ трансплантологии и искусственных органов имени академика В.И. Шумакова» Минздрава России (директор – академик РАМН, проф. С.В. Готье), Москва, Российская Федерация
[2] Кафедра трансплантологии и искусственных органов (зав. – академик РАМН, проф. С.В. Готье) ГБОУ ВПО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» (ректор – член-корр. РАМН, проф. П.В. Глыбочко), Москва, Российская Федерация

Цель работы. Изучение клинико-морфологических особенностей билиарной атрезии у детей – реципиентов донорской печени, которым выполнили операцию Kasai, по сравнению с пациентами, которым такое оперативное вмешательство не проводилось. **Материал и методы.** Проанализированы истории болезни и проведено гистологическое исследование удаленной печени 49 детей, страдавших билиарной атрезией, и которым была проведена трансплантация фрагмента печени. Были сформированы две группы: 1-я – 21 ребенок с билиарной атрезией, которым портоэнтеростомия не выполнялась, и 2-я – 28 детей, которым проводилась операция Kasai до трансплантации печени. **Результаты.** При изучении патоморфологической картины печени установлены характерные особенности в структуре пролиферирующих желчных протоков: отек и дистрофические изменения холангиоцитов у пациентов первой группы ($p = 0,035$) и склеротические изменения стенки желчных протоков с исчезновением эпителиальной выстилки у пациентов второй группы ($p = 0,01$). Также обнаружена статистически достоверная более высокая активность воспалительного процесса в печени у пациентов первой группы ($p = 0,02$). **Заключение.** На основании проведенного нами исследования можно утверждать, что операция Kasai не предотвращает фиброзирование внутрипеченочных желчных протоков и развитие фиброза, а затем и цирроза печени.

Ключевые слова: билиарная атрезия, портоэнтеростомия, желчные протоки, цирроз печени.

PATHOMORPHOLOGY OF BILIARY ATRESIA IN CHILDREN – RECIPIENT OF LIVER

Iryshkin O.E.[1], Iljinsky I.M.[1, 2], Tsirulnikova O.M.[1, 2], Gautier S.V.[1, 2]

[1] Academician V.I. Shumakov Federal Research Center of Transplantjlogy and Artificial Organs (Director – academic of RAMSci, prof. S.V. Gautier), Moscow, Russian Federation
[2] Chair of transplantology and artificial organs (Head – academician of RAMSci, prof. S.V. Gautier) I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Rector – corresponding member of RAMSci, prof. P.V. Glybochko), Moscow, Russian Federation

Aim of the work. Clinical and morphological research of the features of biliary atresia at children-recipients of liver, to whom a portoenterostomy was made in comparison with patients to whom such surgery wasn't carried out. **Materials and methods.** Clinical records and histological research of liver of 49 children suffering a biliary atresia are analyzed. Two groups were created: the 1st group – 21 children without portoenterostomy before liver transplantation and 2nd group – 28 children with portoenterostomy before liver transplantation. **Results.** Pathomorphology of liver the characteristics in structure of proliferation bile ducts are established: hypostasis and dystrophic changes of cholangiocytes at patients of the first group ($p = 0,035$) and sclerosis of bile ducts with disappearance of an epithelium at patients of the second group ($p = 0,01$). In first group of children activity of inflammatory process in liver were significantly higher than in second group ($p = 0,02$). **Conclusion.** Our experience has demonstrated that portoenterostomy doesn't prevent fibrosis of intrahepatic bile ducts and development of fibrosis, and then a development of cirrhosis.

Key words: biliary atresia, portoenterostomy, bile ducts, cirrhosis.

Билиарная атрезия – заболевание, которое характеризуется облитерацией внепеченочных и внутрипеченочных желчевыводящих протоков и приводит, при отсутствии лечения, к вторичному билиарному циррозу [1].

Этиопатогенез этого заболевания остается до конца не ясным. Существует несколько взглядов на механизм развития билиарной атрезии [1–3]. Она может возникать как изолированное поражение, так и в сочетании с различными типами врожденных

аномалий внутренних органов [3, 4]. В связи с этим выделяют две формы билиарной атрезии: эмбриональную (синонимы: врожденная, синдромальная) и перинатальную (синонимы: несиндромальная, приобретенная) [1, 4].

Синдромальная билиарная атрезия встречается относительно редко, в пределах 10–20% наблюдений [5, 6]. Эту форму билиарной атрезии связывают с патологическим морфогенезом билиарного дерева из-за мутации генов, регулирующих развитие желчных протоков [3]. Характерные аномалии развития внутренних органов у пациентов с билиарной атрезией описаны в литературе [4, 7]. Так, синдромальные формы билиарной атрезии были изучены Silveira с соавт.: из 47 пациентов с синдромальной формой билиарной атрезии у 28 имели место сердечно-сосудистые аномалии, у 22 – аномалии органов брюшной полости и у 19 – аномалии селезенки) [7].

Однако большинство пациентов с билиарной атрезией имеют перинатальную форму, при которой билиарная система развивается нормально, однако в конце беременности или сразу после рождения подвергается воспалению и последующему фиброзу, приводящему к облитерации желчевыводящих путей [7]. На несиндромальную форму билиарной атрезии приходится 80–90% наблюдений [1, 5].

В настоящее время хирургическое лечение билиарной атрезии включает в себя один или два этапа: операцию Kasai – паллиативную портоэнтеростомию, осуществляемую в неонатальном периоде, и/или трансплантацию печени [8, 9].

Вместе с тем, несмотря на успешную операцию Kasai, прогрессирующее воспаление и фиброз внутрипеченочных желчных протоков в той или иной степени развиваются у большинства пациентов, и большинству больных с билиарной атрезией (70–80%) в конечном счете требуется трансплантация печени, причем примерно половине из них – в течение первых двух лет жизни [10, 11].

В настоящее время в литературе широко описаны клиническая картина, методы диагностики, а также методы лечения билиарной атрезии. Проанализировано влияние портоэнтеростомии на последующее течение заболевания и его прогноз [5]. Также встречаются работы, посвященные влиянию портоэнтеростомии на результаты трансплантации печени [12].

Вместе с тем в литературе остаются неосвещенными патоморфологические особенности билиарной атрезии на конечной стадии заболевания, когда пациентам требуется трансплантация печени. Также отсутствуют сведения о патоморфологических особенностях билиарной атрезии у пациентов после операции Kasai на этапе перед трансплантацией печени. Эти вопросы определили цель настоящего исследования.

Цель настоящей работы – изучить патоморфологические особенности билиарной атрезии у детей – реципиентов донорской печени, которым выполнили операцию Kasai, по сравнению с пациентами, у которых такое оперативное вмешательство отсутствовало.

Ирышкин Олег Евгеньевич – врач патологоанатомического отделения ФГБУ «Федеральный научный центр трансплантологии и искусственных органов им. академика В.И. Шумакова» Минздрава РФ (директор – академик РАМН, проф. С.В. Готье), Москва, Российская Федерация. *Ильинский Игорь Михайлович* – д. м. н., заведующий отделом клинической патологии того же центра, профессор кафедры трансплантологии и искусственных органов ГБОУ ВПО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» (ректор – член-корр. РАМН, профессор П.В. Глыбочко), Москва, Российская Федерация. *Цирульникова Ольга Мартеновна* – д. м. н., главный научный сотрудник отделения абдоминальной хирургии и трансплантации того же центра, профессор кафедры трансплантологии и искусственных органов ГБОУ ВПО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» (ректор – член-корр. РАМН, профессор П.В. Глыбочко), Москва, Российская Федерация. *Готье Сергей Владимирович* – академик РАМН, профессор, директор ФГБУ «ФНЦТИО им. акад. В.И. Шумакова», Москва, Российская Федерация; заведующий кафедрой трансплантологии и искусственных органов ГБОУ ВПО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» (ректор – член-корр. РАМН, профессор П.В. Глыбочко), Москва, Российская Федерация.

Для корреспонденции: Ирышкин Олег Евгеньевич. Адрес: 123182, Москва, ул. Щукинская, д. 1.

Телефон: +7-968-856-81-77. E-mail: olegiryshkin@mail.ru

Iryshkin Oleg Yevgenievich – doctor of department of pathology, Academician V.I. Shumakov Federal Research Center of Transplantology and Artificial Organs, Moscow, Russian Federation. *Iljinsky Igor Mikhaylovich* – doct. of med. sci., Head of department of pathology at the same center, professor of Transplantology and artificials organs: I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (rector – corresponding member of RAMSci prof. P.V. Glybochko), Moscow, Russian Federation. *Tsirulnikova Olga Martenovna* – doct. of med. sci., main scientific member of department of abdominal surgery and transplantology at the same center, professor Department of Transplantology and artificials organs at the same University. *Gautier Sergey Vladimirovich* – Academicians of the Russian Academy of Medical Sciences, director of Academician V.I. Shumakov Federal Research Center of Transplantology and Artificial Organs. Head Department of Transplantology and artificials organs: I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (rector – corresponding member of RAMSci prof. P.V. Glybochko), Moscow, Russian Federation.

For correspondence: Iryshkin Oleg Yevgenievich. Address: Apt. 1, Schukinskaya Str., Moscow, 123182.

Tel. +7-968-856-81-77. E-mail: olegiryshkin@mail.ru

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Проанализированы истории болезни, и проведено гистологическое исследование удаленной печени 49 детей (17 мальчиков, 32 девочки), страдавших билиарной атрезией, которым была проведена трансплантация фрагмента печени. Обследование пациентов и трансплантация печени в период с мая 2008 года по август 2012 года выполнены в ФГБУ «ФНЦ трансплантологии и искусственных органов имени академика В.И. Шумакова» Минздрава России.

В зависимости от выполнения или невыполнения пациентам портоэнтеростомии были сформированы две группы:

1-я группа – 21 ребенок (7 мальчиков, 14 девочек) в возрасте от 4 до 11 месяцев (средний возраст 6,4 ± 0,49 месяца) с билиарной атрезией, без предшествующей операции Касаи.

2-я группа – 28 детей (10 мальчиков, 18 девочек) в возрасте от 5 месяцев до 7,5 года (средний возраст 14,9 ± 3,25 месяца), которым была выполнена операция Касаи. В основном возраст пациентов составлял от пяти месяцев до одного года (n = 21), гораздо меньше было пациентов в возрасте от одного года до трех с половиной лет (n = 5), и только возраст одного ребенка достиг 7,5 года.

Морфологические методы исследования включали в себя: макроскопическое описание и гистологическое исследование образцов удаленной печени пациентов. Гистологический материал фиксировали в 10% забуференном формалине (pH 6,8–7), обезвоживали в спиртах восходящей крепости, заливали в парафиновые блоки, из которых готовили срезы толщиной 4–5 мкм на микротоме фирмы Leica RM 2145. Гистологические срезы окрашивали гематоксилином и эозином, трихромом по Массону, а также проводили PAS-реакцию. Изучение гистологических срезов осуществляли с помощью микроскопа Leica DM6000 B. Выраженность воспалительно-деструктивных изменений в удаленной печени оценивали с использованием индекса гистологической активности хронического гепатита по Knodell, а также оценивали дистрофические изменения в гепатоцитах, степень выраженности интрацеллюлярного и протокового холестаза, наличие или отсутствие гигантоклеточной трансформации гепатоцитов, выраженность дуктопении и/или пролиферации желчных протоков в портальных трактах и фиброзных септах. Для оценки степени фиброза использовали индекс Desmet.

Статистическую обработку результатов проводили с использованием пакета статистических программ Statistica 7.0 (Statsoft). Сравнение двух независимых групп осуществляли непараметрическими методами. Для анализа количественных данных использовали U-критерий Манна–Уитни. Для анализа качественных признаков применяли критерий X^2.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

В нашем исследовании билиарная атрезия чаще встречалась у девочек (65,3%), чем у мальчиков (34,7%), что соответствует данным литературы [11]. Возраст детей, которым не проводилась операция Kasai, колебался от 4 до 11 месяцев (средний возраст 6,4 ± 0,49 месяца), а возраст детей второй группы, которым была проведена портоэнтеростомия в предтрансплантационный период, был в пределах от 5 месяцев до 7,5 года и в среднем составлял 14,9 ± 3,25 месяца **(p = 0,006)**. При этом на момент проведения операции Kasai возраст детей был от 23 до 186 дней и в среднем составлял 79,4 ± 6,71 дня.

Среди пациентов с билиарной атрезией преобладала несиндромальная форма (n = 46; 93,9%), а синдромальный вариант был выявлен только у трех из 49 пациентов (6,1%). У них была дольчатая селезенка и аномалии нижней полой вены (отсутствие печеночного сегмента нижней полой вены, с наличием замещающего сосуда – *v. azygos*; печеночные вены сливались в один короткий фрагмент нижней полой вены под диафрагмой). У одного пациента была выявлена аномалия развития толстой кишки (обратное расположение: нисходящий отдел – справа, восходящий – слева; брыжейка на всем протяжении толстой кишки – мобильная; связка *Treitz* – справа от позвоночника). У второго пациента было выявлено неполное обратное расположение органов брюшной полости: правостороннее расположение желудка, нисходящей ободочной и сигмовидной кишки и селезенки; поджелудочная железа смещена влево. И у третьего больного ребенка определялись левостороннее расположение печени и правостороннее расположение селезенки. В связи с небольшим количеством наблюдений синдромальной формы мы не проводили сравнение этого варианта с несиндромальной билиарной атрезией.

Результаты гистологического исследования удаленной нативной печени детей-реципиентов с билиарной атрезией в зависимости от факта выполнения им операции Kasai представлены в таблице.

Общая патоморфологическая картина печени детей с билиарной атрезией характеризуется воспалительным повреждением наружных и внутрипеченочных желчных протоков, склерозом их стенок, а также сужением и облитерацией их просветов [13, 14]. К наиболее типичным гистологическим признакам при билиарной атрезии относятся: холестаз, перипортальная пролиферация желчных протоков, а также портальный и перилобулярный отек и фиброз [15].

Изучение морфологической картины печени у детей как без операции Kasai в анамнезе, так и с ее наличием не показало статистически значимых различий в выраженности внутриклеточного холестаза, а также в желчных капиллярах и желчных протоках.

Таблица

Основные морфологические признаки удаленной печени у детей с билиарной атрезией в зависимости от факта проведения операции Kasai

Признак	Первая группа. Операция Kasai не выполнялась (n = 21)	Вторая группа. Операция Kasai выполнялась (n = 28)	p
Активность воспаления по Knodell, баллы	**3,3 ± 0,52**	**2 ± 0,34**	**0,02**
Перипортальные и мостовидные некрозы	**13**	**8**	**0,041**
Внутридольковые фокальные некрозы и баллонная дистрофия гепатоцитов	10	13	0,84
Воспалительная инфильтрация портальных трактов и фиброзных септ:	**18**	**15**	**0,04**
мононуклеарная	**18**	**15**	**0,04**
полинуклеарная	4	1	0,2
Степень выраженности фиброза по Desmet, баллы:	3,9 ± 0,07	3,96 ± 0,04	0,7
многочисленные септы без цирроза (3 балла)	2	1	0,8
цирроз (4 балла)	19	27	0,8
Перисинусоидальный фиброз	3	11	0,11
Склероз стенки центральных вен	14	25	0,1
Пролиферация желчных протоков	21	28	–
Различия в структуре пролиферированных желчных протоков:			
дистрофия и отек холангиоцитов	**14**	**9**	**0,035**
фиброз стенки желчных протоков с исчезновением эпителиальной выстилки	**11**	**25**	**0,01**
Пролиферация клеток желчного эпителия, формирующих «дуктулоподобные структуры»	2	4	0,95
Дистрофия и склероз интимы артерий портальных трактов	1	5	0,34
Степень выраженности холестаза:			
застой желчи внутриклеточно	16	16	0,3
застой желчи в желчных капиллярах.	16	16	0,3
застой желчи в желчных протоках	18	21	0,57
деструкция стенки желчных протоков и формирование «желчных озер»	7	11	0,8
Белковая дистрофия гепатоцитов	14	19	0,83
Жировая дистрофия гепатоцитов	2	4	0,9
Гигантоклеточная трансформация гепатоцитов	6	8	0,75
Кольцевидное распределение хроматина в ядрах гепатоцитов, «песочные ядра»	7	6	0,54
Расширение и полнокровие синусоидов	18	26	0,73
Псевдотубулы, образованные гепатоцитами	3	7	0,57

Не выявлено различий в частоте деструктивных изменений стенки желчных протоков с выходом желчи в окружающие ткани и формированием «желчных озер». Так, «желчные озера» были обнаружены у семи пациентов (33,3%) первой группы и одиннадцати больных (39,3%) второй группы.

У всех пациентов с билиарной атрезией отмечалась пролиферация желчных протоков, однако их структура у детей без предшествующей портоэнтеростомии и пациентов с операцией Kasai в анамнезе была различной.

Отек и дистрофические изменения холангиоцитов достоверно чаще встречались у пациентов без оперативных вмешательств в анамнезе (p = 0,035). На рис. 1а видны пролиферирующие желчные протоки у ребенка с билиарной атрезией без предшествующей операции Kasai. Форма желчевыводящих протоков не изменена, однако имеются отек и дистрофические изменения холангиоцитов. В некоторых желчных протоках этой же группы пациентов встречаются выраженные дистрофические изменения холангиоцитов, с секвестрацией их в просвет канальцев.

В группе больных детей с портоэнтеростомией в анамнезе большинство желчных протоков были фиброзированы, при этом эпителиальная выстилка их отсутствовала (рис. 1б). Эти различия являются статистически достоверными (p = 0,01).

Отметим, что у двух пациентов (9,5%) первой группы и четырех больных (14,3%) второй группы

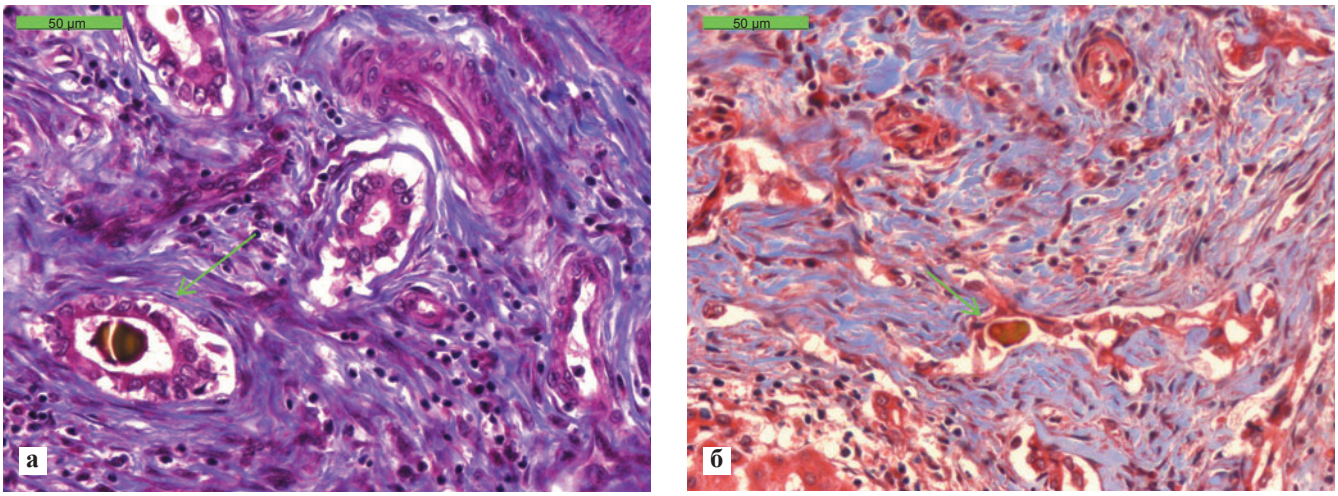

Рис. 1. Пролиферация желчных протоков: а – с отеком и дистрофическими изменениями холангиоцитов у девочки пяти месяцев с билиарной атрезией без предшествующей операции Kasai (ГИ № 1207-10); б – склероз стенки и исчезновение эпителиальной выстилки желчных протоков в септе у девочки 12 месяцев с билиарной атрезией с предшествующей операцией Kasai (ГИ № 3984-86). Окраска трихромом по Массону. ×400

в фиброзных септах были выявлены единичные группы клеток, напоминающие желчный эпителий; в среднем – у 12,3% детей. По данным же литературы, этот патоморфологический признак при билиарной атрезии встречается с частотой от 14 [14] до 51% [16].

Степень гистологической активности оценивали в баллах с использованием индекса Knodell. Были получены статистически значимые отличия в степени активности воспалительно-деструктивных изменений у пациентов данных групп (p = 0,02). У пациентов первой группы было более частое формирование перипортальных и мостовидных некрозов (рис. 2а), чем у пациентов второй группы (рис. 2б) (p = 0,041). Отметим, что воспалительно-деструктивные изменения также были более выраженными в первой группе. Достоверные отличия были получены и в отношении воспалительной инфильтрации печени (p = 0,04). Воспаление портальных трактов и фиброзных септ имелось у 18 пациентов (85,7%) с билиарной атрезией без предшествующей операции (рис. 3а) и у 15 больных (53,5%) с предшествующей портоэнтеростомией (рис. 3б). В обеих группах воспалительный инфильтрат в основном был представлен лимфоцитами и в меньшей степени нейтрофилами и плазматическими клетками, что свидетельствует о хроническом характере воспалительного процесса. Суммарная оценка гистологической активности по Knodell в обеих группах была слабовыраженной.

В нашем исследовании цирроз печени был выявлен у подавляющего большинства пациентов

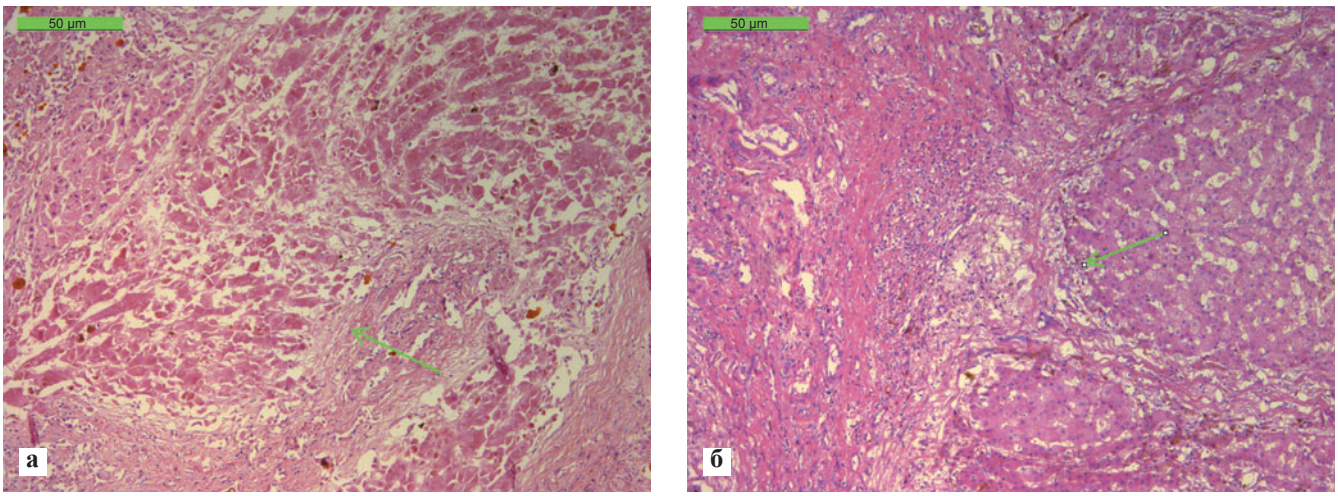

Рис. 2. Деструкция печеночных долек: а – обширный некроз печеночной дольки у мальчика шести месяцев с билиарной атрезией без предшествующей операции Kasai (ГИ № 1776-77); б – перипортальный некроз у девочки 12 месяцев с билиарной атрезией с предшествующей операцией Kasai (ГИ № 5758-60). Окраска гематоксилином и эозином. ×100

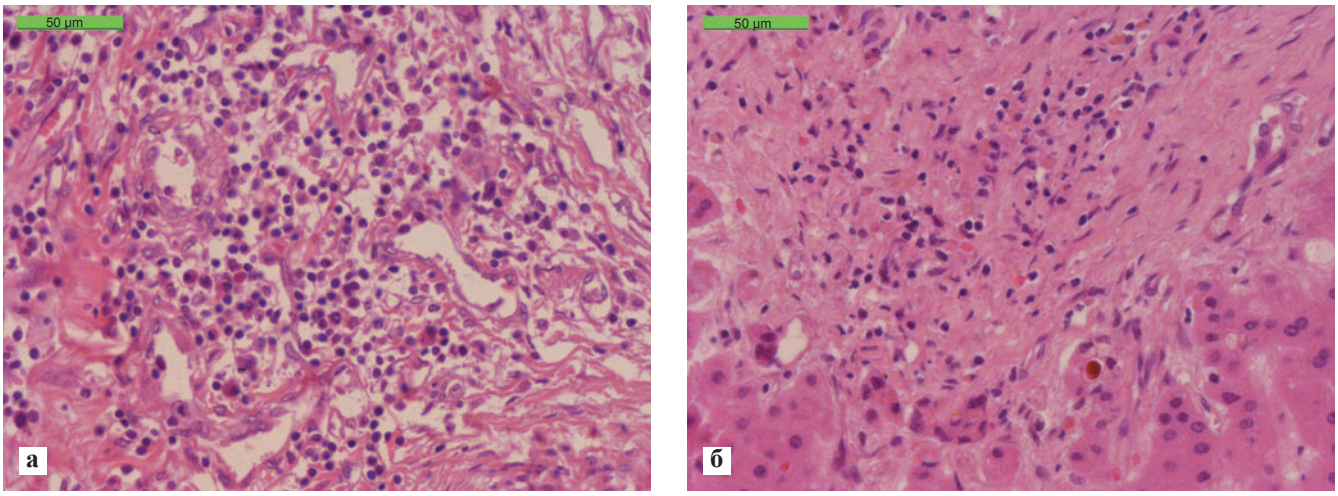

Рис. 3. Инфильтрация фиброзных септ: а – выраженная инфильтрация фиброзной септы. В составе инфильтрата нейтрофилы, плазматические клетки и лимфоциты у девочки восьми месяцев с билиарной атрезией без предшествующей операции Kasai (ГИ № 2034-36); б – слабая лимфоидноклеточная инфильтрация фиброзной септы у девочки 17 месяцев с билиарной атрезией с предшествующей операцией Kasai (ГИ № 8640-42). Окраска гематоксилином и эозином. ×400

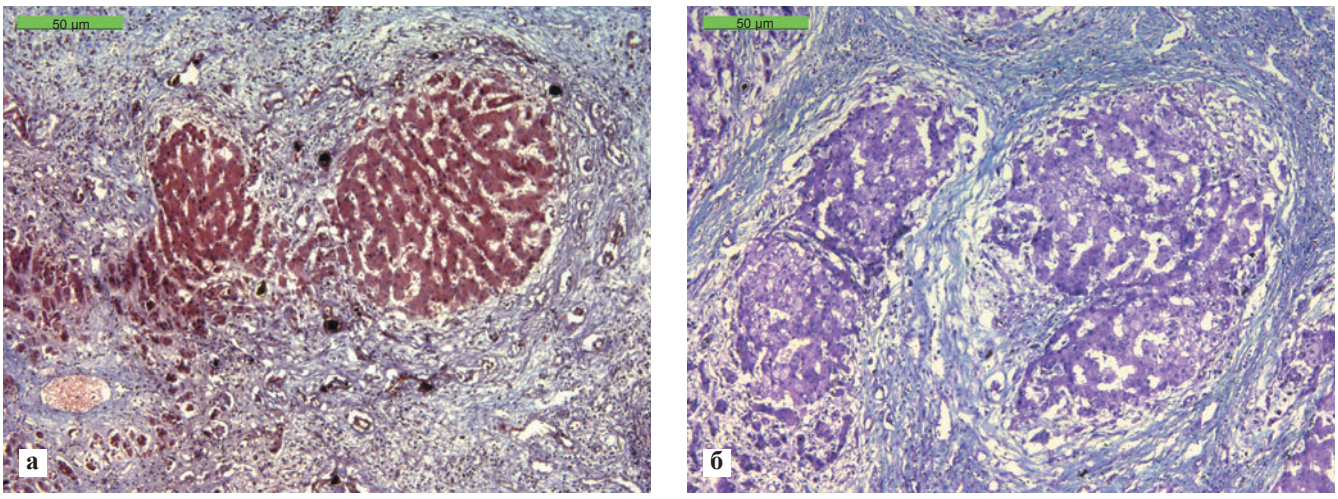

Рис. 4. Цирроз печени: а – у мальчика восьми месяцев с билиарной атрезией без предшествующей операции Kasai. (ГИ№ 5974-82); б – у девочки одного года с билиарной атрезией с предшествующей операцией Kasai (ГИ № 5758-60). Окраска трихромом по Массону. ×100

с билиарной атрезией как без предшествующего оперативного вмешательства на желчевыводящих протоках (рис. 4а), так и с предшествующей операцией Kasai (рис. 4б). Эти результаты совпадают с исследованиями L.M. Mack с соавт., которые отметили, что, несмотря на успешную операцию Kasai, происходит прогрессирующая облитерация внутрипеченочных желчных протоков с последующим развитием цирроза печени [3].

По данным литературы, предиктором неблагоприятного исхода портоэнтеростомии являются такие структурные особенности печени, как поражение внутрипеченочных желчных протоков, наличие фиброза и отсутствие билиарных протоков в области ворот печени [14, 17].

Нами было выявлено формирование перисинусоидального фиброза у трех пациентов (14,2%) первой группы и у одиннадцати больных с предшествующей операцией Kasai (39,2%), однако различия в частоте данного признака статистически не достоверны. Также достоверных различий не было выявлено при сравнении такого морфологического признака, как склероз интимы артерий портальных трактов.

У пациентов с билиарной атрезией были обнаружены такие гистологические признаки, как гигантоклеточная трансформация гепатоцитов, кольцевидное распределение хроматина в ядрах гепатоцитов («песочные ядра»), белковая и жировая дистрофия гепатоцитов, расширение и полнокро-

вие синусоидов, а также псевдотубулы, образованные гепатоцитами и содержащие желчь. Данные признаки почти в равной степени встречались у пациентов как первой, так и второй группы. Однако описанные морфологические изменения не являются специфичными для билиарной атрезии и, по данным литературы, могут встречаться при других холестатических заболеваниях печени [1].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, при изучении патоморфологической картины печени двух групп пациентов с билиарной атрезией установлены характерные особенности в структуре пролиферирующих желчных протоков: отек и дистрофические изменения холангиоцитов у пациентов первой группы и склеротические изменения стенки желчных протоков с исчезновением эпителиальной выстилки у пациентов второй группы. Также обнаружена статистически достоверная более высокая активность воспалительного процесса в печени у пациентов первой группы. На основании проведенного нами исследования можно утверждать, что операция Kasai не предотвращает фиброзирование внутрипеченочных желчных протоков и развитие фиброза, а затем и цирроза печени.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. *Burt A.D., Portmann B.C., Ferrell L.D.* MacSween's Pathology of the Liver 5th. ed. *Churchill Livingstone*. 2006: 992.
2. *Wildhaber B.E.* Biliary atresia: 50 years after the first Kasai. *ISRN surgery.* – 2012.
3. *Mack L.M., Sokol R.J.* Unraveling the Pathogenesis and Etiology of Biliary Atresia. *Pediatric Research.* 2005; 57: 87–94.
4. *Broniszczak D., Apanasiewicz A., Czubkowski P., Kalicinski P., Ismail H., Ostoja-Chyzynska A., Markiewicz-Kijewska.* Liver transplantation in children with biliary atresia and polysplenia syndrome. *Ann. Transplant.* 2011; 16: 14–17.
5. *Chardot C.* Biliary atresia. *Orphanet Journal of Rare Diseases*. 2006; 1: 1–28.
6. *Howard E.N., Stringer M.D., Colombani P.M.* Surgery of the Liver, Bile duct and Pancreas in Children. *London. Arnold.* 2002: 572.
7. *Silveira T.R., Salzano F.M., Howard E.R., Mowat A.P.* Congenital structural abnormalities in biliary atresia: evidence for etiopathogenic heterogeneity and therapeutic implications. *Acta. Paediatr. Scand.* 1991; 80: 1192–1199.
8. *Oetzmann von Sochaczewski C., Petersen C., Ure B.M., Osthaus A., Schubert K.P., Becker T., Lehner F., Kuebler J.F.* Laparoscopic versus conventional kasai portoenterostomy does not facilitate subsequent liver transplantation in infants with biliary atresia. *J. Laparoendosc. Adv. Surg.* 2012; 22: 408–411.
9. *Pakarinen M.P., Rintala R.J.* Surgery of biliary atresia. *Scand. J. Surg.* 2011; 100: 49–53.
10. *Davenport M.* Biliary atresia. *Semin. Pediatr. Surg.* 2005; 14: 42–48.
11. *Carmi R., Magee C.A., Neill C.A., Karrer F.M.* Extrahepatic biliary atresia and associated anomalies: etiologic heterogeneity suggested by distinctive patterns of associations. *Am. J. Med. Genet*. 1993; 45: 683–693.
12. *Alpert L.I., Strauss I. Hirschorn K.* Neonatal hepatitis and biliary atresia associated with trisomy 17–18. *N. Engl. J. Med.* 1969; 280: 16–20.
13. *Kasai M., Watanabe I., Ohi R.* Follow-up studies of long-term survivors after hepatic portoenterostomy for 'non-correctable' biliary atresia. *J. Pediatr Surg.* 1975; 10: 173–182.
14. *Mack C.L.* The pathogenesis of biliary atresia: evidence for a virus-induced autoimmune disease. *Semin. Liver Dis.* 2007; 27: 233–242.
15. *Chardot C., Carton M., Spire-Bendelac N., Le Pommelet C., Golmard J.L., Auvert B.* Prognosis of biliary atresia in the era of liver transplantation: French national study from 1986 to 1996. *Hepatology.* 1999; 30: 606–611.
16. *Gurta L., Gupta S.D., Bhatnagar V.* Extrahepatic biliary atresia: Correlation of histopathology and liver function tests with surgical outcomes. *J. Indian Assoc. Pediatr. Surg.* 2012; 17 (4): 147–152.
17. *Yamaquti D.C., Patricio F.R.* Morphometrical and immunohistochemical study of intrahepatic bile ducts in biliary atresia. *Eur. J. Gastroenterol. Hepatol.* 2011; 23: 759–765.
18. *Roy P., Chatterjee U., Ganguli M., Banerjee S., Chatterjee S.K., Basu A.K.* A histopathological study of liver and biliary remnants with clinical outcome in cases of extrahepatic biliary atresia. *Indian J. Pathol. Microbiol.* 2010; 53: 101–105.
19. *Balistreri W.F., Grand R., Hoofnagle J.H., Suchy F.J., Ryckman F.C., Perlmutter D.H., Sokol R.J.* Biliary Atresia: Current Concepts and Research Directions Summary of a Symposium. *Hepatology.* 1996; 23: 1682–1692.
20. *Awasthi A., Das A., Srinivasan R., Joshi K.* Morphological and immunohistochemical analysis of ductal plate malformation: correlation with fetal liver. *Histopathology.* 2004; 45: 260–267.
21. *McKiernan P.J., Baker A.J., Kelly D.A.* The frequency and outcome of biliary atresia in the UK and Ireland. *Lancet.* 2000; 355: 25–29.

REFERENCES

1. *Burt A.D., Portmann B.C., Ferrell L.D.* MacSween's Pathology of the Liver 5th. ed. *Churchill Livingstone*. 2006: 992.
2. *Wildhaber B.E.* Biliary atresia: 50 years after the first Kasai. *ISRN surgery.* – 2012.
3. *Mack L.M., Sokol R.J.* Unraveling the Pathogenesis and Etiology of Biliary Atresia. *Pediatric Research.* 2005; 57: 87–94.
4. *Broniszczak D., Apanasiewicz A., Czubkowski P., Kalicinski P., Ismail H., Ostoja-Chyzynska A., Markiewicz-Kijewska.* Liver transplantation in children with biliary

atresia and polysplenia syndrome. *Ann. Transplant.* 2011; 16: 14–17.
5. *Chardot C.* Biliary atresia. *Orphanet Journal of Rare Diseases*. 2006; 1: 1–28.
6. *Howard E.N., Stringer M.D., Colombani P.M.* Surgery of the Liver, Bile duct and Pancreas in Children. *London. Arnold.* 2002: 572.
7. *Silveira T.R., Salzano F.M., Howard E.R., Mowat A.P.* Congenital structural abnormalities in biliary atresia: evidence for etiopathogenic heterogeneity and therapeutic implications. *Acta. Paediatr. Scand.* 1991; 80: 1192–1199.
8. *Oetzmann von Sochaczewski C., Petersen C., Ure B.M., Osthaus A., Schubert K.P., Becker T., Lehner F., Kuebler J.F.* Laparoscopic versus conventional kasai portoenterostomy does not facilitate subsequent liver transplantation in infants with biliary atresia. *J. Laparoendosc. Adv. Surg.* 2012; 22: 408–411.
9. *Pakarinen M.P., Rintala R.J.* Surgery of biliary atresia. *Scand. J. Surg.* 2011; 100: 49–53.
10. *Davenport M.* Biliary atresia. *Semin. Pediatr. Surg.* 2005; 14: 42–48.
11. *Carmi R., Magee C.A., Neill C.A., Karrer F.M.* Extrahepatic biliary atresia and associated anomalies: etiologic heterogeneity suggested by distinctive patterns of associations. *Am. J. Med. Genet*. 1993; 45: 683–693.
12. *Alpert L.I., Strauss I. Hirschorn K.* Neonatal hepatitis and biliary atresia associated with trisomy 17–18. *N. Engl. J. Med.* 1969; 280: 16–20.
13. *Kasai M., Watanabe I., Ohi R.* Follow-up studies of long-term survivors after hepatic portoenterostomy for 'non-correctable' biliary atresia. *J. Pediatr Surg.* 1975; 10: 173–182.
14. *Mack C.L.* The pathogenesis of biliary atresia: evidence for a virus-induced autoimmune disease. *Semin. Liver Dis.* 2007; 27: 233–242.
15. *Chardot C., Carton M., Spire-Bendelac N., Le Pommelet C., Golmard J.L., Auvert B.* Prognosis of biliary atresia in the era of liver transplantation: French national study from 1986 to 1996. *Hepatology.* 1999; 30: 606–611.
16. *Gurta L., Gupta S.D., Bhatnagar V.* Extrahepatic biliary atresia: Correlation of histopathology and liver function tests with surgical outcomes. *J. Indian Assoc. Pediatr. Surg.* 2012; 17 (4): 147–152.
17. *Yamaquti D.C., Patricio F.R.* Morphometrical and immunohistochemical study of intrahepatic bile ducts in biliary atresia. *Eur. J. Gastroenterol. Hepatol.* 2011; 23: 759–765.
18. *Roy P., Chatterjee U., Ganguli M., Banerjee S., Chatterjee S.K., Basu A.K.* A histopathological study of liver and biliary remnants with clinical outcome in cases of extrahepatic biliary atresia. *Indian J. Pathol. Microbiol.* 2010; 53: 101–105.
19. *Balistreri W.F., Grand R., Hoofnagle J.H., Suchy F.J., Ryckman F.C., Perlmutter D.H., Sokol R.J.* Biliary Atresia: Current Concepts and Research Directions Summary of a Symposium. *Hepatology.* 1996; 23: 1682–1692.
20. *Awasthi A., Das A., Srinivasan R., Joshi K.* Morphological and immunohistochemical analysis of ductal plate malformation: correlation with fetal liver. *Histopathology.* 2004; 45: 260–267.
21. *McKiernan P.J., Baker A.J., Kelly D.A.* The frequency and outcome of biliary atresia in the UK and Ireland. *Lancet.* 2000; 355: 25–29.