



Клиническое наблюдение пациентки с монолобарной формой болезни Кароли*

Гурылёва Е. Н.

Государственное автономное учреждение здравоохранения «Консультативно-диагностический центр» (ул. Куратова, д. 6, г. Сыктывкар, Республика Коми, 167000, Россия)

Для цитирования: Гурылёва Е. Н. Клиническое наблюдение пациентки с монолобарной формой болезни Кароли. Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. 2024;223(3): 149–153. DOI: 10.31146/1682-8658-ecg-223-3-149-153

✉ **Для переписки:** Гурылёва Елена Николаевна, врач гастроэнтеролог консультативно-диагностического центра

Гурылёва

Елена Николаевна

guryleva_e@mail.ru

Резюме

* **Иллюстрации**

к статье –

на цветной

вклейке в журнал

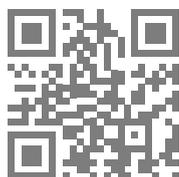
(стр. III).

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

Основные положения. Болезнь Кароли впервые была описана французским доктором Жаком Кароли в 1958 г. Выделяют 2 типа болезни Кароли:

Истинный тип с расширением внутрипеченочных желчных протоков, с поражением, как правило, одного сегмента и со склонностью к формированию камней и развитием холангита. Второй тип, который сочетается с врожденным печеночным фиброзом, поликистозной болезнью почек и встречается чаще истинного типа. Когда заболевание сопровождается ХСН, его называют синдромом Кароли или болезнью Грумбах. Важно помнить о болезни Кароли и включать ее в дифференциальный круг заболеваний желчевыводящих путей и печени, таких как холангиты, вторичный билиарный цирроз, портальная гипертензия неясной этиологии, холангиокарцинома.

EDN: UBUEJC



Заключение. Диагноз болезни Кароли и синдрома Кароли устанавливается с помощью визуализирующих исследований.

Лечение в основном поддерживающее и должно быть индивидуальным, а прогноз зависит от тяжести заболевания и наличия сопутствующей почечной дисфункции.

Ключевые слова: Кароли, цирроз печени, холангит

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Clinical observation of the patient with monolobar form Caroli disease*

E. N. Guryleva

Consultative and diagnostic center, (6, Kuratova street, Syktывkar, Komi Republic, 167000, Russia)

For citation: Guryleva E. N. Clinical observation of the patient with monolobar form Caroli disease. *Experimental and Clinical Gastroenterology*. 2024;223(3): 149–153. (In Russ.) DOI: 10.31146/1682-8658-ecg-223-3-149-153

✉ **Corresponding author:**

Elena N. Guryleva

guryleva_e@mail.ru

Elena N. Guryleva, Gastroenterologist at the Consultative and Diagnostic Center; ORCID: 0009–0003–5343–0039

Summary

Objective. To demonstrate a case of a rare congenital liver disease, Caroli disease, characterized by segmental non-obstructive fibrocystic dilatation of the intrahepatic bile ducts.

* **Illustrations to**

the article are on

the colored inset

of the Journal

(p. III).

Main points. Caroli disease was first described by the French doctor Jacques Caroli in 1958. There are 2 types of Caroli disease: True type with dilation of the intrahepatic bile ducts, usually affecting one segment and with a tendency to form stones and develop cholangitis. The second type, which is combined with congenital hepatic fibrosis, polycystic kidney disease and is more common than the true type. When the disease is accompanied by CHF, it is called Caroli syndrome or Grumbach

disease. It is important to remember about Crowley's disease and include it in the differential range of diseases of the biliary tract and liver, such as cholangitis, secondary biliary cirrhosis, portal hypertension of unknown etiology, cholangiocarcinoma.

Conclusion. The diagnosis of Caroli disease and Caroli syndrome is made using imaging studies. Treatment is largely supportive and should be individualized, with prognosis depending on the severity of the disease and the presence of concomitant renal dysfunction.

Keywords: Caroli, liver cirrhosis, cholangitis

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

Цель наблюдения: показать случай редкого врожденного заболевания печени, характеризующейся сегментарной необструктивной фиброзно-кистозной дилатацией внутрипеченочных желчных протоков.

Болезнь Кароли впервые была описана французским доктором Жаком Кароли в 1958 г.

Существует два типа болезни Кароли [1]:

- Первый тип с расширением внутрипеченочных желчных протоков. При этом типе поражается чаще один сегмент печени, есть склонность к формированию камней и развитие холангита.
- Второй тип сочетается с врожденным печеночным фиброзом, поликистозной болезнью почек и встречается чаще первого типа. Когда заболевание сопровождается хронической сердечной недостаточностью, его называют синдромом Кароли или болезнью Грумбаха.

В данном наблюдении описывается Болезнь Кароли, выставленная на основании данных компьютерной томографии и магнитно-резонансной холангиопанкреатографии, клинических данных [2].

Лабораторно-инструментальные исследования

В клиническом анализе крови от мая 2022 г. не было выявлено отклонений. В биохимическом анализе крови обращало внимание повышение гамма-глутамилтранспептидазы до 128 Ед/л (N< 39 Ед/л), аланинаминотрансферазы до 48 Ед/л (N< 40 Ед/л). Был исследован альфафетопротеин, печеночные антигены (АМА, АНА, АСМА, LKM, F-актин) – все в пределах референсных значений. В динамике к августу 2022 г. отмечалось нарастание гамма-глутамилтранспептидазы до 159 Ед/л, аланинаминотрансферазы до 68 Ед/л.

Компьютерная томография (КТ) ОБП нативно от сентября 2020 года (рис. 2): холедох до 8 мм, локальное расширение желчных протоков в левой доле печени до 11 мм. Данных за ЖКБ убедительно не получено.

МРТ ОБП + холангиография от августа 2022г (рис. 1): Холедох до 11 мм, билиарный сладж в дистальных отделах холедоха. Клубок расширенных внутрипеченочных протоков левой доли печени до 8 мм.

В январе 2023 г. пациентка обратилась для контрольного гастроэнтерологического осмотра. Жалоб не предъявляла. При осмотре отклонений выявлено не было. В биохимическом анализе крови

Пациентка 37 лет обратилась к гастроэнтерологу в мае 2022 года с жалобами на боли в эпигастрии, правом подреберье, усиливающиеся после приема пищи, субфебрилитет, частый кашицеобразный стул, снижение веса на 11 кг в течении года.

Считает себя больной с подросткового возраста, когда примерно 1 раз в 6 месяцев отмечала приступы болей в правом подреберье. В 2016 году по данным УЗИ ОБП выявлены микрокальцинаты в 3 сегменте печени до 16 мм. Принимала урсодезоксихолевую кислоту (УДХК) в дозе 750 мг в сутки периодически с положительным эффектом в виде купирования болей. Повышение температуры тела до 37,2° С последние 3 года, ранее не контролировала. В 2018 году выявлена ЖКБ. В октябре 2021 года по данным УЗИ ОБП имела место ЖКБ, проведена лапароскопическая холецистэктомия. Принимала метронидазол 500 мг 2 раза в день 10 дней, УДХК 750 мг в сутки 4 недели с положительным эффектом в виде купирования болей и нормализации температуры тела.

При осмотре состояние удовлетворительное. Температура тела не повышена. Живот при пальпации мягкий, безболезненный. Печень по краю реберной дуги. Селезенка не пальпируется.

печеночные показатели в пределах референсных значений.

В сентябре 2023 г. отмечала выраженные боли в правом подреберье по типу билиарной в течение нескольких дней, ахоличный кал. За помощью не обращалась. Отменила самостоятельно препарат УДХК. Состояние купировалось самостоятельно, не рецидивировало. Вероятно, случился приступ холедохолитиаза.

Дифференциальный диагноз включал болезнь Кароли, первичный склерозирующий холангит, холангиоцелюлярный рак. Основные опубликованные сообщения о кистах желчных протоков поступили из Великобритании, Франции, Японии и США. В литературе описано более 200 случаев болезни Кароли, и частота синдрома Кароли выше, чем изолированная форма болезни Кароли [3]. Болезнь Кароли возникает в результате остановки ремоделирования протоковой пластинки на уровне более крупных внутрипеченочных желчных протоков. Напротив, синдром Кароли развивается, когда поражается весь спектр дифференцировки желчных протоков, так что вовлекаются более мелкие междольковые протоки и наблюдается врожденный фиброз печени. Мультифокальная дилатация может

быть либо диффузной, поражающей все внутрипеченочное билиарное дерево, либо ограничиваться частью печени. Молекулярный патогенез болезни и синдрома Кароли изучен не полностью. Ген [5], лежащий в основе аутосомно-рецессивной поликистозной болезни почек (ARPKD), был картирован на хромосоме 6 (6p21-p12). Пораженный ген (названный PKHD1 для поликистоза почек и заболевания печени) кодирует белок фиброцистин, который приводит в основном структурным аномалиям в печени и почках. Белок имеет общие структурные особенности с рецептором фактора роста гепатоцитов. Он не имеет какой-либо гомологии с белками, ответственными за аутосомно-доминантную поликистозную болезнь почек (ADPKD). PKHD1 экспрессируется в основном в почках, в меньшей степени в печени, поджелудочной железе и легких, что соответствует фенотипу заболевания, которое в первую очередь поражает печень и почки. Генетическая основа различия болезни Кароли и синдрома в настоящее время не определена.

Мутации в любом из двух разных генов (PKD1 или PKD2) вызывают поликистозную болезнь почек, которая, как упоминалось выше, в редких случаях связана с болезнью Кароли. Считается, что белковые продукты генов PKD (polycystin-1 и polycystin-2) взаимодействуют как часть многобелкового трансмембранного комплекса, участвующего во взаимодействиях клетка-клетка или клетка-матрикс. Polycystin-1 экспрессируется в почках и печени плода, включая билиарную систему, и, вероятно, участвует в эмбриогенезе этих органов. Нефронофтиз, который может сопровождаться синдромом или болезнью Кароли, связан с мутациями в гене WDR19, который кодирует белок, необходимый для ретроградного цилиарного транспорта. Белки, дефектные при большинстве фиброзно-кистозных заболеваний печени и почек, включая ARPKD и ADPKD, экспрессируются на первичных ресничках и центросомном комплексе клеток почечных канальцев и холангиоцитов. Первичные реснички представляют собой неподвижные органеллы на основе микротрубочек, которые обнаруживаются на люминальной поверхности многих дифференцированных эпителиальных клеток. Они воспринимают механические, химические и осмотические стимулы, связанные с потоком жидкости в просвете, и передают эти сигналы по различным путям передачи внутриклеточных сигналов с участием медиаторов, таких как внутриклеточный кальций и циклический АМФ. Считается, что состав мочи и желчи модифицируется в результате передачи сигналов на основе ресничек. Цилиарная функция также важна для нормального развития печени и желчевыводящей системы, благодаря влиянию на пролиферацию клеток и поддержание плоскостной клеточной полярности. Эти свойства сильно нарушены при ARPKD и ADPKD [4, 5, 6].

Мутация PKHD1 гена, связанного с рецессивной поликистозной болезнью почек у взрослых, была идентифицирована у пациентов с синдромом Кароли. Синдром Кароли представляет собой клинический синдром, представляющий сочетание болезни Кароли (приступы холангита, гепатолитиаза и камней в желчном пузыре) и врожденного

фиброза печени. Клиническое течение и проявления синдрома Кароли сильно варьируют, и симптомы могут проявляться рано или поздно в течение жизни. Хотя заболевание присутствует с рождения, оно обычно остается бессимптомным в течение первых 20 лет и может оставаться таковым на протяжении всей жизни. Однако при наличии симптомов у значительного числа этих пациентов наблюдается значительное снижение качества жизни, а их клиническое течение часто ухудшается из-за повторяющихся эпизодов холангита с наличием внутрипеченочных конкрементов, внутрипеченочных абсцессов и сепсиса. Основными последствиями врожденного фиброза печени являются портальная гипертензия и развитие варикозно расширенных вен пищевода. Кроме того, различные заболевания почек могут наблюдаться в сочетании с этими заболеваниями печени, включая аутосомный поликистоз почек (как доминантную, так и рецессивную формы), медуллярную губчатую почку и медуллярную кистозную болезнь. Лабораторные данные неспецифичны. Трансаминазы могут быть немного повышены. Общий анализ крови может выявить тромбоцитопению и лейкопению при наличии портальной гипертензии и гиперспленизма. Повышенное количество лейкоцитов или СОЭ может указывать на холангит. МРТ является наиболее специфическим и неинвазивным методом визуализации множественной дилатации протоков, наблюдаемой при болезни Кароли. ЭРХПГ является золотым стандартом в диагностике дилатации желчевыводящих путей [2, 5, 6].

Врожденный фиброз печени является гистопатологическим диагнозом. Биопсия печени необходима для окончательного диагноза. В ткани печени видны фиброзные перегородки перипортально и интерпортально, вызывающие ложное искажение дольковой архитектуры с образованием узелков разного размера, что имитирует цирроз печени. Тем не менее, будет отсутствовать порто-центральная венозная перемычка и регенеративные узелки, что отличает гистокартину от истинного цирроза печени. Ниже представлены результаты биопсии печени пациента двух лет с Синдромом Кароли с проявлениями портальной гипертензии для лучшего понимания гистокартин (рис. 3, 4) [4].

У нашей пациентки симптомы заболевания прослеживались уже с подросткового возраста. Проводимое лабораторно – инструментальное обследование выявило изменения в биохимическом анализе крови, дилатацию внутрипеченочных желчных протоков. На основании данных компьютерной томографии, магнитно-резонансной холангиопанкреатографии, а также клинических и лабораторных данных пациентке был выставлен диагноз болезни Кароли, характеризующейся сегментарной необструктивной фиброзно-кистозной дилатацией внутрипеченочных желчных протоков. Биопсия печени не выполнялась, так как по расчетному индексу Fib-4 нет признаков фиброза печени.

Лечение данной патологии зависит от клинических особенностей и локализации билиарной аномалии [2, 4, 5, 6]. Основная цель терапии – поддерживающая.

- Холангит и септические осложнения следует лечить соответствующими антибактериальными препаратами, а также удалением камней из желчных путей, когда это возможно. Из-за холелитиаза инфекция может быть особенно трудноизлечимой и может быть связана с прогрессирующим ухудшением функции печени. Пациентам могут потребоваться длительные курсы антибиотикотерапии (АБТ).
- Пациенты с хроническим холестазом должны получать добавки жирорастворимых витаминов.
- Пациенты, у которых развился варикоз вен пищевода, должны получать профилактику неселективными бета-блокаторами. Процедура селективного шунтирования может облегчить портальную гипертензию, так как функция печени может быть хорошо сохранена.
- Для удаления камней общего протока можно использовать эндоскопическую сфинктеротомию и извлечение камней. Извлечение внутрипеченочных камней гораздо сложнее. В одном исследовании эндоскопическая сфинктеротомия с последующей либо экстракорпоральной ударно-волновой литотрипсией, либо внутрипротоковой электрогидравлической литотрипсией была успешной в удалении внутрипеченочных камней у четырех из шести взрослых пациентов, и частично еще у двух пациентов.
- Описана также растворяющая терапия с использованием синтетических солей желчных кислот. Например, УДХК (от 10 до 20 мг/кг в день в среднем в течение 48 месяцев) вызывала полное растворение внутрипеченочных камней у трех пациентов и частичное растворение еще у девяти. УДХК действует, вероятно, за счет увеличения потока желчи и улучшения реологии желчи, а не за счет растворения камней, поскольку большинство камней пигментированы.
- Удаление внутрипеченочных камней хирургическим путем обычно невозможно. Однако частичная гепатэктомия может быть излечивающей у редких пациентов, у которых заболевание ограничено одной долей печени. В ретроспективном многоцентровом отчете об одной из крупнейших серий резекций печени по поводу болезни Кароли или синдрома Кароли не было летальных исходов после операции (n = 111, примерно 90%

поражены левой долей печени). 5- и 10-летняя выживаемость пациентов, перенесших операцию, составила 89 и 82% соответственно.

- Пациентам с рецидивирующими приступами билиарной инфекции, особенно с осложнениями, связанными с портальной гипертензией, может потребоваться трансплантация печени. Исследование 140 пациентов с болезнью или синдромом Кароли, основанное на данных United Network for Organ Sharing, пересаженных между 1987 и 2011 годами, показало отличную выживаемость пациентов и трансплантатов, которая была сравнима или лучше, чем у пациентов, пересаженных по поводу других заболеваний.
- Когда заболевание локализовано в одной доле печени, гепатэктомия облегчает симптомы и устраняет риск малигнизации. При диффузной болезни Кароли трансплантация печени остается методом выбора.

Обычными осложнениями болезни/синдрома Кароли являются холестаз, холангит, холедохолитиаз и холангиокарцинома. Холедохолитиаз был выявлен у нашей пациентки, ранее по данным УЗИ описывались кальцинаты в 3 сегменте печени, которые успешно пролечены препаратами УДХК. С учетом повышения температуры тела и болевой синдрома, вероятно были рецидивирующие холангиты, которые также разрешались приемом УДХК и АБТ. В случае чашей пациентки, гепатэктомия пораженной доли не рассматривается, так как есть хороший ответ на консервативную терапию.

Прогноз зависит от тяжести заболевания и наличия сопутствующей почечной дисфункции. Рецидивирующие инфекции и другие осложнения, связанные с желчнокаменной болезнью, могут значительно ухудшать течение заболевания. Как упоминалось выше, трансплантация печени может быть единственным вариантом у пациентов с рефрактерным к антибактериальной терапии заболеванием. Риск холангиокарциномы повышен до 7%, вероятно, из-за значительного холестаза и наличия высоких концентраций неконъюгированных вторичных желчных солей. Амилоидоз также был описан из-за длительного воспаления при хроническом или рецидивирующем холангите.

Заключение

Синдром Кароли – это редкое заболевание с частотой 1:1000000 населения и аутосомно-рецессивным типом наследования. Несмотря на то, что он встречается нечасто, его следует рассматривать как важный дифференциальный диагноз в случаях хронического холестаза, когда точная этиология не установлена [3, 4].

Клинические проявления синдрома Кароли связаны как с аномалиями желчевыводящих путей, так и с портальной гипертензией вследствие врожденно-го фиброза печени.

Существует несколько форм проявления в зависимости от возраста начала заболевания и преобладания поражения печени или почек. Часто возникает бактериальный холангит, который может

осложняться септициемией и образованием абсцесса печени. Вторичный билиарный цирроз может возникнуть из-за обструкции желчевыводящих путей.

Диагноз болезни Кароли и синдрома Кароли устанавливается с помощью визуализирующих исследований, которые демонстрируют эктазию желчных протоков и неравномерное кистозное расширение крупных проксимальных внутрипеченочных желчных протоков при нормальном общем желчном протоке [2, 3].

Лечение в основном поддерживающее и должно быть индивидуальным, а прогноз зависит от тяжести заболевания и наличия сопутствующей почечной дисфункции.

Литература | References

1. [Caroli's disease: symptoms, causes, treatment]. Transl. from English N. D. Firsova. 2017. (in Russ.)
Болезнь Кароли: симптомы, причины, лечение. Пер. с англ. Н. Д. Фирсовой (2017).
2. 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.
3. Dooley J. *Sherlock's Diseases of the Liver and Biliary System* 12th Edition. Germany: John Wiley & Sons, 2011.
4. Acevedo E., Láinez S. S., Cáceres Cano P. A., Vivar D. Caroli's Syndrome: An Early Presentation. *Cureus*. 2020 Oct 18;12(10): e11029. doi: 10.7759/cureus.11029.
5. Wambura C., Sharma M., Surani S. Revisiting Caroli Syndrome in a Tanzanian Patient. *Cureus*. 2020 Jan 15;12(1): e6661. doi: 10.7759/cureus.6661.
6. Umar J., Kudaravalli P., John S. Caroli Disease. 2023 Jul 31. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2024 Jan-. PMID: 30020679.

К статье

Клиническое наблюдение пациентки с монолобарной формой болезни Кароли (стр. 149–153)

To article

Clinical observation of the patient with monolobar form Caroli disease (p. 149–153)

Рисунок 1. МРТ ОБП +холангиография с болюсом (кларискан) от 08/2022 г: Холедох до 11 мм, билиарный сладж в дистальных отделах холедоха. Клубок расширенных внутрипеченочных протоков левой доли печени до 8 мм.

Figure 1. MRI of the abdomen with cholangiography with bolus (Clariscan) from 08/2022: The common bile duct is up to 11 mm, with biliary sludge in the distal portions of the common bile duct. A cluster of dilated intrahepatic ducts in the left lobe of the liver is up to 8 mm.

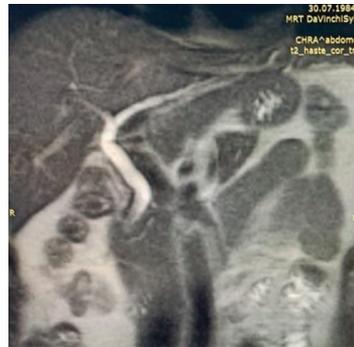


Рисунок 2. КТ ОБП нативно от 09/2020г: Холедох до 11 мм., билиарный сладж в дистальных отделах холедоха. Клубок расширенных внутрипеченочных протоков левой доли печени до 8 мм.

Figure 2. CT of the abdomen without contrast from 09/2020: The common bile duct is up to 11 mm, with biliary sludge in the distal portions of the common bile duct. A cluster of dilated intrahepatic ducts in the left lobe of the liver is up to 8 mm.



Рисунок 3. Биопсия печени. Ткань печени узловатая, с четкими границами, без воспаления. Между узлами отмечается выраженный фиброз, который окрашивается трихромом по Массону.

Figure 3. Liver biopsy. Liver tissue is nodular, with clear borders, without inflammation. Significant fibrosis is noted between nodules, stained with Masson's trichrome.

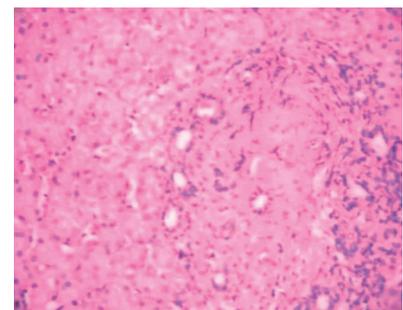
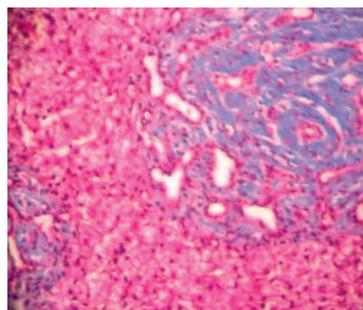


Рисунок 4. Биопсия печени. Выраженная пролиферация протоков и очаговый холестаз (окрашивание гематоксилином-эозином).

Figure 4. Liver biopsy. Marked proliferation of ducts and focal cholestasis (stained with hematoxylin-eosin).

