

ПАТОЛОГИЯ ПЕЧЕНИ ПРИ РЕВМАТОИДНОМ АРТРИТЕ

Е.В. Вратских, Р.М. Балабанова
ГУ Институт ревматологии РАМН, Москва

Суть патологического процесса при ревматоидном артрите (РА) состоит в генерализованном иммунологическом (аутоиммунном) воспалении, приводящем к развитию синовита, а также широкого спектра внесуставных органических проявлений [3], из которых патология желудочно-кишечного тракта составляет 11%, включая гепатомегалию в 19,5 % из них [23].

Взгляды на причины и характер печеночной патологии при РА менялись с течением времени в зависимости от точки зрения исследователей на патогенез заболевания, расширения спектра лекарственных, нередко гепатотоксических, средств, применяемых в ревматологии.

В 60-е годы обсуждалась роль первичного очага воспаления - синовиальной ткани как индуктора аутоаллергических процессов (Т. Higashi, F. Hasegawa, 1960); органоспецифических аутоантител (Л. Т. Пяй, 1967), повышенной проницаемости сосудистой стенки, нестабильности гепатоцитов, приводящей к гиперферментемии, диспротеинемии (Р. Borset, E. Pecters, 1961); уменьшения резерва витаминов, нарушения ферментативной функции (М.Е. Курмаева, 1969) и кровообращения в печени (В. Ф. Сысоев, Э. С. Мач, 1966) [цит. по 9].

Различалась и трактовка изменений функциональной способности печени. Большинство исследователей уже на ранней стадии РА отмечали нарушение её дезинтоксикационной, пигментной, белковообразующей и углеводной функции, другие считали, что функция органа страдает только при амилоидном поражении [24]. Структурные изменения, от которых напрямую зависит функционирование печени, отечественными патоморфологами были описаны как зернистая, жировая дистрофия, отложение амилоидных масс, реже - ангулярный цирроз и некроз гепатоцитов [21].

Аналогичные изменения обнаружены в печеночной ткани при РА и другими исследователями [1, 24]. Более того, в работе В.В. Василенкайтис [4], продемонстрирована корреляция между структурно-функциональными печеночными нарушениями и активностью ревматоидного процесса.

В настоящее время общепризнанными являются два типа функционально-морфологических изменений печени при РА:

1. Отложение амилоидных масс по ходу внутрисосудовых капилляров между звездчатыми эндотелиоцитами, в ретикулярной строме долек, стенках сосудов, протоков, межлочечковой ткани портальных трактов с атрофией гепатоцитов.

2. Воспалительные и склеротические изменения портальных трактов и стромы как морфологическое выражение иммунных нарушений [8, 17].

Нельзя также исключить влияние на печень лекарственных препаратов (в первую очередь, цитотоксических), используемых в терапии РА. Еще в 60-е годы высказывалось предположение о том, что при длительном применении антиревматических средств происходит ослабление окислительно-энергетических процессов, обуславливающее пониженное потребление тканями, в частности клетками печени кислорода [9].

По результатам анализа, проведенного в Институте ревматологии РАМН в течение 1999 г., у стационарных больных ревматическими заболеваниями в 6% случаев отмечалось повышение аминотрансфераз [5].

Нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП), и модифицирующие болезнь (базисные) препараты широко применяются в ревматологии. НПВП - индуцированные гастропатии являются частым осложнением противовоспалительной терапии. Поражение печени, возникающее на фоне приема НПВП, также заслуживает внимания [12].

По данным одних авторов каких-либо клинических признаков НПВП-индуцированной гепатопатии не выявляется [44]. В то же время в литературе описано развитие "салицилового" гепатита, сопровождавшегося повышением уровня аминотрансфераз и подтвержденного исследованием биоптата печени [58].

По данным ряда авторов [29, 66], у больных РА на фоне приема НПВП может повышаться уровень аспартатами-нотрансферазы [AsAt], что, однако, редко служит поводом для отмены препарата. Описаны случаи развития внутрипеченочного холестаза на фоне приема пироксикама, подтвержденного компьютерной томографией и исследованием биоптата печени [39]. Отмечена гепатотоксичность диклофенака у 7 больных РА (у 1 из них с летальным исходом) [38]. В сравнительном исследовании целекоксиба (специфический ингибитор ЦОГ-2) по сравнению с другими НПВП была показана более низкая его гепатотоксичность [47].

К медленно действующим, болезням модифицирующим средствам относят аминохинолиновые препараты, сульфасалазин, соли золота, D-пеницилламин. При назначении D-пеницилламина отмечено развитие холестатической желтухи [20]. Изменение функции печени, в том числе повышение уровня аминотрансфераз, как побочный эффект сульфасалазина (СЗ), отмечен у 4,7% больных РА [61, 27, 32]. Описан также летальный исход, обусловленный массивным некрозом печени у больного с синдромом Шегрена, принимавшего СЗ [48].

У больных РА с хроническим вирусным гепатитом повышение уровня аминотрансфераз выявлено в 53% случаев при применении плаквенила, в 55,6% - СЗ и не наблюдалось при использовании препаратов золота для внутримышечного введения и метотрексата (МТ) [50]. У одного пациента на фоне приема азатиоприна авторы выявили активацию хронического вирусного гепатита В. Прием базисных средств больными РА с хроническим вирусным гепатитом чаще сопровождался проявлением гепатотоксичности препаратов по сравнению с группой больных РА без гепатита [50].

Цитотоксические иммунодепрессанты - МТ, циклофосфамид (ЦФ), азатиоприн, циклоспорин А и их комбинации - все шире внедряются в практику ревматологов. Сообщают, что комбинация плаквенила и МТ приводит к уменьшению гепатотоксичности последнего [41].

Но если в 60-е годы препараты, с возможным гепатотропным действием (D-пеницилламин, цитотоксики) применяли сравнительно редко, в основном при рефрактерном РА, то в настоящее время тактика лечения изменилась и базисные препараты начинают включать в комплексное лечение на ранних стадиях РА. В первую очередь это касается "золотого стандарта" - МТ, при приеме которого отмечается умеренное повышение уровня аминотрансфераз, особенно аспарагиновой [20]. Дозозависимое транзиторное повышение уровня аминотрансфераз - нередкий побочный эффект МТ, проявляющийся через 4-5 дней от начала лечения и сохраняющийся в течение 1 - 2 недель после отме-

ны. Дву- или трехкратное повышение уровня аминотрансфераз не является основанием для отмены МТ, а более существенное увеличение уровня ферментов свидетельствует о необходимости снижения дозы или прерывания лечения [15, 45, 63].

Ретроспективное изучение 188 аутопсийных случаев РА с 1958 по 1985 гг., т. е. до широкого использования МТ, выявило выраженное фиброзное поражение печени (3-4 балла) лишь в 2 случаях [62]. Другие авторы в биоптатах печени больных, длительно принимавших МТ, также обнаруживали умеренно выраженные гистологические изменения - жировую дегенерацию, перипортальную лимфоцитарную инфильтрацию и фиброз [67, 68, 69].

Факторами риска развития побочных эффектов со стороны печени при приеме МТ являются алкоголизм, пожилой возраст, ожирение, сахарный диабет, нарушение почечной функции, контакт с гепатотоксичными веществами [20].

Мнения, касающиеся опасности развития фиброза и цирроза печени на фоне лечения МТ, противоречивы. Полагают, что поражение печени чаще наблюдается при лечении МТ больных псориазом, чем РА [31]. Фиброз печени, по данным ряда исследователей обнаруживается почти у трети больных, получающих МТ более 2 лет, но цирроз развивается редко [25, 36, 60, 63].

Высокая инфицированность населения планеты вирусом гепатита В (около 2-х млрд. человек) и гепатитом С (около 500 млн. человек) делает значительным риск развития прогрессирующих хронических заболеваний печени, которые могут протекать как самостоятельное заболевание или сочетаться с другими конкурентными болезнями [13].

К настоящему времени известны следующие вирусы гепатита: А (HAV), В (HBV), С (HCV), D (HDV), Е (HEV), F (HFV), G (HGV), а также недавно открытые TTV, SEN-V. Способность к хронизации в виде персистенции или латентно существующей (в течение длительного периода - до 20 лет), доказана для вирусов гепатита В, С, D. Большинство инфицированных считают себя здоровыми, оставаясь потенциальными источниками инфекции [2, 7, 18, 19].

Исследования последнего десятилетия с использованием иммунологических, молекулярно-биологических (ПЦР, молекулярная гибридизация), а также морфологических методов, значительно расширили представление о патологии, обусловленной вирусами гепатита. До начала 90-х годов большинство вирусологов считало, что вирус гепатита В обладает строгой гепатотропностью. Однако, выявление антигенов не только в печени, но и в других органах (почки, селезенка, мышцы, лимфоузлы), заставило усомниться в этом. В 1989 году аналогичные данные были получены российскими молекулярными биологами и подтверждены на обширном клиническом материале [2]. Это позволило рассматривать вирусный гепатит не как болезнь печени, а как системный (генерализованный) процесс [2, 7]. Особое внимание привлекли к себе доказательства репликации HCV и HBV в моноцитах и макрофагах [2], что может служить причиной "ускользания" вирусов гепатита В и С от иммунного надзора. Перенесенная HCV инфекция не индуцирует прочной иммунной защиты, причем допускается возможность повторного заражения не только другими генотипами, но и гомологичными штаммами вируса [10].

В связи с тем, что одним из наиболее частых проявлений хронического вирусного гепатита С, особенно у больных криоглобулинемией, является суставная патология по типу моно- или олигоартрита (чаще - крупных и средних суставов), с интермиттирующим течением, но без деструкции суставных поверхностей, встает вопрос о взаимоотношении хронического вирусного гепатита и РА.

Первые актуальность изучения ревматологических аспектов хронического гепатита была сформулирована Е.М. Тареевым в 1979 г. [22]. Одно из первых описаний развития РА с типичной рентгенологической картиной, гистоло-

гическими изменениями синови и наличием РФ при остром гепатите принадлежит Е. L.Morris и M.V Stevens [51]. Позже подобные наблюдения были сделаны отечественными учеными (Е. М. Тареев, З. Г. Апросина, Т. Н. Лопаткина). Поводом для новой волны интереса к проблеме взаимосвязи РА и гепатита послужило описание клинических случаев дебюта РА после вакцинации против гепатита В у лиц с определенной генетической предрасположенностью (носители HLA-DR4 антигена), что позволило рассматривать вирус гепатита в качестве триггера в развитии РА [26, 50].

В этиологии РА в последние годы активно обсуждается роль хронической вирусной инфекции. Работы такого плана направлены на выделение экзогенного агента, способного вызвать иммунное воспаление в синовиальной ткани с его последующим самоподдержанием. Но хотя гипотеза, согласно которой в этиологии РА определенную роль играет вирус, широко обсуждается в литературе с начала 70-х годов, обнаружить латентные вирусы в клетках ревматоидной синовиальной ткани методами культивирования, кокультивирования и слияния клеток длительное время не удавалось. В пользу этой теории свидетельствовали лишь результаты электронно-микроскопических исследований ревматоидной синовиальной ткани, выявившие структуры, напоминающие вирусный материал или продукты взаимодействия вируса с клетками хозяина [35, 43, 53, 54]. Спектр вирусов как возможных триггеров РА весьма широк [6, 26, 28, 30, 33-35, 37, 40, 42, 43, 49, 52-57, 59, 65]. Складывается впечатление, что для РА не существует единого этиологического агента.

Что касается вирусов гепатита, то, вероятнее всего, они повреждают макрофагальную систему печени, что приводит к снижению клиренса антигенов и иммуноглобулинов. Хроническая антигенная стимуляция сопровождается поли- и моноклональной пролиферацией В-лимфоцитов, повышенной продукцией иммуноглобулинов и образованием иммунных комплексов, в том числе смешанных криоглобулинов (КГ), накапливающихся в циркуляции [11]. По мнению некоторых авторов КГ могут проявлять РФ-активность и появляться на втором этапе регуляторного ответа как реакция на инфицирование или воспалительный процесс, протекающий в организме [11]. В последнее время все большим количеством исследований подтверждается тесная связь между HCV инфекцией и "эссенциальной" криоглобулинемией. HCV-инфекция характеризуется уникальным иммунологическим феноменом - ни при какой другой инфекции не отмечается столь частой продукции РФ и столь высокой его специфичности. Вырабатывается не только поликлональный, преимущественно Ig M РФ, представляющий основу криоглобулинемии 3 типа, но особый клон В-лимфоцитов, продуцирующих высокоспецифичный Ig Mk [11].

Известно, что депозиция иммунных комплексов в стенках сосудов или *in situ* при активации системы комплемента приводят к развитию васкулита [14] и таким клиническим проявлениям, как кожный васкулит, пурпура, гломерулонефрит, нейропатия, феномен Рейно. Установлено, что частота обнаружения антител к HCV у больных со смешанной криоглобулинемией достигает 70 %, HCV РНК в сыворотках крови выявляется в 71-86%, а в криопрецитатах в 93 % случаев [11].

Клинические данные, а также высокий процент изменений функциональных проб печени у больных РА, при отсутствии в анамнезе печеночной патологии, могут свидетельствовать в пользу наличия у части пациентов хронической гепатотропной вирусной инфекции.

Скрининговый анализ 373 историй болезни пациентов с РА, наблюдавшихся в Институте ревматологии в 1999 г., выявил повышение АлАт у 29, АсАт у 23, щелочной фосфатазы у 15, ГГТП у 14 пациентов. Причем с приемом антиревматических препаратов эти изменения можно было связать лишь у 8 больных (5 - с МТ и 3 - с СЗ).

Уточнение характера поражения печени при РА имеет не только теоретическое, но и практическое значение, т. к. при патологии печени (в том числе хронических вирусных

гепатитах), чаще наблюдается затяжное течение и прогрессирование ревматических заболеваний.

Изучение роли вирусной инфекции и криоглобулинемии в патогенезе РА диктует необходимость дальнейших исследований в этом направлении с использованием совре-

менных методов диагностики, включая иммунологические и морфологические. Решение проблемы позволит вскрыть механизм развития криоглобулинемии, а также уточнить тактику лечебных мероприятий при РА с сопутствующим инфицированием вирусами гепатита В и С.

ЛИТЕРАТУРА

- Абрикосов А. И., Струков А. И. Патологическая анатомия. Часть 1. Общепатологические процессы. М., Медгиз, 1953, 107-133.
- Апросина З. Г. Последние достижения в изучении вирусных гепатитов: от молекулярной биологии к лечению вирусного гепатита В. Рус. мед. журн. 1996, 4, 3, 174 - 179.
- Балабанова Р. М. Ревматоидный артрит. В кн. Ревматические болезни, 1997, 257-295.
- Василенкайтис В. В. Изучение гепатотоксичности некоторых иммунодепрессантов при РА и экспериментальном ревматоидно-артритогенном процессе. Соврем. вопр. ревматол. Вильнюс, 1972, 136-138.
- Дыдыкина И. С., Муравьев Ю. В., Мамистова А. И., Новоселова Т. М. Характер регистрируемых побочных действий, возникших у больных в период лечения в клинике Института ревматологии РАМН. Науч.-практич. ревматол., 2000, 4, 46.
- Егорова О. Н., Балабанова Р. М., Чувилов Г. Н. Значение выявляемых при ревматических заболеваниях антител к вирусам семейства Herpesviridae. Тер. архив, 1998, 5, 41-45.
- Игнатова Т. М. Внепеченочные проявления хронической инфекции, обусловленной вирусом гепатита С. Практик. врач, 2000, 34, 1, 22-24.
- Копьева Т. Н. Патология ревматоидного артрита. Под ред. А. И. Струкова. М., Медицина, 1980, 196-205.
- Кошут Р. Ревматоидный артрит и поражение печени (обзор литературы). Винница, 1979, 98-101.
- Майер К. П. Гепатит и последствия гепатита. М., ГЭОТАР - МЕД, 2001, 123.
- Мальшко Е. Ю., Крель П. Е. Смешанная криоглобулинемия, ассоциированная с вирусом гепатита С. Практик. врач, 2000, 34, 1, 24 - 25.
- Муравьев Ю. В. Безопасна ли терапия антиревматическими средствами? В кн. Избранные лекции по клинической ревматологии. Под ред. В. А. Насоновой, Н. В. Бунчука, М., Медицина, 2001, 225-232.
- Мухин Н. А. Некоторые современные оценки тенденции развития гепатологии. Практик. врач, 2000, 17, 13-14.
- Насонов Е. Л., Баранов А. А., Шилкина Н. П. Васкулиты и васкулопатии. Ярославль, 1999, 515-520.
- Насонов Е. Л., Соловьев С. К. Применение метотрексата в ревматологии. М., 2000, 25- 26.
- Никитин И. Г., Сторожаков Г. И. Хронический гепатит С: актуальные вопросы диагностики и лечения. Клин. перспект. гастроэнтерол., гепатол., 2001, 3, 7-11.
- Раденска-Лоповок С. Г. Патоморфология ревматоидного артрита. В кн. Ревматические болезни, 1997, 261-266.
- Серов В. В. Морфологическое исследование в диагностике и лечении острых и хронических заболеваний печени. Рус. мед. журн., 1996, том 4, 3, 173 - 174.
- Серов В. В. Современная классификация хронических гепатитов. Рус. мед. журн., 1996, том 4, 3, 179 - 183.
- Сигидин Я. А., Лукина Г. В. Базисная (патогенетическая) терапия ревматоидного артрита. М., 2000, 36 - 59.
- Струков А. И., Бегларян А. Г. Патологическая анатомия и патогенез коллагеновых болезней. М., 1963, 200-205.
- Тареев Е. М., Апросина З. Г., Лопаткина Т. Н., Копьева Т. Н., Попова И. В. Острый сывороточный гепатит как дебют ревматоидного артрита. Тер. архив, 1979, 51, 10, 4-9.
- Чичасова Н. В. Ревматоидный артрит: клинико-иммунологические и клинко-морфологические сопоставления, прогноз. Доктор. дисс. М., 2000, 61 - 102.
- Шуцяну Ш., Ионеску-Блажа В. Клиника и лечение ревматических заболеваний. Бухарест, Мед. изд-во, 1983, 150-152.
- Clegg D. O., Furst D. E., Tolman K. G. et al. Acute reversible hepatic failure associated with methotrexate treatment of RA. J. Rheumatol., 1989, 16, 1123-1126.
- Congia M., Clemente M. G., Dessi C. HLA class II genes in chronic hepatitis C virus-infection and associated immunological disorders. Hepatol., 1996, 24, 6, 1338-1341.
- Donovan S., Hawley S., MacCarthy J. et al. Tolerability of enteric-coated suphasalazine in rheumatoid arthritis: results of a co-operating clinics study. Br. J. Rheumatol., 1990, 29, 3, 201-204.
- Eguchi K., Origuchi T., Takashima H. et al. High seroprevalence of anti-HTLV-I antibody in rheumatoid arthritis. Arthr. Rheum., 1996, 39, 3, 463-466.
- Freeland G. R., Northington R. S., Hedrich D. A. et al. Hepatic safety of two analgetics used over the counter: ibuprofen and aspirin. Clin. Pharmacol. Ther., 1988, 43, 5, 473-479.
- Frenkel L. M., Nielsen K., Garakian A. A search for persistent rubella virus infection in person with chronic symptoms after rubella and rubella immunisation and in patient with juvenile rheumatoid arthritis. Clin. Infect. Dis., 1996, 22, 2, 287-294.
- Gilbert S. C., Klintman G., Menter A. et al. Methotrexate induced cirrhosis requiring liver transplantation in three patients with psoriasis. Arch. Int. Med., 1990, 150, 889- 891.
- Gran J. T., Myklebust G. Toxicity of suphasalazine in rheumatoid arthritis. Possible protective effect of rheumatoid factors and corticosteroids. Scand. J. Rheumatol., 1993, 22, 5, 229-232.
- Gran J. T., Jonsen V., Myklebust G. The variable clinical picture of arthritis induced by human parvovirus B19. Report of seven adult cases and review of literature. Scand. J. Rheumatol., 1995, 24, 3, 174-179.
- Guorin B., Numoric P., Jean-Baptiste G. et al. Polyarthritides in HTLV-I infected patients. A review of 17 cases. Rev. Rheum. Engl. Ed., 1995, 62, 1, 21-28.
- Hamerman D., Gresser I., Smith C. Isolation of cytomegalovirus from synovial cells of a patient with rheumatoid arthritis. J. Rheum., 1982, 9, 5, 658-664.
- Hassan W. Methotrexate and liver toxicity: role of surveillance liver biopsy. Ann. Rheum. Dis. 1996, 55, 273-275.
- Hasunuma T. Pathomechanism of HTLV-I associated arthropathy and the role of tax gene. Nippon Rinsho, 1997, 55, 6, 1482-1485.
- Helfgott SM, Sandberg-Cook J, Zakim D. et al. Diclofenac-associated hepatotoxicity. JAMA. 1990, 28, 264, 20, 2677-2678.
- Hepps KS, Maliha GM, Estrada R. et al. Severe cholestatic jaundice associated with piroxicam. Gastroenterology., 1992, 103, 1, 354-355.
- Kahn M. F. Etiopathogenie de la polyarthrite rhumatoide. Ann. Med. Intern. 1981, 132, 1, 3-5.
- Khraishi MM, Singh G. The role of anti-malarials in rheumatoid arthritis-the American experience. Lupus., 1996, 5, 1, 41-44.
- Kingsley G., Panay G. S. Joint destruction in rheumatoid arthritis: biological bases. Clinical Exp. Rheum., 1997, 15, suppl. 17, 3-4.
- Koide J., Takada K., Sugiura M. et al. Spontaneous establishment of an Epstein-Barr virus-infected fibroblast line

- from the synovial tissue of a rheumatoid arthritis patient. *Virology*, 1997, 71,3,2478-2481.
44. Kraag G. R. Rare toxicity with nonsteroidal antiinflammatory drugs. *J. Rheumatol.*, 1985, 12,1,1-3.
45. Kremer J.M., Furst D. E, Weinblatt M. E., Significant changes in serum AST across hepatic histological biopsy grades: an analysis of 3 prospective cohort on methotrexate therapy for rheumatoid arthritis. *J.Rheumatol.*, 1996,23, 459-461.
46. Lomen P.,Turner L.F., Lamborn K.R. Safety of ibuprofen in the treatment of ankylosing spondylitis, osteoarthritis and rheumatoid arthritis. A summary of liver and kidney assay data. *Am. J. Med.*, 1986,24, 80, 3A,23-30.
47. Maddrey W.C., Maurath C.J., Verburg K.M. et al. The hepatic safety and tolerability of the novel cyclooxygenase-2 inhibitor celecoxib. *Am. J. Ther.*, 2000,7,3,151-152.
48. Marinos G., Riley J., Painter D.M. et al. Sulfasalazine-induced fulminant hepatic failure. *J. Clin. Gastroenterol.*, 1992,14,2,132-135.
49. McMurray R.W., Elbourne K. Hepatitis C virus infection and autoimmunity. *Semin.Arthr.Rheum.*, 1997, 26,4, 689-701.
50. Mok MY, Ng WL, Yuen MF et al. Safety of disease modifying anti-rheumatic agents in rheumatoid arthritis. Patients with chronic viral hepatitis. *Clin. Exp. Rheumatol.*, 2000,18,3,363-368.
51. Morris E. L., Stevens M. B. Rheumatoid arthritis - a sequel to HBsAg hepatitis. *Am. J. Med.*, 1979,64,5, 859-862.
52. Motokawa S., Hasunuma T., Tajima K. et al. High prevalence of arthropathy in HTLV-I carriers on Japanese island. *Ann. Rheum. Dis.*, 1996, 55,3, 193-195.
53. Murayama T., Jisaki F., Ayata M. et al. Citomegalovirus genomes demonstrated by polymerase chain reaction in synovial fluid from rheumatoid arthritis patients. *Clin. Exp. Rheum.*, 1992, 10,161-164.
54. Musiani M., Zerbini M., Ferri S. et al. Comparison of the immune response to Epstein-Barr virus and cytomegalovirus in sera and synovial fluids of patients with rheumatoid arthritis. *Ann. Rheum. Dis.*, 1987, 46, 837-842.
55. Nelson P.N. Retroviruses in rheumatic diseases. *Ann. Rheum. Dis.*, 1995, 54, 441-442.
56. Newkirk M.M., Duffy K., Paleckova A. et al. Herpes virus- es in multicase families with rheumatoid arthritis. *J. Rheum.*, 1995, 22,11, 2055-2061.
57. Nishioka K. HTLV-I arthropathy and Sjogren syndrome. *J.Acquir.Imm.Defic.Syndr.Hum. Retrovirol.*, 1996, 13,1,57-62.
58. O'Gorman T., Koff R.S. Salicylate hepatitis. *Gastroenterology.*, 1977,72,4, 1,726-728.
59. Permin H., Aldershvile J. Hepatitis B virus infection in patients with rheumatic diseases. *Ann. Rheum. Dis.*, 1982, 41, 479-482.
60. Phillips C. A., Cera P J., Mangan T F. et al. Clinical liver disease in patients with RA taking methotrexate. *J.Rheum.*, 1992, 19,229 -233.
61. Pullar T., Hunter J. A., Capell H. A. Sulphasalazine and hepatic transaminases. *Ann. Rheum. Dis.*, 1987,46,5, 421.
62. Ruderman E. M., Crawford J. M. Histologic liver abnormalities in an autopsy series of patients with rheumatoid arthritis. *Br. J. Rheum.*, 1997, 36, 210-213.
63. Shergy W.J., Polisson R.P., Cadwell D.S. et al. Methotrexate associated hepatotoxicity; retrospective analysis of 210 patients with RA. *Am. J. Med.*, 1988,85,771 - 777.
64. Singh G., Ramey D.R., Morfeld D. et al. Comparative toxicity of non-steroidal anti-inflammatory agents. *Pharmacol. Ther.*, 1994,62,1-2,175-191.
65. Soderlung M., von Essen R., Haapasaari J. Persistence of parvovirus B19 DNA in synovial membranes of young patients with and without chronic arthropathy. *Lancet*, 1997,12,349,9058, 1063-1065.
66. Turner R. Hepatic and renal tolerability of long- term naproxen treatment in patients with rheumatoid arthritis. *Semin. Arthr. Rheum.*, 1987,17,suppl 2,29-35.
67. White - O ^ Keefe Q. E., Fye K. H., Sack C. D. Liver biopsy and methotrexate use: See no evil? *Am. J. Gastroenterol.*, 1991,70,711-716.
68. White - O ^ Keefe Q. E., Fye K. H., Sack C. D. Methotrexate and histologic abnormalities: a meta - analysis. *Am. J. Med.*, 1991,90,711-716.
69. Wilkens R. F., Leonard P. A., Clegg D.D. et al. Liver histology in patients receiving low dose pulse methotrexate for the treatment of rheumatoid arthritis. *Ann.Rheum. Dis.*, 1990,49,591-593.

Поступила 04.02.02