

УДК 616.36/368-007.271-07:616.36-076

Морфологическая диагностика атрезии внепеченочных желчных протоков

А.В. Дегтярева¹, Е.Л. Туманова⁴, А.Ю. Разумовский³, Е.А. Таширова⁴,
М.Б. Албегова², Ю.Г. Мухина², Н.Н. Володин¹

(Кафедра ¹неонатологии факультета усовершенствования врачей, ²детских болезней № 2, ³детской хирургии и ⁴патологической анатомии педиатрического факультета Российского государственного медицинского университета)

Morphological diagnostics of extrahepatic biliary atresia

A.V. Degtyarova, Ye.L. Tumanova, A.Yu. Razumovsky, Ye.A. Tashirova,
M.B. Albegova, Yu.G. Mukhin, N.N. Volodin

Цель исследования. Изучение морфологических изменений биоптата печени при атрезии внепеченочных желчных протоков (АВЖП) в зависимости от возраста больного и выявление клинико-морфологической взаимосвязи.

Материал и методы. Обследованы 30 детей с АВЖП в возрасте от 26 до 102 дней жизни. Выраженность патологических процессов в печени определяли с использованием индекса гистологической активности по Knodell. Для оценки стадии фиброза использовали индекс Desmet.

Результаты. Установлена различная выраженность холестаза и пролиферации желчных протоков, зависящая от возраста пациента. У всех детей имелась низкая или минимальная степень гистологической активности воспаления по Knodell. Выявлена прямая зависимость выраженности фиброза от возраста больного ($r=0,92$, $p<0,05$). Отмечена сильная обратная зависимость между сывороточным уровнем фермента *гамма-глутамилтранспептидазы* (ГГТП) и выраженностью фиброза по Desmet ($r=0,93$, $p<0,05$).

Выводы. Степень выраженности холестаза, пролиферации желчных протоков и распространенности фиброза при АВЖП прямо пропорциональна возрасту ребенка. Интенсивность воспалительных изменений не зависит от возраста. На основании анализа клинико-морфологической взаимосвязи установлена диагностическая ценность уровня ГГТП. Других клинико-лабораторных показателей, достоверно отражающих степень морфологических изменений при АВЖП, выявить не удалось.

Ключевые слова: атрезия внепеченочных желчных протоков, биопсия печени, фиброз.

Aim of investigation. To study morphological changes of liver biopsy specimen at *extrahepatic biliary atresia* (EHBA) in relations to age of patients and to reveal clinical and morphological interrelations.

Stuff and methods. 30 children with EHBA aged 26 to 102 days were investigated. Severity of pathological processes in the liver was determined by Knodell histological activity index. Desmet score was used for evaluation of fibrosis stage.

Results. Various severity of cholestasis and proliferation of bile ducts, dependent on age of patient was determined. All children had low or minimum degree of histological activity of inflammation by Knodell index. Direct correlation of fibrosis severity to age of the patient ($r=0,92$, $p<0,05$) was revealed. The strong negative correlation between level of serum gamma-glutamyltranspeptidase (GGT) and severity of fibrosis according to Desmet score ($r=0,93$, $p<0,05$) was determined.

Conclusions. The degree of cholestasis, proliferation of bile ducts and prevalence of fibrosis at EHBA was proportional to age of a child. Intensity of inflammation does not depend on age. According to clinical and morphological interrelation analysis diagnostic value of GGT level was established. No other clinical or laboratory parameters significantly exhibiting degree of morphological changes at EHBA were revealed.

Key words: atresia of extrahepatic bile ducts, liver biopsy, fibrosis.

Атрезия внепеченочных желчных протоков (АВЖП) занимает ведущее место в структуре заболеваний гепатобилиарной системы у детей раннего возраста и является наиболее частым показателем к проведению трансплантации печени [2, 8, 15]. Многочисленные исследования последних лет посвящены изучению факторов, влияющих на эффективность лечения данного заболевания [6, 14]. Степень выраженности морфологических изменений при АВЖП, прежде всего фиброза, определяет тяжесть течения болезни и выживаемость детей после хирургического лечения [1, 16]. Вместе с тем данные литературы свидетельствуют о широком диапазоне сроков формирования фиброза и цирроза при АВЖП [4, 7]. Отсутствуют также сведения о диагностической ценности клиничко-лабораторных проявлений.

Целью настоящей работы явилось изучение морфологических изменений биоптата печени при АВЖП в зависимости от возраста больного и выявление клиничко-морфологической взаимосвязи.

Материал и методы исследования

Проведено обследование 30 детей в возрасте от 26 до 102 дней жизни. Кроме того, в исследовании включен секционный случай множественных пороков развития, в том числе АВЖП, у больного, умершего в возрасте одних суток жизни, а также у ребенка 4 месяцев и одной недели жизни. В зависимости от возраста все обследуемые разделены на группы:

1-я группа – 10 детей в возрасте $1,0 \pm 0,5$ месяцев жизни (от 13 до 45 дней);

2-я группа – 9 детей в возрасте $2,0 \pm 0,5$ месяцев жизни (от 55 до 73 дней);

3-я группа – 11 детей в возрасте $3,0 \pm 0,5$ месяцев жизни (от 77 до 102 дней).

Обследуемые представленных групп были сопоставимы по основным показателям материнского анамнеза, гестационному возрасту, массе тела, росту при рождении, срокам появления желтухи и обесцвеченного стула. У 27 детей биопсия печени проведена интраоперационно, у 3 выполнена пункционная биопсия. У 24 детей исследовали общий желчный проток и желчный пузырь. При макроскопическом описании общего желчного протока обращали внимание на наличие просвета в нем, для гистологического исследования вырезали кусочки из наиболее измененной зоны. Пункционную биопсию проводили в операционных с документированной записью в операционном журнале и истории болезни с согласия родителей. Материал фиксировали в 10% растворе нейтрального забуференного формалина и заливали в парафин по общепринятой методике. Срезы толщиной 5–6 мкм окрашивали гематоксилином и эозином, пикрофуксином по Ван-Гизону.

Выраженность патологических процессов в печени определяли с использованием индекса гистологической активности хронических гепатитов по Knodell [10], учитывая перипортальные и мостовидные некрозы, деструктивные изменения в гепатоцитах, распространенность процесса воспаления в портальных трактах. Для оценки стадии фиброза использовали индекс Desmet [5].

С целью изучения клиничко-морфологической взаимосвязи при АВЖП проведен корреляционный анализ. Сопоставлялась выраженность основных клинических и лабораторных проявлений холестаза и биохимического синдрома цитолиза со степенью выраженности морфологических изменений. Исследование клинических и лабораторных показателей выполнялось в день операции (проведения биопсии) или в течение 1–2 дней до хирургического вмешательства. В табл. 1 представлены основные клиничко-лабораторные проявления заболевания в изучавшихся группах.

У обследованных каждой группы обнаружена желтуха с зеленоватым оттенком. Увеличение размеров печени выявлено у 2 (20%) детей 1-й группы и у всех больных 2-й и 3-й групп. У всех отмечались повышение уровня билирубина в сыворотке крови за счет преимущественно прямой фракции, умеренное повышение активности трансаминаз с превалированием в большинстве случаев АсАТ над АлАТ (отношение АлАТ/АсАТ в среднем составляло 0,7). Всем больным проводилась также оценка синтетической функции печени – сывороточный уровень альбумина, фибриногена, *протромбиновый индекс* (ПТИ), холинэстераза. Эти показатели были в пределах нормы. Отсутствовали также изменения в клиническом анализе крови и мочи.

Результаты исследования и их обсуждение

Результаты морфологического исследования биоптата печени в зависимости от возраста больных представлены в табл. 2.

Изучение морфологических изменений при АВЖП выявило различную выраженность холестаза с накоплением желчи внутриклеточно, в желчных капиллярах и желчных протоках. Установлено, что степень выраженности варьирует от отдельных включений до формирования желчных «озер» и зависит от возраста пациента (рис. 1). В первые недели жизни желчные тромбы определяются преимущественно в третьей зоне ацинуса. В более поздние сроки холестаз распространяется на вторую и первую зоны. Увеличиваются количество и размеры желчных тромбов, становится больше псевдотубул, содержащих желчь, возрастает количество гепатоцитов, имбибированных желчью.

Таблица 1

Клинико-лабораторные проявления АВЖП у детей
в период проведения морфологического исследования биоптата печени

Показатели	Возраст, месяцы жизни		
	1,0±0,5 (n=10)	2,0±0,5 (n=9)	3,0±0,5 (n=11)
Клинические:			
размер печени, см	2,9±1,8	4,5±1,7	5,3±1,5
Лабораторные:			
билирубин общий, мкмоль/л	176,1±66,0	138,2±35,4	189,3±90,5
билирубин прямой, мкмоль/л	111,2±47,5	97,4±21,1	125,5±72,2
ЩФ, ЕД/л	896,3±328,8	553,5±259,1	1017±270,1
ГТП, ЕД/л	465,8±370,0	864,0±410,0	500,0±200,2
холестерин, ммоль/л	4,4±1,2	5,8±4,1	4,9±1,1
триглицериды, ммоль/л	0,7±0,7	1,2±0,5	0,92±0,2
β-липопротеиды, г/л	4,8±1,1	5,7±2,6	4,85±0,6
АлАТ, ЕД/л	109,2±96,6	204,0±104,1	317,0±166,6
АсАТ, ЕД/л	183,8±89,1	219,0±136,3	497,0±389,1

Таблица 2

Основные морфологические признаки у детей с АВЖП в зависимости от возраста

Признаки	Возраст, месяцы жизни		
	1,0±0,5 (n=10)	2,0±0,5 (n=9)	3,0±0,5 (n=11)
Активность воспаления по Knodell, баллы:	3,7±1,5	2,8±1,5*	4,1±2,4*
перипортальные и мостовидные некрозы	8/10	6/9	7/11
внутридольковая дегенерация и очаговые некрозы	8/10	7/9	8/11
портальное воспаление	10/10	9/9	11/11
Состав инфильтрата:			
лимфоциты	10/10	9/9	11/11
гистиоциты	9/10	6/9	11/11
сегментоядерные нейтрофилы	3/10	5/9	6/11
эозинофилы	3/10	4/9	2/11
Степень выраженности фиброза по Desmet, баллы:	1,7±0,4	1,8±0,5*	2,6±1,1*
портопортальный фиброз	6/10#	7/9 ¹	5/11
фиброзные септы	1/10	1/9	4/11
цирроз	0/10	0/9	2/11
Пролиферация желчных протоков	10/10	9/9	11/11
Степень выраженности холестаза:			
внутриклеточный	10/10	9/9	11/11
в желчных капиллярах	8/10	9/9	6/11
в желчных протоках	8/10	7/9	7/11
очаги эритро- и миелопоэза			

*p<0,05.

#У 3 детей 1-й группы; ¹у одного пациента 2-й группы гистологические признаки фиброза в препаратах отсутствовали.

Накопление желчи в гепатоцитах обнаружено у всех детей, тогда как внутрикапиллярное скопление имело место у 73% больных, внутриканальцевое – у 70%. Степень выраженности холестаза была прямо пропорциональна возрасту пациента, при этом локализация не зависела

от возраста. Как показано на представленных препаратах, выраженность холестаза в возрасте 1 месяца жизни существенно менее выражена, чем в 3 месяца жизни.

У всех больных отмечались пролиферация желчных протоков, степень выраженности кото-

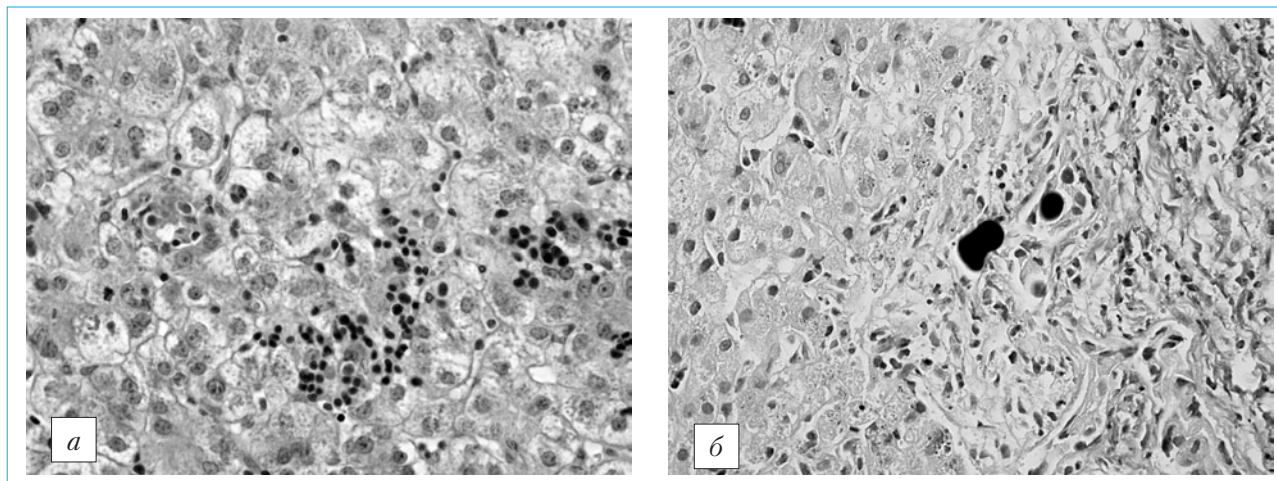


Рис. 1. Холестаз при АВЖП у ребенка С. в возрасте 1 (а) и ребенка К. в возрасте 3 (б) месяцев жизни
 а — мелкие глыбки желчи в единичных гепатоцитах и синусоидах. Островок эритропоза. Окраска по Ван-Гизону, $\times 400$
 б — портальный тракт. Умеренная пролиферация дуктул. Желчь в просвете дуктул. Окраска по Ван-Гизону, $\times 400$

рой также зависела от возраста больного (рис. 2).

На рис. 2а видны пролиферирующие желчные протоки, но размер и форма дуктул не изменены. На рис. 2б представлено значительное увеличение количества и изменение формы желчных протоков. Просвет большинства дуктул свободен. В дальнейшем пролиферирующие дуктулы выходят за пограничную пластинку и, соединяя портальные тракты, формируют портопортальные септы.

Полученные нами данные совпадают с результатами работы М. Kasai и соавт., изучавшими патологические изменения внутри- и внепеченочных желчных протоков у детей с АВЖП. Было показано, что процесс деструкции внутрипеченочных желчных протоков с формированием псевдодуктулярной пролиферации портальных трактов

прогрессивно нарастает в период со 2-й по 12-ю неделю жизни [9].

Воспалительные изменения выявлены у всех обследованных. Для оценки степени выраженности воспаления использовался индекс гистологической активности по Knodell. У всех детей найдены клеточные инфильтраты в портальных трактах, у большинства отмечались явления перипортального воспаления, внутريدольковая дегенерация и очаговые некрозы гепатоцитов в дольках (рис. 3).

Степень гистологической активности воспалительных изменений в печени, оцененная по Knodell в баллах, у детей 1-й группы была выше по сравнению с больными 2-й группы и ниже, чем в 3-й группе, однако статистически значимых отличий не выявлено. У обследованных 2-й группы выраженность воспаления была достовер-

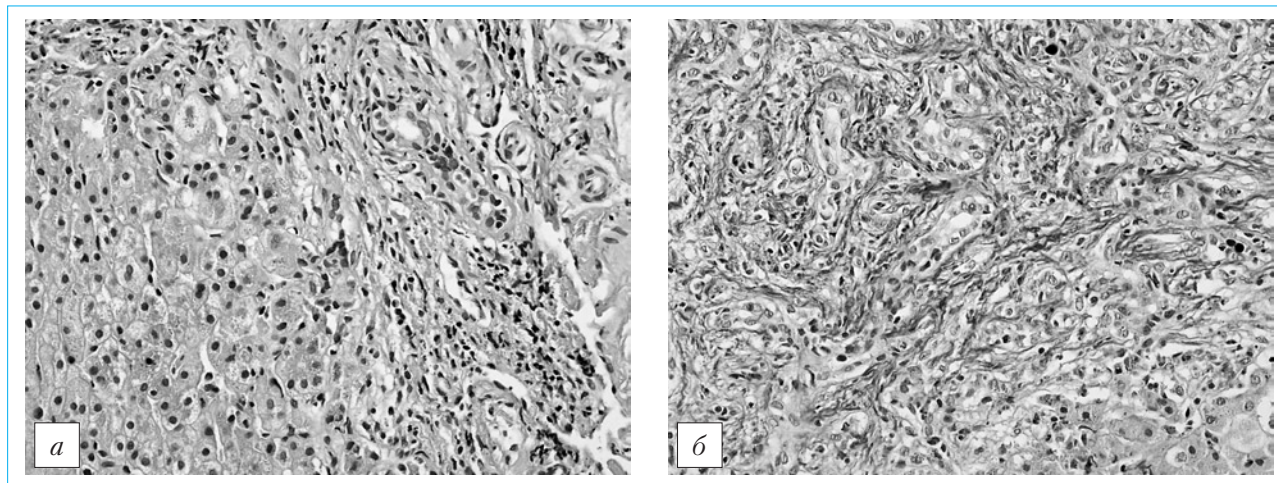


Рис. 2. Проплиферация желчных протоков при АВЖП у ребенка В. в возрасте 1 (а) и ребенка Р. в возрасте 3 (б) месяцев жизни
 а — нерезко выраженная пролиферация дуктул. Часть гепатоцитов имbibирована желчью. Окраска гематоксилином и эозином, $\times 400$
 б — выраженная пролиферация дуктул. Просвет дуктул свободен. Окраска по Ван-Гизону, $\times 400$

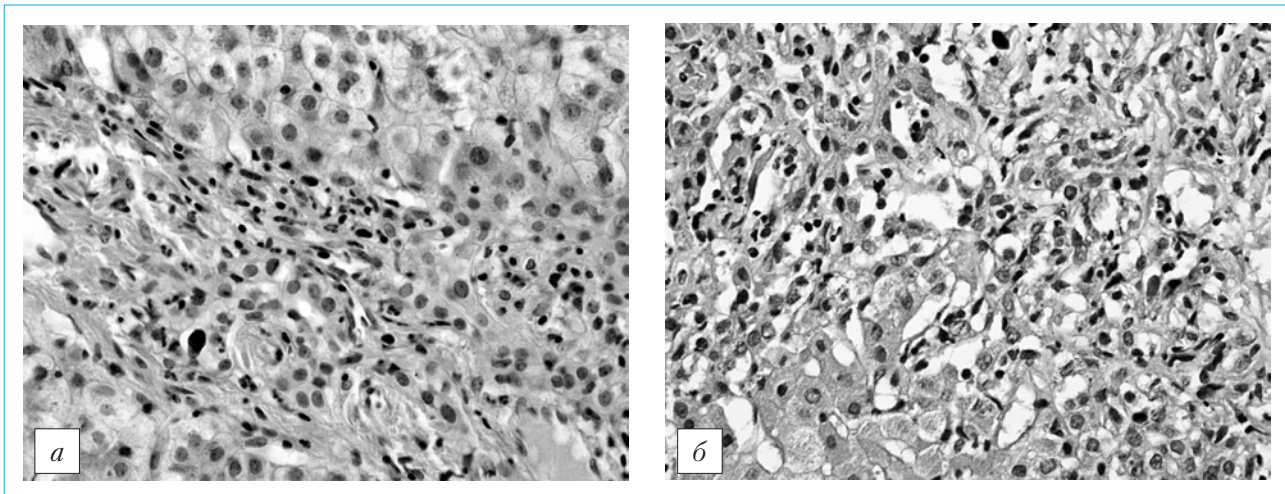


Рис. 3. Воспалительные изменения в биоптате печени при АВЖП у ребенка М. в возрасте 1 (а) и ребенка Е. в возрасте 3 (б) месяцев жизни
 а – порталный тракт. Проллиферирующие дуктулы. Очаговый инфильтрат из лимфоцитов и гистиоцитов. Пограничная пластинка сохранена. Окраска гематоксилином и эозином, $\times 600$
 б – порталный тракт. Воспалительный инфильтрат из лимфоцитов и гистиоцитов проникает в дольку (перипортальный гепатит hepatitis interfase). Окраска гематоксилином и эозином, $\times 600$

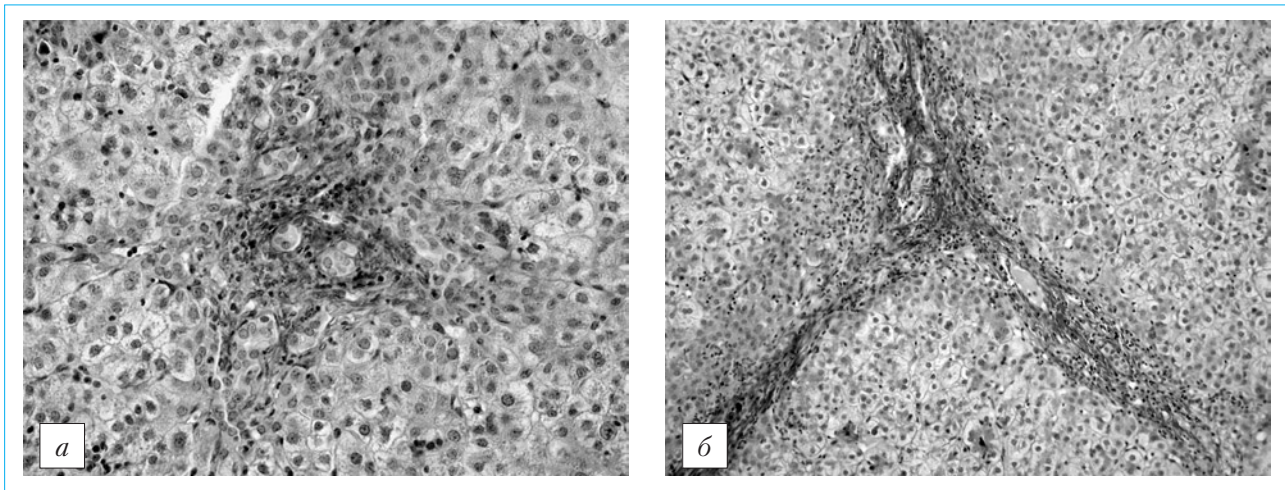


Рис. 4. Фиброз при АВЖП у ребенка В. в возрасте 1 (а) и ребенка С. в возрасте 3 (б) месяцев жизни
 а – умеренный фиброз порталного тракта. Окраска по Ван-Гизону, $\times 400$
 б – фиброзирующий порталный тракт с отходящими от него септами. Окраска по Ван-Гизону, $\times 400$

но ниже, чем у пациентов 3-й группы ($p < 0,05$). Вместе с тем следует отметить невысокую суммарную оценку воспаления по Knodell у всех больных, соответствующую низкой или минимальной степени гистологической активности.

Наряду с выраженностью воспаления важное значение имеет клеточный состав инфильтрата. Известно, что при остром бактериальном воспалении преобладают полиморфноядерные лейкоциты, при хроническом воспалении выявляются лимфоциты и гистиоциты. В нашем исследовании в большинстве случаев воспалительный инфильтрат был представлен лимфоцитами и в меньшей степени – гистиоцитами и эозинофилами, что свидетельствует о хроническом характере выявленных изменений.

У многих детей обнаружены начальные признаки формирования фиброза печени в виде фиброза порталных трактов и портопортального фиброза (по Desmet 2 балла – умеренный) – рис. 4. Степень выраженности фиброза зависела от возраста пациента ($r = 0,92$, $p < 0,05$) – рис. 5. При этом отмечены индивидуальные особенности: у 2 детей в возрасте до 2 месяцев жизни выявлено формирование фиброзных септ, а у одного ребенка 3 месяцев жизни отмечалась минимальная степень выраженности фиброза. Цирроз печени обнаружен у 2 больных, что составило 6,7%.

У большинства больных были найдены такие морфологические изменения, как гигантские многоядерные гепатоциты, псевдотубулы, образованные гепатоцитами, набухшие купферовские клет-

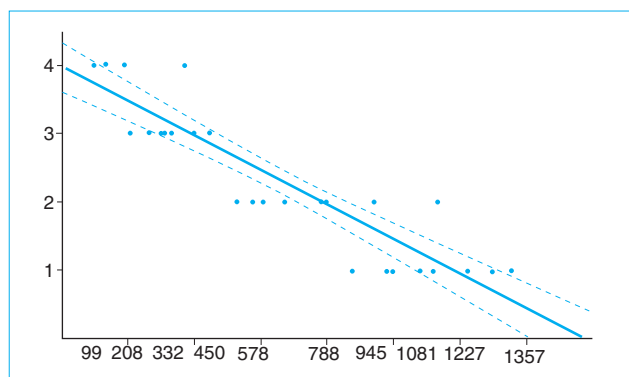


Рис. 5. Взаимосвязь между степенью выраженности фиброза (в баллах по Десмету) и возрастом детей с АВЖП ($r=0,92$, $p<0,05$)

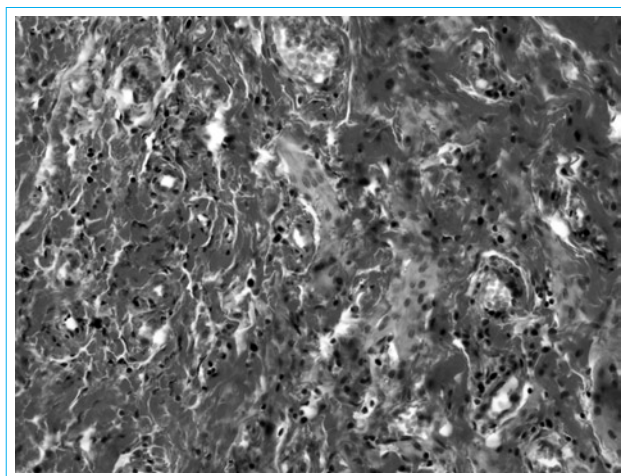


Рис. 6. Морфологические изменения общего желчного протока при АВЖП

Атрезия общего желчного протока. Соединительная ткань, просвет отсутствуют. Окраска по Ван-Гизону, $\times 100$

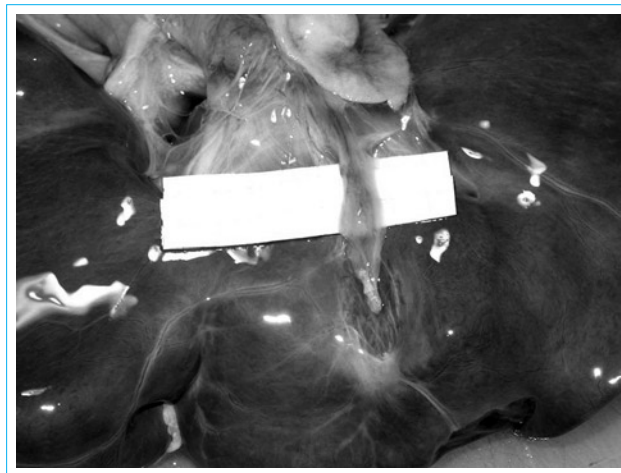


Рис. 7. Печень и ложе желчного пузыря ребенка К. с множественными пороками развития. Макропрепарат: соединительнотканый тяж в ложе желчного пузыря. Первые сутки жизни

ки, а также очаги эритро- и миелопоэза. Эти изменения не являются специфичными для АВЖП и могут определяться при большинстве заболеваний гепатобилиарной системы у новорожденных и детей первых месяцев жизни [3, 12].

Гистологическое исследование общего желчного протока и желчного пузыря проведено у 24 больных. У каждого отсутствовал просвет общего желчного протока, что служит объективным подтверждением диагноза, желчный пузырь был рудиментарным, стенки его тонкие, представлены соединительной тканью, мышечный слой практически отсутствовал, слизистая оболочка выстлана кубическим эпителием (рис. 6).

С целью подтверждения выявленной взаимосвязи между степенью выраженности морфологических изменений печени и возрастом пациента приводим два наблюдения.

Ребенок К. умер в возрасте одних суток 4 часов. Заключительный клинический диагноз: врожденный порок сердца, сердечно-сосудистая недостаточность, хроническая внутриутробная гипоксия, синдром угнетения ЦНС. При макроскопическом исследовании обнаружены множественные врожденные пороки, ведущими из которых являлись коарктация аорты, а также пороки развития желудочно-кишечного тракта, в том числе отсутствие нормально сформированного желчного протока и желчного пузыря. Печень была эластичной консистенции, капсула гладкая, блестящая. Ткань печени с поверхности и на разрезах темно-красная. Желчный пузырь отсутствовал и был замещен серовато-красной тканью, ложе пузыря не определялось (рис. 7).

При гистологическом исследовании печени архитектоника не нарушена, гепатоциты с мелкозернистой цитоплазмой, многие в состоянии баллонной дегенерации. Синусоиды неравномерно полнокровны. Немногочисленные очаги эритро- и миелопоэза. Портальные тракты минимально фиброзированы. В портальных трактах располагаются желчные протоки обычного вида (рис. 8).

В образовании, расположенном на месте желчного пузыря, определяется очень узкий ход, выстланный высоким цилиндрическим эпителием.

При вирусологическом исследовании ткани мозга, печени и сердца обнаружены цитомегаловирусы, вирусы Коксаки А, энтеровирусы, аденовирусы, вирус герпеса. По-видимому, персистенция этих вирусов способствовала возникновению пороков развития.

Представленный случай наглядно демонстрирует минимальную степень выраженности гистологических изменений в печени в момент рождения ребенка с АВЖП, что позволяет предположить преимущественно постнатальное формирование патологических изменений в печени при данном заболевании.

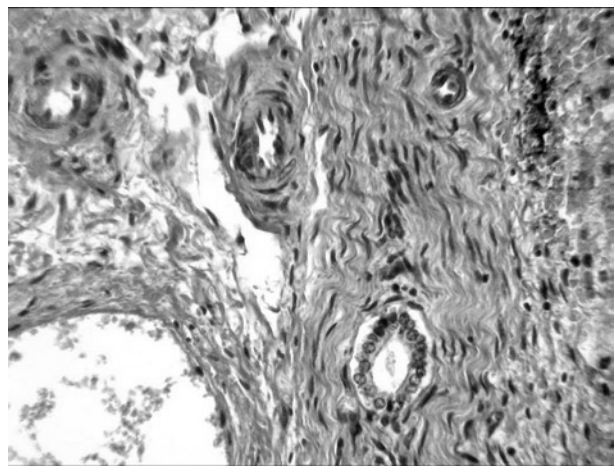


Рис. 8. Морфологические изменения в печени больного с АВЖП в возрасте первых суток жизни. Портальный тракт. Отек стромы. Окраска гематоксилином и эозином, $\times 400$

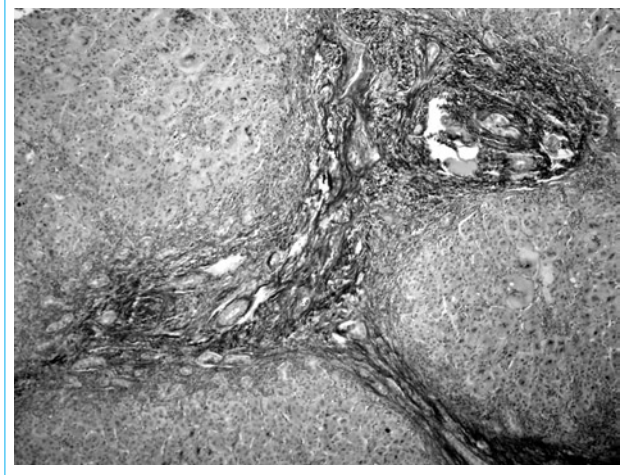


Рис. 10. Цирроз печени у того же ребенка. Широкие портопортальные септы. Окраска по Ван-Гизону, $\times 200$

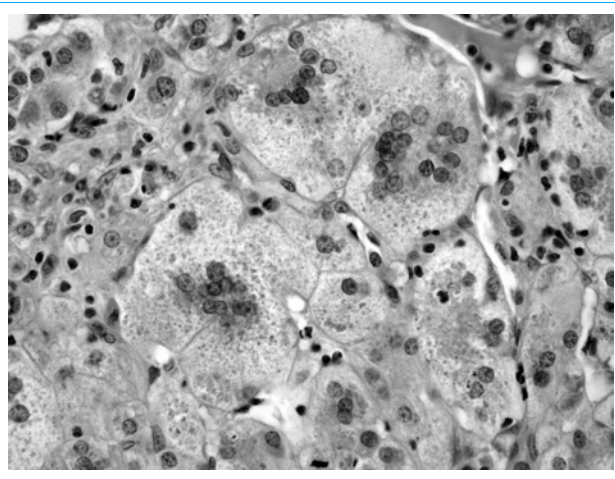


Рис. 9. Холестаз у ребенка 4 месяцев жизни при АВЖП. Гигантоклеточная трансформация гепатоцитов, имбиция их желчью. Окраска гематоксилином и эозином, $\times 600$

Иллюстрацией морфологических изменений в печени и желчевыводящей системе на поздних сроках служат результаты обследования ребенка, прооперированного в возрасте 4 месяцев и 4 дней жизни, что связано с поздней диагностикой заболевания. При морфологическом исследовании выявлены значительный внутриклеточный холестаз (рис. 9), умеренная степень гистологической активности воспаления по Knodell. Гистологическое исследование показало также наличие признаков цирроза печени (рис. 10).

Цирроз печени является необратимым изменением, свидетельствует о неблагоприятном прогнозе и неэффективности хирургического вмешательства. Данные литературы [11, 13] и собственные наблюдения позволяют рекомендовать проведение оперативного лечения при АВЖП в возрасте

пациента до 3 месяцев жизни. Без лечения морфологические признаки билиарного цирроза появляются в возрасте 3,5–4 месяцев жизни, тогда как клинические – в 5–6 месяцев [14, 16].

С целью изучения диагностической ценности клинических и лабораторных показателей при рассматриваемом заболевании проведен корреляционный анализ. Выявлена сильная обратная зависимость между уровнем фермента ГТПП и степенью выраженности фиброза по Desmet ($r=0,93$, $p<0,05$) – рис. 11.

У большинства детей с 3-й и 4-й степенью выраженности фиброза по Desmet увеличение активности ГТПП не превышало 10 норм, у одного ребенка она была ниже 2 норм, тогда как у детей с минимальной степенью фиброза данный показатель превышал 10 норм, а у 6 детей был увеличенным более чем в 20 раз.

Корреляционный анализ не выявил достоверно значимой связи между степенью фиброза и другими биохимическими показателями и размерами печени. Не установлено ее и между степенью выраженности воспаления по Knodell и биохими-

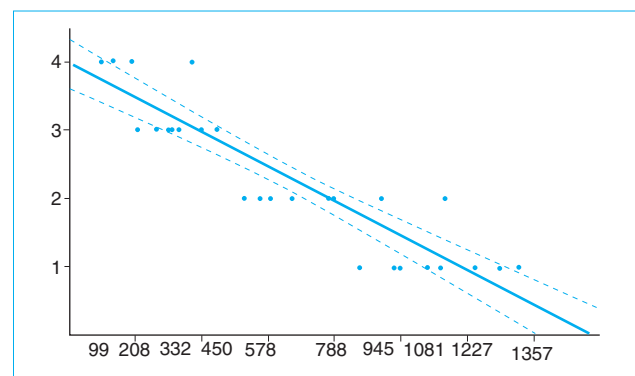


Рис. 11. Взаимосвязь между степенью выраженности фиброза (в баллах по Desmet) и сывороточным уровнем фермента ГТПП у детей с АВЖП

ческими показателями, в том числе с активностью ферментов АлАТ и АсАТ, что, вероятно, может быть вызвано низкой степенью воспалительного процесса в целом.

Изучение взаимозависимости между морфологическими изменениями и биохимическими параметрами, отражающими синтетическую функцию печени (альбумин, фибриноген, ПТИ, холестерин), не проводилось, так как эти показатели у всех детей были в пределах нормы. Неизменными они оставались даже у тех детей, у которых были выявлены выраженные фибротические изменения с формированием ложных долек, что является гистологическим признаком цирроза печени и, в свою очередь, свидетельствует о несоответствии клинических и морфологических признаков цирроза. Подобные закономерности описаны у взрослых больных циррозом печени [2].

Выводы

Полученные нами результаты указывают на преимущественно постнатальное поражение печени у детей с АВЖП. Основными морфологическими признаками данного заболевания являются холестаз (внутриклеточный, внутрисинусоидальный), пролиферация желчных протоков, фиброз,

а также портальное и перипортальное воспаление. Степень выраженности холестаза, пролиферации желчных протоков и распространенности фиброза прямо пропорциональна возрасту ребенка. Интенсивность воспалительных изменений не зависит от возраста пациента и, возможно, является вторичной по отношению к холестазу.

Выполнение морфологического исследования печени и желчевыводящей системы во время операции позволяет подтвердить диагноз и определить тяжесть поражения. На основании анализа клинко-морфологической взаимосвязи установлена диагностическая ценность биохимического показателя сыворотки крови – активности фермента ГТП. Повышение уровня ГТП менее чем в 10 раз с высокой вероятностью свидетельствует о значительной (3–4-я степень по шкале Десмета) выраженности фибропластических изменений в ткани печени. Других клинко-лабораторных показателей, достоверно отражающих степень морфологических изменений при АВЖП, выявить не удалось.

Проведенное исследование подтверждает исключительную важность ранней диагностики АВЖП, позволяющей осуществить своевременную коррекцию патологических изменений и предупредить формирование билиарного цирроза.

Список литературы

1. Билиарная атрезия / Под ред. Ю.Г. Мухиной, А.В. Дегтяревой, Н.Н. Володина и др. – М.: ООО «4 ТЕ Арт», 2007. – 40 с.
2. Болезни печени и желчевыводящих путей: Руководство для врачей / Под ред. В.Т. Ивашкина. – М.: ООО «Изд. дом «М-Вести», 2002. – 416 с.
3. Логинов А.С., Аруин Л.И. Морфологическая диагностика заболеваний печени по биопсиям: Метод. рек. – М., 1979. – 33 с.
4. Davenport M., Puricelli V., Farrant P. et al. The outcome of the older (> or =100 days) infant with biliary atresia // J. Pediatr. Surg. – 2004. – Vol. 39, N 4. – P. 575–581.
5. Desmet V.J., Gerber M., Hoofnagle J.H. et al. Classification of chronic hepatitis: diagnosis, grading and staging // Hepatology. – 1994. – Vol. 19. – P. 1513–1520.
6. Haber B.A., Russo P. Biliary atresia // Gastroenterol. Clin. North Am. – 2003. – Vol. 32. – P. 891–911.
7. Hussein A., Wyatt J., Guthrie A., Stringer M.D. Kasai portoenterostomy – new insights from hepatic morphology // J. Pediatr. Surg. – 2005. – Vol. 40, N 2. – P. 322–326.
8. Karakayali H., Sevmis S., Ozcelik U. et al. Liver transplantation for biliary atresia // Transplant. Proc. – 2008. – Vol. 40, N 1. – P. 231–233.
9. Kasai M., Yakovac W.C., Koop C.E. Liver in congenital biliary atresia and neonatal hepatitis: a histopathologic study // Arch. Pathol. – 1962. – Vol. 74. – P. 152–162.
10. Knodell R.G. et al. Formulation and application of a numerical scoring system for assessing histological activity in asymptomatic chronic active hepatitis // Hepatology. – 1981. – Vol. 1. – P. 431.
11. Lykavieris P., Chardot C., Sokhn M. et al. Outcome in adulthood of biliary atresia: a study of 63 patients who survived for over 20 years with their native liver // Hepatology. – 2005. – Vol. 41, N 2. – P. 366–371.
12. Park W.H., Kim S.P., Park K.K. et al. Electron microscopic study of the liver with biliary atresia and neonatal hepatitis // J. Pediatr. Surg. – 1996. – Vol. 31. – P. 367–374.
13. Pediatric gastrointestinal disease // Pathophysiology. Diagnosis. Management / Ed. W.A. Walker. – 4th ed. – 2004. – P. 1079–1146.
14. Ryckman F.C., Alonso M.H., Bucuvalas G.C. Balistrieri W.F. Biliary atresia – Surgical management and treatment options as they relate to outcome // Liver Transplant. Surg. – 1998. – Vol. 4, N 5 (suppl. 1). – S. 24–33.
15. Schreiber R.A., Kleinman R.E. Biliary atresia // J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr. – 2002. – Vol. 35. – P. 11–16.
16. Weerasooriya V.S., White F.V., Shepherd R.W. Hepatic fibrosis and survival in biliary atresia // J. Pediatr. – 2004. – Vol. 144, N 1. – P. 123–125.