

## **ДИАГНОСТИЧЕСКОЕ ЗНАЧЕНИЕ АУТОАНТИТЕЛ К АСИАЛОГЛИКОПРОТЕИНОВОМУ РЕЦЕПТОРУ ПРИ АУТОИММУННЫХ ГЕПАТИТАХ**

Сагынбаева В. Э., Лазебник Л. Б., Винницкая Е. В., Дорофеев А. С., Ефремов Л. И.

ГУ Центральный научно-исследовательский институт гастроэнтерологии ДЗ, Москва

Сагынбаева Венера Эсенбаевна.

111123, Москва, шоссе Энтузиастов, 86

Тел. 8 (495) 304-30-26

E-mail: venera\_32@rambler.ru

### РЕЗЮМЕ

Среди 106 больных аутоиммунными заболеваниями печени у 12 (11,3%) обнаружены аутоантитела к асиалогликопротеиновому рецептору (anti-ASGPR): у 5 (9,1%) из 55 с ПБЦ, у 4 (17,4%) из 23 с АИГ и 3 (10,7%) из 28 больных с синдромом перекреста (АИГ + ПБЦ). Выявление антител против ASGPR является эффективным методом диагностики аутоиммунного гепатита. Дальнейшее совершенствование этого метода позволит проводить и мониторинг болезней. Уровни anti-ASGPR коррелируют с биохимическими показателями и с тяжестью и выраженностью аутоиммунных процессов при аутоиммунном гепатите.

**Ключевые слова:** аутоиммунный гепатит; первичный билиарный цирроз; перекрестные синдромы; аутоантитела к асиалогликопротеиновому рецептору

### SUMMARY

Among 106 patients with autoimmune liver disease in 12 (11.3%) were found autoantibodies to asialoglycoprotein receptor (anti-ASGPR): in 5 (9.1%) of 55 with PBC, and 4 (17.4%) of 23 with AIH and 3 (10.7%) of 28 patients with syndrome chiasm (PBC + AIH). Detection of antibodies against the ASGPR is an effective method for diagnosis of autoimmune hepatitis. Further improvement of this method allows for monitoring and disease. Anti-ASGPR levels correlate with biochemical parameters and with the severity and manifestation autoimmune processes in patients with autoimmune hepatitis.

**Keyword:** autoimmune hepatitis, primary biliary cirrhosis; cross syndromes, autoantibodies to asialoglycoprotein receptor

**А**утоиммунный гепатит (АИГ) — это хронический воспалительный неразрешившийся процесс в печени неизвестной природы, характеризующийся перипортальным или более обширным воспалением, наличием гипергамма-глобулинемии и тканевых аутоантител. Этиология данного заболевания неизвестна. АИГ представляет собой один из многочисленных вариантов аутоиммунных заболеваний, при котором потеря толерантности к собственным тканям является главным патогенетическим механизмом развития повреждения печени и отражает сложные взаимоотношения между запускающими аутоиммунный процесс факторами, аутоантигенами, генетической предрасположенностью и иммунорегуляторными процессами.

*Распространенность.* АИГ относится к редким заболеваниям: в Европе и Северной Америке заболеваемость составляет от 50 до 200 случаев на 1

млн населения. По данным европейской и североамериканской статистик, больные аутоиммунным гепатитом составляют до 20% всех больных хроническим гепатитом. В Японии АИГ диагностируется в 85% всех случаев хронического гепатита.

Аутоиммунный гепатит (АИГ) впервые описан Waldenston в 1951 году у молодых женщин с аменореей, высокими показателями  $\gamma$ -глобулинов сыворотки и активностью гепатита. Быстрое прогрессирование в цирроз печени и высокая смертность (80% больных погибали в течение 5 лет после установления диагноза) обеспечили появление терминов «Хронический активный гепатит» (ХАГ), «Хронический агрессивный гепатит», «Люпоидный гепатит». Позже, в конце 1960-х и начале 1970-х гг., АИГ стал первым заболеванием печени, при котором отмечалась достоверная выживаемость большинства больных под влиянием иммуносупрессивной терапии: преднизолон

или комбинация преднизолона и азатиоприна. При морфологическом исследовании в ткани печени выявляется ХАГ с портальной и перипортальной лимфоплазмочитарной инфильтрацией, разрушающей пограничную пластинку (ступенчатые некрозы как основной признак АИГ). Действительно, этот признак присутствовал обязательно при всех последующих классификациях АИГ: HBsAg-негативный, идиопатический, криптогенный, ни А, ни В, стероидзависимый ХАГ. В последующем показано, что уровни АСТ и АЛТ сыворотки слабо коррелировали с активностью ХАГ и у ряда больных с высокой морфологической активностью заболевания имелось очень умеренное повышение аминотрансфераз, в связи с чем обязательным в диагностике АИГ является проведение биопсии печени [1].

Клинический спектр АИГ характеризуется разнообразным течением — от высокой степени активности до спонтанного улучшения и даже ремиссии болезни (несмотря на гистологические признаки сохраняющейся активности процесса в печени), нередко с периодами резкого обострения. У 50% больных АИГ проявляется лабораторными признаками хронического гепатита. Наиболее часто отмечают слабость, повышенная утомляемость, сонливость, снижение массы тела, нередко — лихорадка или субфебрилитет, сыпь на теле, артралгии, миалгии, олиго- или дисменорея. При обследовании выявляют гепато-, спленомегалию, асцит, энцефалопатию. У половины больных имеется желтуха или указание в анамнезе на эпизод желтухи. У 30% больных при первом обследовании выявляют сформировавшийся цирроз печени, а у 40% обнаруживают иммунные нарушения, чаще — поражение щитовидной железы или суставов, что усиливает подозрение на АИГ. У 10–20% больных отмечается бессимптомное течение АИГ, единственным маркером которого может быть случайно выявленное повышение трансаминаз сыворотки [1–4].

Типичными для АИГ являются 5–10-кратное повышение уровня трансаминаз сыворотки, признаки нарушения обмена билирубина и гиперпротеинемия за счет гипергамма-глобулинемии, обусловленной повышением IgG-сыворотки. Уровень ЩФ нормальный или слегка повышен; может быть повышена активность  $\gamma$ -глутамилтранспептидазы (ГГТП). Почти все больные АИГ демонстрируют различный спектр аутоантител в сыворотке крови, как правило, не отражающих тяжесть заболевания. До 70–80% больных серопозитивны по антинуклеарным антителам (ANA) или антителам к гладкой мускулатуре (АГМА) или обоим аутоантителам. Очень небольшой процент больных имеют анти-LKM-1, реагирующие с изоэнзимом цитохрома P450 2D6. Как правило, данные больные серонегативны по ANA или АГМА, поэтому все больные с подозрением на АИГ проходят тестирование на ANA или АГМА и анти-LKM-1 [5].

В соответствии с выявляемыми аутоантителами выделяют два вида АИГ [1; 3–5]. АИГ 1-го типа характеризуется наличием ANA и/или ASMA, на его

долю приходится 85% всех случаев АИГ. Данный вариант АИГ наблюдается преимущественно у женщин (8:1), поражает лиц старшего возраста, характеризуется менее частым развитием внепеченочных проявлений и хорошим прогнозом. АИГ 2-го типа отличается наличием anti-LKM-1. На долю АИГ 2-го типа приходится до 15% случаев АИГ. Чаше заболевание встречается у молодых женщин, 50–75% больных — дети от 2 до 15 лет с высокой активностью заболевания, яркими внепеченочными проявлениями и серьезным прогнозом. Около 10–20% больных аутоиммунным гепатитом серонегативны на ANA, ASMA и anti-LKM-1, хотя позже в течение заболевания эти антитела могут появляться. Данный феномен затрудняет диагностику АИГ, и подобных больных обычно ошибочно относят к криптогенному хроническому гепатиту. Приблизительно 60–90% больных имеют циркулирующие антинейтрофильные цитоплазматические аутоантитела с перинуклеарным окрашиванием, т. к. мишенью является антиген на периферии ядра, а не в цитоплазме. Рекомендовано проводить в данной группе больных исследование на более редкие антитела: антитела к растворимому антигену печени и поджелудочной железы (anti-SLA/LP) и аутоантитела к асиалогликопротеиновому рецептору (anti-ASGPR).

Антинуклеарные антитела (ANA) представляют собой семейство аутоантител, связывающихся с нуклеиновыми кислотами и ассоциированными с ними белками. Они встречаются более чем у 90% больных с диффузными болезнями соединительной ткани, такими как системная красная волчанка (СКВ), системная склеродермия (СС), смешанное заболевание соединительной ткани (СЗСТ), синдром Шегрена (СШ). К настоящему времени описано более 100 разновидностей ANA, направленных против нуклеиновых кислот, гистонов, белков ядерной мембраны, рибонуклеопротеинов, белков ядрышек и центромер. Разнообразие типов ANA и уточнение клинико-лабораторных корреляций позволило использовать ANA как показатель, помогающий клиницисту уточнить прогноз, течение и зачастую предупредить обострение заболевания. ANA могут образовываться из-за гиперпродукции цитокинов Th2-типа (ИЛ-4, ИЛ-10, ИЛ-6), активирующих В-лимфоциты [6].

Асиалогликопротеиновый рецептор (ASGPR) — печеночно-специфический протеин (лектин), является интегральным мембранным белком. Имеет 4 функциональных домена (цитоплазматический, трансмембранный, экстрацеллюлярный «ствол» и распознающий и связывающий галактозу домен). Последний домен является лектином С-типа (кальцийзависимым). Этот домен способен связывать терминальные остатки галактозы и N-ацетилгалактозаминные остатки десилированных три- или тетраантенных N-гликанов. ASGPR отвечает за клиренс рецепторзависимым эндоцитозом асалированных гликопротеинов. Известно, что утрата салирования циркулирующими гликопротеинами приводит к увеличению доступности остатков



галактозы для специфических рецепторов. В результате эти гликопротеины удаляются из циркуляции при помощи ASGPR-гепатоцитов, на которых этот рецептор в основном и представлен. Кроме синусоидальной поверхности гепатоцитов ASGPR экспрессируется также вне печени: в щитовидной железе, кишечнике, тестикулах, почках. Индукцию гуморального и клеточного иммунных механизмов anti-ASGPR наблюдали при воспалительных заболеваниях печени, особенно при аутоиммунном гепатите [7].

Anti-ASGPR встречаются у 76% пациентов с АИГ. Однако, поскольку анти-ASGPR могут также встречаться у пациентов с вирусными гепатитами, для правильной интерпретации положительных результатов при постановке диагноза АИГ необходимо подтвердить отсутствие вирусного гепатита. Специфичность при АИГ достигает более 99%! Anti-ASGPR, встречающиеся при хроническом вирусном гепатите, вырабатываются транзиторно и в низкой концентрации. Но определение маркеров АИГ у больных с вирусным гепатитом С имеет большое значение. Критерием АИГ является быстрая положительная реакция на кортикостероиды и иммуносупрессивную терапию, что нехарактерно для хронических вирусных гепатитов, для лечения которых успешно используют интерфероны. У больных гепатитом С при наличии маркеров АИГ описаны случаи развития фульминантной печеночной недостаточности на фоне применения интерферона, при этом важным серологическим признаком было нарастание титра антител к ASGPR. Уровень anti-ASGPR коррелирует с тяжестью АИГ. Концентрация антител снижается на фоне иммуносупрессивной терапии, а их рост предшествует развитию рецидива. Отсутствие anti-ASGPR позволяет выделить тех больных, у которых развитие рецидива после окончания лечения менее вероятно [7].

Поиск патогенетически обусловленных связанных орган-специфических антител, антител к печени специфического белка (LSP) или к печени мембранным антигенам (LMA) были описаны в [8]. ASGPR был определен в качестве основного трансмембранного гликопротеина в рамках фракции LSP [9], чтобы быть признанным Т-клетками и аутоантителами у больных АИГ [10; 11]. Уровни anti-ASGPR коррелируют с биохимическими показателями и гистологической активностью заболевания [12]. Кроме того, у больных с АИГ продемонстрировали наличие более высоких титров anti-ASGPR до начала иммуносупрессивной терапии и повышенных титров у больных с более высокой частотой рецидивов после окончания лечения [13]. В модели вливания крысам anti-ASGPR связаны главным образом перипортальным фиброзом гепатоцитов, что свидетельствует о возможной патогенетической роли таких антител [14]. Несмотря на ряд успешных попыток получения очищенного нативного или рекомбинантного человеческого ASGPR, не удалось разработать чувствительные и специфичные коммерчески доступные твердофазные тесты для

выявления anti-ASGPR [15; 16]. Сложная структура рецептора, состоящего из двух различных гликозилированных подразделений и недостаточная стабильность аутоантигена после очистки требуют применения нетронутых зрелых гетероолигомеров, чем объясняется трудность воспроизводимого выявления анти-ASGPR в сыворотке крови человека [17]. В этом исследовании очистка и стабилизация для ASGPR были значительно оптимизированы. Тест для выявления антител против ASGPR является полезным в диагностическом плане для выявления аутоиммунного гепатита, и в дальнейшем возможно его совершенствование для мониторинга аутоиммунного гепатита.

ANA могут обнаруживаться при СКВ, СШ и антифосфолипидном синдроме, однако аутоантитела к асиалогликопротеиновому рецептору (anti-ASGPR) специфичны только при АИГ [6].

В патогенезе АИГ доказана важная роль ANA и антител к гладкомышечной ткани (АГМА), которые диагностируются иммунологическим методом. Однако сведения о роли anti-ASGPR в патогенезе АИГ в литературе отсутствует. Вышеизложенные обстоятельства определили цель настоящего исследования.

*Цель исследования* — определение содержания Anti-ASGPR в сыворотке крови для диагностики аутоиммунных гепатитов и оценка их значения в патогенезе заболевания в зависимости от тяжести.

## МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Обследовано 106 больных с аутоиммунными заболеваниями печени (АИЗП), находившихся на лечении в отделении гепатологии ЦНИИГ. Anti-ASGPR измерялись в сыворотке крови у 23 больных с АИГ, у 55 больных с ПБЦ и у 28 — с перекрестным синдромом АИГ + ПБЦ. Возраст больных составлял от 28 до 82 лет, средний возраст —  $58,0 \pm 1,2$  ( $M \pm \sigma$ ). Диагноз верифицирован данными клинических, лабораторных, иммунологических, гистологических и инструментальных методов исследования. Всем больным проводилось лабораторное обследование (показатели синдромов цитолиза и холестаза). Кроме этого, методом иммуноферментного анализа определяли концентрации аутоантител: AMA-M2 и ANA с применением тест-систем *Orgentec* (Германия), anti-ASGPR определяли применением тест-систем *Generic Assays* (Австрия). С целью оценки размеров печени и селезенки, структурных изменений паренхимы органов, наличия и степени выраженности портальной гипертензии проводилась ультразвуковое исследование органов брюшной полости. У всех больных уровень anti-ASGPR коррелировал с биохимическими параметрами активности заболевания. Статистическая обработка данных проводилась с использованием

компьютерной программы *Statistica 6.0*, достоверность полученных величин определяли при помощи *t*-критерия Стьюдента.

## РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Как показали результаты настоящего исследования, среди 106 больных АИЗП у 12 (11,3%) обнаружены anti-ASGPR, при этом содержание anti-ASGPR в среднем составило  $1,62 \pm 1,3$  при норме меньше 1,0.

У 5 (9,1%) из 55 с ПБЦ, 4 (17,4%) из 23 с АИГ и 3 (10,7%) из 28 больных с синдромом перекреста АИГ + ПБЦ выявили anti-ASGPR (см. рис. 1).

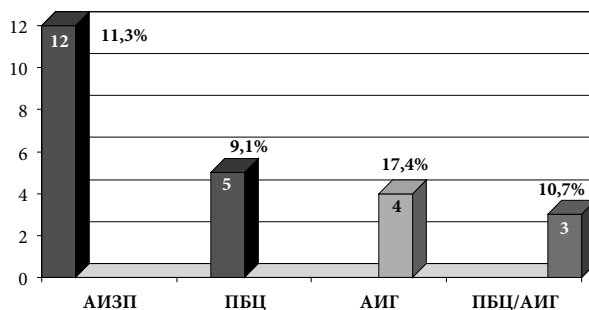


Рис. 1. Частота выявления anti-ASGPR среди АИЗП ( $n = 106$ )

При оценке клинически проявлений в исследуемых заболеваниях были отмечены следующие изменения (табл. 1).

Таблица 1

КЛИНИЧЕСКИЕ ПРОЯВЛЕНИЯ У БОЛЬНЫХ АИЗП, ANTI-ASGPR ПОЗИТИВНЫХ БОЛЬНЫХ		
Клинические проявления	АИГ ( $n = 4$ )	ПБЦ/АИГ ( $n = 8$ )
Общая слабость	2 (50%)	5 (62,5%)
Кожный зуд	—	5 (62,5%)
Тяжесть в правом подреберье	1 (25%)	3 (37,5%)
Иктеричность кожи и слизистых	2 (50%)	4 (50%)

Из данных табл. 1 следует, что в обеих группах больных АИЗП (АИГ и АИГ + ПБЦ) у anti-ASGPR позитивных больных практически с одинаковой частотой отмечались общая слабость, иктеричность кожи и видимых слизистых оболочек, а также тяжесть в правом подреберье, однако при АИГ у anti-ASGPR позитивных больных кожного зуда не наблюдалось.

Более наглядной была характеристика показателей синдрома цитолиза и холестаза в обеих группах заболеваний АИЗП, у anti-ASGPR позитивных больных (табл. 2).

Результаты, представленные в табл. 2, свидетельствуют о наивысшей активности АЛТ у больных с перекрестным синдромом — АИГ + ПБЦ, anti-ASGPR-позитивных по сравнению с больными АИГ, anti-ASGPR-позитивных  $272,9 \pm 155,6$  и  $211,6 \pm 68,5$  соответственно, однако они были статистически

Таблица 2

ПАРАМЕТРЫ БИОХИМИЧЕСКИЕ АКТИВНОСТИ У ANTI-ASGPR ПОЗИТИВНЫХ БОЛЬНЫХ АИЗП			
Лабораторные показатели	АИГ ( $n = 4$ )	ПБЦ/АИГ ( $n = 8$ )	<i>p</i>
АЛТ (Ед/л)	$211,6 \pm 68,5$	$272,9 \pm 155,6$	$= 0,477$
АСТ (Ед/л)	$244,9 \pm 123,7$	$338,0 \pm 199,1$	$= 0,410$
ГГТП (Ед/л)	$191,4 \pm 43,6$	$398,5 \pm 55,4$	$< 0,001$
ЩФ (Ед/л)	$145,6 \pm 33,0$	$541,1 \pm 94,1$	$< 0,001$
Общий билирубин (мкмоль/л)	$34,9 \pm 17,7$	$54,8 \pm 13,5$	$< 0,05$
Прямой билирубин (мкмоль/л)	$20,8 \pm 17,1$	$26,2 \pm 9,0$	$= 0,480$

недостоверны ( $p = 0,477$ ). При оценке АСТ также обнаруживалось наибольшее повышение у больных с перекрестным синдромом — АИГ + ПБЦ, anti-ASGPR-позитивных по сравнению с больными АИГ, anti-ASGPR-позитивных  $338,0 \pm 199,1$  и  $244,9 \pm 123,7$  соответственно, но оно носило недостоверной характер ( $p = 0,410$ ). Параллельно с показателями синдрома цитолиза изменялись биохимические показатели холестаза. Активность ГГТП у больных с перекрестным синдромом — АИГ + ПБЦ, anti-ASGPR-позитивных больных по сравнению с АИГ, anti-ASGPR-позитивных больных была достоверно выше  $398,5 \pm 55,4$  и  $191,4 \pm 43,6$  ( $p < 0,001$ ). При оценке ЩФ также обнаруживалось достоверное повышение ее уровня у больных с перекрестным синдромом — АИГ + ПБЦ по сравнению с АИГ, anti-ASGPR-позитивных больных  $541,1 \pm 94,1$  и  $145,6 \pm 33,0$  соответственно ( $p < 0,001$ ). При этом уровень общего билирубина достоверно повышался также у больных с перекрестным синдромом — АИГ + ПБЦ по сравнению с АИГ, anti-ASGPR-позитивных больных  $54,8 \pm 13,5$  и  $34,9 \pm 17,7$  соответственно ( $p < 0,05$ ). Однако повышения уровень непрямого билирубина в обеих группах заболеваний были недостоверны ( $p = 0,480$ ).

Из данных табл. 3 видно, что у anti-ASGPR позитивных больных АИГ отмечалось достоверное повышение концентрации anti-ASGPR по сравнению с больными перекрестным синдромом  $1,75 \pm 0,2$  и  $1,55 \pm 0,1$  соответственно ( $p < 0,04$ ). Содержание ANA достоверно выше у больных с перекрестными синдромами — АИГ + ПБЦ:  $10,9 \pm 8,4$  и  $1,45 \pm 0,2$  соответственно ( $p < 0,05$ ). Следует отметить, что

Таблица 3

ИММУНОЛОГИЧЕСКИЕ ПОКАЗАТЕЛИ У ANTI-ASGPR ПОЗИТИВНЫХ БОЛЬНЫХ АИЗП			
Иммунологические показатели	АИГ ( $n = 4$ )	ПБЦ/АИГ ( $n = 8$ )	<i>p</i>
АМА-М2 (Ед/л)	—	$204,8 \pm 24,4$	—
ANA	$1,45 \pm 0,2$	$10,9 \pm 8,4$	$< 0,05$
Анти-ASGPR	$1,75 \pm 0,2$	$1,55 \pm 0,1$	$< 0,04$

среди 4 больных с АИГ (anti-ASGPR позитивных) у 2 чел. ANA были отрицательными.

При характеристике гепатопривного синдрома важным явилось определение показателей белково-синтетической функции печени (табл. 4).

Таблица 4

ПОКАЗАТЕЛИ БЕЛКОВО-СИНТЕТИЧЕСКОЙ ФУНКЦИИ ПЕЧЕНИ У ANTI-ASGPR ПОЗИТИВНЫХ БОЛЬНЫХ АИЗП		
Лабораторные показатели	АИГ (n = 4)	ПБЦ/АИГ (n = 8)
Протромбиновый индекс (%)	73,2 ± 10,2	95,8 ± 4,9**
Холестерин (ммоль/л)	4,42 ± 0,4	7,3 ± 1,2**
Общий белок (г/л)	75,5 ± 0,8	82,0 ± 1,6**
Альбумин (г/л)	36,7 ± 4,5	35,3 ± 3,0

\*\* —  $p < 0,001$ .

Как видно из табл. 4, при анализе лабораторных показателей, характеризующих белково-синтетическую функцию печени, у больных обеих групп уровни протромбинового индекса, общего белка и альбумина оставались практически в пределах нормы, однако у больных с перекрестным синдромом — АИГ + ПБЦ (anti-ASGPR позитивных) наблюдалось достоверное повышение общего холестерина до  $7,3 \pm 1,2$  ммоль/л при норме  $1,4 - 5,2$  ммоль/л ( $p < 0,001$ ).

При ультразвуковом исследовании печени (табл. 5) наблюдалось увеличение печени у 2 чел. из 4 больных АИГ (anti-ASGPR позитивных) у 3 чел. из 7 больных с перекрестным синдромом — АИГ + ПБЦ (anti-ASGPR позитивных). Структура паренхимы печени была неоднородной, эхогенность повышена. При доплерографии воротной и селезеночной

Таблица 5

ПАРАМЕТРЫ ПОРТАЛЬНОГО КРОВОТОКА У ANTI-ASGPR ПОЗИТИВНЫХ БОЛЬНЫХ АИЗП			
УЗИ-параметры	АИГ (n = 4)	ПБЦ/АИГ (n = 8)	p
Диаметр воротной вены (мм)	11,3 ± 0,8	11,6 ± 1,0	= 0,622
Диаметр селезеночной вены (мм)	7,3 ± 1,2	7,4 ± 0,9	= 0,870

вены патологических отклонений не выявлено, в обеих групп заболеваний расширение воротной вены не наблюдалось ( $p = 0,622$ ).

Таким образом, обнаружение anti-ASGPR в сыворотке крови позволяет диагностировать АИГ. Уровни anti-ASGPR коррелируют с биохимическими показателями и с тяжестью и выраженностью аутоиммунных процессов при аутоиммунном гепатите.

## ВЫВОДЫ

1. Определение anti-ASGPR в сыворотке крови может использоваться в специфической диагностике аутоиммунного гепатита. Количественная оценка этих антител позволяет проводить мониторинг активности аутоиммунного гепатита.

2. Печеночно-специфический ASGPR является аутоантигеном у больных с аутоиммунным гепатитом. У всех 12 больных уровень anti-ASGPR коррелировал с биохимическими параметрами активности заболевания, причем повышение anti-ASGPR предшествовало увеличению печеночных трансаминаз, что позволяет расценивать anti-ASGPR как предикторы развития аутоиммунного гепатита.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Апросина, З. Г. История изучения и современные аспекты аутоиммунного гепатита / З. Г. Апросина // Клини. гепатол. — 2005. — № 1. — С. 5–16.
2. Филатова, А. Л. Клиническая характеристика аутоиммунного гепатита / А. Л. Филатова // Клини. гепатол. — 2005. — № 1. — С. 28–30.
3. Czaja, A. J. Diagnosis and Treatment of Autoimmune Hepatitis / A. J. Czaja, D. K. Freese // Hepatology. — 2002. — Vol. 36. — P. 479–497.
4. Krawitt, E. L. Autoimmune Hepatitis / E. L. Krawitt // N. Engl. J. Med. — 2006. — Vol. 354. — P. 54–66.
5. Филатова, А. Л. Клиническое значение сывороточных аутоантител при заболеваниях печени / А. Л. Филатова // Клини. гепатол. — 2005. — № 1. — С. 45–47.
6. Лапин, С. В. Иммунологическая лабораторная диагностика аутоиммунных заболеваний / С. В. Лапин, А. А. Тотолян. — СПб.: Человек, 2010. — С. 272.
7. Hausdorf, G. Autoantibodies to asialoglycoprotein receptor (ASGPR) measured by a novel ELISA—Revival of a disease-activity marker in autoimmune hepatitis / G. Hausdorf, D. Roggenbuck, F. Eugen et al. // Clin. Chimica Acta. — 2009. — Vol. 408. — P. 19–24.
8. Buschenfelde, M. LM-Ag and LSP — two different target antigens involved in the immunopathogenesis of chronic active hepatitis? / M. Buschenfelde, M. Manns, T. H. Hiitteroth et al. // Clin. Exp. Immunol. — 1979. — Vol. 37. — P. 205–212.
9. McFarlane, I. G. Identification of the hepatic asialo-glycoprotein receptor (hepatic lectin) as a component of liver specific membrane lipoprotein (LSP) / I. G. McFarlane, B. M. McFarlane, G. N. Major et al. // Clin. Exp. Immunol. — 1984. — Vol. 55. — P. 347–354.
10. McFarlane, B. M. A radioimmunoassay for detection of circulating antibodies reacting with the hepatic asialoglycoprotein receptor protein /

- B. M. McFarlane, C. G. McSorley et al. // J. Immunol. Methods. — 1985. — Vol. 77. — P. 219–228.
11. Lohr, H. The human hepatic asialoglycoprotein receptor is a target antigen for liver-infiltrating T cells in autoimmune chronic active hepatitis and primary biliary cirrhosis / H. Lohr, U. Treichel, T. Poralla et al. // Hepatology. — 1990. — Vol. 12. — P. 1314–1320.
12. Gregorio, G. V. Organ and non-organ specific autoantibody titres and IgG levels as markers of disease activity: a longitudinal study in childhood autoimmune liver disease / G. V. Gregorio, B. McFarlane, P. Bracken et al. // Autoimmunity. — 2002. — Vol. 35. — P. 515–519.
13. Treichel, U. Autoantibodies against the human asialoglycoprotein receptor: effects of therapy in autoimmune and virus-induced chronic active hepatitis / U. Treichel, G. Gerken, S. Rossol et al. // J. Hepatol. — 1993. — Vol. 19. — P. 55–63.
14. McFarlane, B. M. Antibodies against the hepatic asialoglycoprotein receptor perfused in situ preferentially attach to periportal liver cells in the rat / B. M. McFarlane, J. Sipos, C. D. Cove et al. // Hepatology. — 1990. — Vol. 11. — P. 408–415.
15. Treichel, U. High-yield purification and characterization of human asialoglycoprotein receptor / U. Treichel, T. Schreiter, M. Buschenfelde, R. J. // Stockert Protein Expr. Purif. — 1995. — Vol. 6. — P. 251–255.
16. Schreiter, T. Detection of circulating autoantibodies directed against the asialoglycoprotein receptor using recombinant receptor subunit HI / T. Schreiter, C. Liu, G. Gerken, U. Treichel // J. Immunol. Methods. — 2005. — Vol. 301. — P. 1–10; electronic publication 2005 Feb 17.
17. Hajoui, O. Study of antigenic sites on the asialoglycoprotein receptor recognized by autoantibodies / O. Hajoui, S. Martin, F. Alvarez // Clin. Exp. Immunol. — 1998. — Vol. 113. — P. 339–345.