



Болезнь Кароли (клиническое наблюдение)

И.Г. Никитин^{1,3}, А.А. Карабиненко^{1,2}, А.Э. Никитин², Е.И. Дедов^{1,2}, Д.Г. Жукова^{1,2}, Е.Д. Преснова¹, С.А. Корвяков², Р.Х. Азимов², Е.В. Резник¹

¹ ФГБОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Москва, Российская Федерация

² Центральная клиническая больница Российской академии наук, г. Москва, Российская Федерация

³ ФГАУ «Лечебно-реабилитационный центр» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Москва, Российская Федерация

Частота болезни Кароли оценивается как 1 случай на 1 миллион человек, и опубликованных клинических наблюдений крайне мало. На данный момент лечение болезни Кароли сводится к симптоматической терапии, предотвращению возникновения осложнений, коррекционным оперативным вмешательствам и трансплантации печени.

Цель наблюдения. Продемонстрировать случай редкого врожденного заболевания печени — болезни Кароли (Caroli), характеризующейся сегментарной необструктивной фиброзно-кистозной дилатацией внутрипеченочных желчных протоков.

Основные положения. Женщина 21 года госпитализирована с признаками системной воспалительной реакции, гепатоспленомегалией, желтухой, портальной гипертензией, печеночно-клеточной недостаточностью, проявлениями цитолитического, холестатического синдромов. В 8-летнем возрасте была выявлена киста желчевыводящих протоков, наложен цистоэнтероанастомоз. В 20 лет в связи с высокой портальной гипертензией произведено портокавальное шунтирование и наложен мезентериально-кавальный анастомоз. При настоящей госпитализации при УЗИ и МСКТ органов брюшной полости с контрастированием выявлено расширение внутрипеченочных желчных протоков, что позволило диагностировать болезнь Кароли.

Заключение. Описан случай болезни Кароли, приведший к развитию непрерывно рецидивирующего холангита, билиарного цирроза печени, что явилось основанием для трансплантации печени. Болезнь Кароли необходимо вносить в круг дифференциальной диагностики у больных с лихорадкой неясного генеза и синдромом холестаза. Необходима ранняя диагностика болезни Кароли для предотвращения осложнений, улучшения качества и увеличения продолжительности жизни пациентов, страдающих этим редким заболеванием.

Ключевые слова: болезнь Кароли, кисты внутрипеченочных желчных протоков, билиарный цирроз, портальная гипертензия, спленомегалия, варикозное расширение вен пищевода

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Для цитирования: Никитин И.Г., Карабиненко А.А., Никитин А.Э., Дедов Е.И., Жукова Д.Г., Преснова Е.Д., Корвяков С.А., Азимов Р.Х., Резник Е.В. Болезнь Кароли (клиническое наблюдение). Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. 2018;28(6):77–83. <https://doi.org/10.22416/1382-4376-2018-28-6-77-83>

Caroli Disease (Clinical Observation)

Igor G. Nikitin^{1,3}, Aleksander A. Karabinenko^{1,2}, Alexey E. Nikitin², Evgeniy I. Dedov^{1,2}, Daria G. Zhukova^{1,2}, Evgenia D. Presnova¹, Sergey A. Korvyakov², Rustam H. Azimov², Elena V. Reznik¹

¹ Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russian Federation

² Central Clinical Hospital of the Russian Academy of Sciences, Moscow, Russian Federation

³ Therapeutic and Rehabilitation Centre of the Ministry of Health of Russia, Moscow, Russian Federation

The incidence of Caroli disease is estimated to be 1 case per 1 million people; as a result, there are very few available clinical observations. At the moment, the treatment of Caroli disease is limited to symptomatic therapy and the prevention of complications, as well as to corrective surgery and liver transplantation.

Aim. The aim of this observation is to describe one case of a rare congenital liver disease – Caroli disease – characterised by a segmented non-obstructive fibrocystic dilation of the intrahepatic bile ducts.

Key findings. A 21-year-old woman was hospitalised with the signs of a systemic inflammatory reaction, hepatosplenomegaly, jaundice, portal hypertension, hepatocellular insufficiency, as well as with the manifestations of cytolytic and cholestatic syndromes. At the age of 8, she was diagnosed with a cyst of the bile ducts, which was treated with cystoenteroanastomosis. At the age of 20, in connection with high portal hypertension, portocaval shunting was performed and a mesenteric-caval anastomosis was applied. During the present hospitalisation, an expansion of the

intrahepatic bile ducts was revealed by ultrasound and MSCT of the abdominal cavity with contrast, which made it possible to diagnose Caroli disease.

Conclusion. A case of Caroli disease is described, which resulted in continuously recurrent cholangitis and biliary cirrhosis. This state required liver transplantation. Caroli disease should be included in differential diagnosis in patients suffering from the fever of unknown origin and cholestasis syndrome. An early diagnosis of Caroli disease is important for preventing complications, improving the quality of life and increasing the life expectancy of patients suffering from this rare disease.

Keywords: Caroli disease, intrahepatic bile duct cysts, biliary cirrhosis, portal hypertension, splenomegaly, esophageal varices

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

For citation: Nikitin I.G., Karabinenko A.A., Nikitin A.E., Dedov E.I., Zhukova D.G., Presnova E.D., Korvyakov S.A., Azimov R.H., Reznik E.V. Caroli Disease (Clinical Observation). Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology. 2018;28(6):77–83. <https://doi.org/10.22416/1382-4376-2018-28-6-77-83>

Пациентка Н. 21 года поступила в терапевтическое отделение с жалобами на общую слабость, вздутие живота, ознобы с гектической температурой до 39,6 °С, боли в груди на высоте вдоха, снижение памяти, нарушение сна.

В 8 лет пациентке Н. по поводу врожденной кисты холедоха был наложен цистозентероанастомоз. В 18 лет была выявлена спленомегалия и портальная гипертензия. В 20 лет при ЭГДС выявлено варикозное расширение вен пищевода и желудка 2–3 степени с высоким риском кровотечения на фоне высокой портальной гипертензии, выполнены паллиативные операции на ветвях *v. portae*: порто-кавальное шунтирование и мезентериально-кавальный анастомоз бок в бок. Через полгода после этого стала отмечать периодическое повышение температуры тела до 38,5 °С, сопровождающееся ознобом, разрешающееся в течение суток, без катаральных симптомов. С этого же времени отмечаются явления печеночно-клеточной недостаточности, энцефалопатии, диспепсии, синдром эндокринных расстройств (в т. ч. аменорея).

Во время настоящей госпитализации ведущим клиническим симптомом была лихорадка гектического типа (до 39,6 °С). При осмотре выявлена умеренная желтушность кожных покровов и слизистых оболочек, расширение границ печени (+2 см по срединноклюичной линии) и увеличение размеров селезенки 20 × 10 см. Признаков асцита не обнаружено.

По данным лабораторного исследования, выявлены снижение белково-синтетической функции печени — гипоальбуминемия (28 г/л), повышение маркеров цитолиза и холестаза (АСТ — 78 Ед/л, ЛДГ — 222 Ед/л, ГГТП — 414 г/л), гипербилирубинемия (52–68 мкм/л), проявления гиперспленизма (лейкопения $2,404 \times 10^9$ /л и тромбоцитопения $82,5 \times 10^9$ /л), повышение СРБ до 87 мг/л.

В клиническом анализе мочи, при ЭКГ, ЭХОКГ, ИФА сыворотки крови на антитела к вирусам гепатита В и С, прямой пробе Кумбса патологических отклонений не обнаружено. При КТ грудной клетки — инфильтративные и очаговые изменения в легких не выявлены, в клиническом анализе мочевых патологических изменений не обнаружено.

Маркеры ревматических и онкологических заболеваний не выявлены.

При ЭГДС в нижней трети пищевода определяются 3 ствола варикозных вен, выступающих в просвет на 2–3 мм, диаметром до 3–4 мм, слизистая над ними не изменена. Заключение: варикозное расширение вен 1–2-й степени в нижней трети пищевода.

При УЗИ органов брюшной полости выявлено: увеличение печени (рис. 1) за счет левой доли (ККР ЛД — 10,6 см, КВР ПД — 14 см), в просвете желчного пузыря лоцируется газ, свободная желчь отсутствует, внутрипеченочные желчные протоки расширены, просвет гомогенный, долевые протоки диаметром до 8–9 мм (рис. 2). В единичных протоках лоцируются пузырьки газа. В проекции холедоха лоцируются (не менее 5) эхогенные и гиперэхогенные однородные структуры, некоторые из которых с акустическими дорожками, размерами от 10 до 18 мм (рис. 3а и 3б). Селезенка увеличена до 20 × 10 × 8 см, структура паренхимы однородная (рис. 4). Селезеночная вена расширена до 13 мм, проходима. Заключение: Эхопризнаки невыраженной гепатомегалии за счет левой доли, выраженной спленомегалии, портальной гипертензии. Эхопризнаки билиарной гипертензии, аэробиллии, множественных образований (конкрементов?) в проекции холедоха, отключенного? желчного пузыря (в анамнезе наложение цистозентероанастомоза, портокавального анастомоза).

По данным МСКТ органов брюшной полости, выявлены признаки цирроза печени, портальной гипертензии, билиарной гипертензии, аэрохолии, спленомегалии, обнаружены конкременты в правом печеночном протоке и в бифуркации общего печеночного протока.

На МСКТ органов брюшной полости с внутривенным введением контрастного вещества определяется нарушение архитектоники сегментов печени: I, II и III сегменты увеличены в размерах, IV и V уменьшены в размерах. Визуализируются расширенные сегментарные и субсегментарные желчные протоки в правой и левой долях печени. Правый печеночный проток диаметром 1,0 см содержит конкремент неоднородный по структуре размерами



Рис. 1. УЗИ картина увеличенной левой доли печени больной Н.: в просвете желчного пузыря лоцируется газ, свободная желчь отсутствует, внутрипеченочные протоки расширены

Fig. 1. The ultrasound picture of the enlarged left lobe of the liver, patient N.: gas is located in the lumen of the gallbladder, free bile is absent, the intrahepatic ducts are dilated



Рис. 2. УЗИ картина увеличенной левой доли печени больной Н.: расширены долевые протоки (диаметром до 8–9 мм)

Fig. 2. The ultrasound picture of the enlarged left lobe of the liver, patient N.: dilated lobar ducts (up to 8–9 mm in diameter)



А



Б

Рис. 3. УЗИ картина увеличенной левой доли печени больной Н.: в единичных протоках лоцируются пузырьки газа (рис. 3а). В проекции холедоха лоцируются (не менее 5) эхогенные и гиперэхогенные однородные структуры, некоторые из которых с акустическими дорожками, размерами от 10 до 18 мм (рис. 3б)

Fig. 3. The ultrasound picture of the enlarged left lobe of the liver, patient N.: Gas bubbles are located in the single ducts (Fig. 3a). Echogenic and hyperechoic homogenous structures (not less than 5) are located in the projection of the choledochous duct, some of which have acoustic paths and sized from 10 to 18 mm (Fig. 3b)

1,1 × 1,0 см, дополнительно визуализируется конкремент в области бифуркации общего печеночного протока размерами 1,15 × 1,0 см. В сегментарных протоках правой доли печени определяется воздух. Левый печеночный проток диаметром 0,85 см. В просвете желчного пузыря определяется воздух. Селезенка на КТ объемом 1050 см³, увеличена, селезеночная вена расширена до 1,8 см. По медиальной и задней поверхностям селезенки визуализируются расширенные венозные коллатерали.

На основании указанных выше данных у пациентки с высокой долей вероятности имеет место врожденная патология — болезнь Кароли, состо-

яние после наложения цистоентероанастомоза, осложнившееся формированием вторичного билиарного цирроза печени, портальной гипертензии (ПКШ от 2016 г.), гиперспленизмом, печеночно-клеточной недостаточностью, рецидивирующим холангитом, септициемией, системной воспалительной реакцией (СВР).

В 3-кратных посевах крови из разных вен получен рост *E. coli*, чувствительной ко всему исследованному спектру антибиотиков. Назначена антибактериальная терапия ванкомицином по 1 г и цефоперазоном/сульбактамом по 1 г через каждые 12 ч внутривенно, гепатопротекторы (урсо-



Рис. 4. УЗИ картина увеличенной селезенки больной Н.: Селезенка увеличена до $20 \times 10 \times 8$ см, структура паренхимы однородная. Селезеночная вена расширена до 13 мм, проходима

Fig. 4. The ultrasound picture of the enlarged spleen, patient N.: The spleen is enlarged to $20 \times 10 \times 8$ cm, the structure of the parenchyma is homogeneous. The splenic vein is expanded to 13 mm, passable

фальк). На фоне проводимого лечения отмечалась положительная динамика в виде регресса болей в животе, диспепсии, улучшения аппетита, лабораторных показателей: в клиническом анализе крови (прирост лейкоцитов и тромбоцитов), тенденция к снижению биохимических маркеров воспаления: СРБ в течение 3 дней снизился с 87 до 20 мг/л. Гектическая и фебрильная лихорадка перестала регистрироваться, в вечерние часы сохранялись кратковременные эпизоды субфебрилитета до $37,1^{\circ}\text{C}$.

Также на фоне проводимой терапии было отмечено развитие острого почечного повреждения: значительное нарастание уровня креатинина с 64,9 до 275 мкмоль/л, снижение СКФ (MDRD) до 20,8 мл/мин/1,73 м². Было решено отменить ванкомицин, продолжить антибактериальную терапию цефоперазоном/сульбактамом 2 г/сут.

Учитывая тяжесть течения заболевания, высокие риски непрерывно рецидивирующего течения холангита и септицемии, нарастание проявлений печеночно-клеточной недостаточности и очевидный временный эффект проводимой антибактериальной терапии, пациентка была направлена в отделение трансплантации печени НИИ скорой медицинской помощи им. Н.В. Склифосовского, где произведена трансплантация печени (донор — мать).

Обсуждение

Болезнь Кароли (кавернозная эктазия желчевыводящих путей) — это редкое врожденное заболевание (аномалия), характеризующееся сегментарной необструктивной фиброзно-кистозной дилатацией внутрипеченочных желчных протоков с частым формированием внутрипеченочных

камней. Сочетание дилатации внутрипеченочных желчных протоков и врожденного фиброза печени называют синдромом Кароли [11, 16, 17]. Наследование происходит по аутосомно-рецессивному типу, связано с мутацией гена PKHD1, который кодирует комплекс белка фиброцистина/полидуктина. В ряде случаев болезнь Кароли диагностируется у плода уже в III триместре беременности на этапе развития протоковой пластины [2, 5, 18]. У данной пациентки, несмотря на наличие оснований для диагностики болезни Кароли уже в детском и подростковом возрасте [17], болезнь Кароли была диагностирована лишь в 21 год.

Основными жалобами больных с болезнью Кароли являются спастические боли в правом подреберье, иногда иррадиирующие в спину, желтуха, снижение аппетита и похудание. Заболевание часто дебютирует холангитом с желтухой, гектической лихорадкой и ознобами [17]. В случае незначительного расширения внутрипеченочных желчных протоков заболевание длительное время может протекать латентно. В период обострения отмечаются кожный зуд, ахоличный стул, нарушение всасывания жиров, стеаторрея, гиповитаминоз, болезненность и незначительное увеличение печени, а также изменение биохимических показателей крови: повышение билирубина и его фракций, аспарагиновой и аланиновой аминотрансферазы (АСТ, АЛТ), гаммаглутамилтранспептидазы (ГГТП) и щелочной фосфатазы (ЩФ). Нередко желтуха связана с выходом мелких конкрементов из кист в общий желчный проток [6, 8, 13, 15, 17, 20, 21]. У данной пациентки на первый план в клинической картине выступали осложнения, с которыми пришлось бороться преимущественно методами хирургических паллиативных коррекций и трансплантацией печени.

В литературе описан случай 2-месячного мальчика с двумя редкими врожденными патологиями — болезнью Кароли и мальформацией вены Галена. Предположена взаимосвязь патогенеза этих двух редких заболеваний с возможным общим молекулярным механизмом — сверхэкспрессией фактора роста эндотелия сосудов и его рецепторов. Также возможен вклад повышенной экспрессии лиганда Notch Jaged 1 как в развитии мозговых артериовенозных мальформаций в целом, так и в образовании расширенных внутрипеченочных желчных протоков, например при болезни Кароли [4].

N. Kadakia и др. описали случай 18-месячной девочки с аутосомно-рецессивным поликистозным заболеванием почек, синдромом Кароли и гепатобластомой фетального типа. Опухоль печени была прооперирована без химиотерапии, и на протяжении 9 лет после резекции не возникало рецидивов, при этом гепаторенальная функция была стабильно нормальной [11].

К. Janowski и др. описали случай девочки 9 лет, которая поступила в больницу с асимптомической

спленомегалией, подтвержденной при УЗИ. По лабораторным данным была доказана нормальная функция печени, без повышения холестатических маркеров. При КТ исследовании выявлены спленомегалия, нормальные размеры печени, но были обнаружены портосистемные коллатеральные сосуды вдоль малой кривизны желудка, кардии, тела поджелудочной железы, в области ворот печени и селезенки. При ЭГДС был выявлен варикоз вен в нижней трети пищевода с трофическими изменениями и признаки гастропатии в связи с портальной гипертензией. При УЗИ и КТ предпеченочная блокада сосудов была исключена. Через 6 месяцев при контрольном лабораторном обследовании, УЗИ и ЭГДС, кроме спленомегалии и варикозного расширения вен пищевода, другой патологии не выявлено. При биопсии печени выявлен портальный и перипортальный фиброз печени с наличием волокнистых полос между портальными трактами без признаков цирроза, синусоидальная дилатация с незначительной пролиферацией внутрипеченочных желчных протоков. Желчные протоки были неправильной формы, стенки выложены кубическим эпителием. Отсутствовала воспалительная инфильтрация паренхимы. Пациентке был поставлен диагноз врожденного фиброза печени и рекомендовано систематическое наблюдение в связи с портальной гипертензией и риском кровотечения [10]. С большой долей вероятности, в данном случае речь идет об одном из вариантов врожденной дисплазии соединительной ткани и наличии болезни Кароли.

Зафиксированы случаи нетипичных клинических симптомов болезни Кароли. X.Y. Yang и др. описали случай 8-месячного мальчика, у которого единственным симптомом было несимметричное увеличение печени и почек. Гепаторенальная функция была в пределах нормы. Но в сыворотке крови были увеличены 4 биомаркера, указывающие на наличие фиброза печени. При МРТ исследования были выявлены диффузная кистозная дилатация внутрипеченочных желчных протоков, а также поликистоз почек. При генетическом секвенировании были выявлены 2 гетерозиготные миссенс-мутации поликистоза почек и печени (ген PKHD1): с.9292G> А и с.2507T> С. Первая миссенс-мутация является новой, а вторая миссенс-мутация была описана ранее Х. Нао и др. при проведении полного геномного секвенирования у двух близнецов в китайской семье с синдромом Кароли [5, 18].

Ранняя диагностика болезни Кароли помогает предотвратить развитие осложнений и облегчить жизнь пациента [20, 21]. Ведущими методами инструментальной диагностики болезни Кароли являются ультразвуковое исследование (УЗИ), компьютерная томография (КТ), эндоскопическая ретроградная (ЭРХГ), чрескожная чреспеченочная (ЧЧХГ) и магнитно-резонансная холангиография (МРХГ) с контрастированием протоков [2, 9, 14, 20, 21]. Морфологическую основу болезни

Кароли составляют мешотчатые расширения внутрипеченочных желчных протоков, чередующиеся с нормальными протоками. Это свидетельствует о наличии врожденной несостоятельности соединительно-тканного каркаса стенок протоков ЖВП. Расширенные протоки могут инфицироваться и содержать камни [2, 20, 21].

УЗИ позволяет выявить характерный признак болезни Кароли — расширение желчных протоков (диаметр общего желчного протока более 6 мм), кисты [20, 21]. Эхографически кисты проявляются тонкостенными округлыми образованиями внутри паренхимы печени. Их дифференциация от вен производится по данным ультразвуковой доплерографии. Возможно нагноение кист и абсцедирование печени. Также при УЗИ печени можно выявить увеличение размеров печени, увеличение ее эхогенности вследствие фиброза паренхимы [20, 21]. Болезнь Кароли часто сопровождается поликистозом почек, что также диагностируется с помощью УЗИ [1].

При выявлении при УЗИ расширения протоков показано проведение холангиографии. Процедурой выбора является эндоскопическая ретроградная холангиография (ЭРХГ). При невозможности ретроградного заполнения ЖВП используется чрескожная чреспеченочная холангиография (ЧЧХГ). Оба метода позволяют одновременно дренировать ЖВП при обструкции, однако при эндоскопическом подходе наблюдается меньшая частота осложнений. При ЭРХГ возможно проведение эндоскопической сфинктеротомии (для удаления камней). Внутривенная холангиография с целью диагностики холестаза неинформативна. Несмотря на то что золотым стандартом визуализации билиарного дерева является эндоскопическая ретроградная холангиопанкреатография (ЭРХПГ), эксперты EASL рекомендуют воздержаться от рутинного применения этого метода в диагностике холестаза из-за высокого риска осложнений и летальности, связанных с проведением данной процедуры, считая более безопасным выполнение магнитно-резонансной холангиопанкреатографии (МРХПГ) или эндоскопического ультразвукового исследования (ЭУЗИ). КТ-холангиография с введением внутривенного контраста имеет высокий риск побочных реакций, включающих анафилаксию и внезапную смерть, что ограничивает использование данной методики [17].

Биопсия печени может быть проведена только после исключения обструктивного внепеченочного холестаза (во избежание развития желчного перитонита) [9]. При всех подозрениях на наличие болезни или синдрома Кароли необходимо проводить генетическое обследование.

Рекомендаций по лекарственной терапии болезни Кароли на сегодняшний день нет, лечение ограничено профилактикой осложнений. Частыми осложнениями болезни Кароли являются бактериальный холангит, билиарный цирроз печени с формированием портальной гипертензии и печеночно-

клеточной недостаточности, возможна перфорация кисты с развитием желчного перитонита. Лечение болезни Кароли включает антибактериальные препараты широкого спектра при холангите и курсы урсодезоксихолевой кислоты для предотвращения образования камней [17].

Так как заболевание протекает циклично и с каждым разом обострения становятся тяжелее, то эффективно хирургическое лечение данного заболевания. У больных с локализацией патологического процесса в одной доле печени операцией выбора является резекция пораженной доли печени [3]. При диффузной форме болезни Кароли данная операция неэффективна, необходима трансплантация печени [7, 16, 19, 20].

У животных болезнь Кароли активно изучается. Показано, что у мышей линии *Pkhd1^{del4/del4}* при моделировании болезни Кароли билиарные структуры секретируют β -катенин, интерлейкин-1 β -зависимые хемокины (CXC-motif) и лиганд 10 (CXCL10), которые привлекают тканевые макрофаги. При лечении мышей данной линии с помощью AMG-487, который является ингибитором семейства 3 CXC-хемокиновых рецепторов, родственных рецепторам CXCL10, уменьшается привлечение альтернативно-активированных макрофагов (кластер 45+ F4/80+), уменьшается размер селезенки, фиброз печени и рост кист. Кроме того, было показано, что в холангиоцитах с дефектом

фиброцистин/полидуктинового комплекса, выделенных из мышей линии *Pkhd1^{del4/del4}*, продуцирование CXCL10 опосредовано Janus-киназой, которая является как передатчиком сигнала, так и активатором транскрипции 3 под воздействием интерлейкина-1 β и β -катенина. Таким образом, интерлейкин-1 β и β -катенин отвечают за активацию секреции CXCL10, а 3 семейство рецепторов хемокинов CXCL10/CXC предотвращает активацию макрофагов, воспаление и останавливает прогрессирование заболевания [12]. Возможно, в будущем будут разработаны генно-модифицированные лекарственные средства и станет возможным лечить болезнь Кароли в раннем детском возрасте и предотвращать ее осложнения.

Заключение

В данной статье описан случай болезни Кароли, приведший к развитию непрерывно рецидивирующего холангита, что явилось основанием для трансплантации печени. Болезнь Кароли необходимо вносить в круг дифференциальной диагностики у больных с лихорадкой неясного генеза и синдромом холестаза. Необходима ранняя диагностика болезни Кароли для предотвращения осложнений, улучшения качества и увеличения продолжительности жизни пациентов, страдающих этим редким заболеванием.

Литература / References

1. Banks J.S., Saigal G., D'Alonzo J.M. et al. Choledochal Malformations: Surgical Implications of Radiologic Findings. *Am J Roentgenol*. 2018;210(4):748–60.
2. Castro P.T., Matos A.P.P., Werner H. et al. Prenatal Diagnosis of Caroli Disease Associated With Autosomal Recessive Polycystic Kidney Disease by 3-D Ultrasound and Magnetic Resonance Imaging. *J Obstet Gynaecol Can*. 2017;39(12):1176–9.
3. Chen C.B., Hu W.D., Zhao W.W. et al. Laparoscopic hepatectomy for the treatment of Caroli's disease: a case report. *Ann Surg Treat Res*. 2018;94(3):162–5.
4. Grieb D., Feldkamp A., Lang T. et al. Caroli disease associated with vein of Galen malformation in a male child. *Pediatrics*. 2014;134(1):284–8.
5. Hao X., Liu S., Dong Q. et al. Whole exome sequencing identifies recessive PKHD1 mutations in a Chinese twin family with Caroli disease. *PLoS One*. 2014;9(4):92661.
6. Harjai M.M., Bal R.K., Mohanty S.K.V. et al. Caroli Disease and Caroli Syndrome. *Med J Armed Forces India*. 1999;55(2):155–6.
7. Harring T.R., Nguyen N.T., Liu H. et al. Caroli disease patients have excellent survival after liver transplant. *J Surg Res*. 2012;177(2):365–72.
8. Hermansen M.C., Starshak R.J., Werlin S.L. Caroli disease: the diagnostic approach. *J Pediatr*. 1979;94(6):879–82.
9. Hwang M.J., Kim T.N. Diffuse-Type Caroli Disease with Characteristic Central Dot Sign Complicated by Multiple Intrahepatic and Common Bile Duct Stones. *Clin Endosc*. 2017;50(4):400–3.
10. Janowski K., Goliszek M., Cielecka-Kuszyk J. et al. Congenital hepatic fibrosis in a 9-year-old female patient – a case report. *Clin Exp Hepatol*. 2017;3(3):176–9.
11. Kadakia N., Lobritto S.J., Ovchinsky N. et al. A Challenging Case of Hepatoblastoma Concomitant with Autosomal Recessive Polycystic Kidney Disease and Caroli Syndrome-Review of the Literature. *Front Pediatr*. 2017;5:114.
12. Kaffe E., Fiorotto R., Pellegrino F. et al. Beta-Catenin and interleukin-1 β -dependent chemokine (C-X-C motif) ligand 10 production drives progression of disease in a mouse model of congenital hepatic fibrosis. *Hepatology*. 2018;67(5):1903–19.
13. Lilly J.R., Silverman A. Diagnosis of Caroli disease. *J Pediatr*. 1980;97(2):329–30.
14. Maurea S., Mollica C., Imbriaco M. et al. Magnetic resonance cholangiography with mangafodipir trisodium in Caroli's disease with pancreas involvement. *JOP*. 2010;11(5):460–3.
15. Mumoli N., Cei M. Caroli disease. *Mayo Clin Proc*. 2007;82(2):208.
16. Narsanska A., Treska V., Mirka H. et al. Caroli disease-dilatation of intrahepatic bile ducts. *Rozhl Chir*. 2011;90(5):281–4.
17. Umar J., John S. Caroli Disease. In: *StatPearls*. Treasure Island (FL), 2018.
18. Yang X.Y., Zhu L.P., Liu X.Q. et al. Genetic diagnosis of Caroli syndrome with autosomal recessive polycystic kidney disease: a case report and literature review. *Beijing Da Xue Xue Bao Yi Xue Ban*. 2018;50(2):335–9.
19. Zahmatkeshan M., Bahador A., Geramizade B. et al. Liver transplantation for caroli disease. *Int J Organ Transplant Med*. 2012;3(4):189–91.
20. Лузина Е.В., Митин Н.А., Погребняков В.Ю. и др. Болезнь Кароли: трудности диагностики и возможности лечения. *Клиническая медицина*. 2013;10:57–60 [Luzina E.V., Mitin N.A., Pogrebnyakov V.Yu. et al. Caroli disease: Difficulties in diagnosis and treatment options. *Clinical medicine*. 2013;10:57–60 (In Rus.)].
21. Орлов П.Э., Козлова Н.М. Болезнь Кароли. *Сибирский медицинский журнал*. 2013;118(3):117–20 [Orlov P.E., Kozlova N.M. Caroli disease. *Siberian Medical Journal*. 2013;118(3):117–20 (In Rus.)].

Сведения об авторах

Никитин Игорь Геннадиевич — доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой госпитальной терапии № 2 лечебного факультета ФГБОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова», директор ФГАУ ЛРЦ МЗ РФ.
Контактная информация: igor.nikitin.64@mail.ru;
117437, г. Москва, ул. Островитянова, д. 1.
ORCID: 0000-0003-1699-0881

Карабиненко Александр Александрович — доктор медицинских наук, профессор кафедры госпитальной терапии № 2 лечебного факультета ФГБОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова».

Никитин Алексей Эдуардович — доктор медицинских наук, главный врач Центральной клинической больницы Российской академии наук.
Контактная информация: www.ckbran.ru;
117593, г. Москва, Литовский бульвар, д. 1.
ORCID: 0000-0002-5036-4692

Дедов Евгений Иванович — доктор медицинских наук, профессор кафедры госпитальной терапии № 2 лечебного факультета ФГБОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова».
Контактная информация: dedov-e-i@yandex.ru;
117437, Москва, ул. Островитянова, д. 1.
ORCID: 0000-0002-9118-3708

Жукова Дарья Григорьевна — кандидат медицинских наук, доцент кафедры общей и клинической иммунологии ФГБОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова», клинический иммунолог-аллерголог ЦКБ РАН.
ORCID: 0000-0002-5728-5858

Преснова Евгения Дмитриевна — ординатор НМИЦ Хирургии им. А.В. Вишневского.
Контактная информация: oklick1993@rambler.ru;
117997, г. Москва, ул. Большая Серпуховская, д. 27.
ORCID: 0000-0001-5091-6998

Корвяков Сергей Александрович — кандидат медицинских наук, и.о. зав. 2-м терапевтическим отделением Центральной клинической больницы Российской Академии наук.
ORCID: 0000-0002-0237-524X

Азимов Рустам Хасанович — кандидат медицинских наук, врач-хирург высшей категории, зав. отделением хирургии Центральной клинической больницы Российской Академии наук.
ORCID: 0000-0001-7081-7911

Резник Елена Владимировна* — доктор медицинских наук, профессор кафедры госпитальной терапии № 2 лечебного факультета ФГБОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова».
Контактная информация: elenaresnik@gmail.com;
117437, г. Москва, ул. Островитянова, д. 1.
ORCID: 0000-0001-7479-418X

Information about the authors

Igor G. Nikitin — Dr. Sci. (Med.), Prof., Departmental Head, Hospital Therapy Department No. 2, Therapeutic Faculty, Pirogov Russian National Research Medical University; Director, Therapeutic and Rehabilitation Centre of the Ministry of Health of Russia.
Contact information: igor.nikitin.64@mail.ru;
117437, Moscow, Ostrovityanova str., 1.
ORCID: 0000-0003-1699-0881

Aleksander A. Karabinenko — Dr. Sci. (Med.), Prof., Hospital Therapy Department No. 2, Therapeutic Faculty, Pirogov Russian National Research Medical University.

Alexey E. Nikitin — Dr. Sci. (Med.), Chief Physician, Central Clinical Hospital of the Russian Academy of Sciences.
Contact information: www.ckbran.ru;
117593, Moscow, Litovsky Boulevard, 1.
ORCID: 0000-0002-5036-4692

Evgeniy I. Dedov — Dr. Sci. (Med.), Prof., Hospital Therapy Department No. 2, Therapeutic Faculty, Pirogov Russian National Research Medical University.
Contact information: dedov-ei@yandex.ru;
117437, Moscow, Ostrovityanova str., 1.
ORCID: 0000-0002-9118-3708

Daria G. Zhukova — Cand. Sci. (Med.), Assoc. Prof., Department of General and Clinical Immunology, Pirogov Russian National Research Medical University; Clinical Immunologist-Allergologist, Central Clinical Hospital of the Russian Academy of Sciences.
ORCID: 0000-0002-5728-5858

Evgenia D. Presnova — Medical Resident, A.V. Vishnevsky Institute of Surgery.
Contact information: oklick1993@rambler.ru; 117997, Moscow, Bolshaya Serpukhovskaya str., 27.
ORCID: 0000-0001-5091-6998

Sergey A. Korvyakov — Cand. Sci. (Med.), Acting Head, 2nd Therapeutic Department, Central Clinical Hospital of the Russian Academy of Sciences.
ORCID: 0000-0002-0237-524X

Rustam H. Azimov — Cand. Sci. (Med.), Surgeon of the highest category, Departmental Head, Department of Surgery, Central Clinical Hospital of the Russian Academy of Sciences.
ORCID: 0000-0001-7081-7911

Elena V. Reznik* — Dr. Sci. (Med.), Prof., Hospital Therapy Department No. 2, Therapeutic Faculty, Pirogov Russian National Research Medical University.
Contact information: elenaresnik@gmail.com;
117437, Moscow, Ostrovityanova str., 1.
ORCID: 0000-0001-7479-418X

Поступила: 13.08.2018 Поступила после доработки: 04.11.2018 Принята: 05.11.2018
Received: 13.08.2018 Revised: 04.11.2018 Accepted: 05.11.2018

* Автор, ответственный за переписку / Corresponding author