

ТЕОРИИ ВОЗНИКНОВЕНИЯ БИЛИАРНОЙ АТРЕЗИИ

Алиев М.М.¹, Нематжонов Ф.З.², Туйчиев Г.У.³

Тошкентский педиатрический медицинский институт¹

Андижанский государственный медицинский институт²

Андижанский филиал Кокандского университета³

Аннотация

Сегодня в структуре врожденных заболеваний билиарная атрезия встречается все чаще. Самая высокая заболеваемость наблюдается в странах Азии – 30 больных на 100 тысяч новорожденных, в то время как в странах Европы этот показатель составляет 15 на 100 тысяч новорожденных. На сегодня не существует эффективного этиологического лечения болезни, что требует усовершенствования знаний в этой сфере. Поэтому целью этого исследования было определить и проанализировать теории развития билиарной атрезии для последующего создания более эффективного лечения болезни. Для этого был проведен обширный поиск литературы в основных наукометрических базах данных, согласно критериев/исключения. В результате было определено четыре теории возникновения патологии. Чаще всего учеными упоминается генетическая теория, которая демонстрирует возможную связь болезни с генными мутациями, в частности генов A1AT, RhoU/Wrch, Hey2, Hnf1 β , GPC1, EFEMP1 и ADD3. Сторонники этой гипотезы считают, что на этапе пренатального онтогенеза дефектные гены экспрессируют измененные белки, которые в дальнейшем будут способствовать атрезии билиарных путей. Смежными с этой теорией есть вирусная теория, которая указывает на влияние цитомегаловируса, реовируса, ротавируса на риск развитие билиарной атрезии и иммунологическая теория, согласно которой IL-2, IL-12, интерферон (IFN)- γ и фактор некроза опухолей (TNF)- α , за счёт их влияния на лимфоциты и развитие воспалительного процесса ведут к аутоиммунному повреждению и последующему развитию болезни. Существует и концепция влияние факторов внешней среды. Согласно ей ведущую роль в развитии болезни играет региональная принадлежность человека, наличие близкородственных браков, недоношенность и/или многоплодная беременность и влияние токсинов. Таким образом, данное исследование позволило определить основные на сегодня факторы развитие билиарной атрезии, что в будущем может помочь усовершенствовать тактику лечения болезни с учётом индивидуальной предрасположенности пациента.

Ключевые слова: атрезия, холангопатия, желчные пути, пороки развития, желтуха новорожденных.

BILIAR ATREZIYANING PAYDO BO'LISHI NAZARIYALARI

Aliev M.M.¹, Ne'matjonov F.Z.², Tuychiev G'.U.³

Toshkent pediatriya tibbiyot instituti¹

Andijon davlat tibbiyot instituti²

Qo'qon universiteti Andijon filiali³

Annotatsiya

Bugungi kunda o't yo'llarining atreziyasi tug'ma kasalliklar orasida keng tarqalgan. Eng yuqori kasallanish Osiyo mamlakatlarida kuzatilmoqda - har 100 ming yangi tug'ilgan chaqaloqqa 30 bemor, Evropa mamlakatlarida esa bu ko'rsatkich 100 ming yangi tug'ilgan chaqaloqqa 15 tani tashkil qiladi. Bugungi kunda kasallikning samarali etiologik davolash usuli mavjud emas, bu esa ushbu sohadagi bilimlarni takomillashtirishni talab qiladi. Shu sababli, ushbu tadqiqotning maqsadi keyinchalik kasallik uchun yanada samarali davolash usullarini yaratish uchun bilial atreziyaning rivojlanish nazariyalarini aniqlash va tahlil qilish edi. Shu maqsadda asosiy ilmiyometrik ma'lumotlar bazalarida mezonlar/istisnolar bo'yicha keng qamrovli adabiyotlar qidiruvi o'tkazildi. Natijada, patologiyaning paydo bo'lishining to'rtta nazariyasi aniqlandi. Ko'pincha olimlar kasallikning gen mutatsiyalari, xususan A1AT, RhoU/Wrch, Hey2, Hnf1b, GPC1, EFEMP1 va ADD3 genlari bilan bog'liqligini ko'rsatadigan genetik nazariyani eslatib o'tadilar. Ushbu gipoteza tarafdorlari prenatal ontogenez bosqichida nuqsonli genlar o'zgartirilgan oqsillarni ifodalaydi, bu esa keyinchalik o't yo'llarining atreziyasiga yordam beradi, deb hisoblashadi. Ushbu nazariyaga sitomegalovirus, reovirus, rotavirusning bilial atreziya rivojlanish xavfiga ta'sirini ko'rsatadigan virus nazariyasi va immunologik nazariya bog'liq bo'lib, unga ko'ra IL-2, IL-12, interferon (IFN)-g va o'simta nekrozi omili (TNF)- a, ularning limfotsitlarga ta'siri va yallig'lanish jarayonining rivojlanishi tufayli otoimmün shikastlanishga va kasallikning keyingi rivojlanishiga olib keladi. Tashqi omillarning ta'siri tushunchasi ham mavjud. Unga ko'ra, kasallikning rivojlanishida etakchi rolni insonning mintaqaviy mansubligi, qarindoshlik nikohlarining mavjudligi, erta va / yoki ko'p homiladorlik va toksinlarning ta'siri o'ynaydi. Shunday qilib, ushbu tadqiqot bugungi kunda bilial atreziya rivojlanishining asosiy omillarini aniqlashga imkon berdi, bu esa kelajakda bemorning individual moyilligini hisobga olgan holda kasallikning davolash taktikasini yaxshilashga yordam beradi.

Kalit so'zlar: atreziya, xolangopatiya, o't yo'llari, malformatsiyalar, neonatal sariqlik.

THEORIES OF THE OCCURRENCE OF BILIARY ATRESIA

Aliev M.M.¹, Ne'matjonov F.Z.², Tuychiev G.U.³

Tashkent pediatric medical institute¹

Andijan state medical institute²

Andijan Branch of Kokand University³

Abstract

Today, biliary atresia is becoming increasingly common in the structure of congenital diseases. The highest incidence is observed in Asian countries - 30 patients per 100 thousand newborns, while in European countries this figure is 15 per 100 thousand newborns. Today, there is no effective etiological treatment for the disease, which requires improving knowledge in this area. Therefore, the aim of this study was to identify and analyze theories of biliary atresia development for the subsequent creation of more effective treatment for the disease. For this purpose, an extensive literature search was conducted in the main scientometric databases, according to the criteria/exclusions. As a result, four theories of the pathology occurrence were identified. Most often, scientists mention the genetic theory, which demonstrates a possible connection of the disease with gene mutations, in particular the genes A1AT, RhoU / Wrch, Hey2, Hnf1 β , GPC1, EFEMP1 and ADD3. Supporters of this hypothesis believe that at the stage of prenatal ontogenesis, defective genes express altered proteins that will further contribute to biliary atresia. Related to this theory is the viral theory, which indicates the influence of cytomegalovirus, reovirus, rotavirus on the risk of developing biliary atresia and the immunological theory, according to which IL-2, IL-12, interferon (IFN)- γ and tumor necrosis factor (TNF)- α , due to their influence on lymphocytes and the development of the inflammatory process, lead to autoimmune damage and subsequent development of the disease. There is also a concept of the influence of external factors. According to it, the leading role in the development of the disease is played by a person's regional affiliation, the presence of consanguineous marriages, prematurity and / or multiple pregnancy and the influence of toxins. Thus, this study allowed us to determine the main factors of development of biliary atresia today, which in the future may help to improve the tactics of treatment of the disease taking into account the individual predisposition of the patient.

Keywords: atresia, cholangopathy, bile ducts, malformations, jaundice of newborns.

Введение. Билиарная атрезия (БА) – это прогрессирующая фиброзирующе-обструктивная холангиопатия внутрипеченочной и внепеченочной желчевыводящей системы, приводящая к нарушению оттока желчи и желтухе новорожденных. Данная патология без лечения приводит к портальной гипертензии, фиброзу и последующему циррозу, в конечном итоге развивается печеночная недостаточность и смерть в возрасте 2-3 года. Без надлежащего подхода и лечения БА возникают

стойкие структурные изменения паренхимы печени, что и определяет высокую смертность в терминальной стадии заболевания в течение первых двух лет жизни. Несмотря на то, что существуют современные хирургические методы лечения БА, недуг устойчиво остается самой распространенной причиной трансплантации печени у детей. Достоверные этиологические факторы и патофизиологические механизмы на сегодняшний день остаются неизвестными [1].

Согласно официальным данным ВОЗ, заболеваемость БА составляет 5,1 к 100 000 во Франции, 6 к 100 000 в Великобритании, 7 к 100 000 в Австралии и 6,5 к 100 000 в США [2].

Первые упоминания о заболевании были освещены в книге "Principles of Nursing" в 1817 году, автором которой является профессор J.V. Holmes. Еще тогда ученый связывал такие симптомы новорожденных, как усиленная желтуха и бесцветный кал с нарушением проходимости желчных путей без ясной на то причины [3]. Сегодня многие ученые работают над идентификацией наиболее вероятных этиологических факторов этого заболевания, среди которых выделяют наследственные факторы, аутоиммунные процессы, персистирующую вирусную инфекцию, действие токсических веществ, распределение по полу, возрасту и этнической принадлежности [4]. Например, самая распространенная – генетическая концепция, гласит, что при наличии генных мутаций, дальнейшая экспрессия белков будет модифицированной, что будет способствовать структурным изменениям. В своей работе, опубликованной в 2022 году L. N. Wu et al. рассматривали три наиболее ассоциированных гена восприимчивости к БА, которые участвуют в эмбриогенезе гепатобилиарной системы. Гены ADD3, GPC1, ARF6 ответственны за морфогенез внутривнутрипеченочных и внепеченочных желчных протоков, соответственно при их мутантных полиморфизмах будут наблюдаться структурные изменения последних, в частности в виде БА, что было освещено на экспериментальных моделях заболеваний животных. Генетическая теория позволяет усовершенствовать современные подходы при подборе лечебной тактики пациентам [5]. Не менее важной является иммунопатологическая концепция. Например, в том же году J. R. Townsend et al. в своем исследовании подробно рассматривали иммунные механизмы происхождения БА, объясняя их тем, что внепеченочные протоки чрезвычайно чувствительны к иммуноопосредованному воспалительному процессу с последующей облитерацией последних. Авторы также тщательно рассмотрели

вирусную теорию, где интерпретировали, что заражение новорожденных мышей ротавирусом типа С приводит к стойкой гипербилирубинемии, желтухе и бесцветному калу. Гистологическое исследование биоптатов печени демонстрировало воспаление и обструкцию внепеченочных желчных протоков [6]. Противоречивыми относительно вирусной этиологии являются данные исследования M. Vij et al., которые в 2020 году описывали младенцев с БА и высоким титром IgM к цитомегаловирусам. Однако, при достаточно выраженной симптоматике заболевания, ни одна проведенная биопсия не выявила положительного иммунологического окрашивания на цитомегаловирус, что сеет сомнения по отношению к этой теории. Вирусная и иммуноопосредованная теории позволяют лучше понять звенья патогенеза нозологии [1]. Таким образом, тщательный мониторинг и понимание всех возможных этиологических факторов гарантирует максимально возможную своевременность диагностики болезни, разработку расширенных и осовремененных методов профилактики, а также обновление тактики лечения, которая будет базироваться не только на симптоматической терапии, но и на этиологической и патогенетической. Поэтому целью данного исследования было проанализировать и обобщить все ныне известные теории возникновения билиарной атрезии на элемент их влияния на развитие и течение болезни для последующего создания более эффективного лечения болезни.

Материалы и методы. Создание алгоритма запланированного исследования и обобщение критериев приемлемости.

Проведен исходный компаративный обзор литературных источников согласно осовремененным рекомендациям PRISMA [7]. Этот подход позволил избежать неточностей и способствовал более детальному описанию методологии исследования. Для определения критериев приемлемости были учтены различные аспекты: точность и достоверность результатов, этичность и приемлемость упомянутой информации. С целью обеспечения высокого качества исследования был разработан обобщенный алгоритм, который включал детальные инструкции для проведения исследования и анализа результатов.

Принципы поиска. Для осуществления литературного поиска с целью получения релевантных статей, по ключевым словам, был проведен анализ источников из баз данных Web of Science, Scopus, Pubmed. На начальном этапе исследования литературный поиск ограничивался английским, испанским, французским, русским и

украинским языками, что могло послужить причиной исключения релевантных исследований других авторов на иностранных языках.

Для включения публикации в список проработанных, были намеренно выбраны широкие критерии отбора, чтобы полнее охватить исследуемую сферу. Публикации, которые рассматривали возможные теории и механизмы возникновения билиарной атрезии за последние 5-10 лет автоматически были рассмотрены. Крайне особое внимание уделялось оригинальным клиническим исследованиям, систематическим обзорам и мета-анализам, которые рассматривали и анализировали все возможные факторы облитерации желчных путей, а также патофизиологические механизмы на геномном и молекулярном уровнях. Публикации, которые имели недостатки в дизайне исследования, или содержали больше рекламного материала, чем научного, не рассматривались в дальнейшем исследовании. Это выполнялось во избежание ненадежной информации или ложных выводов. Такой подход позволил увеличить достоверность результатов и повысить их значимость.

Терминология при поиске литературы. Основными первичными терминами для поиска научных публикаций и исследований в этой работе были: "билиарная атрезия", "облитерация", "вирусные факторы", "генные полиморфизмы", "этиологические факторы" для выявления возможных теорий возникновения и патофизиологических механизмов реализации билиарной атрезии новорожденных. Дальнейший поиск для каждого из выявленных на начальном этапе факторов осуществлялся с помощью терминов-названий этих факторов и их возможных звеньев патогенеза, например: "ротавирус", "цитомегаловирус", "гепатотропные вирусы", "A9-B5", "A28-B25", "B8" и "DR3".

Критерии включения. Основными моделями исследования, которые подлежали под рамки дальнейшего обзора и исследования, были:

- Исследования, в которых участников распределяли на контрольные и экспериментальные группы, с минимальным количеством > 10 человек;
- Систематические обзоры и мета-анализы;
- Исследования, которые проводились для подтверждения или опровержения возможных теорий развития билиарной атрезии;
- Научные публикации по изучению патофизиологических звеньев и механизмов возникновения облитерации внутрипеченочных и внепеченочных желчных протоков.

Критерии исключения. К исключению из научного анализа подлежали публикации с сомнительными результатами, рекламные публикации, а также личные мнения авторов относительно теорий возникновения билиарных атрезий, без всякого научного обоснования.

Финальная оценка и интерпретация литературных источников. После поиска литературы в базах данных, по ключевым словам, и критериям включения/исключения, было найдено 116 статей для первичного исследования. При итеративных встречах авторы коллективно анализировали целесообразность той или иной научной публикации для решения поставленных целей. В результате 74 публикации были включены в исследование как источники литературы.

Результаты и обсуждение. БА считается полиэтиологическим заболеванием, которое имеет плохие прогностические шансы на выздоровление в случае поздней постановки диагноза или отсроченного лечения [14]. Поэтому соответственно был выдвинут ряд возможных теорий развития данной патологии:

1. Вирусная теория
2. Иммунологическая теория
3. Генетическая теория
4. Теория влияния внешних факторов

Вирусная теория. Согласно вирусной теории в развитии данной патологии важное значение имеет инфицирование гепатотропными вирусами во время внутриутробного периода или после него. Это может быть результатом реактивации вируса в организме матери или заражения во время и после беременности. К вирусам, которые причастны к БА являются цитомегаловирус, реовирус, ротавирус, вирусы гепатитов [8].

Ученые в 2023 году после проведенного обследования группы младенцев с БА пришли к выводу, что 10% из них имеют IgM к ЦМВ [9].

Стоит отметить, что на момент установления диагноза младенцы были более старше, чем участники исследования с другой этиологией БА и, соответственно, позже получали медикаментозную и хирургическую помощь, поэтому имели худшие прогностические шансы на выздоровление. Кроме того, данные пациенты имели более высокие уровни билирубина и ферментов цитолиза (Аланинаминотрансфераза (АЛТ), аспартатаминотрансфераза (АЛТ), лактатдегидрогеназа (ЛДГ), и другие), признаки спленомегалии [10, 11]. Кроме того, у исследуемых младенцев наблюдались явления резистентного к консервативному лечению холестаза, и, соответственно, более высокие риски смертности

[18]. Нужно отметить, что при биопсии гепатобилиарных образцов антитела к ЦМВ не были найдены. Поэтому бессимптомное носительство ЦМВ женщинами детородного возраста стоит внимания медицинского персонала, занимающегося планированием беременности [12].

В своей работе G. V. Soomro et al. обследовали 33 пациентов с БА на цитомегаловирус с помощью метода ПЦР, они пришли к выводу, что у 14 (42%) из них была персистирующая цитомегаловирусная инфекция и хотя выборка была не значительная, но результаты можно считать достоверными и репрезентативными. [13, 14].

Другим представителем царства вирусов, причастным к БА, является ротавирус. Его РНК была найдена у 50% пациентов, которым поставили диагноз БА [15]. L. Huang et al. смоделировали патофизиологические механизмы БА на модели мыши. Ими было доказано, что мыши в возрасте двух дней, которым перорально был привит тропный к гепатобилиарной системе ротавирус, имели активную репликацию вируса как во внутрипеченочных, так и внепеченочных желчных путях и в самой печени уже через двое суток после инфицирования. Примерно через 7 дней после заражения от 25% до 50% детенышей мышей, в зависимости от штамма вируса, проявляли признаки воспаления и последующего отека желчных протоков, а после этого следовало стойкое воспаление и повреждение эпителия желчевыводящих путей. Обструкция была полной примерно у половины животных, которые имели явные симптомы заболевания [16]. Хотя очевидной атрезии, как описано у младенцев, не было, обструкция была необратимой примерно у половины больных мышат, а последующий фиброз и пролиферация эпителия желчных протоков в печени были поразительно похожими на те, которые наблюдались в печени новорожденных с желчевыводящей атрезией. Похожие данные получали другие исследователи также, в частности это освещено в работах G. Czech-Schmidt et al., J. A. Bezerra et al. [17, 18]. В частности, в своей работе G. Czech-Schmidt et al. утверждают, что чем раньше происходит инфицирование мышат ротавирусом, тем выше риск летальности у них. Так, мышата инфицированные в первые 12 ч от рождения имели 100% шансы на гибель, у 86% из них наблюдались явные признаки холестаза. Кроме того, клиника зависела от вирусной нагрузки. Весомым результатом исследователей было то, что предродовое инфицирование беременных мышей не индуцирует БА у потомства. Самки мышей, которые иммунизированы против ротавируса,

защищают своих новорожденных от развития ротавирусно-индуцированного холестаза и последующей БА. Эта защита передается трансплацентарно, а не через грудное молоко. Данный результат имеет большое значение для эндемически опасных регионов в отношении ротавируса, так как предварительная иммунизация женщин детородного возраста может привести к уменьшению случаев заболеваемости младенцев БА. Так как мышинная модель максимально подобна по своим характеристикам к людям, поэтому данное исследование является валидным и достоверным [19].

G. Mathiyazhagan et al. проанализировали 64 биопсий пациентов больных БА (средний возраст госпитализации составил 52 дня), полученную во время операции Kasai. На основании возможности ее проведения и проходимости внепеченочного желчного протока описано 2 различных анатомических подтипа БА: корректирующий и некорректирующий. Подтип, подлежащий коррекции, характеризуется открытым печеночным протоком до porta hepatis без связи с дуоденумом, что, в свою очередь, может позволить прямой внепеченочный анастомоз желчного протока и кишечного тракта за счет проведения операции Kasai [20]. К сожалению, этот подтип, поддающийся коррекции, приходится лишь на 10–15% пациентов с атрезией желчевыводящих путей. В случае отсутствия возможного анастомоза между протоком и кишечником данный тип называется некорректируемый и, соответственно, он встречается в большинстве случаев БА и имеет плохие прогнозы на выживание младенцев с БА. Образцы, которые ученые получили в ходе оперативного вмешательства, были исследованы с помощью метода ПЦР на определение вируса Эбштейна-Барра, цитомегаловируса и аденовируса. В 51 (60%) биоптатах пациентов было обнаружено ДНК цитомегаловируса, в 5 (6%) - аденовирус, в 3 (4%) - вирус Эбштейна-Барра [21]. С. Yang et al. отметили, что у 18 больных БА в качестве возбудителя заболевания выявлен с помощью метода ПЦР вирус папилломы человека. Однако доказательства обнаружения вируса папилломы человека, вируса Эбштейна-Бара, респираторно-синцитиального вируса в ткани печени у больных БА не являются надежными, хотя экспериментальные модели на животных показали доказательства связи этих вирусов в развитии БА [22].

Что касается реовируса, то данные противоречивы, в начале изучения этиологии ряд работ утверждал о влиянии данного вируса на развитие БА у новорожденных [23]. Проанализировав ряд работ S. K.

Mohanty et al удалось обнаружить антитела к реовирусу в сыворотке крови 63% больных БА до 1 года и, что не менее интересно, в сыворотке крови их матерей [24]. При изучении данной проблематики другими исследователями в биоптатах печени 45 больных БА методом ПЦР выявлено 3 типа реовируса у 14 (31%) пациентов. Исследование замороженных образцов тканей, выделенных с помощью операции Kasai, выявили реовирус 3 типа в ткани печени у 55% больных БА и у 78% пациентов с кистозными изменениями желчных путей. Но впоследствии начали появляться результаты, опровергающие причастность реовируса к патологии. Среди проработанных источников M. Vij et al. было исследование в котором проанализировали образцы 50 младенцев больных БА и пришли к выводу, что реовирус не вызывает атрезию желчевыводящих протоков или его роль незначительна, так как только у одного из обследованных было найдено РНК реовируса [1]. Кроме того, мета-анализ T. Saito et al. свидетельствует о том, что роль вирусов незначительна, но все же возможна [25]. Эту теорию подтверждает тот факт, что в мышинной модели элиминация вируса происходит в течение нескольких недель, как отмечают E. Carvalho et al. [26].

Большинство проблем диагностики вирусной инвазии связаны с коротким инфекционным периодом, возможной быстрой элиминацией вируса и неустойчивостью вируса в полученных образцах, что и вызывает трудности в нахождении этиологии БА [27, 28].

Иммунологическая теория. Если рассматривать иммунологическую теорию, то она базируется на лимфоцитарной инфильтрации портальных трактов, такие данные свидетельствуют о первичном воспалительном процессе, что в дальнейшем может привести к постепенной атрезии и БА. Кроме того, весомую роль в данном случае играют цитокины, такие как интерлейкин IL-2, IL-12, интерферон (IFN)- γ и фактор некроза опухолей (TNF)- α . Механизм их действия заключается в том, что они способны повышать проницаемость клеточной стенки это в свою очередь, может провоцировать воспаление, кроме того, они являются частью моноцитарно-макрофагальной системы, поэтому могут влиять на иммунные реакции как сами непосредственно, так и за счет других клеток [29].

M. Davenport et al. проанализировали ткани, полученные из биопсии печени пациентов с острым холангитом и обнаружили аномальную внутриклеточную молекулу типа 1 (ICAM-1), которая находится в эпителии внутривнутрипеченочных желчных протоков [30]. Важную

роль играет фактор активации роста клеток, стимулирующий преобразование клеток первого типа, которые являются основой для воспаления эпителия желчевыводящих протоков гепатобилиарной системы. Кроме того, авторы отмечают увеличенную роль клеток CD-4 в повреждении желчевыводящего тракта. Эти клетки вызывают значительные иммунологические реакции [31]. В исследовании С. L. Mask et al. подтвердили увеличение экспрессии антигенов HLA-A, -B, -C на мембранах гепатоцитов, также отметили, что это является плохим прогностическим маркером при БА [32]. Другие исследователи пришли к такому же выводу в своей научной работе, они отмечают, что в случае иммунологической причины БА медикаментозное лечение является менее эффективным, кроме того спектр разрешенных биологических препаратов достаточно ограничен у младенцев, поэтому в таком случае следует рассматривать сразу оперативное лечение [8].

Другие ученые, в частности G.B. Soomro et al., разработали экспериментальную модель мыши, и провели опыт иммунного повреждения внепеченочных желчных протоков. Они представили теорию "двухударного" феномена как причины развития БА. Первым шагом является иммунологическое повреждение элементов желчевыводящего тракта, которые обладают иммунологической уязвимостью, второй - роль вируса или токсического агента, который вызывает воспаление и атрезию [13].

С. Ye et al. уделяли внимание популяции CD4 и CD8 Т-клеток, вызывающих автоповреждение клеток желчевыводящих путей. Стоит отметить, что данные пациенты были серонегативны в отношении гепатотропных вирусов в данном исследовании, так как подлежали обследованию методом ПЦР на определение указанных выше вирусов [33].

Не менее важно то, что наблюдалась нарушенная активность и миграция макрофагов, дефекты клеток Купфера, проявившиеся в нарушении поглощения чужеродных антигенов, повышенное количество цитотоксических Т-клеток и, наоборот, дефицит CX3CR1+эффекторов и естественных клеток-киллеров (НК) у младенцев с БА, именно это должно было бы обеспечивать распознавание своих и чужеродных антигенов. Что еще важнее, было выяснено, что лимфопоэз В-клеток печени не прекращался и не нарушался, по сравнению с Т-клетками после рождения, такие дефекты толерантности способствовали накоплению аутоантител к иммуноглобулину G (IgG) при БА [34].

Генетическая теория. Сторонники генетической теории склонны связывать БА с определенными геномными мутациями, согласно ей гены, важные для нормального развития гепатобилиарной системы в определенный момент эмбрионального развития экспрессируют патологические белки, которые в итоге вызывают атрезию билиарных путей. Поэтому можно выделить несколько форм БА. А именно: первая форма БА (5%) обструкция находится на уровне общего желчного протока. При второй форме БА (2%) - на уровне общего печеночного протока. При третьей форме (90%) - атрезия на уровне porta hepatis. Развитие протоковой атрезии и других врожденных заболеваний печени ассоциировано с недостаточностью α -1-антитрипсина, кодируемого геном A1AT, наличие хотя бы одного мутантного аллеля является предиктором быстрой прогрессии фиброза и атрезии и, соответственно, более ранней потребностью таких детей в оперативном лечении или даже в трансплантации печени [35]. Кроме того, мутация в гене Jagged 1, который в норме играет важную роль в развитии клеток и их дифференциации, также является причиной развития БА. Экспрессия патологического белка в клетках зародыша сопровождалась продукцией воспалительных цитокинов TNF и IL-8 [36]. Еще одним из возможных причастных генов к БА является HLA - ген антигенной совместимости. HLA ответственный за тип человеческого лейкоцитарного антигена также рассматривается как фактор генетической предрасположенности к формированию нефункционирующих желчных протоков. Повышенная частота аллелей HLA B12 неоднократно ассоциировалась с БА, а именно гаплотипы: A9-B5, A28-B25, B8 и DR3 [37, 38].

Одной из форм БА является кистозная атрезия желчевыводящих путей, которая прежде всего связана с геном CFC-1 (кодирует белок Cryptic). Например, выявлено, что во французской популяции примерно 50% новорожденных с этой формой БА имели данную мутацию. E. Gonzales et al. [39]. Как отмечают авторы выше названный ген является причиной "синдрома полисплении" или "синдрома мальформации селезенки с атрезией желчных путей (BASM)". При этом синдроме у больных детей часто наблюдается аномалия селезенки (например, полиспления, двойная селезенка, аспления), связанная с situs inversus, аномалиями пищеварительного тракта и/или пороками сердца. Многие из этих пороков развития относятся к аномалиям поворота вокруг сагиттальной оси.

Биопсии пациентов с атрезией желчных путей продемонстрировали повышенную экспрессию генов RhoU/Wrch1 и Hey2

в холангиоцитах. Таким образом был представлен еще один новый путь повреждения эпителия желчевыводящих протоков в модели мышей с атрезией желчных путей, который имеет отношение к БА человека и может предложить потенциально эффективные в будущем терапевтические средства [40].

U. F. Shaalan et al. провели ретроспективное исследование, включавшее 60 педиатрических пациентов, 30 с БА и 30 с неонатальным холестазом (НХ). Цели этого исследования заключались в исследовании экспрессии двух важных генов, регулирующих ремоделирование протоковой пластинки в период эмбрионального развития, а именно: ядерного фактора гепатоцитов 1-бета (Hnf1 β) и белка головки вилки A2 (FoxA2). В результате, в ткани печени пациентов с БА обнаружили сниженную экспрессию Hnf1 β и FoxA2. Кроме того, Hnf1 β значительно коррелировал со стадией фиброза, пролиферацией желчных протоков и желчными стенозами в протоках гепатобилиарной системы. Кроме того, патологическая экспрессия Hnf1 β показала высокую чувствительность и специфичность в случаях БА. Такие же данные были получены относительно гена FoxA2, хотя он имеет несколько худшую прогностическую ценность по сравнению с первым геном [41].

В 2020 году завершилась работа китайских ученых относительно влияния генов ADD3, GPC1 и EFEMP1 на развитие БА. M. R. Bai et al. ссылались на данные, полученные учеными еще раньше и преследовали цель опровергнуть или доказать и оценить ассоциацию этих генов с БА в китайской популяции. Поэтому ими было обследовано 340 пациентов с БА и 1665 человек из контрольной группы на наличие 20 однонуклеотидных полиморфизмов (SNP) этих четырех генов. Полученные результаты демонстрируют, что три SNP в генах EFEMP1 и GPC1 были существенно связаны с БА, зато среди SNP ADD3 гена закономерностей развития БА в китайской популяции не было найдено (рисунок 1) [42].

На рисунке сеть построена для трех исследуемых генов, где узлы сети являются белками. Края представляют предполагаемые функциональные ассоциации. Грань нарисована максимум четырьмя различными цветными линиями, и эти линии представляют существующие ассоциации, которые были предсказаны. Зеленая линия: признаки соседства; синяя линия: доказательства общего случая; фиолетовая линия: экспериментальные доказательства; желтая линия: доказательства добычи текста; черная линия: доказательство коэкспрессии [42].

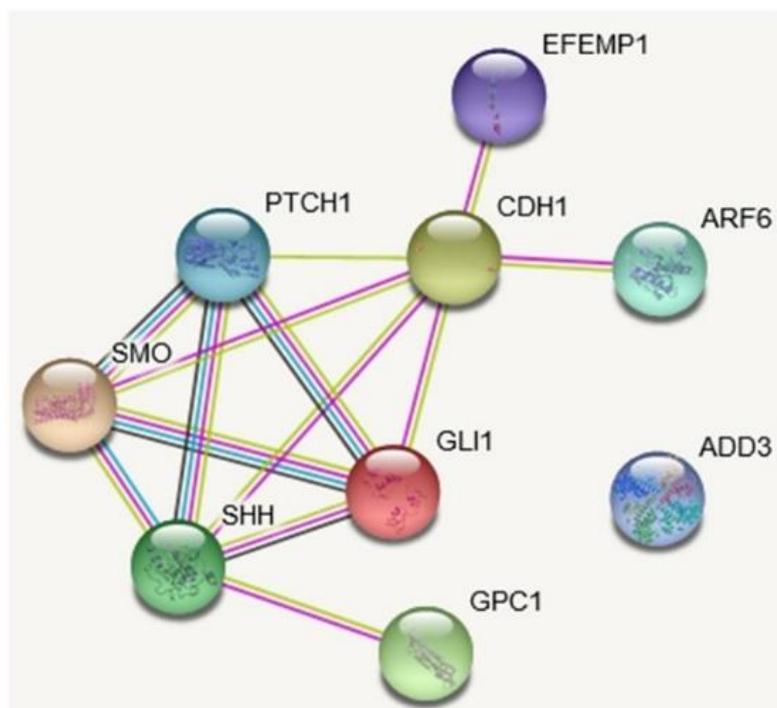


Рисунок 1. Сеть генных взаимодействий на основе базы данных STRING об изученных генах.

Стоит отметить, что при некоторых генетических синдромах, а именно: кошачьего глаза, Митчелла-Райли, Циммермана-Лабанда и анемии Фанкони БА встречается довольно часто в составе синдромов. А также БА довольно часто встречается у обоих близнецов, рожденных в семье больных данной патологией, это заболевание не считается врожденным. Однако среди ученых есть сторонники возможности вторичного происхождения БА вследствие одновременного внутриутробного действия вирусных, токсических и других факторов на оба плода [43].

Теория влияния внешних факторов. Существует региональная теория распределения БА, согласно которой проживание на определенной территории земной поверхности является более благоприятным по развитию БА, в частности это касается Тайваня, то там встречается 1 случай на 5000 здоровых младенцев, другие источники свидетельствуют, что на Тайване и во Французской Полинезии БА встречается с частотой 1 на 3000 живорожденных. В Японии примерно 1 случай на 10 000, также более высокая заболеваемость зарегистрирована в Азии и на Гавайях, который является островом окруженным Тихим океаном, это может быть обусловлено территориальной отделенностью и, соответственно, большим шансами родственных браков. Более высокая частота случаев также наблюдается среди инуитов и коренных американцев [44].

Есть некоторые предположения о большей склонности младенцев женского пола к БА по сравнению с лицами мужского пола, что связано с наличием двух X-хромосом, которые в свою очередь являются причиной большей продукции женских половых гормонов (в наибольшей степени эстрогена) в отличие от мужчин. Среди других причин можно выделить рост заболеваемости детей матерей пожилого возраста, многоплодной беременности и недоношенных младенцев [45].

Относительно сезонной изменчивости указанного заболевания то сначала ученые не пришли к конкретному результату, по этому фактору. Однако пока что к окончательной точке зрения пришли китайские ученые, они исследовали младенцев с БА и пришли к выводу, что сезонные факторы не имеют отношения к данной гепатобилиарной проблеме [46].

Среди токсинов, которые способны вызвать БА ключевое значение имеет билиоатрезон, который через ряд патофизиологических реакций вызывает увеличение проницаемости эпителия протоков за счет изменения их полярности, дальнейший фиброз и атрезию желчевыводящих путей. Но вовремя оказанная квалифицированная медицинская помощь могла приостановить развитие и вызвать полную или частичную регрессию [47].

Как сообщает работа J. J. Zhu et al., вышедшая в 2022 году, билиоатрезон действительно является одним из этиологических факторов БА новорожденных, он не способен попадать от матерей через плаценту или грудное молоко, но способен попадать с овощами или фруктами или быть продуктом метаболизма микрофлоры ребенка. Важно заметить, что не только сам билиоатрезон но и его производные соединения способны вызвать БА [48].

Итак, факторы, способствующие развитию БА у новорожденных включают: различные варианты генной последовательности и анатомические особенности, повреждение желчных протоков под действием вирусов, токсинов или другими внешними факторами, в результате чего внепеченочные желчные протоки новорожденного становятся склонными к повреждению эпителия гепатобилиарного тракта. Благодаря новым выводам о том, что у младенцев с атрезией желчевыводящих путей в первые дни жизни повышается уровень конъюгированного билирубина в сыворотке крови, а также появляются другие признаки холестаза можно на более ранних этапах отследить связь между этиологическим фактором и симптомами конкретного пациента с БА.

Выводы. В результате исследования было определено несколько теорий развития БА. Одной из наиболее распространенных среди них является вирусная. К причинным вирусам относят: ЦМВ, реовирус, ротавирус, так как они поражают внутрипеченочные и внепеченочные желчные протоки. Кроме того, стоит учитывать и иммунную теорию, согласно которой некоторые иммунные компоненты могут иметь весомый вклад в развитие БА. В частности, было установлено, что определение IL-2, IL-12, интерферон (IFN)- γ и фактор некроза опухолей (TNF)- α , за счёт их влияния на лимфоциты CD-4, CD-8, CD-68, а также на развитие воспалительного процесса и последующего фиброза и атрезии может приводить к аутоиммунному повреждению и последующему развитию болезни. Важно иметь в виду, что влияние генома является не менее важным, поэтому среди вышеописанных работ выделили ряд генов, которые являются причиной возникновения БА среди них A1AT, RhoU/Wrch, Hey2, Hnf1 β , GPC1, EFEMP1, ADD3, — это далеко не весь перечень генов, ассоциированных с развитием БА младенцев. Что касается последнего, то его причастность к БА не подтвердили для китайской популяции, но это не означает, что он не может вызвать БА у европейцев или афроамериканцев, что может быть целью последующих исследований. Последней установленной была теория действия внешних факторов. Определено, что региональная принадлежность человека (в частности жители тихоокеанских островов и труднодоступного высокогорья), наличие близкородственных браков, недоношенность и/или многоплодная беременность, влияние токсинов (билиоатрезон) статистически значимо повышает риск развития билиарной атрезии у детей. Таким образом, известные на сегодня и собранные в данном исследовании теории возникновения билиарной атрезии позволяют глубже рассмотреть этиологические и патофизиологические факторы возникновения болезни, а также составить алгоритм оптимального лечения для каждого пациента, учитывая его индивидуальную предрасположенность. Однако, взаимосвязь различных теорий между собой и их влияние на развитие и течение патологии все ещё требует более практических исследований.

Использованная литература:

1. Aliyev, M, Tychiev, G, Nematjonov. F. 2023. Improvement of the results of biliodigestive anastomosis in children with choledoch cyst. International Journal of Scientific Pediatrics, 1, 05–09.

2. М.М Алиев., Р.З Юлдашев., Ф.З Нематжанов., Ф.Ў Тўйчиев. “Проблемы диагностики и лечения билиарной атрезии у детей”. Педиатрия 273-276 стр. 2/2022. Тошекнт 2022.
3. Aliev M.M., Nematjanov F.Z., Toychiev G'.O'., Yuldashev R.Z., "Epidemiology of obstructive cholestasis in children". Journal of Biomedicine and Practice. Volume 7. Number 6. Tashkent 2022.
4. Vij, M., & Rela, M. (2020). Biliary atresia: pathology, etiology and pathogenesis. *Future science* OA, 6(5), FSO466. <https://doi.org/10.2144/fsoa-2019-0153>
5. WHO | World Health Organization
6. Burns J. (2012). Principals of Midwifery. Diseases of Women and Children. *Clin.Pediatr* 51 (1), 601.
7. Hartley, J., Kelly, D., Hadžić, N., Baumann, U., & McLin, V. A. (2021). Biliary atresia. In Pediatric Liver Transplantation (pp. 344-350). *Elsevier*. <https://doi.org/10.1016/B978-0-323-63671-1.00034-3>
8. Wu, L. N., Zhu, Z. J., & Sun, L. Y. (2022). Genetic Factors and Their Role in the Pathogenesis of Biliary Atresia. *Frontiers in pediatrics*, 10, 912154. <https://doi.org/10.3389/fped.2022.912154>
9. Townsend Jr., C. M. (2022). Pediatric Surgery. In Sabiston Textbook of Surgery.
10. Page, M. J., Moher, D., Bossuyt, P. M., Boutron, I., Hoffmann, T. C., Mulrow, C. D., Shamseer, L., Tetzlaff, J. M., Akl, E. A., Brennan, S. E., Chou, R., Glanville, J., Grimshaw, J. M., Hróbjartsson, A., Lalu, M. M., Li, T., Loder, E. W., Mayo-Wilson, E., McDonald, S., McGuinness, L. A., ... McKenzie, J. E. (2021). PRISMA 2020 explanation and elaboration: updated guidance and exemplars for reporting systematic reviews. *BMJ (Clinical research ed.)*, 372, n160. <https://doi.org/10.1136/bmj.n160>
11. Chusilp, S., Lee, C., Li, B., Lee, D., Yamoto, M., Ganji, N., Vejchapipat, P., & Pierro, A. (2020). A novel model of injured liver ductal organoids to investigate cholangiocyte apoptosis with relevance to biliary atresia. *Pediatric surgery international*, 36(12), 1471–1479. <https://doi.org/10.1007/s00383-020-04765-2>
12. Wickramasekara, N., Ignatius, J., & Lamahewage, A. (2023). Prognostic factors and outcomes of Kasai portoenterostomy (KPE): nine-year experience from a lower-middle income country. *Pediatric surgery international*, 39(1), 142. <https://doi.org/10.1007/s00383-023-05424-y>
13. Parolini, F., Hadzic, N., & Davenport, M. (2019). Adjuvant therapy of cytomegalovirus IgM +ve associated biliary atresia: Prima facie

- evidence of effect. *Journal of pediatric surgery*, 54(9), 1941–1945. <https://doi.org/10.1016/j.jpedsurg.2018.12.014>
14. Davenport, M., Parsons, C., Tizzard, S., & Hadzic, N. (2013). Steroids in biliary atresia: single surgeon, single centre, prospective study. *Journal of hepatology*, 59(5), 1054–1058. <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2013.06.012>
 15. Janowska, M., Bierła, J. B., Kaleta, M., Wierzbicka-Rucińska, A., Czubkowski, P., Kanarek, E., Cukrowska, B., Pawłowska, J., & Cielecka-Kuszyk, J. (2022). The Impact of a CMV Infection on the Expression of Selected Immunological Parameters in Liver Tissue in Children with Biliary Atresia. *Journal of clinical medicine*, 11(24), 7269. <https://doi.org/10.3390/jcm11247269>
 16. Soomro, G. B., Abbas, Z., Hassan, M., Memon, Y., & Shah, S. (2011). Is there any association of extrahepatic biliary atresia with cytomegalovirus or other infections? *Journal of Pakistan Medical Association*, 61, 281-283.
 17. Lampela, H. (2013). Biliary atresia: Treatment Results and Native Liver Function (Academic dissertation). *Helsinki*.
 18. Pal, N., Joy, P. S., & Sergi, C. M. (2022). Biliary Atresia Animal Models: Is the Needle in a Haystack?. *International journal of molecular sciences*, 23(14), 7838. <https://doi.org/10.3390/ijms23147838>
 19. Huang, L., Gu, W. Z., Si, X. M., Wei, M. F., & Feng, J. X. (2007). Expression of NF-kappaB in rotavirus-induced damage to the liver and biliary tract in neonatal mice. *Hepatobiliary & pancreatic diseases international : HBPD INT*, 6(2), 188–193.
 20. Czech-Schmidt, G., Verhagen, W., Szavay, P., Leonhardt, J., & Petersen, C. (2001). Immunological gap in the infectious animal model for biliary atresia. *The Journal of surgical research*, 101(1), 62–67. <https://doi.org/10.1006/jsre.2001.6234>
 21. Bezerra J. A. (2006). The next challenge in pediatric cholestasis: deciphering the pathogenesis of biliary atresia. *Journal of pediatric gastroenterology and nutrition*, 43 Suppl 1, S23–S29. <https://doi.org/10.1097/01.mpg.0000228197.28056.2f>
 22. Ortiz-Perez, A., Donnelly, B., Temple, H., Tiao, G., Bansal, R., & Mohanty, S. K. (2020). Innate Immunity and Pathogenesis of Biliary Atresia. *Frontiers in immunology*, 11, 329. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2020.00329>
 23. Mathiyazhagan, G., & Jagadisan, B. (2017). Referral Patterns and Factors Influencing Age at Admission of Infants with Cholestasis in

- India. *Indian journal of pediatrics*, 84(8), 591–596. <https://doi.org/10.1007/s12098-017-2342-0>
24. von Herbay, A., Frieling, T., & Häussinger, D. (2001). Association between duplex Doppler sonographic flow pattern in right hepatic vein and various liver diseases. *Journal of clinical ultrasound : JCU*, 29(1), 25–30. [https://doi.org/10.1002/1097-0096\(200101\)29:1<25::aid-jcu4>3.0.co;2-a](https://doi.org/10.1002/1097-0096(200101)29:1<25::aid-jcu4>3.0.co;2-a)
25. Yang, C. Z., Zhou, Y., Ke, M., Gao, R. Y., Ye, S. R., Diao, M., & Li, L. (2022). Effects of postoperative adjuvant steroid therapy on the outcomes of biliary atresia: A systematic review and updated meta-analysis. *Frontiers in pharmacology*, 13, 956093. <https://doi.org/10.3389/fphar.2022.956093>
26. Leary, T. P., Erker, J. C., Chalmers, M. L., Wetzel, J. D., Desai, S. M., Mushahwar, I. K., & Dermody, T. S. (2002). Detection of reovirus by reverse transcription-polymerase chain reaction using primers corresponding to conserved regions of the viral L1 genome segment. *Journal of virological methods*, 104(2), 161–165. [https://doi.org/10.1016/s0166-0934\(02\)00058-7](https://doi.org/10.1016/s0166-0934(02)00058-7)
27. Mohanty, S. K., Donnelly, B., Temple, H., Mowery, S., Poling, H. M., Meller, J., Malik, A., McNeal, M., & Tiao, G. (2022). Rhesus rotavirus receptor-binding site affects high mobility group box 1 release, altering the pathogenesis of experimental biliary atresia. *Hepatology communications*, 6(10), 2702–2714. <https://doi.org/10.1002/hep4.2024>
28. Saito, T., Terui, K., Mitsunaga, T., Nakata, M., Ono, S., Mise, N., & Yoshida, H. (2015). Evidence for viral infection as a causative factor of human biliary atresia. *Journal of pediatric surgery*, 50(8), 1398–1404. <https://doi.org/10.1016/j.jpedsurg.2015.04.006>
29. Carvalho, E., Liu, C., Shivakumar, P., Sabla, G., Aronow, B., & Bezerra, J. A. (2005). Analysis of the biliary transcriptome in experimental biliary atresia. *Gastroenterology*, 129(2), 713–717. <https://doi.org/10.1016/j.gastro.2005.05.052>
30. Rabbani, T., Guthery, S. L., Himes, R., Shneider, B. L., & Harpavat, S. (2021). Newborn Screening for Biliary Atresia: a Review of Current Methods. *Current gastroenterology reports*, 23(12), 28. <https://doi.org/10.1007/s11894-021-00825-2>
31. Harpavat, S., Garcia-Prats, J. A., Anaya, C., Brandt, M. L., Lupo, P. J., Finegold, M. J., Obuobi, A., ElHennawy, A. A., Jarriel, W. S., & Shneider, B. L. (2020). Diagnostic Yield of Newborn Screening for Biliary Atresia Using Direct or Conjugated Bilirubin

- Measurements. *JAMA*, 323(12), 1141–1150.
<https://doi.org/10.1001/jama.2020.0837>
32. Si, X., Chen, J., & Huang, L. (2021). RRV-induced biliary atresia in neonatal mice involves CD8 + T lymphocyte killer cells and the Notch signaling pathway. *Genes & genomics*, 43(11), 1289–1299.
<https://doi.org/10.1007/s13258-021-01153-5>
33. Davenport, M., Gonde, C., Redkar, R., Koukoulis, G., Tredger, M., Mieli-Vergani, G., Portmann, B., & Howard, E. R. (2001). Immunohistochemistry of the liver and biliary tree in extrahepatic biliary atresia. *Journal of pediatric surgery*, 36(7), 1017–1025.
<https://doi.org/10.1053/jpsu.2001.24730>
34. A-Kader, H. H., El-Ayyouti, M., Hawas, S., Abdalla, A., Al-Tonbary, Y., Bassiouny, M., Boneberg, A., & El-Sallab, S. (2002). HLA in Egyptian children with biliary atresia. *The Journal of pediatrics*, 141(3), 432–433.
<https://doi.org/10.1067/mpd.2002.127506>
35. Mack, C. L., Anderson, K. M., Aubrey, M. T., Rosenthal, P., Sokol, R. J., & Freed, B. M. (2013). Lack of HLA predominance and HLA shared epitopes in biliary Atresia. *SpringerPlus*, 2(1), 42.
<https://doi.org/10.1186/2193-1801-2-42>
36. Ye, C., Zhu, J., Wang, J., Chen, D., Meng, L., Zhan, Y., Yang, R., He, S., Li, Z., Dai, S., Li, Y., Sun, S., Shen, Z., Huang, Y., Dong, R., Chen, G., & Zheng, S. (2022). Single-cell and spatial transcriptomics reveal the fibrosis-related immune landscape of biliary atresia. *Clinical and translational medicine*, 12(11), e1070.
<https://doi.org/10.1002/ctm2.1070>
37. Wang, J., Xu, Y., Chen, Z., Liang, J., Lin, Z., Liang, H., Xu, Y., Wu, Q., Guo, X., Nie, J., Lu, B., Huang, B., Xian, H., Wang, X., Wu, Q., Zeng, J., Chai, C., Zhang, M., Lin, Y., Zhang, L., ... Zhang, Y. (2020). Liver Immune Profiling Reveals Pathogenesis and Therapeutics for Biliary Atresia. *Cell*, 183(7), 1867–1883.e26.
<https://doi.org/10.1016/j.cell.2020.10.048>
38. Callea, F., Francalanci, P., & Giovannoni, I. (2021). Hepatic and Extrahepatic Sources and Manifestations in Endoplasmic Reticulum Storage Diseases. *International journal of molecular sciences*, 22(11), 5778. <https://doi.org/10.3390/ijms22115778>
39. Kohsaka, T., Yuan, Z. R., Guo, S. X., Tagawa, M., Nakamura, A., Nakano, M., Kawasasaki, H., Inomata, Y., Tanaka, K., & Miyauchi, J. (2002). The significance of human jagged 1 mutations detected in

- severe cases of extrahepatic biliary atresia. *Hepatology (Baltimore, Md.)*, 36(4 Pt 1), 904–912. <https://doi.org/10.1053/jhep.2002.35820>
40. A-Kader, H. H., El-Ayyouti, M., Hawas, S., Abdalla, A., Al-Tonbary, Y., Bassiouny, M., Boneberg, A., & El-Sallab, S. (2002). HLA in Egyptian children with biliary atresia. *The Journal of pediatrics*, 141(3), 432–433. <https://doi.org/10.1067/mpd.2002.127506>
41. Kotb, M. A., Kotb, A., Talaat, S., Shehata, S. M., El Dessouki, N., ElHaddad, A. A., El Tagy, G., Esmat, H., Shehata, S., Hashim, M., Kotb, H. A., Zekry, H., Abd Elkader, H. M., Kaddah, S., Abd El Baky, H. E., & Lotfi, N. (2022). Congenital aflatoxicosis, mal-detoxification genomics & ontogeny trigger immune-mediated Kotb disease biliary atresia variant: SANRA compliant review. *Medicine*, 101(39), e30368. <https://doi.org/10.1097/MD.00000000000030368>
42. Gonzales, E., Davit-Spraul, A., & Jacquemin, E. (2020). A Novel CFC1 Mutation in a Family With Heterotaxy and Biliary Atresia Splenic Malformation Syndromes. *Journal of pediatric gastroenterology and nutrition*, 70(1), e24–e25. <https://doi.org/10.1097/MPG.0000000000002531>
43. Fried, S., Gilboa, D., Har-Zahav, A., Lavrut, P. M., Du, Y., Karjoo, S., Russo, P., Shamir, R., Wells, R. G., & Waisbourd-Zinman, O. (2020). Extrahepatic cholangiocyte obstruction is mediated by decreased glutathione, Wnt and Notch signaling pathways in a toxic model of biliary atresia. *Scientific reports*, 10(1), 7599. <https://doi.org/10.1038/s41598-020-64503-5>
44. Shaalan, U. F., Ibrahim, N. L., Ehsan, N. A., Sultan, M. M., Naser, G. M., & Abd El-Fatah, M. O. (2019). Reduced Immunohistochemical Expression of Hnf1 β and FoxA2 in Liver Tissue Can Discriminate Between Biliary Atresia and Other Causes of Neonatal Cholestasis. *Applied immunohistochemistry & molecular morphology : AIMM*, 27(4), e32–e38. <https://doi.org/10.1097/PAI.0000000000000638>
45. Bai, M. R., Niu, W. B., Zhou, Y., Gong, Y. M., Lu, Y. J., Yu, X. X., Wei, Z. L., Wu, W., Song, H. L., Yu, W. W., Gu, B. L., Cai, W., & Chu, X. (2020). Association of common variation in *ADD3* and *GPC1* with biliary atresia susceptibility. *Aging*, 12(8), 7163–7182. <https://doi.org/10.18632/aging.103067>
46. Sanchez-Valle, A., Kassira, N., Varela, V. C., Radu, S. C., Paidas, C., & Kirby, R. S. (2017). Biliary Atresia: Epidemiology, Genetics, Clinical Update, and Public Health Perspective. *Advances in pediatrics*, 64(1), 285–305. <https://doi.org/10.1016/j.yapd.2017.03.012>

47. Girard, M., Jannot, A. S., Besnard, M., Jacquemin, E., & Henrion-Caude, A. (2012). Biliary atresia: does ethnicity matter?. *Journal of hepatology*, 57(3), 700–702. <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2012.03.011>
48. Fischler, B., Haglund, B., & Hjern, A. (2002). A population-based study on the incidence and possible pre- and perinatal etiologic risk factors of biliary atresia. *The Journal of pediatrics*, 141(2), 217–222. <https://doi.org/10.1067/mpd.2002.126001>
49. Shi, Y., Jiang, Y. Z., Zhou, G. P., Shi, Y., Gan, L. X., Kong, Y. Y., Wang, H. B., Zhu, Z. J., & Sun, L. Y. (2023). Prognostic Factors Related to In-hospital Death in Children with Biliary Atresia: Analysis of a Nationwide Inpatient Database. *Journal of clinical and translational hepatology*, 11(2), 416–424. <https://doi.org/10.14218/JCTH.2021.00456>
50. Shi, Y., Jiang, Y. Z., Zhou, G. P., Shi, Y., Gan, L. X., Kong, Y. Y., Wang, H. B., Zhu, Z. J., & Sun, L. Y. (2023). Prognostic Factors Related to In-hospital Death in Children with Biliary Atresia: Analysis of a Nationwide Inpatient Database. *Journal of clinical and translational hepatology*, 11(2), 416–424. <https://doi.org/10.14218/JCTH.2021.00456>
51. Zhu, J. J., Yang, Y. F., Dong, R., & Zheng, S. (2022). Biliatresone: progress in biliary atresia study. *World journal of pediatrics : WJP*, 10.1007/s12519-022-00619-0. Advance online publication. <https://doi.org/10.1007/s12519-022-00619-0>