



Синдром Кароли у детей: краткий обзор и клиническое наблюдение*

Гудков Р. А.¹, Дмитриев А. В.¹, Слободянюк О. А.²

¹ Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования Рязанский государственный медицинский университет имени академика И. П. Павлова Министерства здравоохранения Российской Федерации, ул. Высоковольтная, д. 9, г. Рязань, 390026, Россия

² Областная детская клиническая больница имени Н. В. Дмитриевой, 390039, Россия, Рязань, ул. Интернациональная, д. 1 з

Для цитирования: Гудков Р. А., Дмитриев А. В., Слободянюк О. А. Синдром Кароли у детей: краткий обзор и клиническое наблюдение. Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. 2022;206(10): 169–174. DOI: 10.31146/1682-8658-ecg-206-10-169-174

✉ Для переписки:

**Гудков Роман
Анатольевич**

Somancherro@
mail.ru

Гудков Роман Анатольевич, к.м.н. доцент кафедры детских болезней с курсом госпитальной педиатрии
Дмитриев Андрей Владимирович, д.м.н., профессор, заведующий кафедрой детских болезней с курсом госпитальной педиатрии
Слободянюк Олеся Анатольевна, врач-нефролог педиатрического отделения

Резюме

* Иллюстрации
к статье –
на цветной
вклейке в журнал
(стр. VII).

Представлен краткий обзор отечественной и зарубежной литературы по болезни и синдрому Кароли, включающий историческую справку и современный взгляд на этиологию и патогенез болезни, её место среди фиброкистозных болезней печени. Болезнь Кароли — редкая генетическая патология, характеризуется широким клиническим и морфологическим полиморфизмом от тяжёлых вариантов с фиброзом в неонатальном период до случаев с манифестацией в позднем возрасте. Изучены генетические причины патологии, в частности, мутации, связанные с аутосомно-рецессивной и аутосомно-доминантной формами поликистозной болезни почек. Большое количество описанных мутаций и преобладание среди пациентов сложных гетерозигот объясняет разнообразие клинических форм патологии. Взаимоотношение генотипа и фенотипических вариантов патологии не определены. При болезни Кароли помимо кистозных изменений в печени и почках, может наблюдаться поражение других органов и систем, в частности церебральных сосудов. Описаны случаи сочетания с различными генетическими заболеваниями.

Представлен клинический случай синдрома Кароли у ребёнка, наблюдавшегося авторами с рождения. Заболевание манифестировало врождённой кистозной трансформацией почки. Печёночная патология была выявлена в возрасте 5 лет. В последующем отмечалось быстрое прогрессирование поражения печени с развитием тяжёлых осложнений: цирроза печени, портальной гипертензии, отёчного синдрома, печёночной энцефалопатии. В возрасте 11 лет пациенту успешно проведена ортотопическая трансплантация печени.

Представленный случай демонстрирует позднее выявление печеночного поражения, быстрое его прогрессирование. Несмотря на наличие тяжёлых осложнений, трансплантация печени имела успех и в настоящее время пациент находится в стабильном компенсированном по всем функциям состоянии.

Ключевые слова: болезнь Кароли, синдром Кароли, поликистозная болезнь почек, трансплантация печени.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

EDN: MIOXSA



<https://doi.org/10.31146/1682-8658-ecg-206-10-169-174>

Caroli syndrome in children: a brief review and clinical observation*

R. A. Gudkov¹, A. V. Dmitriev¹, O. A. Slobodyanyuk²¹ Ryazan State Medical University, build. 9, Vysokovoltnaia str., Ryazan, 390026, Russia² Regional Children's Clinical Hospital named after N. V. Dmitrieva, build.1 z, Internatsionalnaya str., 390039, Russia

For citation: Gudkov R. A., Dmitriev A. V., Slobodyanyuk O. A. Caroli syndrome in children: a brief review and clinical observation. *Experimental and Clinical Gastroenterology*. 2022;206(10): 169–174. (In Russ.) DOI: 10.31146/1682-8658-ecg-206-10-169-174

✉ *Corresponding author:*

Roman A. Gudkov
comancherro@mail.ru

Roman A. Gudkov, Cand. Sci. (Med.), Associate Professor of the Department of Children's Diseases with the Course of Hospital Pediatrics; ORCID: 0000-0002-4060-9692

Andrey V. Dmitriev, Dr. Sci. (Med.), Professor, Head of the Department of Children's Diseases with the Course of Hospital Pediatrics; ORCID: 0000-0002-8202-3876

Olesya A. Slobodyanyuk, nephrologist of the pediatric department

Summary

A review of domestic and foreign literature on the disease and Caroli syndrome is presented. The review includes a historical background and a modern view on the etiology and pathogenesis of the disease, its place among fibrocystic diseases of the liver. Caroli's disease is a rare genetic pathology, characterized by a wide clinical and morphological polymorphism from severe variants with fibrosis in the neonatal period to cases with manifestation at a late age. The genetic causes of pathology, in particular, mutations associated with autosomal recessive and autosomal dominant forms of polycystic kidney disease, have been studied. A large number of described mutations and the predominance of complex heterozygotes among patients explains the diversity of clinical forms of pathology. The relationship between the genotype and phenotypic variants of pathology has not been determined. In Caroli's disease, in addition to cystic changes in the liver and kidneys, damage to other organs and systems, in particular cerebral vessels, can be observed. Extrahepatic and extrarenal symptoms of the disease are described, as well as combinations with various genetic diseases. A clinical case of Caroli syndrome in a child observed by the authors from birth is presented. The disease manifested as congenital cystic transformation of the kidney. Hepatic pathology was detected at the age of 5 years. Subsequently, there was a rapid progression of liver damage with the development of severe complications: cirrhosis of the liver, portal hypertension, edematous syndrome, hepatic encephalopathy. At the age of 11 years, the patient successfully underwent orthotopic liver transplantation. The presented case demonstrates the late detection of hepatic damage, its rapid progression. Despite the presence of severe complications, liver transplantation was a success and the patient is currently in a stable condition compensated for all functions.

* Illustrations to the article are on the colored inset of the Journal (p. VII).

Keywords: Caroli disease, Caroli syndrome, polycystic kidney disease, liver transplantation

Conflict of interest. Authors declare no conflict of interest.

Последнее десятилетие отмечен рост числа публикаций, посвященных исследованию болезни Кароли, что, безусловно, связано с развитием генетических и молекулярных технологий, а также с успехами трансплантологии [1–4]. Болезнь Кароли – редкое (1 случай на 1 млн человек) генетическое заболевание, характеризующееся неструктивными сегментарными кистозными (мешотчатыми или веретенообразными) расширениями внутрипеченочных желчных протоков.

У большинства пациентов идентифицируется мутация в гене РКНД1 (бр21.1-p12), кодирующем синтез комплекса белка фиброцистина/полидуктина, который выделяется в почках, в желчных протоках, а также в поджелудочной железе и лёгких. Данная мутация соответствует аутосомно-рецессивному поликистозу почек (АРПКП).

Фиброцистин является одним из многочисленных белков, принимающих участие в формировании первичных ресничек, что позволяет рассматривать данную патологию как цилиопатию [5–9]. В гене РКНД1 описано более 100 мутаций, в большинстве случаев это сложные гетерозиготы, имеющие две различные мутации. Опубликованы случаи генетически расшифрованных клинических наблюдений, однако, до настоящего времени отсутствуют систематические обзоры, проводящие параллели между генотипом и фенотипом пациентов.

Выявляемые у пациентов морфологические изменения разнообразны, включают сегментарное отсутствие мышечного слоя и коллагеновых волокон, перидуктальный фиброз, эозинофильную инфильтрацию, вторичные изменения в виде холангиолитиаза и холангита. Изменения в печени

могут выявляться при пренатальной ультразвуковой диагностике уже в III триместре беременности.

Выделяют две формы заболевания [10]. Первая (простая, истинная или изолированная) – собственно болезнь Кароли, описываемая преимущественно у взрослых, характеризуется мешкообразным расширением главных внутрипечёночных протоков с более частым вовлечением отдельной доли или сегмента печени. Характерно манифестное течение с развитием холелитиаза, холангита и абсцессов, что проявляется лихорадкой и болевым синдромом. Клинической манифестации обычно предшествует длительный период латентного существования кист, как минимум, до завершения пубертата. Не представляют редкость кистозные изменения почек и поджелудочной железы, напротив, цирроз и портальная гипертензия развиваются не часто [11, 12].

Вторая форма (комплексная, сложная) именуется как синдром Кароли и описывается у детей раннего возраста. Морфологические изменения имеют диффузный характер с расширением мелких внутрипечёночных протоков, ранним развитием фиброза (в части случаев существующим уже внутриутробно) и портальной гипертензии. Камни во внутрипечёночных протоках и холангит у могут формироваться в более старшем возрасте [13]. Данный вариант болезни рассматривается как потенциально предраковое состояние [14, 15].

Взаимоотношение между синдромом и болезнью Кароли остаётся дискуссионным вопросом. Из-за различий в возрасте манифестации, пациенты с синдромом и болезнью Кароли чаще анализируются в разных обзорах. Вовлечение одних и тех же генов при болезни и синдроме Кароли с одной стороны, и при поликистозной болезни почек с другой, позволяет рассматривать данные формы патологии, как фенотипические варианты аутосомно-рецессивной и аутосомно-доминантной поликистозных болезней почек (АДПКП) [16].

АРПКП диагностируется внутриутробно или при рождении, характеризуется более тяжёлым течением, гематурией, артериальной гипертензией и развитием почечной недостаточности. Печёночная патология диагностируется у пациентов с этой формой, как правило, позже. При АРПКП описан синдром Поттера с характерным лицезым дисморфизмом, костными аномалиями и лёгочной патологией, нередко упоминается врожденный печёночный фиброз и кистозные изменения в печени.

Аутосомно-доминантный тип наследования выявляется при болезни Кароли значительно реже [11, 17, 18]. При АДПКП выявляются мутации в генах PKD1 (85%) или PKD2, кодирующих синтез трансмембранных белков полицистинов. Кистозные изменения в почках диагностируются обычно у взрослых, а кисты внутрипечёночных протоков чаще не проявляются клинически. В качестве сопутствующей патологии при АДПКП описаны клапанные дефекты сердца, аневризмы головного мозга. При АРПКП аневризмы сосудов также встречаются, хотя и реже [19, 20].

Кистозные изменения внутрипечёночных протоков не редко сочетаются с расширением внепечёночных и общего протоков. В исследовании

Watson M. L. et al. более чем у половины пациентов с идиопатическим фиброзом печени выявлялось расширение канальцев почек [21]. Описаны многочисленные случаи сочетания синдрома и болезни Кароли с другими врождёнными заболеваниями, в частности, с синдромом Bardet-Biedl (цилиопатия) и с трисомией по 21 хромосоме [22]. Кистозные и фиброзные изменения в печени описываются при целом ряде болезней, в частности при синдромах Meckel-Gruber (цилиопатия, описанная в финской популяции), Joubert (аномалия развития мозжечка), Jeune (торако-асфиксическая дистрофия, цилюпатия), короткого ребра – полидактилии, Ivemark (агенезия селезёнки), при атрезии влагалища, туберозном склерозе и ювенильном нефронофтисе [23].

Клиническая картина (набор симптомов и последовательность их развития), тяжесть проявлений, а также возраст манифестации болезни варьируют в широких пределах, но в большинстве случаев отмечается её циклический прогрессирующий характер, рано или поздно приводящий к развитию характерных осложнений. Между пациентами с болезнью и синдромом Кароли различий в частоте симптомов не определяется. В качестве наиболее раннего клинического проявления болезни можно рассматривать болевой синдром, связанный с холелитиазом.

Не менее характерно является развитие холангита, проявляющегося эпизодами лихорадки с ознобом, болевым синдромом и желтухой с кожным зудом. Имеются описания случаев, когда болезнь выявлялась впервые при обследовании по поводу портальной гипертензии, желудочно-кишечного кровотечения, спленомегалии. В части случаев патология печени может выявляться только при биопсийном исследовании [24].

Вероятно, что столь широкий диапазон клинических и морфологических проявлений болезни отражает разнообразие мутаций и их аллельного взаимодействия, а также влияние других, не изученных факторов (как генетических, так и не генетических – например пола и национальной принадлежности).

Ультразвуковое исследование гепатобилиарной системы рассматривается как первый этап диагностики, для детальной диагностики предпочтительнее следует отдать магнитно-резонансной холангиопанкреатографии с контрастированием (МРХПГ) [16].

Медикаментозное лечение при болезни Кароли направлено на осложнения заболевания: лечение портальной гипертензии и печёночной недостаточности, антибактериальная терапия при холангите, а также при печёночной недостаточности [16]. Применяется урсодезоксихолевая кислота. Необходимо своевременно рассмотреть вопрос о проведении хирургического вмешательства, не дожидаясь развития таких осложнений, как портальная гипертензия. При болезни Кароли с изолированным поражением возможна резекция поражённой доли или сегмента [25]. В случае синдрома Кароли единственный способ лечения пациентов – трансплантация печени [1, 13, 26, 27, 28]. Активное исследование болезни Кароли на животных моделях позволило выявить ряд тонких

цитокиновых механизмов патогенеза, воздействуя на которые удалось уменьшить образование кист и прогрессирование фиброза [29, 30].

Мы представляем клинический случай синдрома Кароли у ребёнка, который находится под нашим наблюдением с рождения до 15-летнего возраста. Первоначально в неонатальном возрасте была диагностирована почечная патология, в дошкольном возрасте – обнаружены изменения в печени, с последующим развитием рецидивирующего холангита, прогрессированием гепатоспленомегалии, портальной гипертензией и печёночно-клеточной недостаточности.

Мальчик Д. 2006 года рождения. Ребенок от 14 беременностей (10 медабортов, 2 спонтанных аборта), протекавшей с угрозой прерывания на 18 неделе, III родов путём кесарева сечения на 36–37 неделе (преждевременная отслойка плаценты). Антропометрические показатели при рождении соответствовали гестационному возрасту (вес 2700 г, длина 48 см). Родился в тяжёлой асфиксии (2/6 баллов по шкале Апгар). Находился в отделении патологии новорождённых с диагнозом: врожденная пневмония, церебральная ишемия. В возрасте 1 месяца была проведена нефрэктомия по поводу мультикистоза левой почки. Послеоперационный период осложнился энтероколитом, перфорацией тонкой кишки с развитием гнойного перитонита, абсцесса брюшной полости. Семейный анамнез заболеваниями печени или почек не отягощён.

До 5 лет развивался нормально, проходил регулярное обследование, болел респираторными инфекциями редко, прививался по национальному календарю. В общих и биохимических анализах крови и мочи патологии не обнаруживалось. При УЗИ отмечалась постепенно нарастающая викарная гиперплазия правой почки, в которой определялись мелкие единичные кисты.

В возрасте 5 лет при УЗИ впервые были выявлены кистозные изменения в печени. На тот момент каких-либо нарушений самочувствия и признаков тяжести печёночной патологии не выявлялось. Однако, уже в течение последующего года произошло резкое ухудшение состояния. В июле 2011 года на фоне высокой лихорадки наблюдалось увеличение живота и появление отёков, было отмечено увеличение печени и селезёнки, иктеричность склер. В анализе крови выявлялась анемия, тромбоцитопения и гипоальбуминемия. Ребёнок был госпитализирован в отделение онкогематологии, в связи с подозрением на лимфопролиферативное заболевание. На фоне проведенной интенсивной терапии, включавшей трансфузию эритроцитов и альбумина, антибактериальную терапию получена существенная положительная динамика.

В октябре 2011 г. был госпитализирован с клиникой желудочно-кишечного и носового кровотечения, симптомов печёночной недостаточности с энцефалопатией. Отмечалось снижение активности (постоянно лежал), сонливость в дневное время и нарушение ночного сна, нарушение речи, тремор, отказ от приёма пищи. При осмотре обращало внимание увеличение окружности живота (71 см) с симптомами асцита, истощение подкожной жировой клетчатки (вес 20 кг при росте 120 см),

распространённые отёки, расширение вен передней брюшной стенки, одышка (рис. 1). Печень и селезёнка пальпаторно имели плотную консистенцию и определялись на 2 см и 11 см ниже реберной дуги.

Лабораторно определялась нормохромная гипорегенераторная анемия с минимальным уровнем гемоглобина 52 г/л, тенденция к лейкопении и тромбоцитопении (до $144 \times 10^{12}/л$), увеличение СОЭ до 73 мм/ч. В биохимическом анализе крови отмечалась гипоальбуминемия до 22 г/л, повышение глобулиновой фракции до 41 г/л, максимальный уровень общего билирубина до 29,2 мкмоль/л преимущественно за счет непрямого. Уровни трансаминаз, креатинина и мочевины не повышались, уровень щелочной фосфатазы не выходил за рамки нормы. В коагулограмме отмечались признаки гипокоагуляции. В анализах мочи отмечалась непостоянная лейкоцитурия (до 60 в поле зрения), бактериурия, протеинурия до 0,099 г/л, эритроцитурия до 5–7 в поле зрения, максимальный удельный вес 1017. СКФ по формуле Шварца 67,1 мл/мин.

Эндоскопически выявлялось расширение вен пищевода I ст. При УЗИ органов брюшной полости структура печени описывалась как равномерно уплотнённая с множественными кистозными образованиями, косой вертикальный размер правой доли 146 мм, отмечено увеличение и деформация желчного пузыря с утолщением и слоистостью его стенки, расширение воротной и селезёночной вен до 14 и 11 мм соответственно. Селезёнка (175x77 мм) имела уплотнённую неоднородную структуру. Правая почка 137x60 мм имела уплотнённую паренхиму (15 мм). При МРТ органов брюшной полости визуализировалось расширение внутрипеченочных желчных протоков до 16 мм. В единственной викарно-гипертрофированной правой почке определялись единичные кисты.

Совокупность клинических лабораторных и инструментальных данных позволило сформулировать диагноз: Синдром Кароли: кистозная дисплазия внутрипеченочных желчных протоков, цирроз печени, портальная гипертензия, спленомегалия с гиперспленизмом, генерализованный отечный синдром (периферические отёки, асцит, гидроторакс), печёночная недостаточность с печеночной энцефалопатией I степени; кистозная дисплазия единственной викарно-гипертрофированной правой почки; вторичная (печёночная) коагулопатия с геморрагическим синдромом (носовые и желудочно-кишечные кровотечения); анемия III степени; белково-энергетическая недостаточность II степени.

Лечение включало трансфузии эритроцитарной массы и свеже-замороженной плазмы, викасол, дицинон, диуретики, антибактериальную терапию, лактулозу, орнитин, урсодезоксихолевую кислоту, пропранолол. Отмечена положительная динамика в виде улучшения неврологического статуса, уменьшения отёчного и купирования геморрагического синдромов.

В течение последующих 2 лет на фоне плановой терапии включающей: лактулозу, урсодезоксихолевую кислоту, орнитин (Гепа Мерц), викасол и жирорастворимые витамины, спиронолактон, состояние пациента было относительно стабильное. Была

отмечена положительная динамика нутритивного статуса, полное купирование отёчного синдрома и симптомов энцефалопатии. В это время ребёнок активно не предъявлял жалоб, был хорошо адаптирован социально, продолжал посещать школу.

В возрасте 8 лет (2014 г.) ребёнок был обследован в хирургическом отделении Российской детской клинической больницы и консультирован в отделении трансплантации печени и почек РНЦХ им. акад. Б. В. Петровского, взят на учёт по программе подготовки к родственной или трупной трансплантации. Однако, на последующие консультации пациент не явился. При госпитализациях в 2015 и в мае 2016 года состояние оставалось относительно стабильным, были отмечены признаки цитопении, преимущественно за счёт анемии.

Ухудшение состояния в возрасте 10 лет (сентябрь 2016 г.): отёчный синдром в виде анасарки приобрёл устойчивый характер, симптомы энцефалопатии персистировали и резко нарастали на фоне часто рецидивирующего холангита. Выраженные асцит и спленомегалия, привели к резкому увеличению живота. Отмечалась одышка с участием в дыхании вспомогательной мускулатуры, ребёнок принимал вынужденное положение (сидя с опорой на руки). В возрасте 11 лет при росте 134 см весил 39,5 кг.

Лабораторно выявлялись анемия и тромбоцитопения, лейкоцитоз при выраженной интоксикации отсутствовал, выраженное ускорение СОЭ, гипоальбуминемия (до 18 г/л), гиперглобулинемия (до 59 г/л), гипербилирубинемия (до 179 мкмоль/л, в т.ч. прямой билирубин – до 90 мкмоль/л), повышение ЛДГ (до 1556 ед), снижение холестерина (до 1,1 ммоль/л), при этом уровень щелочной фосфатазы (186 ед) и гамма-ГТП (32–80 ед) оставались не высокими. При инструментальном исследовании выявлялось расширение вен пищевода 3 ст., обращало внимание наличие множественных увеличенных до 3 см воротных лимфатических узлов.

При каждой экстренной госпитализации пациент получал интенсивную терапию, включающую, как правило, многократные трансфузии эритроцитов, плазмы и альбумина, диуретики, гемостатическую и антибактериальную терапию. На этом фоне состояние ребёнка значительно улучшалось. Плановая терапия включала диуретики, лактулозу,

пропранолол, урсодезоксихолевую кислоту, орнитин, деконтаминирующие антибиотики, препараты железа и эритропоэтина, жирорастворимые витамины, фамотидин.

Подготовка пациента к трансплантации осуществлялась со значительными трудностями, что было связано с семейными социальными проблемами. В 2017 г ребёнок переболел ветряной оспой, несмотря на обилие сыпи, течение заболевания было средней тяжести и не вызвало осложнений. Благодаря настойчивости группы врачей, наблюдавших ребёнка, он был подготовлен к трансплантации и направлен в ФНЦ трансплантологии и искусственных органов имени академика В. И. Шумакова. В ноябре 2017 выполнена гепатотэктомия с сохранением нижней полой вены, спленэктомия и ортотопическая трансплантация печени от посмертного донора. Ранний послеоперационный период осложнился почечной, дыхательной, сердечно-сосудистой недостаточностью, перфорацией тонкой кишки с развитием внутрибрюшного кровотечения, что потребовало проведение релапаротомии. Иммуносупрессивная терапия включает такролимус и микофеноловую кислоту.

За период 2017–2022 гг. состояние пациента стабильное, он отмечает значительное улучшение качества жизни – жалобы отсутствуют, хорошо переносит физическую нагрузку, справляется с программой обучения (рис. 2). В 15 лет при росте 158 см весит 54,5 кг. Показатели общего и биохимического анализов крови, кислотно-основного состояния и коагулограммы – в норме. Функция трансплантата удовлетворительная.

Особенностью представленного случая является относительно поздняя манифестация печеночной патологии у ребёнка с врождённой кистозной трансформацией почки. Однако, после появления первых признаков болезни печени отмечалось стремительное её прогрессирование с формированием уже через 2 года тяжёлых осложнений цирроза печени. Представленный случай демонстрирует резервные возможности детского организма и потенциал восстановления после проведения трансплантации печени, несмотря на далеко зашедшие осложнения.

Литература | References

- Luzina E.V., Mitin N. A., Pogrebniakov V. Iu., Fedorova L. V. [Caroli's disease: diagnostic problems and possibilities of treatment]. *Klin Med (Mosk)*. 2013;91(10):57–60. Russian. PMID: 25696953.
Лузина Е. В., Митин Н. А., Погребняк В. Ю., Федорова Л. В. Болезнь Кароли: трудности диагностики и возможности лечения. *Клиническая медицина*. 2013; 10 (91): 57–60.
- Nikitin I.G., Karabinenko A. A., Nikitin A. E., et al. Caroli Disease (Clinical Observation). *Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology*. 2018;28(6):77–83. (In Russ.) doi: 10.22416/1382-4376-2018-28-6-77-83.
Никитин И. Г., Карабиненко А. А., Никитин А. Э. и соавт. Болезнь Кароли (клиническое наблюдение). *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии*. 2018;28(6):77–83. doi: 10.22416/1382-4376-2018-28(6):77–83.
- Shindina T. S., Aleksandrova E. B., Minushkin O. N., et al. Caroli syndrome: a clinical case. *Vrach skoroj pomoshchi*. 2020; 6: 42–47. (in Russ.) doi: 10.33920/med-02-2006-04.
Шиндина Т. С., Александрова Е. Б., Минушкин О. Н. и соавт. Синдром Кароли: клинический случай. *Врач скорой помощи*. 2020. №6. С. 42–47. doi: 10.33920/med-02-2006-04.
- Skvortsov V.V., Levitan B. N., Lunkov M. V., Morozov A. V. Disease and Caroli's syndrome: current state of the problem. *Experimental and Clinical Gastroenterology*. 2018;150(2):115–120. (in Russ.)

- Скворцов В. В., Левитан Б. Н., Луньков М. В., Морозов А. В. Болезнь и синдром Кароли: современное состояние проблемы. *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология*. 2018;(2):115–120.
5. 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. doi: 10.1016/j.jogc.2017.04.041.
 6. 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. doi: 10.1371/journal.pone.0092661.
 7. Yang X. Y., Zhu L. P., Liu X. Q., Zhang C. Y., Yao Y., Wu Y. [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 Apr 18;50(2):335–339. Chinese. PMID: 29643536.
 8. Rock N., McLin V. Liver involvement in children with ciliopathies. *Clin Res Hepatol Gastroenterol.* 2014;38(4):407–14. doi: 10.1016/j.clinre.2014.04.001.
 9. Lasagni A., Cadamuro M., Morana G., et al. Fibrocystic liver disease: novel concepts and translational perspectives. *Transl Gastroenterol Hepatol.* 2021 Apr 5;6:26. doi: 10.21037/tgh-2020-04.
 10. Man Mohan Harjai, Bal R. K., Mohanty S. K., et al. Caroli Disease And Caroli Syndrome. *Med J Armed Forces India.* 2017 Apr; 55(2): 155–156. doi: 10.1016/S0377-1237(17)30276-9.
 11. Mabrut J. Y., Kianmanesh R., Nuzzo G., et al. Surgical management of congenital intrahepatic bile duct dilatation, Caroli's disease and syndrome: longterm results of the French Association of Surgery. *Ann Surg.* 2013 Nov;258(5):713–21; discussion 721. doi: 10.1097/SLA.0000000000000269.
 12. Galyan T. N., Tarba N. S., Khovrin V. V. et al. Monolobar Form of Caroli's Disease with Intrahepatic Stone (Clinical Case). *Medical Visualization.* 2017;(2):85–89. (In Russ.) doi: 10.24835/1607-0763-2017-2-85-89.
Гальян Т. Н., Тарба Н. С., Ховрин В. В. и совт. Монолобарная форма болезни Кароли с внутрпечечным конкрементом (клиническое наблюдение). *Медицинская визуализация.* 2017;(2):85–89. <https://doi.org/10.24835/1607-0763-2017-2-85-89>
 13. Zhong-Xia Wang., Yong-Gang Li., Rui-Lin Wang., et al. Clinical classification of Caroli's disease: an analysis of 30 patients. *HPB (Oxford).* 2015 Mar; 17(3): 278–283. doi: 10.1111/hpb.12330.
 14. Fahrner R., Dennler S. G., Inderbitzin D. Risk of malignancy in Caroli disease and syndrome: A systematic review. *World J Gastroenterol.* 2020 Aug 21;26(31):4718–4728. doi: 10.3748/wjg.v26.i31.4718.
 15. 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. doi:10.3389/fped.2017.00114.
 16. Umar J., John S. Caroli Disease. 2022 Aug 1. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2022 Jan-. PMID: 30020679.
 17. Torra R., Badenas C., Darnell A., et al. Autosomal dominant polycystic kidney disease with anticipation and Caroli's disease associated with a PKD1 mutation. Rapid communication. *Kidney Int.* 1997;52(1):33. doi: 10.1038/ki.1997.300.
 18. Ko J. S., Yi N. J., Suh K. S., Seo J. K. Pediatric liver transplantation for fibropolycystic liver disease. *Pediatr Transplant.* 2012; 16:195–200. doi: 10.1111/j.1399-3046.2012.01661.x.
 19. Lilova M. I., Petkov D. L. Intracranial aneurysms in a child with autosomal recessive polycystic kidney disease. *Pediatric Nephrol.* 2001; 16: 1030–1032. doi: 10.1007/s004670100019.
 20. 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. doi: 10.1542/peds.2013-0747.
 21. Watson M. L., Torres V. E. Polycystic Kidney Disease. Oxford University Press Inc, New York: 1996.
 22. Boykov S. A., Shadrin S. A., Shatokhina N. S., et al. A clinical case of Caroli syndrome combined with trisomy 21 syndrome and duodenum atresia with a child under first year of life. *Pediatrics (Suppl. Consilium Medicum).* 2018; 2: 94–96. (in Russ.) doi: 10.26442/2413-8460_2018.2.94-96.
Бойков С. А., Шадрин С. А., Шатохина Н. С. и др. Клинический случай синдрома Кароли в сочетании с трисомией по 21-й хромосоме и атрезией двенадцатиперстной кишки у ребенка первого года жизни. *Педиатрия (Прил. к журн. Consilium Medicum).* 2018; 2: 94–96. doi: 10.26442/2413-8460_2018.2.94-96.
 23. Zhu B., Du Z., Wang Z., et al. Congenital hepatic fibrosis in children and adults: clinical manifestations, management, and outcome-case series and literature review. *Gastroenterol Res Pract.* 2020;2020:1–9. doi: 10.1155/2020/8284274.
 24. 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. doi: 10.5114/ceh.2017.70299.
 25. 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. doi: 10.4174/ast.2018.94.3.162.
 26. Zahmatkeshan M., Bahador A., Geramizade B., et al. Liver transplantation for caroli disease. *Int J Organ Transplant Med.* 2012;3(4):189–91. PMID: 25013645.
 27. Loskutova S. A., Belousova T. V., Nikulina A. B., Grinberg I. G. Causes of liver transplantation in children. Liver transplantation as effective Caroli syndrome treatment method (clinical case). *Pediatrics (Suppl. Consilium Medicum).* 2018; 4: 56–58. (in Russ.) doi: 10.26442/2413 8460.2018.4.180114.
Лоскутова С. А., Белоусова Т. В., Никулина А. Б., Гринберг И. Г. Причины трансплантации печени у детей. Трансплантация печени как эффективный метод лечения синдрома Кароли (клинический случай). *Педиатрия (Прил. к журн. Consilium Medicum).* 2018; 4: 56–58. doi: 10.26442/24138460.2018.4.180114.
 28. Dae Hoe Gu, Min Seon Park, Chang Ho Jung. Caroli's disease misdiagnosed as intraductal papillary neoplasm of the bile duct. *Clin Mol Hepatol.* 2015 Jun; 21(2): 175–179. doi: 10.3350/cmh.2015.21.2.175.
 29. Kaffe E., Fiorotto R., Pellegrino F., et al. Beta-Catenin and interleukin-1beta-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. doi: 10.1002/hep.29652.
 30. Locatelli L., Cadamuro M., Spirlì C., Fiorotto R., Lecchi S., Morell C. M. et al. Macrophage recruitment by fibrocystin-defective biliary epithelial cells promotes portal fibrosis in congenital hepatic fibrosis. *Hepatology.* 2016;63(3):965. doi: 10.1002/hep.28382.

К статье

Синдром Кароли у детей: краткий обзор и клиническое наблюдение (стр. 169–174)

To article

Caroli syndrome in children: a brief review and clinical observation (p. 169–174)

Рисунок 1.
Пациент в возрасте
5 лет (октябрь 2011
год). Госпитализа-
ция при ухудше-
нии состояния.
Рисунок 2.
Состояние после
трансплантации
(март 2017 г.).

