

УДК 576. 2: 616. 36–002: 615. 838. 5

© Т. М. Кисельова, М. С. Пушкар, Л. О. Соловйова, 2013

МОРФОЛОГІЧНІ ТА ЛЕКТИНОГІСТОХІМІЧНІ МАНІФЕСТАЦІЇ АЛЬТЕРНАТИВНОЇ ТЕРАПІЇ ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНОГО АВТОІМУННОГО ГЕПАТИТУ РАДОНОВИМИ ВАННАМИ

Т. М. Кисельова, М. С. Пушкар, Л. О. Соловйова

Кафедра гістології (зав. - д. мед. н., проф. Пушкар М. С.), Вінницький національний медичний університет ім. М. І. Пирогова. 21018 Україна, м. Вінниця, вул. М. І. Пирогова, 56. E-mail: dr.toxy@mail.ru

MORPHOLOGICAL AND LECTINOGISTOKHIMICHNI MANIFESTATION OF ALTERNATIVE THERAPY OF EXPERIMENTAL AUTOIMMUNE HEPATITIS BY RADON BATHS

T. M. Kiselyova, M. S. Pushkar, L. O. Solovyova

SUMMARY

For a long time, the traditional immunosuppressive method using glucocorticoids and cytostatics has been failing to be eradicated from the arsenal of therapy of autoimmune hepatitis (AIH). Years of such treatment of patients have been providing unstable remission, not eliminating the recurrence after cessation of immunosuppression. Most importantly, this treatment causes a deep strain of immunity, deforms all the links of immunity, produce severe adverse side effects. In this scientific work, we went along an alternative route – towards strengthening the immunity, namely, the suppressor component. This effect is provided by natural weakly radioactive radon water, as we have seen in our previous studies of the radon effect on the organisms and in similar publications of known radiologists. In along (5 months) physiotherapeutic experiment with AIH modelled in rats, by histological, electron microscopy, lectin histochemical and morphometric analysis we obtained proofs of a real curative effect developing through one and especially through two courses of radon baths, with an obvious retreat of lymphocytic autoaggression against hepatocytes and statistically substantiated maintenance of structural properties of the parenchima and stroma.

МОРФОЛОГИЧЕСКИЕ И ЛЕКТИНОГИСТОХИМИЧЕСКИЕ МАНИФЕСТАЦИИ АЛЬТЕРНАТИВНОЙ ТЕРАПИИ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОГО АВТОИМУННОГО ГЕПАТИТА РАДОНОВЫМИ ВАННАМИ

Т. М. Киселева, М. С. Пушкар, Л. О. Соловьева

РЕЗЮМЕ

Уже длительное время из арсенала терапии аутоиммунного гепатита (АИГ) никак не искореняется традиционный иммунодепрессивный метод с использованием глюкокортикоидов и цитостатиков. Годы такого лечения больных дают не стойкую ремиссию, не избавляют от рецидивов после прекращения курса иммунодепрессии. А главное, — обуславливают глубокую деформацию всех звеньев иммунитета, производят тяжелые побочные патологические действия. В своей научной работе мы пошли альтернативным путем — в направлении усиления иммунитета, а именно его супрессорной составляющей. Таким эффектом обладает природная слаборадиоактивная радоновая вода, в чем мы убедились на собственных предыдущих исследованиях механизмов действия радона на организм и на аналогичных публикациях известных радиологов. На моделированном у крыс АИГ в длительном (5 месяцев) физиотерапевтическом эксперименте — гистологически, электронномикроскопически, лектиногистохимически и морфометрически — нами получены доказательства развития настоящего лечебного эффекта от одного и особенно от двух курсов радоновых ванн — с явным отступлением лимфоцитарной аутоагрессии против гепатоцитов и статистически обоснованным сохранением структуры паренхимы и стромы органа.

Ключові слова: гепатит, гепатоцити, лімфоцитарна аутоагресія, імунодепресія, альтернативна терапія, Т — супресор, радон.

Аутоімунний гепатит (АІГ) досить поширене в світі захворювання, далеко не з'ясованої етіології і складає від 10 до 23% серед хронічних патологічних процесів у печінці. АІГ перебігає лише як хронічне захворювання, тому за міжнародною класифікацією хронічних гепатитів його називають як «аутоімунний гепатит» без визначення «хронічний».

За клініко — морфологічною характеристикою — це хронічне некротично — запальне захворювання печінки з аутоімунним патогенезом і виходом на ідіопатичний цироз.

Ключова роль в патогенезі АІГ належить дефекту імунорегуляції з появою, «заборонених» клонів сенсibiliзованих до аутоантигенів печінки клонів лімфоцитів та відступом імуносупресивної ланки

імунітету. [6]. Лікування АІГ в наш час здійснюється тривалий час переважно гормональними стероїдними препаратами та сучасними цитостатиками [5, 9, 10, 11, 12, 13,]. Лікувальний ефект настає не на довго, ані трохи не позбавляє вірогідності рецидиву аутоімунного процесу. Більш того, чим далі — скорочуються терміни настання нових загострень, що невідворотньо веде до склеротичних змін, розвитку цирозу печінки. Чи можливо відійти від традиційної імуносупресивної терапії, котра, окрім нестабільної ефективності має ще й небажані наслідки у вигляді важких побічних дій. В перебігу АІГ головує лімфоцитарна аутоагресія проти гепатоцитів на тлі дефіциту регуляції з боку імуносупресорів. Переймаючись цими фактами та враховуючи великий позитивний

досвід радонотерапії хронічних процесів з автоімунним компонентом на курортах [2, 3, 8] і маючи власний досвід у вивченні механізмів дії на організм такого фізіотерапевтичного фактору як радон, зокрема його властивість активізувати Т — супресорну ланку імунітету, ми вирішили дослідити ймовірність реалізації такої властивості на модельованому АГ в експерименті. Індукцію АГ здійснювали шляхом сенсibilізації щурів підшкірним введенням (за схемою імунізації) комплексного печінкового антигена з неповним ад'ювантом.

Мета дослідження: довести реальність біопозитивного імуномодулюючого впливу радонових ванн і на автоімунний процес у печінці — засвідчити відступ автоагресії сенсibilізованих лімфоцитів проти гепатоцитів та підвищення збереженості і відновлення паренхіми взагалі.

МАТЕРІАЛИ І МЕТОДИ

Експеримент проведено на безпорідних статевозрілих щурах чоловічої статі, з масою тіла 180–240 г. Досліджувались тварини контрольної групи, контрольної групи щурів, яким проводили за схемою водні ванні процедури з річковою водою; контрольна група тварини, яким проводили за тією ж схемою радонові ванни; група щурів з модельованим АГ; група тварини з модельованим АГ, що підлягали ванним процедурам з річковою водою; група щурів з модельованим АГ, що підлягали ванним процедурам з радоновою водою за схемою курортних рекомендацій.

В модельованні АГ стан сенсibilізації тварин викликали підшкірним введенням виготовленого за методом Вітебського комплексного печінкового антигену з неповним ад'ювантом у кількості і за часою схемою, що виключала можливість розвитку десенсibilізації.

Лікування щурів здійснювали радоновими ваннами, а для контролю діяли в однаковому режимі ще й звичайними водними ваннами — 20 хвилин (температура — 37°C). За курортними рекомендаціями, ефективні лікувальні наслідки настають, якщо здійснюється 10–14 радонових ванн, з інтервалом через день. Радіоактивність радонових вод розраховується на 1 літр і вимірюється в одиницях — кілобеккерелях. (Беккерель — одиниця Сі активності радіоактивних ізотопів, названа на честь французького фізика А. А. Беккереля. 1 Бк дорівнює одному розщепленню за секунду, 1 кБк = 1000 розщеплень за секунду). Лікувальними є радонові води з вмістом радону від 0,2 кБк/л. При тому з вмістом його до 1,5 кБк/л води вважаються слабкорадоновими; 1,5–7,5 кБк/л — середньорадоновими; більш ніж 7,5 кБк/л — високорадоновими. В наших експериментах вода була слабкорадонною (до 0,5–1,5 кБк/л). Серед різних методів застосування радонових вод саме бальнеопроцедури забезпечують мінімальне загальне опромінення всього організму в порівнянні

з інгаляціями еманованого радону або при внутрішньому застосуванні.

Бальнеопроцедури проводили у два етапи: перший — одразу після закінчення сенсibilізації щурів печінковим антигеном, що логічно вважалося початком розвитку процесу АГ — з початку і до кінця другого місяця; другий — через два місяці реабілітаційного проміжку, а саме протягом п'ятого місяця.

Через 1 місяць (кінець моделювання АГ), через 2 місяці (тобто після першого курсу ванн), через чотири (реабілітаційний період) і після п'ятого місяця (другий ванний курс) щурів виводили з експерименту шляхом передозування ефірного наркозу. Для мікроскопічного дослідження в усіх випадках брали однаково частку печінки, шматочки якої фіксували в 10% розчині нейтрального формаліну. Заливали в парафін. Парафінові зрізи товщиною 6–8 мкм, профарбовували гематоксилін-еозинном і за методом Браше на плазматичні клітини. На парафінових зрізах проводили також лектинові гістохімічні дослідження. Здійснювали відповідну фіксацію тканини і заливку шматочків печінки для електронної мікроскопії.

Гістологічне дослідження печінки проводили на мікроскопі Laborlux S (Leitz) при збільшеннях: 10/0,25x10, 40/0,65x10 та 100/1,25x10.

Здійснювали морфометрію відсоткових значень площі синусоїдних капілярів, кількості непошкоджених та пошкоджених гепатоцитів, у перипортальній, центролобулярній і проміжній зонах часточок.

Статистичну обробку отриманих даних проводили на персональному комп'ютері за допомогою стандартного програмного пакету «Statistica 6.1» (належить НДЦ ВМУ ім. М. І. Пирогова, ліцензійний № VXXR901E246022FA).

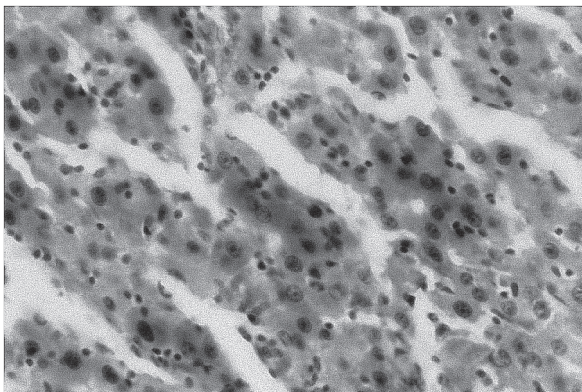
Лектиногістохімічні дослідження здійснювалися на базі відділення лектино- і імуногістохімії ЦНІЛ КГМУ ім. С. І. Георгієвського.

Лектинна гістохімія, як високоселективний метод, дозволяє оцінювати зміни складу і властивостей глікокон'югатів клітин і тканин в залежності від характеру і прояву патологічного процесу, а також ідентифікувати і визначати локалізацію окремих вуглеводних детермінант. Для розшифрування вуглеводних детермінант проводилося фарбування структур печінки з використанням панелі з 2 лектинів, кон'югованих з пероксидазою хрину: лектин сої (SBA), специфічний до N-ацетил-D-галактозаміну; лектин зачатків пшениці (WGA), специфічний до N-ацетилнейрамінової кислоти і в меншій мірі — до N-ацетил-D-глюкозаміну. Скорочені назви лектинів наведені у відповідності з міжнародною номенклатурою лектинів [1]. Специфічність лектинів до термінальних нередукованих моносахаридних залишків глікокон'югатів дана у відповідності з даними [1, 4, 7].

Інтенсивність фарбування зрізів різними лектинами оцінювали в баллах порядкової шкали інтенсивності реакції.

РЕЗУЛЬТАТИ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

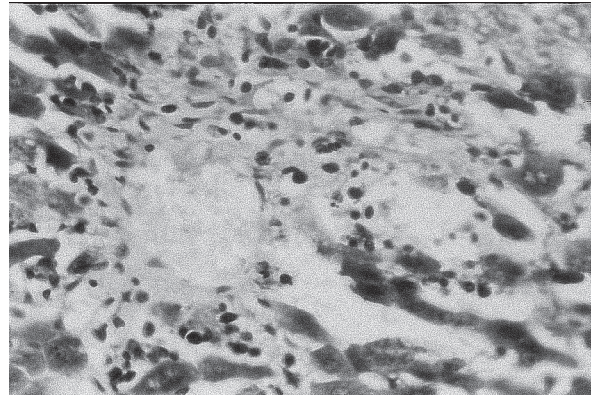
Пропонуємо найбільш вагомі прояви патоморфогенезу АІГ без корекції та після корекції у віддалені терміни експериментів. В кінці двомісячного реабілітаційного терміну після проведення першого бальнеокурсу (взагалом 4 місяці від початку моделювання АІГ), а також ще через місяць, протягом якого проводили другий бальнеокурс, визначаються абсолютно переконливі відмінності в стані структурних складових печінкових часточок та портальних трактів у щурів, що існували без фізіотерапевтичних впливів, і тих, які мали радонові ванни. В кінці четвертого місяця патоморфогенез хронічного АІГ без корекції характеризувався не менш — не більш як справжньою навалюю автоагресивних лімфоцитів на дисконкомплексовані печінкові балки, крайовим і повним цитолізом гепатоцитів. Спостерігалися атрофія і масштабні некрози гепатоцитів уздовж балок, центробулярно, і перипортально. Перелічені патоморфологічні зміни відповідають маркерам лобулярного гепатиту (мал. 1).



Мал. 1. Лобулярний гепатит щурів з АІГ без корекції. Кінець 4 — го місяця. Забарвлення гематоксилін — еозин. Збільшення $\times 400$

На території некрозів утворювалися зони колапсу часточкової строми. У якості відновних явищ на тлі такої альтерації визначалися гіпертрофія гепатоцитів різної часточкової локалізації, зростання кількості двоядерних клітин, особливо часто в зоні крайових пластин. Компенсаторними слід вважати фіброblastоз в портальних зонах і септальний (можливо, як результат трансформації у фіброblastи клітин Іго) фіброblastоз на території часточок серед дистрофічно і некротично пошкоджених гепатоцитів. Доповнювалися такі процеси плазматизацією портальних інфільтратів, а також плазмобластним і плазмоцитарним супроводом автоагресивних лімфоцитів безпосередньо на території балок. (мал. 2). У серії «АІГ — водні ванни» активна лімфоцитарна

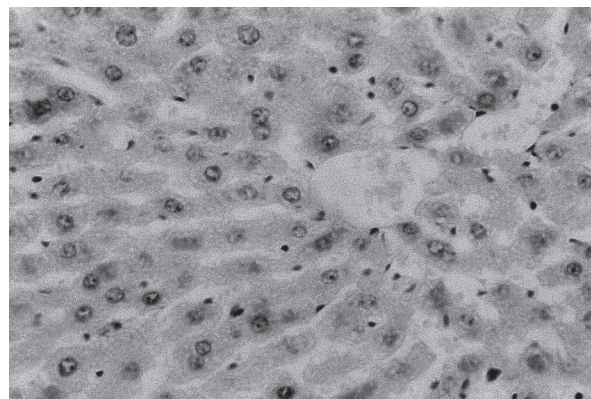
автоагресія проти гепатоцитів, значно дисконкомплексовані балки, постійно визначалися анастомозуючі зони некрозу на тлі жирової та вакуольної дистрофії, гіпертрофія клітин Купфера, ознаки септальної і портальної фіброblastичної активності. Наявна плазматизація в портальних трактах і на території паренхіми часточок.



Мал. 2. Плазмоцити на території паренхіми часточок, некрози. АІГ 4 міс. Забарвлення за методом Браше. Збільшення $\times 400$

Вплив першої черги радонових ванн в морфогенезі АІГ до кінця четвертого місяця ефективно зберігав будову балок; гепатоцити, з дрібними ліпідними краплинами, серед них короткі ряди некротизованих, епізодично на гепатоцитах виявлялися лімфоцити, скрізь багато гіпертрофованих макрофагів; фіброblastична реакція помічалася лише в зонах триад.

В кінці п'ятого місяця в варіанті АІГ без корекції була дуже значна деструкція гепатоцитів, руйнація балок. Виражена лімфоцитарна автоагресія, явища плазматизації. Відновними були гіпертрофія більш-менш збережених гепатоцитів і поліплоїдія ядер. Аналогічними були патологічні зміни в печінці щурів з АІГ на цей час дослідження після другої черги водних ванн.



Мал. 3. Структуровані балки, фокусні некрози, окремі лімфоцити. АІГ 5 міс. Забарвлення гематоксилін — еозин. Збільшення $\times 400$

Щож до наслідків біопозитивної дії другої черги радонових ванн, то вони ще відчутніше додали

відновних ефектів. Зникали зовсім детритні ділянки, відновлювалась структурованість печінкових балок, гіпертрофовані гепатоцити мали збережену цитоплазму і хроматин ядер, зростала чисельність двоядерних гепатоцитів. Клітини Купфера були скрізь гіпертрофовані. Лише де-не-де на окремих гепатоцитах присутні поодинокі лімфоцити (мал. 3).

Відповідні стереометричні показники у більшості випадків мають зональні особливості — найбільш виражені для відносного об'єму синусоїдів (у централобулярних зонах від 13,0 до 68,2% більший, ніж у перипортальних і проміжних зонах) і пошкоджених гепатоцитів (у перипортальних і проміжних зонах від 10,7 до 40,1% більший, ніж у централобулярних зонах) у різних групах щурів із наявністю гепатиту ($p < 0,001$ в усіх випадках).

У різних групах щурів із наявністю гепатиту в порівнянні з відповідними контрольними групами відносний об'єм непошкоджених гепатоцитів і синусоїдів в централобулярних, перипортальних і проміжних зонах печінкових часточок відповідно від 3,7–3,3–5,6% до 58,9–76,8–85,4% та від 8,7–13,5–7,9% до 36,2–79,1–88,9% менший, а відносний об'єм пошкоджених гепатоцитів від 22,8–18,0–18,0% до 584,0–516,4–516,7% більший ($p < 0,001$ в усіх випадках).

У щурів із модельованим коригованим радоновими ваннами гепатитом (2, 4 і 5 місяців) в порівнянні з щурами із модельованим некоригованим гепатитом (2, 4 і 5 місяців) та щурами із модельованим некоригованим гепатитом на фоні контрольного застосування водних ванн (2, 4 і 5 місяців) в централобулярних, перипортальних і проміжних зонах печінкових часточок відносний об'єм непошкоджених гепатоцитів і синусоїдів відповідно через 2 місяці на 4,5–4,6–5,1 і 3,7–3,3–5,6%, та 8,7–13,5–9,2 і 14,2–20,4–7,9%, через 4 місяці на 15,8–19,4–18,9 і 14,9–18,7–18,0% та 24,0–37,5–22,6 і 30,8–43,8–31,9%, через 5 місяців на 38,5–39,1–37,4 і 39,9–40,4–37,4% та 26,2–51,4–73,3 і 23,2–45,8–72,2% менші, а відносний об'єм пошкоджених гепатоцитів відповідно на 22,8–18,0–18,0 і 26,4–18,8–18,4%, 80,9–67,9–56,4 і 85,2–70,1–59,0% та 182,0–170,0–203,0 і 180,3–168,0–201,5% більший ($p < 0,001$ в усіх випадках). Практично в усіх випадках між групами щурів із модельованим некоригованим гепатитом і гепатитом на фоні контрольного застосування водних ванн статистично значущих відмінностей відносного об'єму непошкоджених, пошкоджених гепатоцитів і синусоїдів не встановлено.

У щурів із модельованим некоригованим гепатитом на фоні контрольного застосування водних ванн (2, 4 і 5 місяців) в порівнянні з щурами контрольної групи із застосуванням водних ванн (2, 4 і 5 місяців) в централобулярних, перипортальних і проміжних зонах печінкових часточок відносний об'єм непошкоджених гепатоцитів і синусоїдів відповідно через 2 місяці на 21,7–21,1–21,2% та 33,0–74,8–59,4%, через 4 місяці на 34,7–41,0–34,1% та 36,2–79,1–88,9%, через 5 місяців на 58,9–65,7–50,1%

та 21,3–23,7–80,8% менші, а відносний об'єм пошкоджених гепатоцитів відповідно на 335,7–293,5–316,2%, 445,5–516,4–464,1% та 584,0–351,7–516,7% більший ($p < 0,001$ в усіх випадках).

У щурів із модельованим коригованим радоновими ваннами гепатитом (2, 4 і 5 місяців) в порівнянні з щурами контрольної групи із застосуванням радонових ванн (2, 4 і 5 місяців) в централобулярних, перипортальних і проміжних зонах печінкових часточок відносний об'єм непошкоджених гепатоцитів відповідно на 15,8–17,8–14,7%, 18,4–19,9–14,2% та 14,9–16,4–11,2% менші, а відносний об'єм пошкоджених гепатоцитів відповідно на 201,6–292,3–312,1%, 205,7–245,3–415,9% та 134,6–97,4–154,7% більший ($p < 0,001$ в усіх випадках). Зміна відносного об'єму синусоїдів в усіх зонах печінкових часточок щурів аналогічних груп має односпрямовану направленість лише через 2 і 4 місяці. А саме, у тварин із модельованим коригованим радоновими ваннами гепатитом на 16,5–50,3–53,4% та 3,1–20,9–52,1% менші, ніж у щурів контрольної групи із застосуванням радонових ванн ($p < 0,001$ в усіх випадках).

Електронномікроскопічно в печінці щурів з модельованим АІГ поступово відбуваються прогресуючі альтеративні зміни в ендотелії судин та головним чином гепатоцитів. Водні ванни не забезпечують жодних відмін від структурної характеристики гепатиту без будь-яких впливів. Радонові ванни стримують настання руйнівних процесів та обумовлюють незаперечну біопозитивність своєї дії, що проявляється в гепатоцитах абсолютними ознаками ефективної регенерації клітинних ультраструктур.

Ознаки економізації цитоплазми існували й ще через два місяці спонтанного перебігу АІГ у щурів радонової групи. Повторний курс радонових ванн забезпечував появу абсолютних ефектів регенераторних явищ. Тим самим стверджується настання переваги клітинної ланки імунітету, як в цитоплазмі гепатоцитів, так і в масштабі часточок, що відповідає за збереженість структурного гомеостазу органів.

Лектиногістохімічно визначається певна послідовність включення різних механізмів патоморфогенеза та адаптації. В розвитку АІГ до кінця п'ятого місяця експерименту всі структури печінки статистично достовірно нагромаджують значну патологічну для них кількість таких рецепторів до SBA і WGA — лектинів. Виявлено ефекти поступової зміни рецепторної активності глікокон'югатів на цитолемі, в цитоплазмі гепатоцитів і макрофагах, в ендотеліоцитах, в епітелії жовчних проток і сполучнотканинних елементах портальних трактів до SBA — та WGA-лектину за умов патологічного процесу-аутоімунного гепатиту і гепатиту у разі впливу на організм радонових ванн, що є маніфес-

тацією перерозподілу рецепторів лектину стосовно гепатопаренхіматозних і гепатоваскулярних явищ патоморфогенезу та адаптації. Під впливом на організм щурів з АІГ двох курсів радонових ванн спостерігається нормалізація гістотопографії та кількості рецепторів лектину сої та зародків пшениці в усіх структурах печінки при гепатиті, за виключенням сполучнотканинної стромі.

Отже під впливом радонових ванн отримано незаперечні ефекти імуносупресії в прийнятному еквіваленті морфологічних виправлень у перш постраждалих від автоімунного процесу мікроскопічних елементах паренхіми й стромі печінки.

ВИСНОВКИ

Автоімунний гепатит, експериментально моделюваний у щурів підшкірним введенням комплексного антигену печінки з неповним ад'ювантом за певною схемою імунізації, виявився за структурними проявами аналогічними АІГ в клініці — морфологічних трактовках, — як дійсно модель і як хронічний автоімунний процес за розвитком в часі. Результати впливу радонової терапії як альтернативи гормональному імунодепресивному лікуванню незаперечно позитивні.

1. Головними ознаками АІГ є перипортальні некрози, поширення (за даними морфометрії) дистрофії і зональних східчастих некрозів гепатоцитів, зростаюча присутність на гепатоцитах автоагресивних лімфоцитів, лімфоїдно — плазмоцитарна інфільтрація області триад і паренхіми (часточковий гепатит). З'являється палітра патологічних відповідей різних клітин і міжклітинної речовини на дію лектиногістохімічних зондів.

2. Радонові ванни виявляють високу біопозитивність своєї дії, спрямовану на імуносупресію, припинення лімфоцитарної автоагресії і, доведене морфометрично та ілюстративно, згоргання деструкції печінкових клітин. Стимулюється ефективна регенерація ультраструктур гепатоцитів у перипортальних, проміжних і центрлобулярних зонах ацинусів. Лектиногістохімічні маркери за характером і локалізацією стають близькими до контролю.

3. Курс водних ванн не справляє схожої біопозитивності. Усі прояви патоморфогенезу у печінці щурів з АІГ не мають зворотнього розвитку і схожі на характеристику АІГ без лікування.

НДР кафедри «Морфофункціональні дослідження спонтанної і корегованої регенерації при експериментальних патологічних станах» (2009–2012) Номер держреєстрації 0109U004935

ЛІТЕРАТУРА

1. Антонюк В. О. Лектини та їх сировинні джерела. — Львів: ПП «Кварт», 2005. — 554 с.
2. Бабов К. Д., Литвиненко А. Г. Актуальные задачи медицинской реабилитации // Медицинская реабилитация, курортология, физиотерапия. — 1995. — № 1. — С. 2–4.
3. Боголюбов В. М., Зубкова С. М. Адаптивные изменения в организме при действии физических факторов // Медицинская реабилитация, курортология, физиотерапия. — 1995. — № 1. — С. 3–5.
4. Волошин Н. А., Григорьева Е. А. Лектины животного и растительного происхождения: роль в процессах морфогенеза // Теоретична медицина. — 2005. — т. 1, № 2. — С. 223–237.
5. Ивашкин В. Т., Буеверов А. О. Аутоиммунные заболевания печени в практике клинициста // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. — М.: Вести, 2001. — С. 102.
6. Кайдашев И. П. Имунологічні методи в діагностиці аутоімунних захворювань печінки: (метод. рек.) / Уклад.; Укр. центр наук. мед. інформації та патент. — ліценз. роботи. — К.: [б.в.], 2007. — С. 12.
7. Луцик А. Д., Детюк Е. С., Луцик М. Д. Лектины в гистохимии. — Львов: Вища школа, 1989. — 144 с.
8. Меерсон Ф. З. Концепция долговременной адаптации // Адаптационная медицина. — М.: Дело, 1993. — С. 138.
9. Циммерман, Я. С. Аутоиммунный гепатит: патогенез, диагностика, лечение / Я. С. Циммерман // Клиническая медицина: Научно — практический журнал. — 2010. — № 3. — С. 12–15.
10. Alvarez F, Ciocca M, Canero-Velasco C. Short-term cyclosporine induces a remission of autoimmune hepatitis in children. *J Hepatol* 1999; 30:222–7.
11. Czaja AJ. Treatment of autoimmune hepatitis. *Semin Liver Dis* 2002;22:365–77.
12. Czaja AJ, Carpenter HA. Decreased fibrosis during corticosteroid therapy of autoimmune hepatitis. *J Hepatol* 2004;40:644–50.
13. Malekzadeh R, Nasser-Moghaddam S, Kaviani MJ. Cyclosporin — a promising alternative to corticosteroids in autoimmune hepatitis. *Dig Dis Sci* 2001;46:1321–27.