

АКТУАЛЬНА ПРОБЛЕМА

УДК [616.36-02: 616-002.77]

УРАЖЕННЯ ПЕЧІНКИ ПРИ РЕВМАТИЧНИХ ХВОРОБАХ

О.М. Радченко, О.О. Зімба

Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького

Ключові слова: хвороби печінки, ревматичні хвороби, гепатотоксичні ліки.

ПОРАЖЕНИЕ ПЕЧЕНИ ПРИ РЕВМАТИЧЕСКИХ БОЛЕЗНЯХ

Е.М. Радченко, Е.А. Зимба

В статье проводится обзор структурно-функциональных изменений печени при системной красной волчанке, системной склеродермии, синдроме Шегрена, узелковом полиартериите, криоглобулинемическом васкулите и описаны результаты секционных наблюдений 11 случаев гранулематоза Вегенера с анализом состояния сосудов печени. Также приведены рекомендации по мониторингу гепатотоксичности лекарств, используемых в ревматологии. Акцентируется внимание на возможность активации хронических вирусных гепатитов на фоне приема иммуносупрессивных препаратов.

Ключевые слова: болезни печени, ревматические болезни, гепатотоксические лекарства.

HEPATIC MANIFESTATIONS OF RHEUMATIC DISEASE

O.M. Radchenko, O.O. Zimba

The hepatic manifestations of the rheumatic diseases are not well described. The frequency, significance and the specific hepatic pathology varies with each rheumatic illness. It is important to be aware of, and monitor for dysfunction of the liver not only as a result of pharmacotherapy but also as a primary disorder associated with rheumatic disease. This article reviews the spectrum of liver-related abnormalities associated with systemic lupus erythematosus, systemic sclerosis, Sjogren's syndrome, polyarteritis nodosa, *cryoglobulinemic vasculitis*. We also report analysis of histopathological liver changes of 11 fatal cases of Wegener's granulomatosis. Hepatotoxicity related to commonly prescribed medications is discussed. This essay also describes the guidelines for hepatotoxicity monitoring in the rheumatology. Impact of immunosuppressive agents on underlying viral infections, particularly viral hepatitis, is important.

Key words: liver abnormalities, rheumatic diseases, *hepatotoxic drugs*.

Вступ. Яскрава клінічна симптоматика ураження печінки при ревматичних хворобах зустрічається рідко. У більшості випадків переважають субклінічні прояви з відсутністю або помірно вираженим підвищенням активності печінкових ферментів. Не дивлячись на це, клініцисти повинні бути поінформовані про ураження печінки, оскільки можливі тяжкі клінічні випадки з фюльмінантним перебігом. Моніторинг за станом печінки у ревматологічних хворих необхідний для виявлення медикаментозного її ураження, а також первинної патології, що асоційована з ревматичною хворобою. З метою висвітлення даного питання проведено огляд літератури та наведено результати власних спостережень.

Етіологія уражень печінки при ревматичних хворобах є мультифакторною. Найчастіше при системних васкулітах (вузликовому поліартеріїті (ВП) та криоглобулінемічному васкуліті (КВ) зустрічаються вірусні гепатити В та С. Питання про первинність ураження залишається дискусійним, оскільки доведена роль вірусу гепатиту В (HBV) як етіологічного стимулу вузликового поліартеріїту, а вірусу гепатиту С (HCV) – криоглобулінемічного васкуліту [1-6]. Причинами ураження печінки при ревматичних хворобах також є ксенобіотики, передусім, гепатотоксичні медикаменти. Класичним прикладом є метотрексат – стандарт лікування ревматоїдного артриту, найбільш частою побічною дією якого є токсичний гепатит з синдромом цитолізу. Тривале

застосування метотрексату та інших цитостатиків призводить до пресинукоїдального фіброзу та портальної гіпертензії [7, 8].

При ревматичних хворобах морфологічні зміни печінки є неспецифічними. Можливий розвиток наступних змін: а) дистрофія та внутрішньоклітинні включення в гепатоцитах (найчастіше стеатогепатоз); б) апоптоз і некроз гепатоцитів; в) запалення (гепатит); г) регенерація гепатоцитів; д) фіброз і цироз; е) васкуліт [9]. Особливим патоморфологічним варіантом ураження печінки при ревматичних хворобах є *вузлова регенераторна гіперплазія печінки (ВРГП)*, що характеризується дифузною печінковою мікронодулярною трансформацією без супутнього фіброзу [10]. Причиною появи вузлів є облітерація дрібних гілок ворітної вени на рівні ацинусів з наступною їх атрофією. При цьому сусідні ацинуси, кровопостачання яких не порушено, підлягають компенсаторній вузловій гіперплазії. ВРГП є однією з причин портальної гіпертензії, не асоційованою з цирозом печінки. Описані випадки виникнення ВРГП у хворих на ревматоїдний артрит [11], системний червоний вовчак [12], антифосфоліпідний синдром [13] та внаслідок вживання імуносупресивних ліків, зокрема азатіоприну [10].

Системний червоний вовчак (СЧВ) нерідко супроводжується ураженням печінки. Гепатомегалія спостерігається у 10-31% хворих на СЧВ, а при автопсії виявляється приблизно в 50% випадків [15]. У 25-50% хворих спостерігаються зміни печінкових

функціональних тестів [16]. При цьому збільшення активності аланінамінотрансферази (АлАТ), аспартатамінотрансферази (АсАТ) та лужної фосфатази (ЛФ) рідко перевищує норму більше, ніж у 2-3 рази. Найбільш поширеною причиною цього є тривале застосування стероїдних та нестероїдних протизапальних препаратів; цитостатиків; амінохінолінів; антибіотиків; вальпроєвої кислоти, саліцилатів [17,18]. У 10% хворих проявом СЧВ є автоімунний гепатит (АГ) [17].

Існує три типи АГ. У 70-80% хворих на люпоїдний АГ виявляють антинуклеарні антитіла - маркери СЧВ: антитіла до двоспіральної ДНК, антигена Sm, рибосомального протеїну, антигена SS-A60 [19]. При АГ можливий розвиток антифосфоліпідного синдрому, що зустрічається у частини хворих на СЧВ [20]. Очевидно, випадки поєднання АГ та СЧВ необхідно трактувати як «перехресний» (overlap) синдром [21, 22]. Індекс активності СЧВ BILAG 2004 (модифікований за Chee Seng Yee et al., 2009) включає оцінку наявності вовчакового гепатиту, діагностичними критеріями якого є підвищення рівня трансаміназ більше, ніж у два рази; відсутність антитіл, специфічних для автоімунного гепатиту (антитіл IgG до розчинного антигена печінки), виключення медикамент-індукованого або вірусного гепатиту, ознаки активного гепатиту при біопсії (глобулярний гепатит без ознак некрозу) [23]. Інші форми ураження печінки при СЧВ включають тромботичні ускладнення (синдром Бада-Кіарі) внаслідок антифосфоліпідного

синдрому [15, 24], ВРГП [12]. Описані рідкі випадки васкуліту печінки з виникненням інфарктів та спонтанних розривів органа з картиною гострого живота [17].

Системна склеродермія (СС) зрідка втягує печінку у патологічний процес, однак описані випадки поєднання СС з первинним біліарним цирозом (ПБЦ), при чому їх частота коливається у широких межах. S. Assassi та співавт. (2009) діагностували ПБЦ у 2% з 817 хворих на СС [25]. За іншими даними, СС зустрічається найчастіше при ПБЦ, порівняно з іншими ревматичними хворобами - у 8% пацієнтів.[26]. Проте С. Corpechot та співавт. (2010) вважають, що частота СС при ПБЦ не відрізняється від популяційних показників [27]. Підґрунтям для поєднання СС з ПБЦ є висока частота виявлення антицентромерних антитіл у хворих на ПБЦ (9-30%) та антимітохондріальних антитіл (АМА) у пацієнтів з СС (до 25%) [25]. З іншого боку, при ПБЦ спостерігаються 19,4% АМА-негативних випадків, асоційованих з СС [29]. ПБЦ частіше зустрічається при обмежених варіантах СС, зокрема, у випадках CREST-синдрому [30]. Поєднання СС з ПБЦ характеризується повільнішим прогресуванням ураження печінки порівняно з ізольованим ПБЦ [28]. Описані випадки поєднання СС та АГ, що пропонується трактувати як різновид overlap-синдрому. При цьому симптоми АГ можуть передувати клінічній маніфестації СС. На думку дослідників, необхідно проводити скринінг СС у всіх хворих на АГ шляхом визначен-

ня антицентромерних антитіл та капіляроскопії нігтьового ложа [31].

Синдром Шегрена (СШ), первинний та вторинний, може супроводжуватись ураженням печінки. За даними M.J. Kaplan (2002), у 49,1% хворих на СШ спостерігалися зміни функціональних печінкових тестів [32], які у 65,5% випадків були постійними. Також хворі на СШ зі зміненими функціональними печінковими тестами частіше мали ураження легенів, нирок та гематологічні зміни [32]. При СШ описаний підвищений ризик виникнення ПБЦ [27]. Мішенню для автоімунного запалення в обох випадках є епітеліальні клітини. Обидві хвороби характеризуються прогресивною імуноопосередкованою деструкцією епітеліальної тканини слинних, слізних залоз та внутрішньопечінкових жовчних протоків з розвитком автоімунного епітеліту [33]. Деякі дослідники розглядають СШ та ПБЦ як клінічні фенотипи одної хвороби [33]. Дискутабельним залишається питання ролі вірусу гепатиту С в етіопатогенезі СШ.

Розповсюдженість СШ серед хворих на хронічний гепатит С (ХГС) є істотно вищою, ніж у пацієнтів з гепатитом В (ХГВ) [34], досягає 14-19%. Деякі дослідники розглядають HCV як етіологічний стимул та пропонують діагноз «вторинний СШ, асоційований з HCV» [35]. Аналіз 137 випадків поєднання СШ з ХГС виявив наявність імунологічних та клінічних особливостей такої асоціації [35]. Зокрема, у 58% хворих спостерігався системний процес: артрит (44%), васкуліт (20%), нейропатія (16%). Головними імуноло-

гічними ознаками були антинуклеарні антитіла (65%), гіпокомплементемія (51%), кріоглобулінемія (50%).

Системні васкуліти. При *кріоглобулінемічному васкуліті* (КВ) найчастішою формою ураження печінки є хронічний гепатит С, що підтверджено виявленням в абсолютній більшості хворих anti-HCV та RNA HCV [6, 36]. При ХГС описані тяжкі форми КВ з некротичними змінами шкіри та/або гломерулонефритом [6,36]. У випадках КВ, асоційованого з ХГС, тривала терапія глюкокортикоїдами та цитостатиками призводить до посилення реплікації вірусу, інтенсифікації запального процесу, а противірусна терапія забезпечує пригнічення або припинення репродукції HCV і може сприяти повному одужанню пацієнта від васкуліту [6, 36]. Виникнення КВ можливе й при ХГВ, проте рідше (6-7%) та у легшій формі. За даними Б.А. Герасуна (2012), КВ виникає найчастіше при HBeAg-негативних формах ХГВ [6, 36]. Клінічними особливостями КВ при ХГВ є шкірні зміни, особливо нижніх кінцівок, акроціаноз, поліартралгії, помірно виражена сенсорна полінейропатія (оніміння нижніх кінцівок, парестезія), ураження нирок та підвищена чутливість до холоду (синдром термоампутації) [6, 36].

Давно відомий і підтверджений численними дослідженнями зв'язок *вузликового поліартеріїту* (ВП) з вірусним гепатитом. Так, у Франції 25-30% випадків ВП були асоційовані з вірусним гепатитом В й усі пацієнти були носіями HBsAg [2]. У 1990 р. Американська колегія ревматологів

включила наявність HBsAg як діагностичний критерій ВП [3]. Пропонують також виділити окрему клінічну форму ВП, асоційовану з вірусним гепатитом В [4]. Для її лікування потрібно застосовувати противірусні препарати та уникати терапії глюкокортикоїдами та цитостатиками [4]. Зменшення захворюваності на ВП в останні роки деякі автори пов'язують з імунізацією населення проти вірусного гепатиту В [1].

Менш відомі ушкодження печінки при **гранульоматозі Вегенера** (ГВ). Описані лише окремі випадки неспецифічного гострого лобулярного гепатиту [37], нетравматичної субкапсулярної гематоми печінки внаслідок розриву аневризми печінкової артерії [38]. Нами проведено ретроспективний аналіз 11 секційних спостережень ГВ (Львівський інститут клінічної патології) з оцінкою патоморфологічних змін у печінкових судинах, 8 чоловіків та 3 жінок віком 16-74 роки. Тривалість хвороби становила від одного місяця до чотирьох років, перебіг був гострим у чотирьох, підгострим – у двох та хронічним – у п'яти пацієнтів. У всіх випадках виявлені зміни ангіоархітектоніки печінки. Спостерігалось ураження міжчасточкових артерій, вен та внутрішньочасточкових синусоїдальних судин. Судинні стінки були набряклі, розрихлені, гомогенізовані, з явищами плазморагії та фібриноїдного некрозу. У ряді спостережень виявлені тромби. Ексудативно-деструктивні зміни супроводжувались проліферативною реакцією. Інтраваскулярно та позасудинно по ходу пор-

тальних трактів розросталась некротизуюча грануляційна тканина, яка включала лімфоцити, гістіоцити, плазмоцити, нейтрофільні та еозинофільні лейкоцити. Особливістю гранульоми у печінці була відсутність типових для ГВ гігантських багатоядерних клітин. Також у судинах виявлялась проліферація ендотелію з циркулярною гіперплазією інтими, периваскулярний склероз. Склероз і гіаліноз в дрібних артеріях та артеріолах призводили до значного звуження судинного просвіту, аж до повної облітерації.

Найбільш тяжке ураження виявлено в одному випадку у вигляді жирової дистрофії з множинними некрозами печінки. Гепатаргія виникла у фіналі чотирирічного перебігу ГВ у тридцятирічного чоловіка на фоні розгорнутої клінічної картини з ураженням легень та нирок, легенево-серцевої та ниркової недостатності. Даний випадок не є типовим для ГВ, що спонукало до пошуку причин такого ураження печінки. Виявилось, що пацієнт приймав велику кількість медикаментів: антибіотики (стрептоміцин, левоміцетин, еритроміцин, мономіцин), глюкокортикоїди (преднізолон) та нестероїдні протизапальні препарати (аспірин). Кожен з них окремо або у поєднанні міг зумовити токсичне ураження печінки з виникненням некрозу паренхіми.

Вакцинація від вірусних гепатитів при ревматичних хворобах є проблемою, оскільки багато лікарів розглядають автоімунні хвороби як протипоказ до проведення щеплень. Після вакцинації від вірусного гепатиту В

описані випадки розвитку ревматоїдного артриту, СЧВ, реактивного артриту [39], ВП [40]. У 2011 р. Європейська антиревматична ліга (EULAR) опублікувала рекомендації з вакцинації хворих на автоімунні хвороби [41]. Вакцинація проти гепатиту А і/або В показана хворим на автоімунні хвороби тільки при підвищеному ризику зараження, за відсутності у пацієнта протективного рівня антитіл до них. Вакцинацію рекомендують проводити у неактивну фазу хвороби, до призначення генно-інженерних біологічних препаратів (антагоністів фактору некрозу пухлин- α , моноклональних антитіл до CD20, до рецептора ІЛ-6 тощо). Якщо таке лікування вже проводиться, то вакцинацію необхідно виконати, як мінімум, через 6 місяців після його початку, але не менше ніж за 4 тижні до наступного курсу. Експерти EULAR вважають можливим призначення вакцинації на фоні застосування базових протизапальних препаратів (метотрексату, циклофосфаміду, левуфлонаміду тощо).

Вплив на печінку медикаментів, що застосовуються для лікування ревматичних хвороб, не підлягає сумніву. *Антагоністи фактору некрозу пухлин- α* (ФНП- α) (інфліксімаб, адаліумаб, етанерцепт) викликають підвищення ризику розвитку інфекційних ускладнень [5, 42]. При хронічному гепатиті В можливою є активація HBV на фоні лікування антагоністами ФНП- α . Тому перед лікуванням необхідно провести обстеження функціонального стану печінки та діагностику маркерів реплікації HBV, а також

проводити динамічне спостереження під час лікування і щонайменше впродовж кількох місяців після його завершення. Даних щодо ефективності застосування протівірусних препаратів у хворих, що отримують антагоністи ФНП- α , є недостатньо. Рецидив HBV є показом до припинення лікування антагоністами ФНП- α та початку протівірусної терапії [42]. Часто побічною дією антагоністів ФНП- α є підвищення активності печінкових амінотрансфераз, що у більшості випадків перебігає безсимптомно, рідко перевищує п'ятикратне значення та є транзиторним. При цьому зменшення або повернення їх до вихідного рівня відбувається незалежно від того, продовжується чи припиняється лікування антагоністами ФНП- α . Випадки розвитку гепатиту, жовтяниці, печінкової недостатності на фоні застосування антагоністів ФНП- α є поодинокими без чітких причинно-наслідкових зв'язків [42]. *Моноклональні антитіла до рецептора ІЛ-6* (тоцилізумаб) слід обережно призначати хворим на ХГВ та ХГС у зв'язку з потенційною можливістю активації вірусної інфекції [5]. *Моноклональні антитіла до CD20* (В-клітинна терапія, ритуксімаб) протипоказані при ХГВ, оскільки часто побічною дією є реактивація HBV, фульмінантний гепатит з летальними наслідками [5].

Базисні протизапальні препарати (метотрексат, циклофосфамід, левфлуномід, азатіопрін, сульфасалазин) мають негативний вплив на структурно-функціональний стан печінки (табл.1).

Гепатотоксичність базисних протизапальних препаратів [5, 7, 8, 43, 45]

Препарат	Дія на печінку	АЛТ, АСТ, ЛФ, білірубін
Метотрексат	Дуже часто – підвищення активності печінкових трансаміназ, неалкогольний стеатогепатит; іноді – перипортальний фіброз, цироз печінки; портальна гіпертензія; пухлини	щотижня до досягнення стабільної дози, потім – щомісяця
Циклофосфамід	Дуже часто – підвищення активності печінкових трансаміназ; іноді фіброз, цироз печінки; венооклюзійна хвороба, з ушкодженням дрібних печінкових вен III зони ацинуса, що особливо чутливі до токсичних агентів	кожні 6 тижнів
Азатиоприн	Часто – підвищення активності печінкових трансаміназ, особливо ЛФ. Можливий розвиток гепатоканалікулярного холестазу (холестатичний гепатит); рідко – фіброз, цироз печінки; дилатація синусоїдів, аневризмоподібне розширення синусів з перисинусоїдальним фіброзом	кожні 6 тижнів
Левфлуномід	Часто – підвищення активності печінкових трансаміназ (особливо АЛТ, рідко ГГТП та ЛФ), гіпербілірубінемія; рідко – гепатит, жовтяниця/холестаза; дуже рідко – печінкова недостатність	кожні 2 тижні протягом перших 6 місяців, потім – 1 раз в 6-8 тижнів
Сульфасалазин	Часто – підвищення активності печінкових трансаміназ	кожні 6 тижнів

Усі *цитостатики* є протипоказаними при вираженому порушенні функцій печінки. Під час лікування ними обов'язковим є моніторинг активності печінкових трансаміназ, ЛФ та білірубіну. Збільшення рівня трансаміназ у 3 рази та більше є ознакою токсичного ураження печінки. Зниження печінкових ферментів на 50% від вихідного рівня через тиждень після відміни препаратів свідчить на користь медикаментозного ураження [7,8]. Важливим є виявлення зв'язку клініко-лабораторних синдромів з початком застосування ліків: поява змін функціональних печінкових тестів від 5 до 90 днів від початку терапії вказує на користь медикаментозного гепатиту [8].

Глюкокортикоїди слід обережно призначати при супутніх вірусних гепатитах, оскільки вони здатні збільшувати вірусне навантаження, що асоціюється з ризиком швидкого розвитку цирозу печінки та печінкової недостатності [5].

Нестероїдні протизапальні препарати (НПЗП) мають потенційну гепатотоксичну дію, яка є дозозалежною, обумовлена перевищенням можливостей печінки в детоксикації ксенобіотиків та пов'язана з ідіосинкратичними реакціями, які неможливо передбачити. Тому при тривалому лікуванні НПЗП обов'язковим є контроль печінкових функціональних проб, особливо в перші 6 місяців [5]. Транзиторне підвищення

активності печінкових ферментів описане у 1-5% хворих, що регулярно приймають НПЗП [5]. Тяжкі медикamentозні ураження печінки зустрічаються рідко, пов'язані з індивідуальною чутливістю (ідіосинкразія). Ідіосинкратичні медикамент-індуковані ураження печінки, обумовлені НПЗП, амоксицилін/клавулоновою кислотою та ізоніазидом були причинами 11% випадків гострої печінкової недостатності у США [43]. Додатковими факторами ризику були: жіноча стать, літній вік, хвороби печінки та нирок; застосування одночасно декількох НПЗП, високі дози, тривалий і неконтрольований прийом; гіпоальбумінемія, вживання алкоголю [43].

Дискусії викликає застосування ацетамінофену (парацетамол) – препарату першого ряду для зменшення болю при остеоартрозі, особливо у хворих з непостійним болем помірної інтенсивності та без виражених ознак запалення [5]. У 2014 р. з'явилися нові рекомендації FDA (Американського управління по контролю якості харчових продуктів та ліків) щодо безпечних доз парацетамолу, у зв'язку з гепатотоксичною дією за якими заборонені ліки, до складу яких входить більше 325 мг парацетамолу [44]. Проте в Україні переважна більшість комбінованих ліків, до складу яких входить парацетамол, містить 500-750 мг, а дозволена максимальна разова доза становить 1000 мг.

В останні роки в медичній літературі з'являлись повідомлення про випадки тяжких ускладнень печінки

при вживанні німесуліді [45], що викликало його заборону у США, Індії, Фінляндії, Іспанії, Великобританії, Данії. Проте, за даними деяких клінічних та епідеміологічних досліджень, гепатотоксичність німесуліді не перевищує аналогічно диклофенаку та ібупрофену [46]. Так, в Італії, де німесулід є найбільш широко вживаним НПЗП, обстеження близько 400 тисяч пацієнтів асоціювалось у більшій мірі з іншими НПЗП (диклофенаком 39,2; ібупрофеном 44,6), ніж з німесулідом (35,3) [46]. З 2008 р. в Україні дозволено застосування препаратів німесуліді з оновленими інструкціями до вживання [47].

Висновок. Печінка часто залучається у патологічний процес при системному червоному вовчаку, системній склеродермії, синдромі Шегрена, системних васкулітах. Моніторинг структурно-функціонального стану печінки повинен завжди бути у фокусі уваги. Етіологія, патогенез, клінічна картина патології печінки при ревматичних хворобах різноманітні. Найбільш поширеними є автоімунні порушення (автоімунний гепатит, первинний біліарний цироз), медикаментозний та вірусний гепатити. Для клінічної картини типовим є помірне транзиторне збільшення активності печінкових ферментів, гепатомегалія. Визначення маркерів вірусних гепатитів є вкрай необхідним перед призначенням імуносупресивної терапії у зв'язку з високим ризиком активації інфекції. Ревматична хвороба не є протипоказом до щеплення від вірусних гепатитів.

Література

1. Hepatitis B virus-associated polyarteritis nodosa: clinical characteristics, outcome, and impact of treatment in 115 patients / L. Guillevin, A. Mahr, P. Callard [et al.] // *Medicine (Baltimore)*. – 2005. – Vol. 84. – P. 313–322.
2. Polyarteritis nodosa related to hepatitis B virus. A prospective study with long-term observation of 41 patients / L. Guillevin, F. Lhote, P. Cohen [et al.] // *Medicine (Baltimore)*. – 1995. – Vol. 74. – P. 238–253.
3. The American College of Rheumatology 1990 criteria for the classification of vasculitis: introduction / G. Hunder, W. Arend, D. Bloch [et al.] // *Arthritis Rheum.* – 1990. – Vol. 33. – P. 1065–1117.
4. Трепо С. Polyarteritis nodosa and extrahepatic manifestations of HBV infection: the case against autoimmune intervention in pathogenesis / С. Трепо, L. Guillevin // *J. Autoimmun.* – 2001. – Vol. 16. – P. 269–274.
5. Національний підручник з ревматології / за ред. В.М. Коваленка, Н.М. Шуби. – К.: Моріон, 2013 – 672 с.
6. Герасун Б.А. Ревматологічні аспекти гепатитів В та С / Б.А. Герасун, О.М. Зінчук, О.Б. Герасун, Р.Ю. Грицко // *Гепатологія*. – 2012. – №3. – С.13–23.
7. Казюлин А.Н. Лекарственная гепатотоксичность в клинической практике / А.Н. Казюлин // *Медицинский совет*. – 2012. – №9. – С. 12–17.
8. Кляритская И.Л. Гепатотоксичность в онкологии / И.Л. Кляритская, Е.В. Максимова // *Новости медицины и фармации* – 2010. – №323.–С. 30–34.
9. Selmi C. Liver involvement in subjects with rheumatic disease / C. Selmi, M. de Santis, M. E. Gershwin // *Arthritis Research & Therapy*. – 2011. – Vol. 13. – P. 226–231.
10. Hartleb M. Nodular regenerative hyperplasia: Evolving concepts on underdiagnosed cause of portal hypertension/ M. Hartleb, K. Gutkowski, P. Milkiewicz // *World J. Gastroenterol.* – 2011. – Vol. 17. – P. 1400–1409.
11. Nodular Regenerative Hyperplasia of Liver-A Rare Cause of Portal Hypertension in Patients of Rheumatoid Arthritis / A. Agasti, P. Jignesh, C. Vashistha [et al.] // *JAPI*.– 2011. – Vol. 59. – P. 589–591.
12. Nodular regenerative hyperplasia of the liver associated with systemic lupus erythematosus: three cases / V. Leung, T. Loke, I. Luk [et al.] // *Hong Kong Med. J.* – 2009. – Vol. 15. – P. 139–142.
13. Uthman I. The abdominal manifestations of the antiphospholipid syndrome / I. Uthman, M. Khamashta // *Rheumatology*. – 2007. – Vol. 46. – P. 1641–1647.
14. Al-Mukhaizeem K. Nodular regenerative hyperplasia of the liver: an under-recognized cause of portal hypertension in hematological disorders/ K. Al-Mukhaizeem, A. Rosenberg, A. Sherker // *Am. J. Hematol.* – 2004. – Vol. 75. – P. 225–230.
15. Дядык А.И. Системная красная волчанка / А.И. Дядык, А.Э. Багрий. – Донецк: издательство КП «Регион», 2003. – 464 с.
16. Hoek B. The spectrum of liver disease in systemic lupus erythematosus / B. Hoek // *Neth. J. Med.* – 1996. – Vol. 48. – P. 244–253.
17. Ebert E. Gastrointestinal and hepatic manifestations of systemic lupus erythematosus / E. Ebert, K. Hagspiel // *J. Clin. Gastroenterol.* – 2011 – Vol. 45. – P.436–441.
18. Liver enzyme abnormalities in systemic lupus erythematosus: a focus on toxic hepatitis / M. Her, Y. Lee, E. Jung [et al.] // *Rheumatol. Int.* – 2011. – Vol. 31. – P. 79–84.
19. Юшук Н.Д. Аутоиммунный гепатит. Варианты клинического течения. Принципы лечения / Н.Д. Юшук, С.Л. Максимов // *Лечащий врач*. – 1998. – №5. – С.44–47.
20. Федорченко С.В. Антифосфолипидный синдром в дебюте клинических проявлений хронического аутоиммунного гепатита I типа / С.В. Федорченко, Т.Л. Мартынович, Ж.Б. Клименко // *Терапевтический архив*. – 2009. – №11. – С.1–16.
21. Koshy J.M. Autoimmune hepatitis–SLE overlap syndrome / J.M. Koshy, M. John // *Assoc. Physicians India*. – 2012. – Vol. 60. – P. 59–60.

22. Schulz S.W. The gastrointestinal manifestations of systemic lupus erythematosus: a survey of the literature/ S.W. Schulz, C.T. Derk // *The Open Autoimmunity Journal*. – 2009. – Vol. 1. – P.10–26.
23. Системная красная волчанка. Современные критерии диагноза, мониторинг активности и рекомендации по терапии / под редакцией Е.Л. Насонова. – К.: Морион, 2013. – 48 с.
24. Systemic lupus erythematosus fifth edition / R. Lahita, G. Tsokos, J. Buyon, T. Koike [et al.]. – USA: Elsevier, 2011. – 1109 p.
25. Primary biliary cirrhosis (PBC), PBC autoantibodies and hepatic parameter abnormalities in a large population of systemic sclerosis patients / S. Assassi, M. J. Fritzler, F. C. Arnett [et al.] // *Journal of Rheumatology*. – 2009. – Vol. 36. – P. 2250–2256.
26. Watt F.E. Patterns of autoimmunity in primary biliary cirrhosis patients and their families: a population-based cohort study / F.E. Watt, O.F.W. James, D.E.J. Jones // *QJM*. – 2004. – Vol. 97. – P. 397–406.
27. Corpechot C. Demographic, lifestyle, medical and familial factors associated with primary biliary cirrhosis / C. Corpechot, Y. Chrétien, O. Chazouillères, R. Poupon // *Journal of Hepatology*. – 2010. – Vol.53 – P. 162–169.
28. Clinical features and prognosis of primary biliary cirrhosis associated with systemic sclerosis / C. Rigamonti, L. M. Shand, M. Feudjo [et al.] // *Gut*. – 2006. – Vol. 55. – P. 388–394.
29. Fumio Sakauchi Antimitochondrial antibody negative primary biliary cirrhosis in Japan: utilization of clinical data when patients applied to receive public financial aid / Fumio Sakauchi, Mitsuru Mori, Mikio Zeniya, Gotaro Toda // *Journal of Epidemiology*. – 2006. – Vol. 16. – P. 30–34.
30. Hiromasa Ohira Pathophysiology and recent findings of primary biliary cirrhosis complicated by systemic sclerosis / Hiromasa Ohira, Hiroshi Watanabe // *Hepatology Research*. – 2014. – Vol. 44. – P. 377–383.
31. Autoimmune hepatitis and systemic sclerosis: a new overlap syndrome? / I. Marie, H. Levesque, J. L. Tranvouez [et al.] // *Rheumatology*. – 2001. – Vol. 40. – P. 102–106.
32. Kaplan M. The liver is a common non-exocrine target in primary Sjögren's syndrome: A retrospective review / M. Kaplan, R. Ike // *BMC Gastroenterology*. – 2002. – Vol. 2. – P. 21.
33. Selmi C. Primary biliary cirrhosis and Sjogren's syndrome: Autoimmune epithelitis / C. Selmi, P.L. Meroni, M.E. Gershwin // *J. Autoimmun.* – 2012. – Vol. 39. – P. 34–42.
34. Incidence of Sjögren's syndrome in Japanese patients with hepatitis C virus infection / Y. Nagao, S. Hanada, S. Shishido [et al.] // *J. Gastroenterol. Hepatol.* – 2003. – Vol. 18. – P. 258–266.
35. Sjögren syndrome associated with hepatitis C virus: a multicenter analysis of 137 cases / M. Ramos-Casals, V. Loustaud-Ratti, S. De Vita [et al.] // *Medicine (Baltimore)*. – 2005. – Vol. 84. – P. 81–90.
36. Герасун Б. Вірусний гепатит В / Б. Герасун. – Львів: ЛНМУ ім. Данила Галицького, 2009. – 260 с.
37. Goritsas C. Hepatic involvement in Wegener's granulomatosis: a case report / C. Goritsas, N. P. Paissios, R. Trigidou, J. Delladetsima // *Journal of Medical Case Reports*. – 2010. – Vol. 4. – P. 9–14.
38. Doganay S. Nontraumatic hepatic hematoma caused by Wegener's granulomatosis: an unusual cause of abdominal pain / S. Doganay, E. Kocakoc, M. Balaban // *Journal of New Zealand Medical Association*. – 2010. – Vol. 123. – P. 56–60.
39. Rheumatic disorders developed after hepatitis B vaccination / J.F. Maillefert, J. Sibilia, E. Toussirot [et al.] // *Rheumatology*. – 1999. – Vol. 38. – P. 978–983.
40. Carvalho J. Systemic polyarteritis nodosa following hepatitis B vaccination / J. Carvalho, R. Pereira, Y. Shoenfeld // *Eur. J. Intern. Med.* – 2008. – Vol.19. – P. 575–578.
41. EULAR recommendations for vaccination in adult patients with autoimmune inflammatory rheumatic diseases / S. Assen, N. Agmon-Levin, O. Elkayam [et al.] // *Ann. Rheum. Dis.* – 2011. – Vol.70. – P. 414–422.
42. Застосування антагоністів фактора некрозу пухлин в лікуванні хворих на ревматичні захворювання суглобів (ревматоїдний артрит, анкілозивний спондилоартрит, псоріатична

артропатія). Методичні рекомендації / В.М. Коваленко, Н.М. Шуба, О.П. Борткевич [та співавт.]. – Київ: ННЦ «Інститут кардіології ім. М.Д. Стражеско» АМН України, 2008 – 40 с.

43. Leise M. Drug-induced liver injury / M. Leise, J. Poterucha, J. Talwalkar // *Mayo Clin. Proc.* – 2014. – Vol. 89. – P. 95–106.

44. Mitka M. FDA asks physicians to stop prescribing high-dose acetaminophen products / M. Mitka // *JAMA.* – 2014. – Vol. 311. – P. 563.

45. Profile of idiosyncratic drug induced liver injury in Latin America. An analysis of published reports / N. Hernández, F. Bessone, A. Sánchez [et al.] // *Ann. Hepatol.* – 2014. – Vol. 13. – P. 231-239.

46. Cohort study of hepatotoxicity associated with nimesulide and other non-steroidal anti-inflammatory drugs / G. Traversa, C. Bianchi, R. Da Cas [et al.] // *BMJ.* – 2003– Vol. 327. – P. 18–22.

47. Шуба Н.М. Гепатотоксичність НПВП: существует ли реальная угроза? / Н.М. Шуба, Т.Д. Воронкова // *Український ревматологічний журнал.* – 2009. – №1. – С. 33–39.