

МНОЖЕСТВЕННЫЙ МЕЛКООЧАГОВЫЙ ПЕРИПОРТАЛЬНЫЙ СТЕАТОЗ ПРИ СТАТИНОВОМ ГЕПАТИТЕ, МИМИКРИРУЮЩИЙ МЕТАСТАЗЫ В ПЕЧЕНИ

Колобанова Е.С., Сергеева О.Н., Шориков М.А.,
Лаптева М.Г., Францев Д.Ю., Долгушин Б.И.

Цель. Представить редкое клиническое наблюдение – аторвастатин-индуцированный холестатический гепатит, по данным методов визуализации проявляющийся мелкоочаговым перипортальным гепатозом.

Материалы и методы. На этапе первичной диагностики заболевание было расценено как опухоль гепатопанкреатобилиарной зоны с множественным метастатическим поражением печени.

Дифференцировать мелкие периваскулярные очаги с повышенным содержанием жира от метастазов на УЗИ и КТ бывает довольно сложно, референсным методом в таких случаях выступает МРТ. Результаты инструментальных и лабораторных исследований в свете анамнестических данных были интерпретированы в пользу лекарственного поражения печени. Отказ от приема аторвастатина привел к клиническому улучшению, нормализации биохимических показателей функции печени и исчезновению перипортальных очагов стеатоза через 3 месяца, что подтвердило правильность наших догадок.

Выводы. Представленное наблюдение интересно с точки зрения визуализационной семиотики: насколько нам известно, это первое сообщение о том, что статиновый гепатит может проявляться множественным мелкоочаговым перипортальным стеатозом, мимикрирующим метастазы в печени.

Ключевые слова: фокальный гепатоз, холестатический гепатит, желтуха, статиновый гепатит, магнитно-резонансная томография (МРТ), МРХПГ, КТ, перипортальный стеатоз, метастазы в печени.

Контактный автор: Колобанова Е.С., e-mail: evgesha.16.kolobanova@gmail.com

Для цитирования: Колобанова Е.С., Сергеева О.Н., Шориков М.А., Лаптева М.Г., Францев Д.Ю., Долгушин Б.И. Множественный мелкоочаговый перипортальный стеатоз при статиновом гепатите, мимикрирующий метастазы в печени. REJR 2018; 8(4): 282-292. DOI:10.21569/2222-7415-2018-8-4-282-292.

Статья получена: 20.11.18

Статья принята: 12.12.18

MULTIPLE MICROFOCAL PERIportal STEATOSIS MIMICKING HEPATIC METASTASES IN STATIN LIVER INJURY

Kolobanova E.S., Sergeeva O.N., Shorikov M.A.,
Frantsev D.Yu., Dolgushin B.I.

A case report of the atorvastatin induced cholestatic hepatitis appearing as micro-focal periportal steatosis at diagnostic images is presented in the paper. After initial work-up, a hepatopancreatobiliary malignancy with liver metastases has been suspected. It's a challenge to distinguish minute perivascular fatty foci from metastatic lesions on US and CT images; MRI is a reference method in such cases. Visualization and laboratory findings combined with careful anamnestic data acquisition resulted in a drug liver injury diagnosis. Atorvastatin uptake refusal led to performance status improvement, liver biochemistry test recovery and disappearance of periportal fatty lesions 3 months later; thus our guess has been confirmed. The presented case is intriguing from the point of visualization semiotics: as we know, it is a first report of statin liver injury appearing as small peri-

N.N. Blokhin National
Medical Research Center
of Oncology.
Moscow, Russia.

portal fatty lesions mimicking hepatic metastases.

Keywords: focal hepatosis, cholestatic hepatitis, jaundice, statin hepatitis, magnetic resonance imaging, MRI, MRCP, CT, periportal steatosis, liver metastases.

Corresponding author: Kolobanova E.S., e-mail: evgesha.16.kolobanova@gmail.com

For citation: Kolobanova E.S., Sergeeva O.N., Shorikov M.A., Frantsev D.Yu., Dolgushin B.I. Multiple microfocal periportal steatosis mimicking hepatic metastases in statin liver injury. REJR 2018; 8(4): 282-292. DOI:10.21569/2222-7415-2018-8-4-282-292.

Received: 20.11.18

Accepted: 12.12.18

П Методы медицинской визуализации, широко внедренные в клиническую практику в последние десятилетия, принципиально изменили подходы к лечению заболеваний органов гепатопанкреатобилиарной зоны, а заключение врача ультразвуковой диагностики, компьютерной томографии (КТ) или магнитно-резонансной томографии (МРТ) часто является «краеугольным камнем» в установлении клинического диагноза. И, тем не менее, хорошее знание визуализационной семиотики составляет лишь половину успеха; иногда простой и дешевый метод с тысячелетней историей, известный любому медику со студенческой поры, – тщательный сбор анамнеза – заставляет кардинально изменить интерпретацию «семиотических» результатов. В данной работе представлено клиническое наблюдение, призванное продемонстрировать это утверждение.

Клиническое наблюдение.

Пациентка С., 81 год, считает себя больной с октября 2017 года, когда впервые отметила слабость, постепенно нарастающую желтушность кожных покровов. По «скорой помощи» 30.10.2017 г. была госпитализирована с подозрением на механическую желтуху в одну из городских больниц г. Москвы в состоянии средней тяжести. При поступлении в биохимическом анализе крови (30.10.2017 г.) было отмечено повышение общего билирубина до 171 мкмоль/л (норма до 3,4-20,5 мкмоль/л) преимущественно за счет прямой фракции – 121 мкмоль/л (норма до 0-3,4 мкмоль/л) при нормальных уровнях АЛТ 30 (норма до 0-49) и АСТ 34 (норма до 0-34), ЩФ 102 (норма 35-104). Исследование ГГТ не выполнялось. Уровень мочевины, креатинина, общего белка в пределах нормы. В клиническом анализе крови и общем анализе мочи без существенных изменений.

При ультразвуковом исследовании (УЗИ) органов брюшной полости от 30.10.17 г. выявлены множественные очаговые образования печени на фоне диффузных изменений паренхимы. При компьютерной томографии брюшной полости с болюсным контрастированием в те же сутки: КТ-картина множественных очаговых образований печени (рис. 1). С учетом пре-

обладания прямой фракции билирубина в биохимическом анализе крови для исключения механического характера желтухи 31.10.17 г. была проведена МР-холангиопанкреатография (МР-ПХГ): данных за наличие холедохолитиаза не получено (рис. 2).

В стационаре была проведена инфузионная терапия, нарастания желтушности не отмечалось, и пациентка была выписана с диагнозом: «Новообразования печени» без морфологической верификации, вероятно, вторичного генеза. Больной было рекомендовано соблюдение диеты (ограничение жирной, жареной и острой пищи) и наблюдение у онколога по месту жительства.

Из анамнеза жизни: больная страдает ишемической болезнью сердца, атеросклеротическим кардиосклерозом, гипертонической болезнью 2 ст. Длительное время принимает сулодексид 250 АЕ x 1 р/сутки, эналаприл 5 мг 2р/сутки, кардиомагнил 1т/сутки.

Со слов пациентки (выписной эпикриз не представлен), за несколько лет до настоящего обращения она перенесла протезирование брюшной аорты по поводу аневризмы. Регулярно наблюдается у терапевта в поликлинике по месту жительства. В биохимическом анализе крови, выполненном в сентябре 2017 года, было отмечено небольшое повышение общего холестерина – до 6,12 ммоль/л (норма до 5,18 ммоль/л); уровни общего билирубина, общего белка, АЛТ и АСТ находились в пределах нормальных значений. По рекомендации лечащего врача начала прием аторвастатина 20 мг x 1 р/сутки. После появления желтушности кожи и слизистых в октябре 2017 года самостоятельно отменила все препараты.

После выписки из стационара пациентка самостоятельно обратилась в «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина», где было проведено дообследование, результаты которого представлены ниже:

HBs-антиген, антитела к HCV от 04.11.2017г. отрицательные.

Онкомаркеры от 09.11.2017 г.: СА 15-3 – 25,8 нг/мл (норма 25 нг/мл), СА 125 – 17,0 Ед/мл (норма 35 Ед/мл), СА 19-9 – 0,8 Ед/мл (норма 27 Ед/мл) – в пределах нормы.



Рис. 1 а (Fig. 1 а)



Рис. 1 б (Fig. 1 б)



Рис. 1 в (Fig. 1 с)



Рис. 1 г (Fig. 1 d)

Рис. 1. КТ органов брюшной полости от 30.10.17 г., аксиальная плоскость.

а – Нативная фаза, б – артериальная фаза, в – венозная фаза, г – отсроченная фаза.

В паренхиме печени, преимущественно в левой доле визуализируются мелкие очаги пониженной плотности до 0,3 - 0,6 см (отмечены стрелками).

Fig. 1. MSCT, abdomen, axial images, 30.10.17.

а – native phase, б – arterial phase, в – venous phase, г – delayed phase. Within the parenchyma predominantly of the left liver lobe, the small hypoattenuating focal lesions are present (arrows).

Антимитохондриальные и антинуклеарные антитела (AMA и ANA) от 12.11.2017 г. отрицательные.

Эзофагогастродуоденоскопия от 09.11.17 г.: хронический атрофический гастрит.

КТ органов грудной клетки от 09.11.2017 г.: пневмосклеротические изменения обоих легких, множественные очаги неизвестной этиологии в отделах печени, попавших в зону исследования.

Для изучения паренхимы печени 11.11.2017 г. была выполнена МРТ с внутривенным введением магнитно-резонансного контрастного средства (МРКС) гадобутрола.

Протокол обследования включает:

- 2D T2-взвешенные изображения (T2-ВИ) BLADE (proprietary name for periodically rotated overlapping parallel lines with enhanced reconstruction (PROPELLER) with Prospective

Acquisition Correction (PACE)) в аксиальной и коронарной проекции без и с подавлением сигнала от жировой ткани (FS);

- 2D T2-взвешенные изображения (T2-ВИ) HASTE (Half-Fourier Acquisition Single-shot Turbo spin Echo) в аксиальной и коронарной проекции без и с подавлением сигнала от жировой ткани (FS);

- FS 2D диффузионно-взвешенные изображения (ДВИ) с построением карт истинного коэффициента диффузии (ИКД-карт);

- in- и out-phase 3D spoiled turbo gradient echo (GRE) T1-взвешенных изображений (T1-ВИ) VIBE (Volume Interpolated Breathhold Examination with partial Fourier filling) в аксиальной проекции, на основе которых построена жировая карта по методу Диксона;

- FS 3D spoiled turbo gradient echo (GRE) T1-взвешенные изображения (T1-ВИ) VIBE

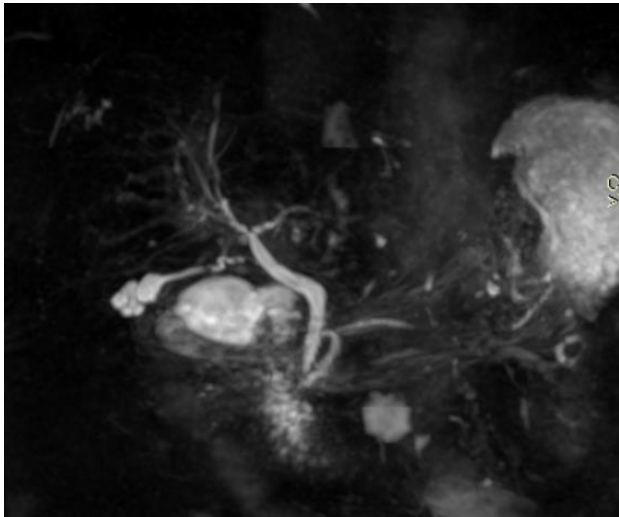


Рис. 2 (Fig. 2)

Рис. 2. МР-холангиопанкреатография (МР-ПХГ) от 31.10.18 г

Внутри- и внепеченочные желчные протоки проходимы.

Fig. 2. MR-cholangiopancreatography (MRCP) 31.10.18:

The intrahepatic and extrahepatic bile ducts are patent.

(Volume Interpolated Breathhold Examination with partial Fourier filling) – в аксиальной проекции до внутривенного введения МРКС и после: в позднюю артериальную (13-15 с), портальную (30-45 с), венозную (60-75 с) и отсроченную (2-5 мин) фазы.

Согласно полученным данным, в обеих долях печени отмечается наличие множественных очаговых образований без признаков ограничения диффузии молекул воды (рис. 3), без существенного накопления МР-контрастного средства (рис. 4), с выражено повышенным содержанием жировой ткани (рис. 5), диаметром от 0,3 см до 0,6 см, расположенных преимущественно по ходу портальных трактов.

При МРХПГ: стенка гепатикохоледоха не утолщена, просвет достоверно прослеживается на всем протяжении. Диаметр гепатикохоледоха до 0,7 см. Конфлюэнс проходим. Протоки правой и левой доли печени не расширены.

С учетом анамнеза, клинической картины и результатов обследования нами было заподозрено лекарственное поражение печени. Учитывая тот факт, что пациентка за две недели до развития желтухи начала принимать аторвастатин, и наиболее неблагоприятным его эффектом является поражение печени, был предположен статиновый гепатит. Пациентке рекомендовалось по-прежнему воздерживаться от приема статинов, принимать гепатопротекторы

и контролировать показатели биохимического анализа крови один раз в две недели.

Динамика показателей общего билирубина и печеночных ферментов представлена на рисунках 6 и 7. Снижение показателей до нормальных значений произошло в течение 3 месяцев после отмены аторвастатина. Общее состояние пациентки удовлетворительное.

После полного разрешения желтухи 03.03.2018 г. пациентке была проведена контрольная МРТ брюшной полости в «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина». На МР-изображениях ранее выявляемые перипортальные очаговые образования с повышенным содержанием жира в паренхиме обеих долей печени более не визуализировались, имел место лишь умеренно выраженный диффузный жировой гепатоз (рис. 8).

Обзор литературы и обсуждение.

Пожилая пациентка с желтушными кожными покровами и слизистыми поступила в скорпомощной стационар, где ей было назначено стандартное обследование – УЗИ брюшной полости и биохимический анализ крови. Получив информацию о множественном мелкоочаговом поражении печени и гипербилирубинемии с преобладанием прямой фракции, доктор установил наиболее вероятный предварительный диагноз – опухолевый процесс гепатопанкреатобилиарной области с множественными метастазами в печени.

На этом рутину закончилась, и начались любопытные с точки зрения медицинской визуализации находки.

На КТ брюшной полости подтвердилось множественное билобарное мелкоочаговое поражение печени, трактуемое как метастатическое, а вот на МРТ, спустя сутки, ни на одном из типов полученных изображений (T1-ВИ, T2-ВИ, ДВИ) метастазов обнаружено не было. Ошибкой рентгенолога, проводившего МРТ брюшной полости, было невнимательное отношение к результатам предшествующих диагностических исследований. Сложно предположить, что метод лучевой диагностики, обладающий максимальным контрастом в отношении мягких тканей, является неэффективным в выявлении опухолей печени, визуализируемых при КТ и УЗИ [1]. В данной ситуации был смысл задуматься о мимикрирующих метастазах очаговых образованиях печени. Это и было сделано в специализированном учреждении, где в более развернутый протокол МРТ были включены дополнительные последовательности, а именно T1-ВИ in- и out-phase. Построенная на их основе жировая карта убедительно продемонстрировала повышенное содержание жира в периваскулярных очагах. Малые размеры очагов (0,3 - 0,6 см в диаметре) не позволили уверенно диагностировать их жировую природу по данным КТ

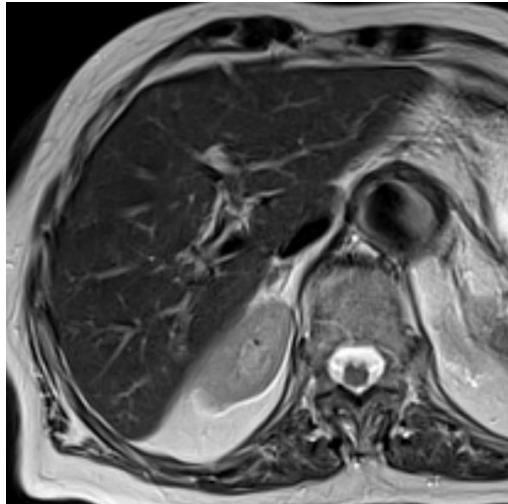


Рис. 3 а (Fig. 3 a)

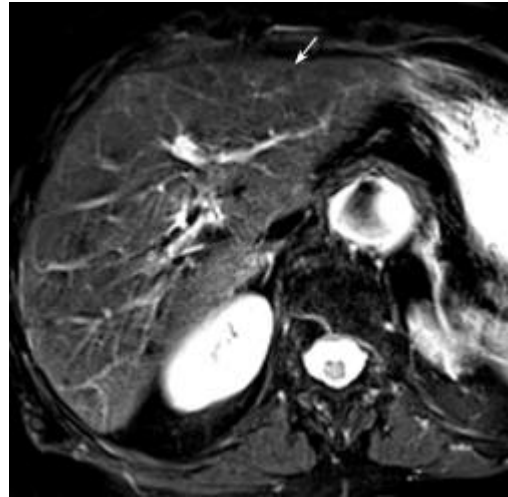


Рис. 3 б (Fig. 3 b)

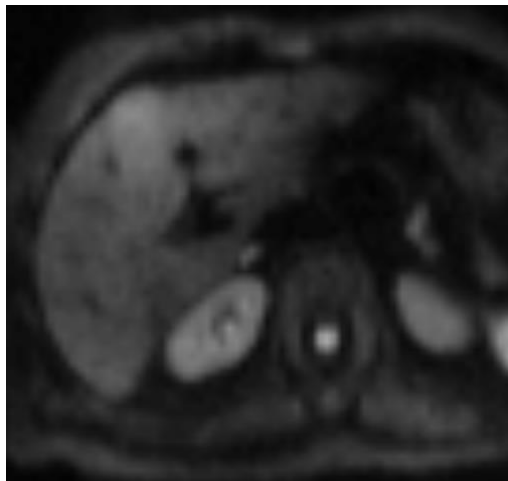


Рис. 3 в (Fig. 3 c)

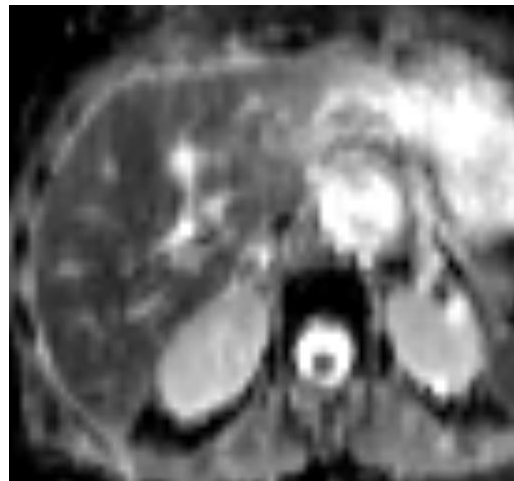


Рис. 3 г (Fig. 3 d)

Рис. 3. МРТ органов брюшной полости от 11.11.17 г.

Стрелками отмечены едва различимые очаговые образования.

а - 2D T2-ВИ BLADE (PROPELLER) with PACE, аксиальная плоскость, без подавления сигнала от жира;

б - 2D T2-ВИ BLADE (PROPELLER) with PACE, аксиальная плоскость, с подавлением сигнала от жировой ткани (FS);

в - FS 2D ДВИ при b-факторе 800;

г - FS 2D ДВИ с построением ИКД-карты.

Fig. 3. MRI, abdomen, 11.11.17.

Arrows point weakly pronounced focal lesions.

a - axial 2D T2-WI BLADE (PROPELLER) with PACE without fat saturated (FS);

b - axial 2D T2-WI BLADE (PROPELLER) with PACE with fat saturated (FS);

c - FS 2D DWI, b-factor 800;

d - FS 2D DWI, with ADC-map.

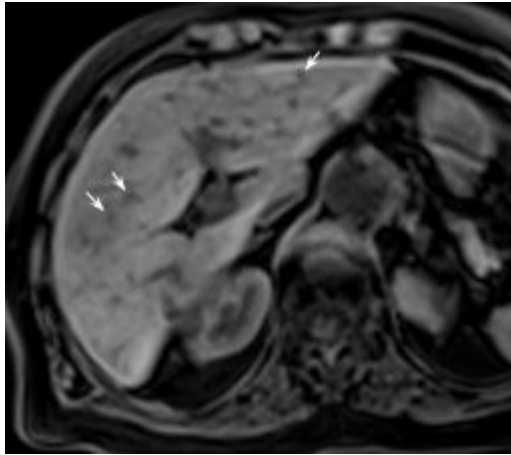


Рис. 4 а (Fig. 4 а)

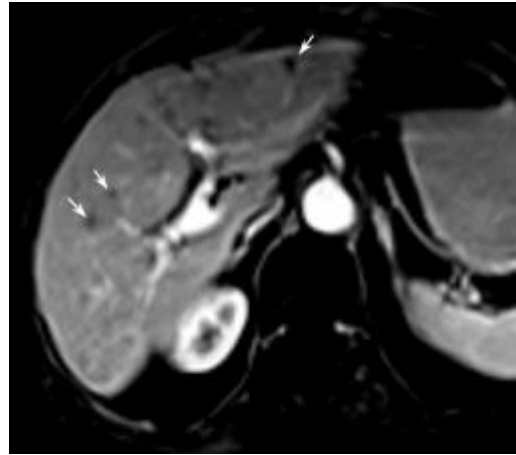


Рис. 4 б (Fig. 4 б)

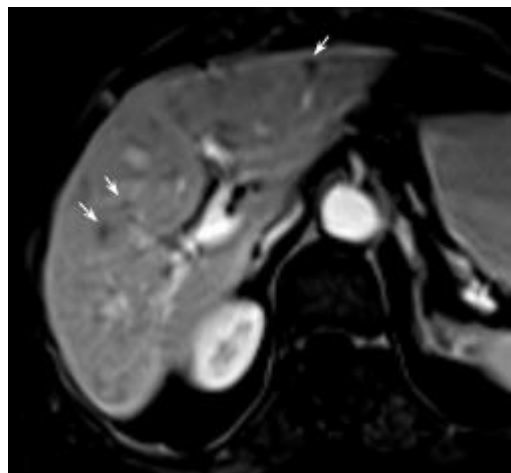


Рис. 4 в (Fig. 4 с)

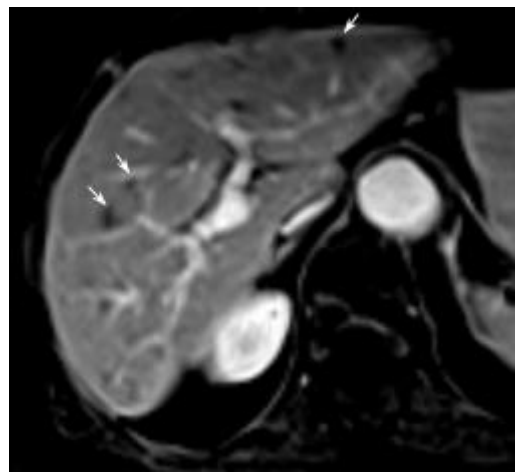


Рис. 4 г (Fig. 4 д)

Рис. 4. МРТ органов брюшной полости от 11.11.17 г.

а - FS 3D spoiled turbo GRE T1-ВИ VIBE , аксиальная плоскость, с подавлением сигнала от жировой ткани (FS) до внутривенного введения МРКС;

б - FS 3D spoiled turbo GRE T1-ВИ VIBE , аксиальная плоскость, с подавлением сигнала от жировой ткани (FS), в позднюю артериальную (13-15 с) фазу;

в - то же в портальную (30-45 с) фазу,

г - то же в венозную (60-75 с) фазу.

Стрелками отмечены мелкие очаговые образования, расположенные преимущественно по ходу портальных трактов.

Fig. 4. MRI, abdomen, 11.11.17:

axial FS 3D spoiled turbo GRE T1-WI VIBE with fat saturated (FS) before intravenous administration of MRI agent (a) and after: late arterial (13-15s, b), portal (30-45s, c), venous (60-75s, d) phases; arrows point small focal lesions located along portal tracts

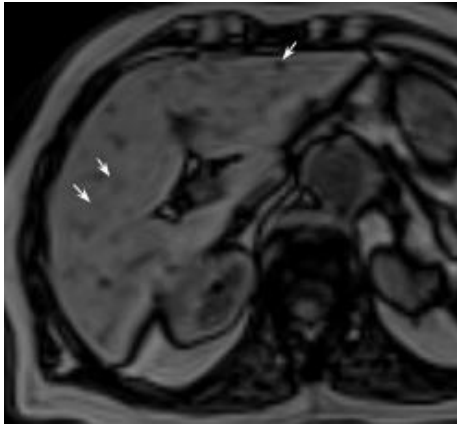


Рис. 5 а (Fig. 5 а)

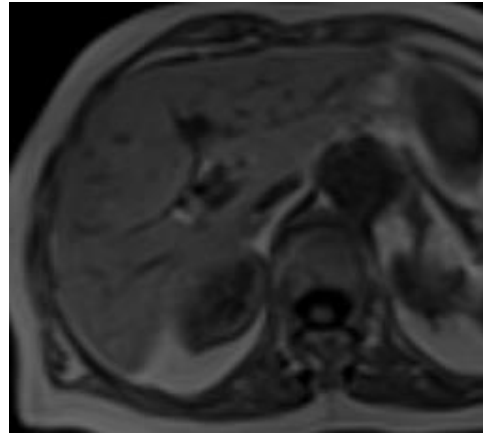


Рис. 5 б (Fig. 5 б)

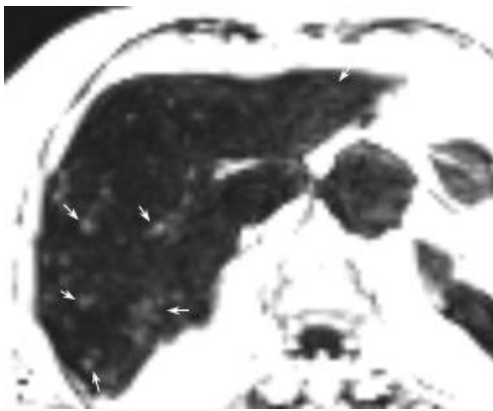


Рис. 5 в (Fig. 5 в)

Рис. 5. МРТ органов брюшной полости от 11.11.17 г.

а - in-phase 3D spoiled turbo GRE T1-ВИ VIBE, аксиальная проекция;

б - out-phase 3D spoiled turbo GRE T1-ВИ VIBE, аксиальная проекция;

в - жировая карта; приведена MPR (multi-planar reconstruction)-реконструкция, более высокий уровень сигнала соответствует большему содержанию молекул жиров. Стрелками отмечены множественные очаговые образования с повышенным содержанием жира.

Fig. 5. MRI, abdomen, 11.11.17:

axial in- (a) и out-phase (b) 3D spoiled turbo GRE T1-WI VIBE with fat map reconstruction; Multiplanar reconstruction (MPR): higher signal level corresponds to higher fat content; arrows point multiple focal fatty lesions.

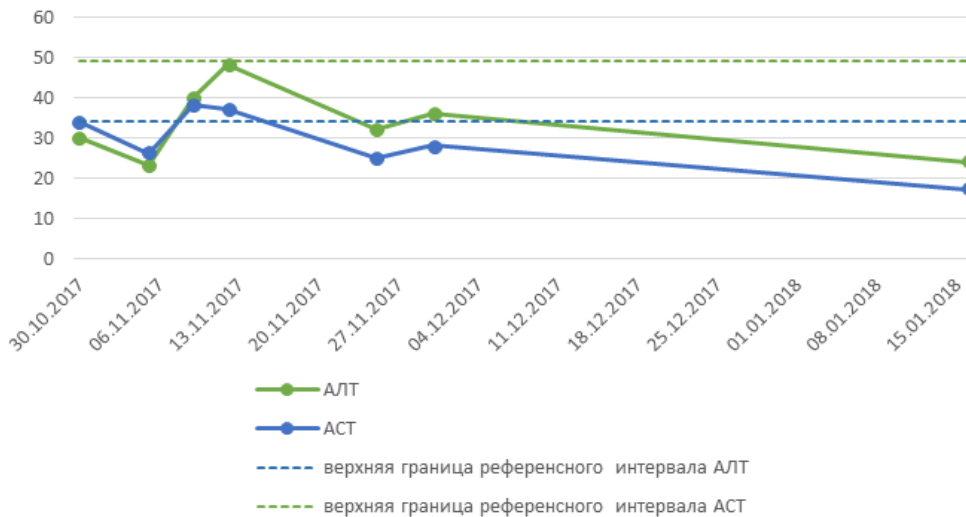


Рис. 6 (Fig. 6)

Рис. 6. График. Динамика уровней АЛТ и АСТ.

Fig. 6. Graph. Dynamic of the level of ALT and AST.



Рис. 7 (Fig. 7)

Рис. 7. График. Динамика уровня общего билирубина.

Fig. 7. Dynamic of the level of total bilirubin.



Рис. 8 а (Fig. 8 а)

Рис. 8 а. МРТ органов брюшной полости от 11.11.17 г.

Жировая карта, построенная по данным in- и out-phase 3D spoiled GRE T1-ВИ VIBE, аксиальная проекция. Более высокий уровень сигнала соответствует большему содержанию молекул жиров, множественные очаговые образования с повышенным содержанием жира.

Fig. 8 а. MRI, abdomen, 11.11.17:

fat maps based on axial 3D GRE T1WI VIBE

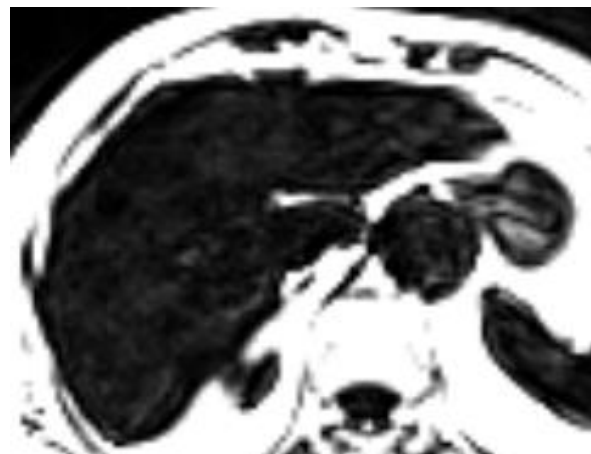


Рис. 8 б (Fig. 8 б)

Рис. 8 б. МРТ органов брюшной полости от 03.03.18 г.

Множественные очаговые образования с повышенным содержанием жира перестали определяться через 4 месяца, отмечаются признаки диффузного жирового гепатоза.

Fig. 8 б. MRI, abdomen, 03.03.18:

multiple focal fatty lesions disappeared 4 months later, diffuse fatty changes are evident.

ранее.

Несмотря на то, что жировой гепатоз (синонимы – стеатоз печени, жировая инфильтрация печени) является одной из наиболее частых находок специалистов медицинской визуализации – по разным оценкам его распространенность в общей популяции составляет от 20% до 30% – определенные его формы до сих пор представляют значительные диагностические трудности [2].

Морфологической основой жирового гепатоза является избыточное накопление триглицеридов в гепатоцитах, связанное с различными этиологическими факторами [3]. Он может быть представлен диффузной, фокальной, субкапсулярной, лобарной, периочаговой и периваскулярной (перипортальной и перипеченочной) формами (в англ. литературе – patterns) [4, 5].

Если тотальная или сегментарная жировая инфильтрация паренхимы печени, как правило, устанавливается безошибочно, то очаговые формы гепатоза нередко требуют проведения МРТ-исследования для дифференциальной диагностики с опухолями печени [6].

Хорошо известно, что в печени имеются зоны, где достаточно часто можно встретить очаговый гепатоз. Их наличие связывают с так называемым феноменом третьего печеночного притока (в англ. литературе – third liver inflow), т.е. непосредственным впадением мелких вен от органов желудочно-кишечного тракта в печень, минуя воротную вену. Считается, что кровь, поступающая из этих источников, отличается по составу (например, содержанием инсулина) от такового в общем портальном притоке, что приводит к фокальному изменению содержания жира в гепатоцитах [7]. К таким зонам относят печеночную паренхиму ложа желчного пузыря, передней поверхности I сегмента или задней поверхности IV сегмента печени, а также вокруг серповидной связки. Очаговый гепатоз в данных зонах представлен, как правило, немногочисленными очагами «географической» формы [7].

Однако паттерн очагового стеатоза у нашей пациентки не укладывался в описанную выше картину; множественные мелкие жировые очаги располагались по всей паренхиме печени вдоль портальных трактов.

Впервые такой семиотический признак как периваскулярное, в том числе перипортальное, жировое гало, был описан Namer O.W. et al. в 2005 г. В их работе были проанализированы в динамике КТ и МРТ-изображения брюшной полости 10 пациентов, в анамнезе большинства из которых присутствовал длительный прием алкоголя. У 3 из 10 больных очаги гепатоза при первоначальной КТ трактовались как сосудистые или неопластические заболевания, но при

последующей МРТ была установлена их жировая природа. Перипортальный стеатоз варьировал от очагов до муфт по ходу сосудов (tramlike pattern – по типу трамвайных путей) [5]. В нашем наблюдении больная имела перипортальное мелкоочаговое поражение, что, вероятно, должно было натолкнуть нас на мысль о поступлении токсического вещества из желудочно-кишечного тракта.

МРТ брюшной полости позволила исключить метастатическое поражение, но, тем не менее, не прояснила вопрос о причинах желтухи. Выраженная гипербилирубинемия с преобладанием прямой фракции при минимальном повышении АЛТ, АСТ и ЩФ в биохимическом анализе крови, отрицательные маркеры вирусных гепатитов давали основание заподозрить у пациентки холестатическое заболевание, однако, уровень блока желчеотока оставался неясным [8]. МРХПГ и дуоденоскопия не обнаружили изменений крупных желчных протоков и фатерова сосочка соответственно. Патологии, связанные с поражением более мелких печеночных протоков и не находящие своего отражения на МРХПГ (например, первичный склерозирующий холангит малых протоков или первичный билиарный холангит, ранее известный как первичный билиарный цирроз) нетипичны для этой возрастной категории больных, кроме того, отсутствие воспалительных заболеваний кишечника, антинуклеарных (ANA) и антимиохондриальных (AMA) антител в сыворотке крови также свидетельствовали об их маловероятности [8].

Таким образом, подводя итоги по результатам лабораторно-инструментальных методов обследования, можно было предположить, что у пациентки имело место поражение печени по типу холестатического гепатита (жировая дистрофия гепатоцитов, повышение билирубина с преобладанием прямой фракции) с вероятно алиментарным путем поступления в организм токсического вещества. С учетом возраста и образа жизни пациентки, в первую очередь стоило думать о гепатотоксичных медикаментозных препаратах. Незадолго до появления желтухи больная начала прием аторвастатина, поэтому казалось логичным предположить у нее статиновый гепатит.

Препараты статинового ряда, ингибиторы 3-гидрокси-3-метилглутарил-кофермент А-редуктазы, давно и широко применяются в лечении сердечно-сосудистых заболеваний. Исходно они представлялись безопасным классом лекарств, редко связанным с тяжелой гепатотоксичностью [9, 10]. Однако, по мере накопления клинического опыта их применения в литературе стали появляться сообщения о статин-индуцированных поражениях печени, на первых порах скептически воспринимаемые меди-

цинским сообществом [11]. Хотя большинство работ по данной проблеме представлены клиническими наблюдениями либо сериями наблюдений, и многие вопросы патогенеза статинового повреждения печени остаются открытыми, термин «статиновый гепатит» к настоящему времени является устоявшимся [4, 5, 10, 12]. Интересно, что статиновые гепатиты могут протекать с преобладанием как цитолиза, так и холестатического компонента, как в представленном нами наблюдении [10]. Механизм повреждения печени до сих пор точно неизвестен: предполагается прямая токсичность, но возможен и иммуноаллергический процесс [13]. В литературе описан случай возникновения миастении и системной красной волчанки с образованием АМА на фоне приема аторвастатина [14]. После прекращения приема препарата у больного отмечалось исчезновение клинической симптоматики и нормализация лабораторных показателей. АМА являются специфическими аутоантителами и обнаруживаются у 85-90% больных первичным билиарным холангитом [13]. У нашей пациентки исследования ANA и АМА производились, однако антитела обнаружены не были, так что нам остается лишь предполагать прямую токсичность как механизм повреждения печени.

Наиболее подробно статиновая гепатотоксичность освещена в статье Russo M.W. et al., в которой проанализировано более 40 наблюдений пациентов с подобными проявлениями, и, что наиболее интересно, приведены данные морфологического исследования биоптатов печеночной ткани [10]. В препаратах больных с холестатическим поражением печени присутствует воспалительная инфильтрация (смешанно-клеточные инфильтраты) по ходу воротной вены и междольковых желчных протоков, каналикулярный желчный стаз с наличием желчных тромбов, макровезикулярный стеатоз и перистая дистрофия гепатоцитов [15, 16, 17].

В доступной литературе сообщений о множественном мелкоочаговом перипортальном стеатозе, определяемом с помощью методов ви-

зуализации, при статиновом гепатите нами обнаружено не было. Причина этого, возможно, кроется в немногочисленности подобных случаев за длительный промежуток времени и отсутствии диагностических методик, позволяющих надежно установить жировой характер очага, на момент большинства наблюдений.

Заключение.

Известная медицинская поговорка «если вы слышите стук копыт, то ожидайте лошадь, а не зебру» учит начинающих медиков тому, что сначала лучше искать наиболее часто встречающиеся болезни, а не редкие и экзотические. Тем не менее, представленное наблюдение демонстрирует, что даже опытные врачи должны помнить о существовании «зебр» в природе. Пожилая пациентка с выраженным холестазом и множественным мелкоочаговым поражением печени, как оказалось, страдает не наиболее вероятной в подобном случае опухолью гепатопанкреатобилиарной области с билобарными печеночными метастазами, а крайне редко встречающимся заболеванием – статиновым гепатитом, визуализационно нетипично проявляющимся мультиочаговым стеатозом печени.

Правильная диагностика имела два аспекта: инструментальный, состоящий в грамотной дифференцировке фокального стеатоза от метастатического поражения печени, и интерпретационный, позволивший выявить и убрать причину повреждения печени. Временная связь желтухи с началом приема аторвастатина и нормализации функции печени с его отменой настоятельно указывает на то, что этот препарат является наиболее вероятной причиной развития лекарственного гепатита. Кроме того, представленное наблюдение интересно с точки зрения визуализационной семиотики; насколько нам известно, это первое сообщение о том, что статиновый гепатит может проявляться множественным мелкоочаговым перипортальным стеатозом, мимикрирующим метастазы в печени.

Список литературы:

1. Chang A.E., Matory Y.L., Dwyer A.J., Hill S.C., Girton M.E., Steinberg S.M., et al. Magnetic resonance imaging versus computed tomography in the evaluation of soft tissue tumors of the extremities. *Ann Surg.* 1987; 205 (4): 340–348.
2. Petta S., Muratore C., Craxi A. Non-alcoholic fatty liver disease pathogenesis: the present and the future. *Dig Liver Dis.* 2009; 41 (9): 615-25.
3. Angulo P. Obesity and nonalcoholic fatty liver disease. *Nutr Rev* 65:57-63, 2007
4. Karcaaltincaba M., Akhan O. Imaging of hepatic steatosis and fatty sparing. *Eur J Radiol.* 2007; 61 (1): 33-43.
5. Hamer O.W., Aguirre D.A., Casola G., Sirlin C.B. Imaging fea-

tures of perivascular fatty infiltration of the liver: initial observations. *Radiology.* 2005; 237: 159–169.

6. Kemper J., Jung G., Poll L.W. CT and MRI findings of multifocal hepatic steatosis mimicking malignancy. *Abdom Imaging.* 2002; 27: 708–10.

7. Matsui O., Kadoya M., Takahashi S., Yoshikawa J., Gabata T., Takashima T., Kitagawa, K. Focal sparing of segment IV in fatty livers shown by sonography and CT: correlation with aberrant gastric venous drainage. *American Journal of Roentgenology.* 1995; 164 (5): 1137–1140. doi:10.2214/ajr.164.5.7717220

8. Мухин Н. А., Мусеев В. С., Мартынов А. И. Внутренние болезни: учеб. М., ГОЭТАР-Медиа, 2006. С. 641–680.

9. Bergmann O.M., Kristjansson, G., Jonasson, J.G., Björnsson, E.S. Jaundice Due to Suspected Statin Hepatotoxicity: A Case Series. *Digestive Diseases and Sciences*. 2011; 57 (7): 1959–1964.

10. Russo M.W., Scobey M., Bonkovsky H.L. Drug-induced liver injury associated with statins. *Rev Semin Liver Dis*. 2009; 29: 412–422.

11. Bader T. The myth of statin-induced hepatotoxicity. *Am J Gastroenterol*. 2010; 105: 978–980.

12. Звенигородская Л.А., Лазебник Л.Б., Черкашова Е.А., Ефремов Л.И. Статиновый гепатит. Трудный пациент. 2009

13. Nakad A., Bataille L., Hamoir V., Sempoux C., Horsmans Y. Atorvastatin-induced acute hepatitis with absence of cross-

References:

1. Chang A.E., Matory Y.L., Dwyer A.J., Hill S.C., Girton M.E., Steinberg S.M., et al. Magnetic resonance imaging versus computed tomography in the evaluation of soft tissue tumors of the extremities. *Ann Surg*. 1987; 205 (4): 340–348.

2. Petta S., Muratore C., Craxì A. Non-alcoholic fatty liver disease pathogenesis: the present and the future. *Dig Liver Dis*. 2009; 41 (9): 615-25.

3. Angulo P. Obesity and nonalcoholic fatty liver disease. *Nutr Rev* 65:57-63, 2007

4. Karcaaltincaba M., Akhan O. Imaging of hepatic steatosis and fatty sparing. *Eur J Radiol*. 2007; 61 (1): 33-43.

5. Hamer O.W., Aguirre D.A., Casola G., Sirlin C.B. Imaging features of perivascular fatty infiltration of the liver: initial observations. *Radiology*. 2005; 237: 159–169.

6. Kemper J., Jung G., Poll L.W. CT and MRI findings of multifocal hepatic steatosis mimicking malignancy. *Abdom Imaging*. 2002; 27: 708–10.

7. Matsui O., Kadoya M., Takahashi S., Yoshikawa J., Gabata T., Takashima T., Kitagawa, K. Focal sparing of segment IV in fatty livers shown by sonography and CT: correlation with aberrant gastric venous drainage. *American Journal of Roentgenology*. 1995; 164 (5): 1137–1140. doi:10.2214/ajr.164.5.7717220

8. Mukhin N. A., Moiseev V. S., Martynov A. I. Internal diseases: studies. M., GOETAR-Media, 2006. P. 641–680 (in Russian).

9. Bergmann O.M., Kristjansson, G., Jonasson, J.G., Björnsson,

toxicity with simvas- tatin. *Lancet* 1999; 353: 1763-4.

14. Minha S, Golzman G, Adar I, Rapoport M. Cholestatic jaundice induced by atorvastatin: a possible association with antimitochondrial antibodies. *Isr Med Assoc J*. 2009; 11 (7): 440-1.

15. Hartleb M., Rymarczyk G., Januszewski K. Acute cholestatic hepatitis associated with pravastatin. *Am J Gastroenterol*. 1999; 94 (5): 1388–1390.

16. Clarke A.T., Mills P.R. Atorvastatin associated liver disease. *Dig Liver Dis*. 2006; 38 (10): 772–777.

17. Rahier J.F., Rahier J., Leclercq I., Geubel A.P. Severe acute cholestatic hepatitis with prolonged cholestasis and bile-duct injury following atorvastatin therapy: a case report. *Acta Gastroenterol Belg*. 2008; 71 (3): 318–320

E.S. Jaundice Due to Suspected Statin Hepatotoxicity: A Case Series. *Digestive Diseases and Sciences*. 2011; 57 (7): 1959–1964.

10. Russo M.W., Scobey M., Bonkovsky H.L. Drug-induced liver injury associated with statins. *Rev Semin Liver Dis*. 2009; 29: 412–422.

11. Bader T. The myth of statin-induced hepatotoxicity. *Am J Gastroenterol*. 2010; 105: 978–980.

12. Zvenigorodskaya L.A., Lazebnik L.B., Cherkashova E.A., Efremov L.I. Statin hepatitis. Difficult patient. 2009 (in Russian).

13. Nakad A., Bataille L., Hamoir V., Sempoux C., Horsmans Y. Atorvastatin-induced acute hepatitis with absence of cross-toxicity with simvas- tatin. *Lancet* 1999; 353: 1763-4.

14. Minha S, Golzman G, Adar I, Rapoport M. Cholestatic jaundice induced by atorvastatin: a possible association with antimitochondrial antibodies. *Isr Med Assoc J*. 2009; 11 (7): 440-1.

15. Hartleb M., Rymarczyk G., Januszewski K. Acute cholestatic hepatitis associated with pravastatin. *Am J Gastroenterol*. 1999; 94 (5): 1388–1390.

16. Clarke A.T., Mills P.R. Atorvastatin associated liver disease. *Dig Liver Dis*. 2006; 38 (10): 772–777.

17. Rahier J.F., Rahier J., Leclercq I., Geubel A.P. Severe acute cholestatic hepatitis with prolonged cholestasis and bile-duct injury following atorvastatin therapy: a case report. *Acta Gastroenterol Belg*. 2008; 71 (3): 318–320.