

УДК:616.367–003.4

## БОЛЕЗНЬ И СИНДРОМ КАРОЛИ: СОВРЕМЕННОЕ СОСТОЯНИЕ ПРОБЛЕМЫ

Скворцов В. В.<sup>1</sup>, Левитан Б. Н.<sup>2</sup>, Луньков М. В.<sup>1</sup>, Морозов А. В.<sup>1</sup>

<sup>1</sup> ФГБОУ ВО «Волгоградский государственный медицинский университет» МЗ РФ (Волгоград, Россия)

<sup>2</sup> ФГБОУ ВО «Астраханский государственный медицинский университет» МЗ РФ (Астрахань, Россия)

## DISEASE AND CAROLI'S SYNDROME: CURRENT STATE OF THE PROBLEM

Skvortsov V. V.<sup>1</sup>, Levitan B. N.<sup>2</sup>, Lunkov M. V.<sup>1</sup>, Morozov A. V.<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Volgograd State Medical University (Volgograd, Russia)

<sup>2</sup> Astrakhan State Medical University (Astrakhan, Russia)

**Для цитирования:** Скворцов В. В., Левитан Б. Н., Луньков М. В., Морозов А. В. Болезнь и синдром Кароли: современное состояние проблемы. Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология 2018;150(2): 115–120.

**For citation:** 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.

**Скворцов Всеволод Владимирович** — д.м.н., доцент кафедры пропедевтики внутренних болезней ФГБОУ ВО ВолгГМУ Минздрава России

**Скворцов Всеволод Владимирович**  
Skvortsov Vsevolod V.  
vskvortsov1@ya.ru

**Левитан Болеслав Наумович** — д.м.н., профессор, заведующий кафедрой факультетской терапии и профессиональных болезней с курсом последипломного образования ФГБОУ ВО АГМУ Минздрава России

**Луньков Максим Владимирович** — врач подстанции скорой медицинской помощи № 2 г. Волгограда, соискатель кафедры пропедевтики внутренних болезней ФГБОУ ВО ВолгГМУ Минздрава России

**Морозов Александр Валерьевич** — к.с.-х.н, преподаватель Волгоградского филиала Российского экономического университета им. Г.В. Плеханова, соискатель кафедры пропедевтики внутренних болезней ФГБОУ ВО ВолгГМУ Минздрава России

### Резюме

Данный обзор посвящен вопросам клинической картины, подходам к диагностике и терапии синдрома и болезни Кароли

**Ключевые слова:** болезнь Кароли, холангиокарцинома, гепатэктомия, синдром Кароли, поликистозная болезнь почек, желчные протоки, боль в животе, холангит, трансплантация печени, эндоскопическая ретроградная холангиопанкреатография

### Summary

This review focuses on the clinical picture, approaches to diagnosis and therapy of Caroli's disease and Caroli's syndrome

**Key words:** Caroli's disease, cholangiocarcinoma, hepatectomy, Caroli's syndrome, polycystic kidney disease, bile ducts, abdominal pain, cholangitis, liver transplantation, endoscopic retrograde cholangiopancreatography

Болезнь Кароли (БК, Caroli's disease, CD) – редкая врожденная аномалия внутрипеченочных желчных протоков, характеризующаяся их эктазией и дилатацией, которая может включать желчный тракт в локализованной или мультифокальной форме [3, 26]. Чаще проявляется у лиц мужского пола. Манифестировать может в любом возрасте, но более характерно в детском и подростковом периоде жизни. В настоящее время она включена в 5-ю группу по классификации Todani заболеваний желчного пузыря и желчевыводящих путей, и впервые была описана французскими гастроэнтерологами Жак Кароли и др. в 1958 году [1]. Как первоначально сообщалось, основу патологии составляли:

1. Сегментарная кистозная дилатация внутрипеченочных желчных протоков;
2. Высокая частота внутрипеченочного холелитиаза, холангита и печеночных абсцессов;
3. Отсутствие цирроза и портальной гипертензии;
4. Ассоциированность с расширением трубочек, нарушением паренхимы почек, изредка – с кистами поджелудочной железы [1, 3].

Сочетание болезни Кароли и врожденного фиброза печени известно как синдром Кароли. Болезнь, либо синдром Кароли часто ассоциируются с аутосомно-рецессивным поликистозным заболеванием почек (АРПЗП) [2, 25].

### Эпидемиология

Статистические данные по БК можно получить с 1984 г. В настоящее время в литературе описаны около 200 случаев этого заболевания. Частота

встречаемости БК равна 1 на 1000 000 представителей популяции [6].

## Генетика и патогенез

Эмбриональной основой БК является дефект проточной пластинки (ДПП), приводящий к персистенции эмбриональных желчных протоков. Внутриматочные сосудистые нарушения часто рассматриваются как причина ДПП. Уровень вовлеченности желчных путей в ДПП определяет анатомическое проявление кистозного поражения печени. ДПП более крупных внутриспеченочных желчных протоков приводит к развитию БК, тогда

## Клиническая картина

В настоящее время описывается два типа БК. Тип I, или простой, состоит из изолированных кистозных дилатаций внутриспеченочных желчных протоков, тип II (комплексный), известный как синдром Кароли (то есть БК с врожденным фиброзом печени), связан с фиброзом или циррозом печени, портальной гипертензией [5, 10, 27].

БК II типа может сопровождаться холангиокарциномой, камнями во внутриспеченочных протоках, холангитом, кистой поджелудочной железы, кистозным заболеванием почек [9]. Этот вариант БК может рассматриваться как предраковое состояние; у таких пациентов вероятность развития холангиокарциномы составляет 2,5–17,5%, что в 100 раз выше, чем у пациентов с нормальными гепатобилиарными протоками, и в 10 раз выше, чем у пациентов с конкрементами. Однако БК не имеет патогномичных симптомов или признаков, что значительно затрудняет диагностику [4, 12, 14].

Наиболее частыми симптомами заболевания у пациентов становятся боль в правом верхнем квадранте живота, лихорадка, анорексия, усталость, желтуха, реже – кожный зуд; впоследствии присоединяется кровотечение из варикозных вен пищевода. У небольшого числа пациентов температура не превышает

как врожденный фиброз печени является результатом пороков развития на уровне междольковых желчных протоков. Чаще встречается аутосомно-рецессивное, но известны случаи аутосомно-доминантного наследования [3, 5]. Parada et al. определили несбалансированную транслокацию между хромосомами 3 и 8 (потеря 3p и усиление 8q) в ткани печени пациента с БК, и предположили, что это может быть значимо в развитии заболевания [7, 8].

38 °С, однако чаще встречается пиретическая и гиперпиретическая лихорадка (39–40 °С), которая обычно вызвана рецидивирующим бактериальным холангитом [2, 4, 26, 27]. Реже встречаются диарея, тошнота, рвота, отеки нижних конечностей.

При физикальном обследовании обращают внимание гепатоспленомегалия, желтуха, либо изолированные гепато- или спленомегалия. Также встречаются случаи бессимптомного течения; данная патология может явиться случайной находкой при плановом медицинском обследовании. Между пациентами с БК I и II типа различий в частоте симптомов не определяется [11, 15].

При наличии симптоматики, позволяющей предположить у пациента БК, необходимо проводить поиск ассоциированных с данным заболеванием врожденных и/или приобретенных нарушений, в первую очередь аутосомно-доминантной поликистозной болезни почек [5, 8]. Имеются сообщения о БК, ассоциированном с синдромом Lawtence-Moon-Biedl [4]. Описаны случаи системного амилоидоза при БК как проявление системного воспаления, триггерным фактором которого являлся рецидивирующий бактериальный холангит [7]. Может встречаться синдром избыточного бактериального роста в тонкой кишке, нарушения микробиоценоза толстой кишки [22].

## Диагностика

### 1. Холангиография

Золотым стандартом для диагностики болезни Кароли традиционно считается прямая визуализация желчных путей эндоскопической ретроградной холангиопанкреатографией (ЭРХПГ) или чрескожной трансгепатической холангиографией (ЧТХ). Данные исследования позволяют выявить прямое

соединение между кистозными мальформациями печени и желчевыводящими путями, что позволяет дифференцировать эту болезнь от изолированной печеночной кисты. Однако при данной манипуляции повышается риск возникновения холангита, и ее все чаще заменяют неинвазивными исследованиями [13].

### 2. Магнитно-резонансная томография.

Магнитно-резонансная холангиопанкреатография представляет собой метод выбора для диагностики БК. Неинвазивный характер исследования наряду с его способностью выявлять аномалии печеночной паренхимы и осложнения, такие как гепатолитиаз и объемные образования, закрепило его использование в качестве начального теста для диагностики БК [12]. Типичные МРТ-симптомы болезни – симптом «последовательности бисера» из эктаических внутриспеченочных желчных протоков или

«dot-sign», который относится к кистам с центральным или периферическим порталом, или ветвь печеночной артерии при прохождении псевдопергородки через него. Позволяя визуализировать все желчевыводящие пути и печень, МРТ также помогает установить степень и тяжесть заболевания. По сравнению с чрескожной холангиографией, чувствительность и специфичность метода равна 97% и 99%, соответственно, при обнаружении внутриспеченочных камней [12, 13].

### 3. Другие методы визуализации

Центральное появление «dot-sign» патогномично для БК, впервые было описано при КТ-визуализации, а также при ультразвуковом исследовании (УЗИ). Оба метода применяют для неинвазивной

диагностики при подозрении на БК; однако УЗИ может иметь ограниченную способность определять абсцессы, секрет поджелудочной железы или псевдокисты [11, 13].

#### 4. Ядерная сцинтиграфия

Для диагностики БК при проведении гепатобилиарной сцинтиграфии используют диметиламинодиуксусную кислоту и радиоизотоп технеций-99m, что позволяет выявлять характерный внешний вид внутрипеченочных желчных протоков.

#### Дифференциальный диагноз

Дифференциальный диагноз для пациентов, имеющих симптомы БК, охватывает широкий круг заболеваний и включает в себя первичный склерозирующий холангит (ПСХ), рецидивирующий гнойный холангит, поликистозную болезнь печени, холедохальные кисты, желчный папилломатоз и иногда обструктивную билиарную дилатацию [16, 17, 25–27].

ПСХ и рецидивирующий гнойный холангит могут быть связаны с дилатацией протоков, стенозом, внутрипеченочными исчислениями и злокачественными новообразованиями. Однако дилатация протоков при ПСХ редко является мешотчатой и обычно более изолирована и веретеновидная, что не характерно для БК. Кроме того, у 70% белых пациентов с ПСХ диагностируют воспалительные заболевания кишечника.

У пациентов с поликистозным заболеванием кисты могут присутствовать как в печени, так и в почках. Однако кисты при поликистозе печени не имеют сообщения с желчными протоками, что не характерно для болезни Кароли. Эти пациенты обычно имеют нормальные, неизмененные желчные протоки [23, 26, 27].

Рецидивирующий гнойный холангит является наиболее сложным для дифференциальной диагностики, поскольку у пациентов с гнойным холангитом может быть клиника сепсиса и расширение внутри- и внепеченочных желчных путей [29]. Наличие мешотчатой дилатации говорит в пользу БК, потому что сакулярная дилатация необычна при рецидивирующем гнойном холангите.

#### Осложнения

##### Гепатолитиаз

Из-за относительной редкости БК данные о частоте связанных с ней осложнений ограничены. Гепатолитиаз встречается примерно у трети пациентов [18]. Хотя большинство конкрементов

##### Холангит

Бактериальный холангит является наиболее распространенным осложнением БК. Он вызывает лихорадку, боль в животе и усиление желтухи, а в некоторых случаях приводит к образованию абсцессов печени и сепсису. Это осложнение развивается либо спонтанно, либо после эндоскопических

##### Холангиокарцинома

Риск развития карциномы составляет около 7%, но этот показатель может быть и выше [1, 4, 27]. Застой желчи и связанный с ним хронический холангит predisполагают к развитию дисплазии эпителия желчных протоков, и холангиокарцинома – наиболее распространенное злокачественное заболевание у этих пациентов [14].

Сцинтиграфия может играть решающую роль в диагностике БК, особенно у пациентов, которые не являются кандидатами на внутривенное введение контраста, например, при наличии ассоциированной поликистозной болезни почек (АРПЗП) [13, 14].

Как БК, так и холедохальные кисты предполагают аномалию желчных протоков, но БК представлена врожденным расширением сегментарного-внутрипеченочного желчного дерева, тогда как холедохальные кисты включают кистозную дилатацию общего желчного протока [25, 28].

При БК расширенные желчные протоки имеют случайный причудливый характер, и существуют очаговые области кистозной эктазии. Это отличает заболевание от обструктивной дилатации желчных протоков, где расширения наиболее выражены по центру, сужаются к периферии и не имеют очаговых областей кистозной дилатации [20, 22].

Точная частота внепеченочного поражения протоков при БК неизвестна. В обзоре литературы по 46 случаям была обнаружена внепеченочная дилатация у 21% пациентов [19]. В работе Levy A. D. et al., включавшей описание 17 пациентов (5 из них с синдромом Кароли), это соотношение было еще выше – у 53% пациентов с внепеченочной дилатацией протоков [19]. Повторные приступы холангита, холедохолитиаз и желчные колики могут объяснить внепеченочную дилатацию канала у некоторых пациентов с болезнью или синдромом Кароли [19].

При дифференциальной диагностике БК и первичного билиарного цирроза следует учитывать, что для последнего характерно длительное повышение щелочной фосфатазы печеночного происхождения, выявление антимитохондриальных антител, подтверждение при биопсии, обнаружение негнойного деструктивного холангита, типично повышение иммуноглобулина М и холестерина.

представляют собой преимущественно билирубиновые камни, анализ желчных аспиратов из двенадцатиперстной кишки также выявил их перенасыщение кристаллами холестерина.

или хирургических вмешательств, и может рецидивировать. Наличие гепатолитиаза может predisполагать к желчному стазу, что повышает риск холангита. В случае необходимости можно извлечь интрадуктальные камни, но холангит может сохраняться в течение некоторого времени [9, 13, 17].

Хотя некоторые авторы высказывают мнение, что резекция печени при однодолевом поражении снижает риск рака, есть сообщения о холангиокарциноме после хирургического лечения – моноблочной резекции печени. В конечном итоге требуется ортотопическая трансплантация печени (ОТП) [15].

### Портальная гипертензия

Синдром Кароли часто осложняется портальной гипертензией, которая сочетается в раннем детском возрасте со спленомегалией, асцитом и кровотечением из варикозно-расширенных вен пищевода. Подобное кровотечение у этих пациентов должно купироваться

аналогично другим видам варикозного расширения вен, эндоскопическим лигированием узлов или склеротерапией. Трансъюгулярное внутрипеченочное портосистемное размещение шунта и трансплантация печени также являются вариантами лечения [3, 6, 12].

### Лечение

1. **Урсодеоксихолиевая кислота (УДХК)** используется с целью лечения и предотвращения будущих эпизодов первичного гепатолитиаза и холангита [7, 15, 27]. Ros et al. сообщают о 17 пациентах с синдромом Кароли с первичными внутрипеченочными камнями, которые лечились УДХК [16]. Большинство камней по составу были холестериновыми. Все пациенты достигли устойчивой ремиссии в течение 2 месяцев после терапии. Последующий УЗИ-контроль показал полное (n = 3) и частичное (n = 9) растворение конкрементов с нормализацией функциональных тестов печени. Все, кроме двух пациентов, которые были некомплаентны к лечению УДХК, оставались свободными от боли в желчном пузыре или холангита [16].

УДХК также используется в сочетании с другими способами терапии, такими как экстракорпоральная ударноволновая литотрипсия (ЭУВЛ) [3, 11, 15]. Имеются данные об эффективности дискретного плазмафереза на фоне терапии УДХК [23, 26].

2. **Эндоскопическое лечение.** Хотя риск холангита теоретически возрастает с эндоскопической ретроградной холангиопанкреатографией (ЭРХПГ), есть случаи успешного эндоскопического вмешательства при болезни Кароли. Ciambotti et al. вели пациента с однолетней болезнью Кароли, которому провели ЭРХПГ, в ходе которой была выполнена эндоскопическая сфинктеротомия с постановкой стента в сочетании с УДХК-терапией [6].

Caroli-Bosc et al. описали шесть пациентов с гепатолитиазом и холангитом или без него, которым проводилась терапевтическая ЭРХПГ; четырем пациентам также была выполнена эндоскопическая сфинктеротомия, хирургическая сфинктеропластика. В четырех случаях применялись ЭУВЛ или интрадуктальная электрогидравлическая литотрипсия (ИЭЛТ) [8]. Авторы не наблюдали увеличения частоты холангита в этой группе пациентов. Они также полагают, что пациентам с частым холангитом следует проходить эндоскопическое наблюдение каждые 6–12 месяцев при условии, что данное осложнение связано с гепатолитиазом и билиарной дилатацией. Однако у пациентов с нечастыми эпизодами холангита эндоскопические вмешательства могут не проводиться. В каждом конкретном случае необходимо оценивать риск осложнений и положительного исхода, с учетом анамнеза и особенностей течения заболевания [8].

Несмотря на то, что эндоскопический дренаж может уменьшить частоту холангита, его роль в снижении риска развития холангиокарциномы сомнительна. Гепатолитиаз и рецидивирующий

холангит остаются наиболее частыми показаниями к эндоскопии [4, 9, 14].

3. **Хирургическая резекция** (частичная гепатэктомия, лобэктомия) остается предпочтительным выбором для сегментарного или одностороннего поражения печени при болезни Кароли без риска иммуносупрессии, связанной с трансплантацией печени.

Самая большая серия исследований, включавших резекцию печени в различном объеме для лечения БК, была проведена Kassahun et al. [20]. Авторы описали 27 пациентов, перенесших резекцию печени с или без билиодигестивного анастомоза для локализованных форм болезни. Авторы указывают на необходимость гепатоеюности в зависимости от степени тяжести пациента. Почти 75% пациентов ранее получали терапию антибиотиками (71%) или УДХК (74%). 87,2% больных не имели значительных послеоперационных осложнений, а 84% больных (включая двух, которым была выполнена ортотопическая трансплантация печени) продолжали жить без холестаза в течение 3, 7 лет [7, 8, 11].

4. **Трансплантация печени** – единственный способ лечения, доступный для пациентов с БК, которая не ограничена одним сегментом или долей печени. Одно из самых ранних сообщений об ортотопической трансплантации печени (ОТП) (ortotopic liver transplantation) при БК было опубликовано M. Sans et al. в 1997 году, которые описали двух пациентов с БК с рецидивирующим холангитом, которым успешно выполнили трансплантацию печени [2, 9].

S. Habib et al. приводят описание 30 пациентов с БК после трансплантации [7, 8]. Они сообщили о выживаемости примерно 50% трансплантатов через 4000 дней после операции и более высокой общей выживаемости пациентов в течение того же периода наблюдения. Пациенты с врожденным фиброзом печени (синдром Кароли), имели более низкую выживаемость. Следует заметить, что большинство пациентов в исследовании S. Habib et al. имели признаки печеночной декомпенсации (асцит, энцефалопатию, коагулопатию, портальную гипертензию, желтуху, удлинение протромбинового времени или уменьшение уровня альбумина [7, 8, 10].

Нездолго до публикации описанного выше исследования, De Kerckhove et al. изучили 22 ранее известных случаев ОТП, выполненных при болезни Кароли, и проанализировали европейский реестр трансплантатов для 110 пациентов, прошедшие ОТП с болезнью Кароли. Пятилетняя выживаемость трансплантата была установлена у 68%, а 76% пациентов даже преодолели рубеж в 5 лет [11, 14, 15, 20].

## Заключение

БК – врожденная кистозная болезнь печени, которая может сочетаться с врожденным фиброзом печени. Она манифестирует в раннем детстве симптомами гепатолитиаза или рецидивирующего холангита. Рекомендуется применение холангио-МРТ в качестве диагностического инструмента при БК. Этот метод успешно вытесняет эндоскопическую или чрескожную холангиографию, поскольку исследование не инвазивно, помогает в выявлении сопутствующей патологии печени и осложнений заболевания.

Хотя ЭРХПГ для желчной декомпрессии в случаях холангита явно оправдана, ее роль в наблюдении за холангиокарциномой и профилактическом лечении гепатолитиаза нуждается в уточнении. Об успешной сегментарной резекции печени сообщается в протоколах из нескольких центров по БК. Для пациентов с диффузным поражением печени трансплантация печени остается средством выбора в лечении БК.

## Литература

1. *Mabrut JY, Kianmanesh R, Nuzzo G, Castaing D, Boudjema K, Létoublon C, et al.* Surgical management of congenital intrahepatic bile duct dilatation, Caroli's disease and syndrome: longterm results of the French Association of Surgery Multicentre Study. *Ann Surg.* 2013; 258:713–721.
2. *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.
3. *Man Mohan Harjai, RK Bal, SK Mohanty et al.* Caroli Disease And Caroli Syndrome. *Med J Armed Forces India.* 2017 Apr; 55(2): 155–156.
4. *Min Hye Jang, Yoon Jin Lee, and Haeryoung Kim.* Intrahepaticcholangiocarcinoma arising in Caroli's disease. *Clin Mol Hepatol.* 2014 Dec; 20(4): 402–405.
5. *Ko JS, Yi NJ, Suh KS, Seo JK.* Pediatric liver transplantation for fibropolycystic liver disease. *Pediatr Transplant.* 2012; 16:195–200.
6. *Sato Y, Ren XS, Nakanuma Y.* Caroli's disease: current knowledge of its biliary pathogenesis obtained from an orthologous rat model. *Int J Hepatol.* 2012; 2012:107945.
7. *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.
8. *Zhang DY, Ji ZF, Shen XZ, Liu HY, Pan BJ, Dong L.* Caroli's disease: a report of 14 patients and review of the literature. *J Dig Dis.* 2012; 13:491–495.
9. *Srinath A, Shneider BL.* Congenital hepatic fibrosis and autosomal recessive polycystic kidney disease. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2012; 54:580–587.
10. *Eiko Hasegawa, Naoki Sawa, Junichi Hoshino.* Recurrent Cholangitis in a Patient with Autosomal Dominant Polycystic Kidney Disease (ADPKD) and Caroli's Disease. *Intern Med.* 2016 Oct 15; 55(20): 3009–3012.
11. *Suwabe T, Ubara Y, Sumida K, et al.* Clinical features of cyst infection and hemorrhage in ADPKD: new diagnostic criteria. *ClinExpNephrol* 16: 892–902, 2012.
12. *Bergmann C.* ADPKD and manifestations of ADPKD: the original polycystic kidney disease and phenocopies. *Pediatr Nephrol* 30: 15–30, 2015.
13. *Harring TR, Nguyen NT, Liu H, Goss JA, O'Mahoney CA.* Caroli disease patients have excellent survival after liver transplant. *J Surg Res* 177: 365–372, 2012.
14. *Monitoring Editor: Alexander Muacevic and John R Adler.* Caroli's Disease as a Cause of Chronic Epigastric Abdominal Pain: Two Case Reports and a Brief Review of the Literature. *Cureus.* 2017 Sep; 9(9): e1701.
15. *Yonem O, Bayraktar Y.* Clinical characteristics of Caroli's Clinical characteristics of Caroli's syndrome. *World J Gastroenterol* 2007; 13(13): 1934–1937.
16. *Ros E., Navarro S., Bru C., et al.* Ursodeoxycholic acid treatment of primary hepatolithiasis in Caroli's syndrome. *Lancet* 1993, 342:404–406.
17. *Cabral Correia P, Morgado B.* Caroli's Disease as a Cause of Chronic Epigastric Abdominal Pain: Two Case Reports and a Brief Review of the Literature. September 20, 2017. *Cureus* 9(9): e1701.
18. *Tsunoda T, Furuji J, Yamada M, et al.* Caroli's disease associated with hepatolithiasis: a case report and review of the Japanese literature. *Gastroenterol Jpn* 1991, 26:74–79.
19. *Caroli's disease: radiologic spectrum with pathologic correlation.* Levy AD, Rohrmann CA Jr, Murakata LA, Loneragan GJ *AJR Am J Roentgenol.* 2002 Oct; 179(4):1053–7.
20. *Kassahun WT, Kahn T, Wittekind C, et al.* Caroli's disease: liver resection and liver transplantation. Experience in 33 patients. *Surgery.* 2005, 138:888–898.
21. *Morozov D. A., Gusev A. A., Pimenova E. S.* Bile Duct Cysts: Modern Aspects of Surgical Treatment and Clinical Observation of a Rare Case. *Voprosy sovremennoi pediatrii – Current Pediatrics.* 2015; 14 (3): 412–415.
22. *Левитан Б.Н., Умерова А. Р., Ларина Н. Н.* Хроническая патология печени и кишечный микробиоценоз (клинико-патогенетические аспекты) Астрахань, 2010, 135 с.
23. *Левитан Б.Н., Сальникова Г. Г., Умерова А. Р.* Клиническая эффективность плазмафереза при синдромах эндогенной интоксикации и внутрипеченочного холестаза при хронических диффузных заболеваниях печени // Астраханский медицинский журнал. 2003. Т. 4. № 4. С. 6–11.
24. *Ивашкин В.Т., Широкова Е. Н., Маевская М. В.* Клинические рекомендации Российской гастроэнтерологической ассоциации и Российского общества по изучению печени по диагностике и лечению холестаза // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. 2015. Т. 25. № 2. С. 41–57.
25. *Внутренние болезни / В. В. Скворцов.* – Москва: Эксмо, 2010. – 1077 с.
26. *Скворцов В.В., Тумаренко А. В.* Клиническая гастроэнтерология: краткий курс / В. В. Скворцов, А. В. Тумаренко. – Санкт-Петербург: Спецлит, 2015. – 183 с.
27. *Козлова И.В., Пахомова А. Л.* Практическая гастроэнтерология. Руководство для врачей: учебное пособие для системы послевузовского профессионального образования врачей / И. В. Козлова, А. Л. Пахомова. Москва: Дрофа, 2010. – Том 2. – 345с.

## Reference

1. *Ma Brut JJ, Kianmanesh R, Nuzzo G, Castaing D, Boudjema K, Léotoublon C, et al.* Surgical management of congenital intrahepatic bile duct dilatation, Caroli's disease and syndrome: longterm results of the French Association of Surgery Multicentre Study. *Ann Surg.* 2013; 258:713–721.
2. *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.
3. *Man Mohan Harjai, RK Bal, SK Mohanty et al.* Caroli Disease And Caroli Syndrome. *Med J Armed Forces India.* 2017 Apr; 55(2): 155–156.
4. *Min Hye Jang, Yoon Jin Lee, and Haeryoung Kim.* Intrahepatic cholangiocarcinoma arising in Caroli's disease. *Clin Mol Hepatol.* 2014 Dec; 20(4): 402–405.
5. *Ko JS, Yi NJ, Suh KS, Seo JK.* Pediatric liver transplantation for fibropolycystic liver disease. *Pediatr Transplant.* 2012; 16:195–200.
6. *Sato Y, Ren XS, Nakanuma Y.* Caroli's disease: current knowledge of its biliary pathogenesis obtained from an orthologous rat model. *Int J Hepatol.* 2012; 2012:107945.
7. *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.
8. *Zhang DY, Ji ZF, Shen XZ, Liu HY, Pan BJ, Dong L.* Caroli's disease: a report of 14 patients and review of the literature. *J Dig Dis.* 2012; 13:491–495.
9. *Srinath A, Shneider BL.* Congenital hepatic fibrosis and autosomal recessive polycystic kidney disease. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2012; 54:580–587.
10. *Eiko Hasegawa, Naoki Sawa, Junichi Hoshino.* Recurrent Cholangitis in a Patient with Autosomal Dominant Polycystic Kidney Disease (ADPKD) and Caroli's Disease. *Intern Med.* 2016 Oct 15; 55(20): 3009–3012.
11. *Suwabe T, Ubara Y, Sumida K, et al.* Clinical features of cyst infection and hemorrhage in ADPKD: new diagnostic criteria. *ClinExpNephrol* 16: 892–902, 2012.
12. *Bergmann C.* ADPKD and manifestations of ADPKD: the original polycystic kidney disease and phenocopies. *Pediatr Nephrol* 30: 15–30, 2015.
13. *Harring TR, Nguyen NT, Liu H, Goss JA, O'Mahoney CA.* Caroli disease patients have excellent survival after liver transplant. *J Surg Res* 177: 365–372, 2012.
14. *Monitoring Editor: Alexander Muacevic and John R Adler.* Caroli's Disease as a Cause of Chronic Epigastric Abdominal Pain: Two Case Reports and a Brief Review of the Literature. *Cureus.* 2017 Sep; 9(9): e1701.
15. *Yonem O, Bayraktar Y.* Clinical characteristics of Caroli's Clinical characteristics of Caroli's syndrome. *World J Gastroenterol* 2007; 13(13): 1934–1937.
16. *Ros E., Navarro S., Bru C., et al.* Ursodeoxycholic acid treatment of primary hepatolithiasis in Caroli's syndrome. *Lancet* 1993, 342:404–406.
17. *Cabral Correia P, Morgado B.* Caroli's Disease as a Cause of Chronic Epigastric Abdominal Pain: Two Case Reports and a Brief Review of the Literature. September 20, 2017. *Cureus* 9(9): e1701.
18. *Tsunoda T, Furui J, Yamada M, et al.* Caroli's disease associated with hepatolithiasis: a case report and review of the Japanese literature. *Gastroenterol Jpn* 1991, 26:74–79.
19. Caroli's disease: radiologic spectrum with pathologic correlation. *Levy AD, Rohrmann CA Jr, Murakata LA, Lonergan GJ AJR Am J Roentgenol.* 2002 Oct; 179(4):1053–7.
20. *Kassahun WT, Kahn T, Wittekind C, et al.* Caroli's disease: liver resection and liver transplantation. Experience in 33 patients. *Surgery.* 2005, 138:888–898.
21. *Morozov D. A., Gusev A. A., Pimenova E. S.* Bile Duct Cysts: Modern Aspects of Surgical Treatment and Clinical Observation of a Rare Case. *Voprosy sovremennoi pediatrii – Current Pediatrics.* 2015; 14 (3): 412–415.
22. *Levitan B. N., Umerova A. R., Larina N. N.* Chronicheskaya patologiya pecheni I kishhechnii microbiocenoz (kliniko-patogeneticheskie aspekty). *Astrahan',* 2010, 135 s.
23. *Levitan B. N., Sal'nikova G. G., Umerova A. R.* Klinicheskaya effektivnost' plazmafereza pri sindromah endogennoi intoksikatsii i vnutripechenochnogo holestaza pri hronicheskikh diffuznykh zabolovaniyah pecheni // *Astrahanskii medicinskii zhurnal.* 2003. T.4. N4. S.6–11.
24. *Ivashkin V. T., Shirokova E. N., Maevskaya M. V.* Klinicheskie rekomendatsii Rossiiskoi gastroenterologicheskoi assotsiatsii i Rossiiskogo obshestva po izucheniyu pecheni po diagnostike i lecheniyu cholestaza // *Rossiiskii zhurnal gastroenterologii, gepatologii, koloproktologii.* 2015. T.25. N2. S.41–57.
25. *Vnutrennie bolezni / V. V. Skvortsov.* – Moskva: Eksmo, 2010. – 1077 s.
26. *Skvortsov V. V., Tumarenko A. V.* Klinicheskaya gastroenterologiya: kratkii kurs / V. V. Skvortsov, A. V. Tumarenko. – Sankt-Peterburg: Speclit, 2015. – 183 s.
27. *Kozlova I. V., Pahomova A. L.* Prakticheskaya gastroenterologiya. Rukovodstvo dlya vrachei: uchebnoye posobie dlya sistemi poslevuzovskogo professional'nogo obrazovaniya vrachei / I. V. Kozlova, A. L. Pahomova. Moskva: Drofa, 2010. Tom 2. 345 s.