



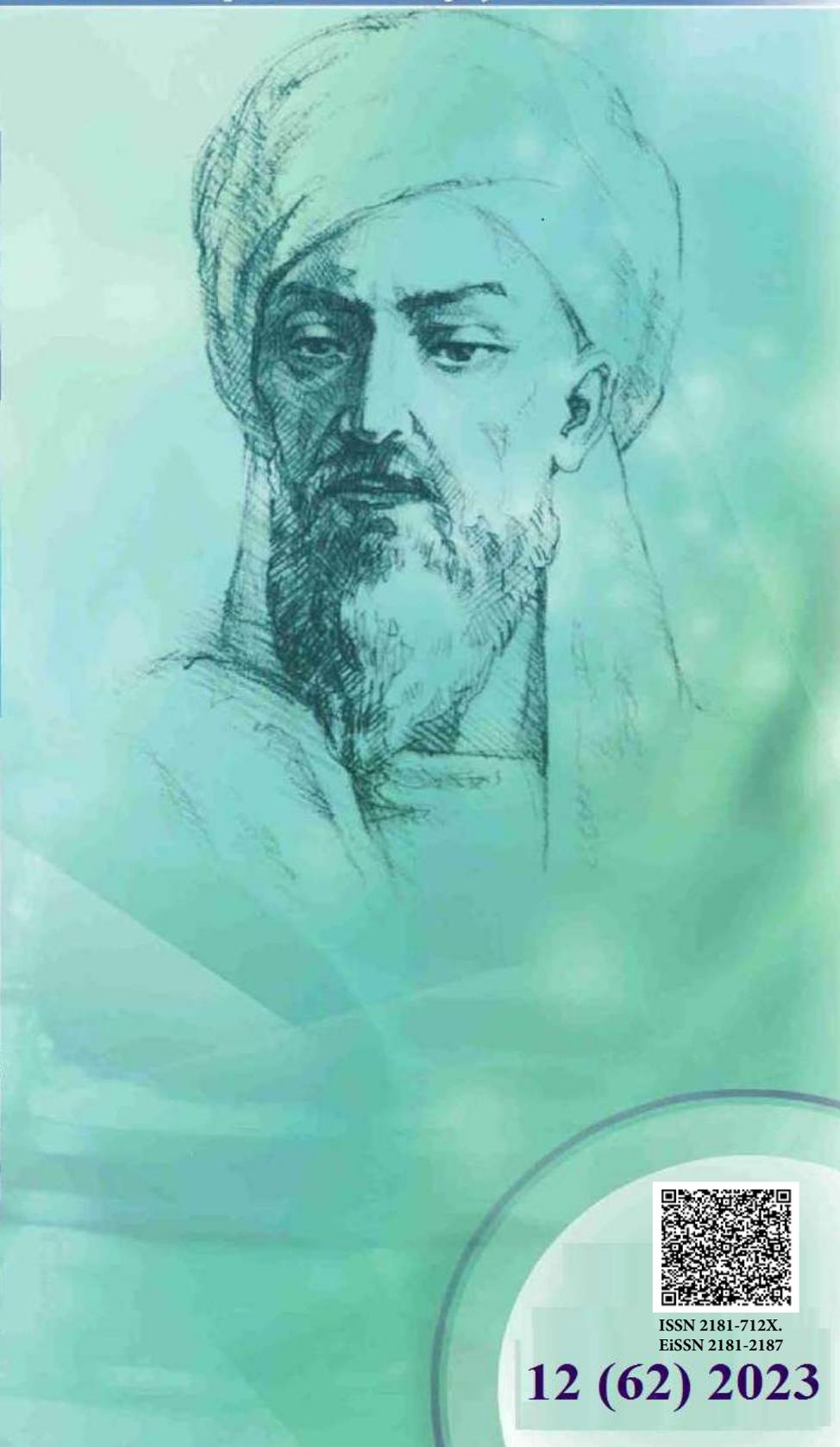
**New Day in Medicine**  
**Новый День в Медицине**

**NDM**



# TIBBIYOTDA YANGI KUN

Ilmiy referativ, marifiy-ma'naviy jurnal



**AVICENNA-MED.UZ**



ISSN 2181-712X.  
EiSSN 2181-2187

**12 (62) 2023**

**Сопредседатели редакционной  
коллекции:**

**Ш. Ж. ТЕШАЕВ,  
А. Ш. РЕВИШВИЛИ**

Ред. коллегия:

М.И. АБДУЛЛАЕВ  
А.А. АБДУМАЖИДОВ  
Р.Б. АБДУЛЛАЕВ  
Л.М. АБДУЛЛАЕВА  
А.Ш. АБДУМАЖИДОВ  
М.А. АБДУЛЛАЕВА  
Х.А. АБДУМАДЖИДОВ  
М.М. АКБАРОВ  
Х.А. АКИЛОВ  
М.М. АЛИЕВ  
С.Ж. АМИНОВ  
Ш.Э. АМОНОВ  
Ш.М. АХМЕДОВ  
Ю.М. АХМЕДОВ  
С.М. АХМЕДОВА  
Т.А. АСКАРОВ  
М.А. АРТИКОВА  
Ж.Б. БЕКНАЗАРОВ (главный редактор)  
Е.А. БЕРДИЕВ  
Б.Т. БУЗРУКОВ  
Р.К. ДАДАБАЕВА  
М.Н. ДАМИНОВА  
К.А. ДЕХКОНОВ  
Э.С. ДЖУМАБАЕВ  
А.А. ДЖАЛИЛОВ  
Н.Н. ЗОЛотова  
А.Ш. ИНОЯТОВ  
С. ИНДАМИНОВ  
А.И. ИСКАНДАРОВ  
А.С. ИЛЬЯСОВ  
Э.Э. КОБИЛОВ  
А.М. МАННАНОВ  
Д.М. МУСАЕВА  
Т.С. МУСАЕВ  
Ф.Г. НАЗИРОВ  
Н.А. НУРАЛИЕВА  
Ф.С. ОРИПОВ  
Б.Т. РАХИМОВ  
Х.А. РАСУЛОВ  
Ш.И. РУЗИЕВ  
С.А. РУЗИБОЕВ  
С.А.ГАФФОРОВ  
С.Т. ШАТМАНОВ (Кыргызстан)  
Ж.Б. САТТАРОВ  
Б.Б. САФОЕВ (отв. редактор)  
И.А. САТИВАЛДИЕВА  
Д.И. ТУКСАНОВА  
М.М. ТАДЖИЕВ  
А.Ж. ХАМРАЕВ  
Д.А. ХАСАНОВА  
А.М. ШАМСИЕВ  
А.К. ШАДМАНОВ  
Н.Ж. ЭРМАТОВ  
Б.Б. ЕРГАШЕВ  
Н.Ш. ЕРГАШЕВ  
И.Р. ЮЛДАШЕВ  
Д.Х. ЮЛДАШЕВА  
А.С. ЮСУПОВ  
Ш.Ш. ЯРИКУЛОВ  
М.Ш. ХАКИМОВ  
Д.О. ИВАНОВ (Россия)  
К.А. ЕГЕЗАРЯН (Россия)  
DONG JINCHENG (Китай)  
КУЗАКОВ В.Е. (Россия)  
Я. МЕЙЕРНИК (Словакия)  
В.А. МИТИШ (Россия)  
В.И. ПРИМАКОВ (Беларусь)  
О.В. ПЕШИКОВ (Россия)  
А.А. ПОТАПОВ (Россия)  
А.А. ТЕПЛОВ (Россия)  
Т.Ш. ШАРМАНОВ (Казахстан)  
А.А. ЩЕГОЛОВ (Россия)  
Prof. Dr. KURBANHAN MUSLUMOV (Azerbaijan)  
Prof. Dr. DENIZ UYAK (Germany)

**ТИББИЁТДА ЯНГИ КУН  
НОВЫЙ ДЕНЬ В МЕДИЦИНЕ  
NEW DAY IN MEDICINE**

*Илмий-рефератив, маънавий-маърифий журнал  
Научно-реферативный,  
духовно-просветительский журнал*

**УЧРЕДИТЕЛИ:**

**БУХАРСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ  
МЕДИЦИНСКИЙ ИНСТИТУТ  
ООО «ТИББИЁТДА ЯНГИ КУН»**

Национальный медицинский  
исследовательский центр хирургии имени  
А.В. Вишневского является генеральным  
научно-практическим  
консультантом редакции

Журнал был включен в список журнальных  
изданий, рецензируемых Высшей  
Аттестационной Комиссией  
Республики Узбекистан  
(Протокол № 201/03 от 30.12.2013 г.)

**РЕДАКЦИОННЫЙ СОВЕТ:**

М.М. АБДУРАХМАНОВ (Бухара)  
Г.Ж. ЖАРЫЛКАСЫНОВА (Бухара)  
А.Ш. ИНОЯТОВ (Ташкент)  
Г.А. ИХТИЁРОВА (Бухара)  
Ш.И. КАРИМОВ (Ташкент)  
У.К. КАЮМОВ (Тошкент)  
Ш.И. НАВРУЗОВА (Бухара)  
А.А. НОСИРОВ (Ташкент)  
А.Р. ОБЛОКУЛОВ (Бухара)  
Б.Т. ОДИЛОВА (Ташкент)  
Ш.Т. УРАКОВ (Бухара)

**12 (62)**

**2023**

*ноябрь*

www.bsmi.uz

https://newdaymedicine.com E:

ndmuz@mail.ru

Тел: +99890 8061882

Received: 20.11.2023, Accepted: 27.11.2023, Published: 10.12.2023.

УДК 612.359: 616.36]:616.72-002.77-092.9-036

## РЕВМАТОИДЛИ АРТРИТДА ЖИГАРНИНГ НОСТЕРОИД ЯЛЛИГЛАНИШГА ҚАРШИ ДОРИЛАРДАН ЗАРАРЛАНИШИ

Тешаев Ш.Ж. <https://orcid.org/0000-0002-2089-5492>

Саидова М.М. <https://orcid.org/0000-0003-3574-5232>

Умаров Ф.Х. <https://orcid.org/0000-0001-6836-3412>

Абу Али ибн Сино номидаги Бухоро Давлат Тиббиёт Инститuti, Ўзбекистон, г. Бухоро ш, Гиждувон кўчаси 23. Тел: +998 (65) 2230050 e-mail: [info@bsmi.uz](mailto:info@bsmi.uz)

### ✓ Резюме

Стационар шароитда даволанган 40-60 ёш оралигидаги 78 нафар ревматоид артрит билан касалланган беморлар анамнез маълумотлари, клиник лаборатор инструментал текшириш усулларида фойдаланиб, ревматоид артритда қўлланилувчи дори воситаларининг жигар тўқимасига таъсири ўрганилди. Лаборатория шароитида тўлиқ Фрейд адьюванти ёрдамида ревматоид артрит касаллиги чақиртирилган 30 та 18-24 ойлик оқ зотсиз каламушларда ўтказилган тажрибада ревматоид артритли лаборатория ҳайвонлари жигар тўқимасидаги морфологик ўзгаришлар, шунингдек ревматоид артрит билан касалланган лаборатория ҳайвонларни НЯҚВ билан даволаганда жигар тўқимасида ўзгаришларни учраш даражаси ва жигар хужайрасидаги ўзгаришлар аниқланди.

Калит сўзлар: гепатоцит, гепатотоксиклик, ревматоид артрит, оқ зотсиз каламушлар, тўлиқ Фрейд адьюванти, ностероид яллигланишга қарши дори воситалари.

## ЛЕКАРСТВЕННОЕ ПОРАЖЕНИЕ ПЕЧЕНИ ПРИ РЕВМАТОИДНОМ АРТРИТЕ

Тешаев Ш.Ж. <https://orcid.org/0000-0002-2089-5492>

Саидова М.М. <https://orcid.org/0000-0003-3574-5232>

Умаров Ф.Х. <https://orcid.org/0000-0001-6836-3412>

Бухарский государственный медицинский институт имени Абу Али ибн Сино, Узбекистан, г. Бухара, ул. Гиждуваний 23. Тел: +998 (65) 2230050 e-mail: [info@bsmi.uz](mailto:info@bsmi.uz)

### ✓ Резюме

С использованием данных анамнеза, клинико-лабораторных инструментальных методов исследования 78 больных ревматоидным артритом в возрасте 40-60 лет, находившихся на лечении в стационарных условиях бкло изучено влияния препаратов, применяемых при ревматоидном артрите, на ткань печени. Было изучено в эксперименте морфологические изменения в ткани печени 30 белых беспородных крыс в возрасте 18-24 мес. (лабораторных животных), моделированным ревматоидном артритом с помощью полного адьюванта Фрейнда в лабораторных условиях. При лечении лабораторных животных моделированным ревматоидным артритом, препаратами НПВС выявлено морфологические изменения в ткани и изменений в клетках печени.

Ключевые слова: гепатоцит, гепатотоксичность, ревматоидный артрит, белые беспородные крысы, адьювант Фрейнда, нестероидные противовоспалительные препараты.

## DRUG INDUCED LIVER DAMAGE IN RHEUMATOID ARTHRITIS

Teshaev Sh.Zh. <https://orcid.org/0000-0002-2089-5492>

Saidova M.M. <https://orcid.org/0000-0003-3574-5232>

Umarov F.Kh. <https://orcid.org/0000-0001-6836-3412>

Bukhara State Medical Institute named after Abu Ali ibn Sina Uzbekistan Bukhara, Gizhduvoni str.23. Tel: +998(65) 2230050 e-mail: [info@bsmi.uz](mailto:info@bsmi.uz)

✓ *Resume*

*Using anamnesis data, clinical and laboratory instrumental methods of studying 78 patients with rheumatoid arthritis aged 40-60 years who were treated in a hospital setting, the effect of drugs used for rheumatoid arthritis on liver tissue was studied. The morphological changes in the liver tissue of 30 outbred white rats aged 18-24 months were studied experimentally. (laboratory animals), simulated rheumatoid arthritis using Freund's complete adjuvant in vitro. When treating laboratory animals with simulated rheumatoid arthritis, NSAIDs, morphological changes in tissue and changes in liver cells were revealed.*

*Key words: hepatocyte, hepatotoxicity, rheumatoid arthritis, white mongrel rats, Freund's adjuvant, non-steroidal anti-inflammatory drugs.*

**Актуальность**

Лекарственные поражения печени представляет собой важную проблему не только в рамках гепатологии, но и для внутренней медицины в целом [6, 7]. Сегодня ревматические болезни рассматриваются в научном медицинском сообществе, как одна из наиболее значимых не только с медицинских, но и социально-экономических позиций. Это обусловлено, прежде всего, широчайшей их распространенностью и многообразием [1]. Сущность патологического процесса при ревматоидном артрите (РА) состоит в генерализованном иммунологическом воспалении, приводящем к развитию синовита, а также широком спектре внесуставных органных проявлений, из которых патология желудочно-кишечного тракта занимает первое место 11%, в том числе из них гепатомегалия встречается у 19,5% [13]. Тенденция к ранней инвалидизации и возможность системных проявлений с вовлечением в патологический процесс внутренних органов диктуют необходимость своевременной диагностики осложнений и подбора адекватной терапии. Одним из уязвимых у больных ЮРА является гепатобилиарная система. Причиной ее являются аутоиммунные процессы с одной стороны, воздействие лекарственных препаратов с другой [10].

Гепатотоксические реакции, возникающие при применении базисной терапии РА, зависят от длительности приема и дозы лекарств [2]. Интерпретация изменений функциональной способности печени также различна. Большинство исследователей уже на ранней стадии РА отмечали нарушение его детоксикационной, пигментной, белковообразующей и углеводной функций, другие полагали, что функция органа страдает только при амилоидном поражении. Структурные изменения, от которых непосредственно зависит функционирование печени, отечественные патоморфологи описывали как зернистую, жировую дистрофию, отложение амилоидных масс, реже кольцевой цирроз и некроз гепатоцитов. В настоящее время общепризнаны два типа функционально-морфологических изменений печени при РА:

1. Отложение амилоидных масс по внутريدольковым капиллярам между звездчатыми эндотелиальными клетками, в ретикулярной строме долек, стенках сосудов, протоков и интерстициальной ткани портальных трактов с атрофией гепатоцитов.

2. Воспалительные и склеротические изменения портальных трактов и стромы как морфологическое выражение иммунных нарушений [13, 14].

Известно, что вероятность побочных реакций возрастает с увеличением количества одновременно принимаемых лекарств. Уставлено, что если больной принимает одновременно шесть или более препаратов, вероятность побочного действия у него достигает 80% [11, 13]. Анализ публикуемой информации в отношении наиболее часто применяемых при РА нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП) и золотого стандарта лечения—метотрексата, свидетельствует о высокой вероятности поражения печени. Гепатотоксичность используемых в ревматологии препаратов приводит с замедлению процессов биотрансформации экзо- и эндобиотиков, накоплению их в циркулирующей крови и развитию эндогенной интоксикации, усугублению патологического процесса и токсичности используемых препаратов [10, 12]. Метотрексат непосредственно подавляет активность метилентетрагидрофолат редуктазы, что приводит к повышению уровня гомоцистеина, а в последующем к усилению жировой инфильтрации гепатоцитов, развитию воспаления, активности клеток Ито и фиброзу печени [5, 10]. Метотрексат может вызвать повышение

активности печеночных ферментов, развитие фиброза и цирроза печени при длительном лечении [6, 7, 8]. Однако данные о частоте развития и тяжести фиброза и цирроза печени при применении метотрексата в дозах, применяемых при ревматических заболеваниях, неоднозначные [10].

В результате прогрессирования патологического процесса в печени развиваются последовательные стадии фиброза, для диагностики которого в последние годы наиболее безопасным и информативным является неинвазивный метод-эластография печени [3, 4, 9, 10, 15]. В связи с вышеизложенным, проблема ранней диагностики поражения печени, повышения эффективности терапии РА при одновременном обеспечении минимума побочных действий лекарственных препаратов является чрезвычайно актуальным, как с точки зрения научной, так и практической медицине.

**Цель исследования:** изучить гепатотоксичность препаратов применяемых для лечения ревматоидного артрита

### Материал и методы

Обследованы 78 больных с РА в возрасте от 40 до 60 лет. Из них 16 больных с олиго и 62 с полиартритическим вариантом заболевания. Из 78 больных- 54 (69,2%) женщины и 24 (30,8%) мужчин. Продолжительность заболевания составляла от 1 года до 10 лет. У 59 больных выявлены клинические признаки поражения печени (основная группа), а 28 больных, больных РА без поражения печени составили группу сравнения. Критериями включения были отсутствие ранее перенесенных заболеваний гепатобилиарной системы, отсутствие антител к вирусам гепатитов В, С, и D, которые определяли иммуноферментным методом. Проводили ультразвуковое исследование (УЗИ) гепатобилиарной системы и эластографию печени. Активность ферментов аланинаминотрансферазы (АлАТ), аспартатаминотрансферазы (АсАТ), гамма-глутамилтрансферазы (ГГТ) и щелочной фосфатазы (ЩФ), содержание общего белка, альбуминов, билирубин с фракциями, общий холестерин. Кроме этого были изучены результаты препаратов 30 исследований белых беспородных крыс в возрасте 18-24 месяцев моделированным ревматоидным артритом. Гистологические срезы из печени окрашены для общеморфологического изучения гематоксилином и эозином, для выявления коллагеновых волокон, срезы окрашивали методом ван Гизона, мукополисахариды определялись по ШИК реакции. Статистическая обработка полученных данных проводилась на персональном компьютере с помощью пакета прикладных программ «Microsoft Office».

### Результат и обсуждение

Проведенные исследования показали, что из 78 больных у 41 (52,6%) выявлены признаки поражения гепатобилиарной системы. У 15 был выявлен реактивный гепатит, у остальных 26 пациентов- признаки хронического гепатита. По данным ультразвуковой диагностики, наблюдалось увеличение размеров печени (+1см - +3см), небольшое повышение эхогенности паренхимы печени и усиление сосудистого рисунка. В основном поражение печени при УЗИ характеризовались диффузными изменениями паренхимы печени, повышенной эхогенностью, реактивным гепатитом и гепатомегалией. Повреждения печени, связанные с лекарствами, обычно проявляют себя бессимптомным повышением печеночных ферментов, т.е. протекают субклинически, являясь «биохимической находкой» (безжелтушный вариант течения острого лекарственного гепатита). У больных со сроком заболевания 1–3 года констатировались функциональные расстройства со стороны печени, проявляющиеся в нарушении ферментного статуса. Из них жалобы на тошноту, рвоту, неустойчивый стул предъявляли 58,1% больных. Классических клинических признаков гепатита у них не наблюдалось. Бессимптомное повышение уровня аминотрансфераз может наблюдаться при использовании нестероидных противовоспалительных препаратов, цитостатиков, иммунодепрессантов, входящих в стандарт лечения при введении больных с РА. При длительном приеме таких препаратов могут развиваться поражение печеночной ткани различной тяжести. Исходя из этого, на изолированное повышение активности аминотрасфераз необходимо обращать внимание, так как оно может свидетельствовать о развитии лекарственной поражении печени. Выявление лекарственных гепатитов представляет сложную проблему. Предлагается несколько критериев, позволяющих уточнить диагноз и подтвердить, что возникшие симптомы вызваны именно лекарствами:

хронология возникновения осложнений; обратное развитие клинической симптоматики после отмены приема препарата; рецидив осложнения после повторного введения препарата; отсутствие другой возможной причины; результаты лабораторно-инструментальных исследований. При диагностике лекарственно-индуцированных гепатитов опиралось на хронологический критерий, отсутствие другой возможной этиологии, результаты лабораторно-инструментальных исследований. Обратное развитие клинических признаков осложнения после отмены терапии сложно использовать, так как длительная отмена стандартного лечения приведет к обострению основного заболевания (РА). У исследуемых больных, по мере развития болезни и дальнейшего приема препаратов, зачастую в повышенных дозах, отмечались признаки гепатита со всеми характерными клинико-лабораторными проявлениями и подтвержденные на УЗИ. Изучение клинических проявлений поражения печени показывает, что жалобы на боли в правом подреберье и животе предъявляли менее чем половина больных со сроком заболевания более 5 лет, снижение аппетита отмечалось у более чем 50% больных, иктеричность кожных покровов наблюдалась у 45% больных, увеличение размеров печени отмечалось почти у всех больных. Биохимическими исследованиями установлено повышение активности аминотрансфераз у 9 (22%), ГГТ и ЩФ - у 13 (31,7%), гипербилирубинемия - у 24 (58,5%) и прямого билирубина - у 4 (9,8%). У 27 (65,9%) больных выявлены признаки нарушения белкового обмена, проявляющиеся гипоальбуминемией и у 7 (17,1%) - гипопроteinемией. Наибольшие изменения были характерны для больных с использованием комплекса НПВС, преднизолона и метотрексата. Полученные данные совпадают с выраженностью клинических проявлений у больных с гепатитом. Лица данной группы чаще жаловались на головные боли, недомогание, снижение аппетита, более четко проявлялся астеновегетативный синдром и др. с высокой частотой они выявлялись у лиц, получавших сочетание нескольких препаратов, особенно в сочетании с метотрексатом. По данным проведенной эластографии печени из 17 пациентов РА у 13 (76,4%) отсутствовали признаки фиброза (F0). У 2 (11,8%) больных был диагностирован минимальный фиброз (F1) и у 2 (11,8%) — умеренный фиброз (F2). Тяжелый фиброз и цирроз (F3, F4) не выявлены. Оценка фиброза проводилась по шкале METAVIR. Средний показатель эластичности печени составил  $3,6 \pm 0,5$  кПа для F0,  $5,8 \pm 0,5$  кПа для F1 и  $6,4 \pm 1,5$  кПа для F2 стадии фиброза соответственно. Показатели стадии фиброза в группе больных РА с поражением печени распределились в равных соотношениях между F0, F1, F2.

Результаты патоморфологического исследования показали, что в печени белых беспородных крыс моделированным ревматоидным артритом отмечалось развитие дезорганизационных, дистрофических и иммунопатологических процессов. Первоначально развиваются дезорганизационные изменения стенки сосудов и интерстиция печени, которые проявляются отеком межклеточного вещества, разрыхлением волокнистых структур, коллапсом клеточных элементов соединительной ткани. Эти изменения были более выражены в стенке центральной вены и пространстве Диссе. Дезорганизация стенки центральной вены и синусоидов сопровождалась развитием дисциркуляции печени в виде диапедезного кровоизлияния. Венозная дисциркуляция привела к развитию дистрофических изменений со стороны паренхимы печени, и они проявились в виде гиалиново-капельной и вакуольной дистрофии гепатоцитов. При гистохимическом исследовании для выявления мукополисахаридов в составе строма-сосудистых компонентов и гликогена в цитоплазме гепатоцитов методом ШИК реакции отмечено, что строма увеличивается содержание мукополисахаридов в виде более интенсивного окрашивания межклеточного вещества в розово-красный цвет, что свидетельствует о накоплении гликозамингликанов, характерных для дезорганизационных процессов соединительной ткани. Со стороны паренхимы печени отмечено уменьшение ШИК положительного вещества в цитоплазме гепатоцитов, что доказывает усиленный распад гликогена и преобладание белковой и вакуольной дистрофии гепатоцитов. В печени лиц страдавших длительное время РА отмечалось развитие более глубоких дезорганизационных процессов в виде мукоидного, фибриноидного набухания и миксаматоза соединительной ткани стенки сосудов печени. При этом отмечено, что стенка центральной вены печени утолщена за счет фиброэластоза и миксаматоза волокнистых структур, которые продолжают в сторону стенки синусоидов. Эти изменения привели к паралитическим расширениям синусоидов, периваскулярным кровоизлияниям и пигментообразованию. Балочное расположение

гепатоцитов разрушено в виде формирования как беспорядочно расположенных, так и подвергнутых цитолизу и апоптозу гепатоцитов. Ядра последних находятся в состоянии кариолизиса, кариопикноза. Причем холестаза проявляется в виде накопления во внутренней стороне цитоплазмы гепатоцитов в виде множественных мелких коричневого цвета пигментных включений. Основные патоморфологические изменения иммунопатологического характера РА выявлены вокруг сосудов триад печени, которые проявились появлением выраженного клеточного инфильтрата из лимфоидных и гистиоцитарных клеток с примесью эозинофилов. Клеточный инфильтрат в основном окружает артериальные сосуды триад и распространяется в сторону паренхимы печени по ходу синусоидов. При этом стенки сосудов находятся в состоянии мукоидного и фибриноидного набухания. В паренхиме печени особенно в пространстве Диссе появляются активизированные лимфоидные клетки, которые плотно прилегают к печеночным клеткам. Гепатоциты, расположенные вокруг триад, подвергнуты дистрофическим изменениям и холестазу. Гистохимическое исследование показало значительное уменьшение ШИК положительного вещества в цитоплазме гепатоцитов во всех функциональных зонах печени. Результаты морфологического исследования показали, что в печени белых беспородных крыс моделированным ревматоидным артритом не получавших метотрексат отмечалось развитие как общеморфологических изменений в виде дезорганизации и дистрофии соединительной ткани стенки сосудов, так и иммунопатологических процессов в виде перипортального лимфо-гистиоцитарного инфильтрата с примесью эозинофилов и мукоидным, фибриноидным набуханием стенки сосудов и соединительной ткани интерстиция печени. Результаты морфологического исследования печени белых беспородных крыс моделированным ревматоидным артритом, получивших НПВС (мелоксикам) 1 мг/кг, метотрексат в дозе 0,5 мг/кг показали, что в отличие от животных, не получавших метотрексат отмечалось развитие более выраженных дезорганизационных, дистрофических и иммунопатологических процессов с переходом на склеротические и фиброматозные изменения. При увеличении дозы метотрексата отмечалась пролиферативная активность гистиоцитарных клеток с накоплением фибриллярного вещества в стенке синусоидов и центральной вены с развитием волокнистой соединительной ткани, более выраженный в стенке центральной вены.

### Заключение

1. У 52,6% больных РА выявлено поражение печени, проявляющееся во всех случаях признаками мезенхимального воспаления, 65,9% — гипоальбуминемией, 58,5% — гипербилирубинемией, 31,7% — холестазом и 22% — гиперферментемией до 2 норм.
2. Ультразвуковая эластография позволяет выявить явления фиброза и провести мониторинг МТХ токсичности печени у больных РА на ранних этапах. Преимуществом эластографии печени является простота выполнения, неинвазивность, быстрота в получении результата, возможность повторных исследований.
3. Глубина и тяжесть патоморфологических нарушений зависит от дозы и длительности принимаемых препаратов стандартной терапии и характеризуется: дезорганизацией и дистрофией соединительной ткани лимфо-гистиоцитарным инфильтратом стенки сосудов и соединительной ткани интерстиция печени, вплоть до жировой дистрофии гепатоцитов, выраженной пролиферативной активности как гистиоцитарных, так и лимфоидных клеток с формированием очагов гранулематозного воспаления и выраженным фиброматозом в стенке центральной вены.

### СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ:

1. Обокуловна Д.М., Мухидиновна С.М. (2023). Гастропатическая Комарбидность У Больных Ревматоидным Артритом. // *Amaliy va tibbiyot fanlari ilmiy jurnali*, 2023;2(1):1-6. Retrieved from <https://sciencebox.uz/index.php/amaltibbiyot/article/view/5297>
2. Геппе Н.А., Подчерняева Н.С., Лыскина Г.А. Руководство по детской ревматологии. — М.: ГЭОТАР Медиа, 2011;162-325.
3. Горячева Л.Г., Котев М.Я., Ефремова Н.А. Эластография печени в детской практике // *Журнал инфектология*. 2009;2/3(1):64-68.

4. Жолобова Е.С., Конопелько О.Ю., Гешева З.В. Гепатотоксичность нестероидных противовоспалительных препаратов, применяемых в детской ревматологии // Педиатрия. 2009;5:154-160.
5. Игнатева Т. М. Лекарственное поражение печени // Гепатологический форум. 2008;2:2-8.
6. Мельдеханов Т.Т. и др. Токсические лекарственные поражения печени // Вестник Казахского Национального медицинского университета. 2019;1:63-66.
7. Мухин Н.А., Моисеев С.В. Лекарственная гепатотоксичность // Клиническая гепатология. Москва, 2010;6:3-7.
8. Полунина Т.Е. Лекарственные поражения печени // Лечащий врач. Москва, 2005;8-13.
9. Пирогова И.Ю., Пышкин С.А. Диагностические возможности методов неинвазивной оценки фиброза при диффузных заболеваниях печени // РЖГГ 2009;4:48-53.
10. Шомурадова Ш.Ш., Алимов А.В. Лекарственное поражение печени при ювенильном ревматоидном артрите // Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. 2016;7(131):38-42.
11. Aithal G. Hepatotoxicity related to ant rheumatic drugs // Net. Rev. Rheumatol., 2011;7(3):139-150.
12. Analli M., Scioscia C., Grattagliano I., Lapadula G. Old and new antirheumatic drugs and the risk of hepatotoxicity // Ther. Drug Monit., 2012;34(6):622-628.
13. Kholmurodovich U.F. (2022). Liver Pathology In Rheumatoid Arthritis. Central Asian Journal of Medical and Natural Science, 2022;3(1):11-15. <https://doi.org/10.47494/cajmns.v2i7.543>
14. Kocharla L., Taylor J., Weiler T. Monitoring methotrexate toxicity in juvenile idiopathic arthritis // J Rheumatol., 2010;36(12):2813-8.
15. Laharie D., Seneschal J. Assessment of liver fibrosis with transient elastography and FibroTest in patients treated with methotrexate for chronic inflammatory diseases: A case-control study // Journal of Hepatology. 2010;53:1035-1040.

**Поступила 20.11.2023**