

Клиническое значение антител к DFS70 при иммуновоспалительных ревматических заболеваниях (обзор)

Т.А. Панафидина¹, Ж.Г. Верижникова¹, А.С. Авдеева¹, Т.В. Попкова¹, Е.Л. Насонов^{1,2}

¹ФГБНУ «Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой» 115522, Российская Федерация, Москва, Каширское шоссе, 34а
²ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет) 119991, Российская Федерация, Москва, ул. Трубецкая, 8, стр. 2

¹V.A. Nasonova Research Institute of Rheumatology 115522, Russian Federation, Moscow, Kashirskoye Highway, 34a
²I.M. Sechenov First Moscow State Medical University of the Ministry of Health Care of Russian Federation (Sechenov University) 119991, Russian Federation, Moscow, Trubetskaya str., 8, building 2

Контакты: Панафидина Татьяна Александровна, panafidina@inbox.ru
Contacts: Tatiana Panafidina, panafidina@inbox.ru

Поступила 10.11.2022
Принята 12.01.2023

Актуальность проблемы иммуновоспалительных ревматических заболеваний (ИВРЗ) для современной медицины определяется их высокой распространенностью в популяции, трудностью ранней диагностики, быстрым развитием инвалидности и неблагоприятным жизненным прогнозом. Последние данные о значимости антител к DFS70 (анти-DFS70) открыли новые возможности для оптимизации поэтапной диагностики ИВРЗ. Выявление данных антител может помочь в интерпретации положительного результата определения антинуклеарных антител (АНА) методом непрямой реакции иммунофлюоресценции на клетках HEp-2 линии при отсутствии аутоантител, специфичных для ИВРЗ. Выявление анти-DFS70 у серопозитивных по АНА пациентов без клинических и/или серологических маркеров, характерных для определенного заболевания из группы ИВРЗ, может рассматриваться в качестве потенциального маркера, исключающего данную группу заболеваний. **Ключевые слова:** иммуновоспалительные ревматические заболевания, анти-DFS70, антинуклеарные антитела, непрямая реакция иммунофлюоресценции на клетках HEp-2 линии
Для цитирования: Панафидина ТА, Верижникова ЖГ, Авдеева АС, Попкова ТВ, Насонов ЕЛ. Клиническое значение антител к DFS70 при иммуновоспалительных ревматических заболеваниях (обзор). *Научно-практическая ревматология*. 2023;61(1):100–105.

CLINICAL SIGNIFICANCE OF ANTI-DFS70 IN IMMUNOINFLAMMATORY RHEUMATIC DISEASES (REVIEW)

Tatiana A. Panafidina¹, Zhanna G. Verizhnikova¹, Anastasia S. Avdeeva¹, Tatiana V. Popkova¹, Evgeny L. Nasonov^{1,2}

The relevance of the problem of immunoinflammatory rheumatic diseases (IIRD) for modern medicine is determined by their high prevalence in the population, the difficulty of early diagnosis, the rapid development of disability and poor life prognosis. Recent data on the significance of anti-DFS70 have opened up new possibilities for optimizing the step-by-step diagnosis of IIRD. The detection of these antibodies can help in the interpretation of a positive result for antinuclear antibodies (ANA) by indirect immunofluorescence assay on HEp-2 cells (IIFA-HEp-2) in the absence of autoantibodies specific for IIRD. Detection of anti-DFS70 in antinuclear factor (ANF) seropositive patients without clinical and/or serological markers characteristic of a certain disease from the IIRD group can be considered as a potential marker that excludes this group of diseases.

Key words: immunoinflammatory rheumatic diseases, anti-DFS70, antinuclear antibodies, indirect immunofluorescence assay on HEp-2 cells

For citation: Panafidina TA, Verizhnikova ZG, Avdeeva AS, Popkova TV, Nasonov EL. Clinical significance of anti-DFS70 in immunoinflammatory rheumatic diseases (review). *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologia = Rheumatology Science and Practice*. 2023;61(1):100–105 (In Russ.).

doi: 10.47360/1995-4484-2023-100-105

Иммуновоспалительные ревматические заболевания (ИВРЗ) — это большая группа патологических состояний, в основе которых лежит нарушение иммунологической толерантности к собственным тканям, ведущее к воспалению и необратимым органным повреждениям [1, 2]. Оценка уровня аутоантител необходима как для диагностики ИВРЗ, являясь важным критерием системной красной волчанки (СКВ), системной склеродермии (ССД), синдрома Шёгрена (СШ) [3–7], так и для оценки прогноза, выделения клинико-иммунологических субтипов, определения подходов к терапии. Обнаружение аутоантител может предшествовать клинической манифестации заболевания и характеризовать уже имеющиеся нарушения иммунологической толерантности. Согласно ретроспективным исследованиям, в сыворотках 78% больных СКВ повышенные уровни антинуклеарных антител (АНА) определялись за 10 лет до установления

диагноза [8, 9]. В настоящее время широко обсуждается проблема «ранней», или «неполной», СКВ (СКВн), что связано как с необходимостью улучшения ранней диагностики заболевания, так и с потребностью расшифровки «триггерных» этиологических факторов и «ранних» механизмов потери иммунологической толерантности к собственным антигенам [10–12].

Серологические тесты, связанные с определением титра аутоантител, составляют основную долю иммунологических исследований в ревматологии (64%), при этом наиболее часто производится определение АНА (30%) [13]. В соответствии с рекомендациями Американской коллегии ревматологов (ACR, American College of Rheumatology) и Европейского альянса ревматологических ассоциаций (EULAR, European Alliance of Associations for Rheumatology), стандартным скрининговым методом определения АНА в сыворотке

крови служит непрямая реакция иммунофлюоресценции (НРИФ) с использованием в качестве субстрата клеток HEp-2 (эпителиальные клетки рака гортани человека) — НРИФ-HEp-2 [14].

При тестировании АНА методом НРИФ их традиционно обозначают как антинуклеарный фактор (АНФ). Оценка результатов НРИФ проводится с указанием максимального конечного титра обнаружения АНФ в исследуемых сыворотках, а также типа флюоресценции (паттерна). Нормальные титры АНФ в сыворотке крови при использовании НРИФ-HEp-2 составляют $<1:160$ [14, 15]. Данные значения отражают оптимальное соотношение диагностической чувствительности и специфичности определения АНА с помощью НРИФ-HEp-2, позволяя идентифицировать 95% больных ИБРЗ и 95% здоровых [16]. Интерпретация НРИФ-HEp-2 является субъективной методикой, поэтому может иметь место межлабораторная изменчивость [17].

Положительные результаты определения АНФ могут быть получены при многих ИБРЗ, а также при аутоиммунных неревматических болезнях и у 6–20% здоровых людей, в первую очередь женщин [18–21]. А у пациентов, перенесших тяжелую форму инфекции SARS-CoV-2 (severe acute respiratory syndrome coronavirus 2), вызвавшую пандемию коронавирусной болезни (COVID-19, coronavirus disease 2019), АНФ обнаружен в 35% случаев [22–24]. По данным итальянских исследований, серопозитивными по АНФ были 58% пациентов, перенесших SARS-CoV-2, что может ассоциироваться с худшим исходом заболевания [25, 26].

Относительно высокий уровень ложноположительных результатов теста на АНА у здоровых людей и у пациентов с неаутоиммунными заболеваниями нередко вызывает настороженность и беспокойство как у самих пациентов, так и у врачей первичного звена, создавая излишнюю нагрузку на систему здравоохранения. Серопозитивность по АНФ в отсутствие ИБРЗ может быть обусловлена наличием антител, индуцирующих плотное мелкокрапчатое свечение («dense fine speckled») при взаимодействии с ядерным антигеном — ко-активатором транскрипции p75, имеющим молекулярную массу 70 кДа, — DFS70, также именуемым LEDGFp75 (фактор роста эпителиальных клеток хрусталика, lens epithelium-derived growth factor), или psp1 [27, 28].

Паттерн DFS70 и аутоантитела были первоначально описаны R.L. Ochs и соавт. [29]. DFS — уникальный паттерн, который не так давно был классифицирован в международной номенклатуре ICAP (International Consensus on ANA Patterns) как модель распознавания уровня компетенции AC-02 (anticellular) [19, 30, 31] и характеризуется гетерогенным мелкокрапчатым свечением нуклеоплазмы интерфазного ядра клетки и хроматина в зоне митоза [32].

Для подтверждения наличия антител к DFS70 (анти-DFS70) в АНФ-позитивных сыворотках в настоящее время применяются методы твердофазного иммуноферментного анализа (ИФА) [27, 33], иммуноблоттинга (ИБ), хемилюминесцентного иммунного анализа (ХЛИА) [34] и НРИФ-HEp-2 с селективной адсорбцией антител с использованием нокаутированной клеточной линии DFS70/LEDGF [27, 28, 35]. Однако подозрение, возникающее при выявлении АНА методом НРИФ-HEp-2, далеко не всегда подтверждается при исследовании анти-DFS70 с помощью специфических тестов [35].

A. Dellavance и соавт. [36] проанализировали 13 641 АНА-позитивных образцов сыворотки, 37% из них

имели DFS-паттерн (НРИФ). Авторы представили клинические данные по 81 АНА DFS+ пациенту: 26% из них имели диффузный болевой синдром (преобладали артралгии), 19% — органоспецифическое аутоиммунное заболевание (преобладал аутоиммунный тиреоидит), 19% — ИБРЗ, 7% — инфекции, 4% — неоплазии. Согласно данному исследованию, DFS-паттерн в большинстве случаев (61%) ассоциирован с неаутоиммунными состояниями, и только 39% приходится на долю аутоиммунных болезней (половина из которых — неревматические).

Несмотря на многочисленные исследования, клиническая значимость анти-DFS70 до конца не определена. Предполагается защитная роль антигена DFS70/LEDGFp75 по отношению к структурам глаза (хрусталик, клетки пигментного эпителия сетчатки) в ответ на стресс или родопсин-индуцированное повреждение. Данная теория косвенно подтверждается повышенным уровнем и патогенной ролью анти-DFS70 при заболеваниях глаз (катаракта, атипичная ретиальная дегенерация, симпатическая офтальмия, увеоменингеальный синдром (синдром Фогта — Коянаги — Харада), болезнь Бехчета и др.) [28]. Кроме того, была выявлена ассоциация анти-DFS70 с интерстициальным циститом, атопическим дерматитом, гнездной алопецией, раком простаты [29, 37–40]. Однако определение анти-DFS70 не стало частью рутинной диагностики данных заболеваний. Убедительные доказательства также указывают и на то, что этот аутоантиген может быть не фактором роста, а, скорее, белком реакции на стресс, который повсеместно экспрессируется в клетках и тканях млекопитающих с повышенной экспрессией в раковых клетках и опухолях [20].

Анти-DFS70 в основном представлены иммуноглобулинами класса G (IgG), но при некоторых атопических заболеваниях встречаются IgE [41]. Среди здоровых людей частота выявления изолированных анти-DFS70 (т. е. в отсутствие других специфических для ИБРЗ аутоантител) составляет в целом 2–22%, а у АНФ-позитивных доноров она варьирует от 24 до 57% [27, 28, 42, 43], определяется широкий диапазон титров анти-DFS70 и частота их выявления зависит от пола (чаще встречаются у женщин), возраста, географической зоны и метода определения [41]. У «условно здоровых» людей данные антитела могут быть обнаружены в высоких титрах (часто достигающих 1:5120). Можно предположить, что анти-DFS70 могут являться естественными антителами [27, 33, 36, 37, 44–46].

A. Watanabe и соавт. [47] обнаружили, что анти-DFS70 у здоровых лиц моложе 35 лет встречаются чаще, чем у людей старше 35 лет ($p < 0,003$). Другие исследователи у доноров <30 лет выявляли анти-DFS70 в 8,7%, а у людей ≥ 30 лет — в 1,9% случаев [28]. H.A. Mariz и соавт. [46] показали, что частота DFS-паттерна меняется с возрастом. У людей 18–30 лет она составляет 32% и затем повышается, достигая максимального значения (42%) в возрасте 31–40 лет, к 41–50 годам снижается до 36% и в группе старше 50 лет уменьшается до 10%. У здоровых детей изолированные анти-DFS70 обнаружены в 2% случаев [48].

Отмечена негативная ассоциация изолированных анти-DFS70 с СКВ и другими ИБРЗ, при которых эти аутоантитела встречаются менее чем у 1% больных. Суммированные данные по выявлению анти-DFS70, в том числе изолированных, у здоровых доноров, АНФ-позитивных лиц и пациентов с ИБРЗ представлены в таблице 1.

Таблица 1. Частота обнаружения анти-DFS70 у здоровых лиц и пациентов с иммуновоспалительными ревматическими заболеваниями

Заболевания	Количество исследований	Число пациентов	Частота обнаружения анти-DFS70, Me (min-max)	Частота обнаружения изолированных анти-DFS70, Me (min-max)	Методы определения
СКВ	9	1434	2,7% (0–5,7%)	0,7% (0–0,7%)	НРИФ, ИБ, ИФА, ХЛИА
СКВ у детей	1	331	5,7%	1,8%	
ССД	7	536	1,5% (0–5,7%)	0% (0–2,4%)	НРИФ, ИБ, ИФА, ХЛИА
СШ	7	144	9,7% (0–26,6%)	1% (0–1,4%)	НРИФ, ИБ, ИФА, ХЛИА
ИВМ	4	231	3,5% (0–6,4%)	0,9% (0–2,5%)	НРИФ, ИБ, ИФА, ХЛИА
СЗСТ	1	8	0	0	НРИФ, ИБ
Все ИВРЗ [28]		2437	2,8%	0,5%	
НЗСТ [28]	2	37	10,8% (8,3–12%)	8,1% (0–12%)	НРИФ, ИБ ХЛИА
РА [28, 43]	5	130	0,8% (0–2,6%)	0	НРИФ, ИБ, ИФА, ХЛИА
АС [49]	1	43	-	0	ИФА
Здоровые доноры [28]	15	3743	–	6,8% (0–21,6%)	НРИФ, ИБ, ИФА, ХЛИА
Здоровые дети [28]	1	145	–	2,1%	НРИФ, ХЛИА
Здоровые доноры АНФ+ [28, 42, 43]	6	1887	–	43,9% (23,8–57%)	НРИФ, ИБ, ИФА

Примечание: анти-DFS70 – антитела, индуцирующие плотное мелкокрапчатое свечение при взаимодействии с ядерным антигеном, имеющим молекулярную массу 70 кДа; Me – среднее значение; СКВ – системная красная волчанка; НРИФ – непрямая реакция иммунофлюоресценции; ИБ – иммуноблот; ИФА – иммуноферментный анализ; ХЛИА – хемилюминесцентный иммунный анализ; ССД – системная склеродермия; СШ – синдром Шёгрена; ИВМ – иммуновоспалительные миопатии; СЗСТ – смешанное заболевание соединительной ткани; ИВРЗ – иммуновоспалительные ревматические заболевания; НЗСТ – недифференцированное заболевание соединительной ткани; РА – ревматоидный артрит; АС – анкилозирующий спондилит; АНФ – антинуклеарный фактор

В рамках четырехлетнего наблюдательного исследования не зарегистрировано ни одного случая ИВРЗ среди 40 здоровых лиц с перманентно высоким уровнем изолированных анти-DFS70 при отсутствии других аутоантител в сыворотке крови [46]. Таким образом, выявление анти-DFS70 у АНФ-позитивных пациентов без клинических и/или серологических маркеров, характерных для определенного заболевания из группы ИВРЗ, может рассматриваться в качестве потенциального маркера, исключающего диагноз ИВРЗ, особенно в раннем доклиническом периоде. Длительность данного периода, характеризующегося в первую очередь повышенным титром АНА, точно не определена и может варьировать от нескольких месяцев до нескольких лет, до воздействия экзо- или эндогенных провоцирующих факторов, приводящих к развитию клинических симптомов. Определение на раннем этапе как предикторов высокого риска развития определенного ИВРЗ, так и «исключающих» маркеров представляется актуальной задачей для практикующего врача. В клинической практике при подозрении на ИВРЗ может быть использован следующий поэтапный диагностический алгоритм (рис. 1) [28].

Тестирование на АНА методом НРИФ-Нер-2 – необходимый компонент скрининга ИВРЗ. При выявлении АНФ с паттерном DFS следующим шагом должно быть определение анти-DFS70 и других специфических для определенного ИВРЗ аутоантител любым доступным для лаборатории методом. Только при одновременном выполнении двух условий – выявлении анти-DFS70 и отсутствии специфических аутоантител – возможно исключить ИВРЗ.

Несмотря на крайне редкое обнаружение анти-DFS70 у пациентов с ИВРЗ, в некоторых исследованиях проведена оценка их возможной ассоциации с серологическими и клиническими проявлениями, активностью болезни. Так, при ранней СКВ (15 месяцев с момента установления диагноза) в многонациональной когорте пациентов из 11 стран ($n=1137$) анти-DFS70 определялись (ХЛИА) в 7,1% случаев (95%-й доверительный интер-

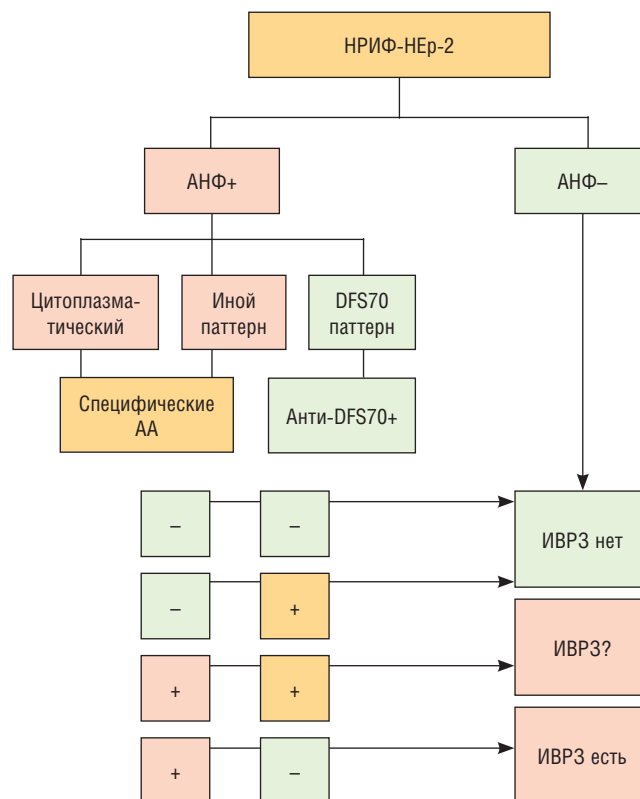


Рис. 1. Алгоритм применения теста на анти-DFS70 в диагностике ИВРЗ [28]: НРИФ-Нер-2 – непрямая реакция иммунофлюоресценции с использованием в качестве субстрата клеток Нер-2; АНФ – антинуклеарный фактор; DFS – плотное мелкокрапчатое свечение (dense fine speckled); АА – аутоантитела; анти-DFS70 – антитела, индуцирующие плотное мелкокрапчатое свечение при взаимодействии с ядерным антигеном, имеющим молекулярную массу 70 кДа; ИВРЗ – иммуновоспалительные ревматические заболевания

вал (95% ДИ): 5,7–8,8%), при этом изолированные анти-DFS70 при отсутствии антител к двуспиральной ДНК (анти-дсДНК) и других антител к экстрагируемому ядерным антигенам обнаружены в 1,1% случаев (95% ДИ: 0,6–1,9%) [50]. Многофакторный анализ показал ассоциацию анти-DFS70 со скелетно-мышечными проявлениями СКВ (отношение шансов (ОШ) – 1,24; 95% ДИ: 1,10–1,41) и концентрации антител к β 2-гликопротеиду-1 (ОШ=2,17; 95% ДИ: 1,22–3,87), а также обратную связь с уровнем анти-дсДНК (ОШ=0,53; 95% ДИ: 0,31–0,92) и антителами к La/SSB (анти-La/SSB; ОШ=0,25; 95% ДИ: 0,08–0,81). М. Mahler и соавт. [33], напротив, не выявили ассоциации анти-DFS70 с клиническими и иммунологическими проявлениями СКВ. Несмотря на отсутствие статистически значимых различий среди позитивных ($n=7$) и негативных ($n=244$) по анти-DFS70 пациентов с СКВ, 100% анти-DFS70-позитивных больных имели поражение суставов; ни у одного из них не было проявлений нефрита (протеинурии, цилиндрурии, гематурии) и нейролюпуса (психоз, судороги). У пациентов с амиопатическим дерматомиозитом и интерстициальным поражением легких на фоне терапии, приведшей к ремиссии заболевания, отмечено повышение уровня анти-DFS70; у умершего пациента концентрация анти-DFS70, напротив, снизилась до нормы [51].

М. Infantino и соавт. [52] выдвинули предположение о защитной и потенциально терапевтической роли анти-DFS70. Однако доказательства носят лишь косвенный характер: изолированные анти-DFS70 – негативный диагностический маркер развития ИВРЗ при 4-летнем наблюдении [28]; они редко выявляются у пациентов с СКВ, имеют положительную ассоциацию со скелетно-мышечными проявлениями болезни (но не с нефритом) и коррелируют концентрацией анти- β 2-гликопротеида-1 (но не с анти-дсДНК) [50]. У пациентов с недифференцированным заболеванием соединительной ткани концентрация анти-DFS70 была выше, чем при определенных ИВРЗ [28, 53]; введение аффинных высокоочищенных человеческих анти-DFS70 мышам линии NZBxW/F1

(мышинная модель СКВ) сопровождалось снижением тяжести нефрита и увеличением периода выживаемости [54].

Некоторые исследователи утверждают, что введение в клиническую практику тестирования на анти-DFS70 приводит к снижению количества дорогостоящих диагностических процедур, направленных на исключение заболеваний из группы ИВРЗ, предотвращает неоправданное лечение и стресс у пациентов. Оппоненты, основываясь на относительно небольшой величине частоты обнаружения анти-DFS70 у здоровых доноров, считают, что определение специфических для ИВРЗ аутоантител, напротив, имеет большее диагностическое значение в клинических условиях [41].

Таким образом, для достижения определенного консенсуса по использованию анти-DFS70 в качестве клинически надежного биомаркера, исключающего ИВРЗ, необходимы дополнительные многоцентровые исследования с большими когортами пациентов с ИВРЗ и здоровых доноров, различающимися по расе, этнической принадлежности, географическим зонам. В этих работах следует использовать несколько высокочувствительных и специфичных методов исследования с тщательной оценкой предлагаемых алгоритмов тестирования АНА, включающих определение анти-DFS70.

Настоящее исследование выполнено в рамках фундаментальной темы № 1021051402790-6 «Изучение иммунопатологии, диагностики и терапии на ранних стадиях системных ревматических заболеваний».

Прозрачность исследования

Авторы несут полную ответственность за предоставление окончательной версии рукописи в печать.

Декларация о финансовых и других взаимоотношениях

Все авторы принимали участие в разработке концепции статьи и в написании рукописи. Окончательная версия рукописи была одобрена всеми авторами. Авторы не получали гонорар за статью.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Goldblatt F, O'Neill SG. Clinical aspects of autoimmune rheumatic diseases. *Lancet*. 2013;382(9894):797-808. doi: 10.1016/S0140-6736(13)61499-3
- Davidson A, Diamond B. Autoimmune diseases. *N Engl J Med*. 2001;345(5):340-350. doi: 10.1056/NEJM200108023450506
- Hochberg MC. Updating the American College of Rheumatology revised criteria for the classification of systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum*. 1997;40(9):1725. doi: 10.1002/art.1780400928
- Petri M, Orbai AM, Alarcón GS, Gordon C, Merrill JT, Fortin PR, et al. Derivation and validation of the Systemic Lupus International Collaborating Clinics classification criteria for systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum*. 2012;64(8):2677-2686. doi: 10.1002/art.34473
- Aringer M, Costenbader K, Daikh D, Brinks R, Mosca M, Ramsey-Goldman R, et al. 2019 European League Against Rheumatism/American College of Rheumatology classification criteria for systemic lupus erythematosus. *Ann Rheum Dis*. 2019;78(9):1151-1159. doi: 10.1136/annrheumdis-2018-214819
- van den Hoogen F, Khanna D, Fransen J, Johnson SR, Baron M, Tyndall A, et al. 2013 classification criteria for systemic sclerosis: An American college of Rheumatology/European League Against Rheumatism collaborative initiative. *Ann Rheum Dis*. 2013;72(11):1747-1755. doi: 10.1136/annrheumdis-2013-204424
- Shiboski SC, Shiboski CH, Criswell L, Baer A, Challacombe S, Lanfranchi H, et al.; Sjögren's International Collaborative Clinical Alliance (SICCA) Research Groups. American College of Rheumatology classification criteria for Sjögren's syndrome: A data-driven, expert consensus approach in the Sjögren's International Collaborative Clinical Alliance cohort. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2012;64(4):475-487. doi: 10.1002/acr.21591
- Arbuckle MR, McClain MT, Rubertone MV, Scofield RH, Dennis GJ, James JA, et al. Development of autoantibodies before the clinical onset of systemic lupus erythematosus. *N Engl J Med*. 2003;349(16):1526-1533. doi: 10.1056/NEJMoa021933
- Eriksson C, Kokkonen H, Johansson M, Hallmans G, Wadell G, Rantapää-Dahlqvist S. Autoantibodies predate the onset of systemic lupus erythematosus in northern Sweden. *Arthritis Res Ther*. 2011;13(1):R30. doi: 10.1186/ar3258
- Насонов ЕЛ, Соловьев СК, Аршинов АВ. Системная красная волчанка: история и современность. *Научно-практическая ревматология*. 2022;60(4):397-412. [Nasonov EL, Soloviev SK, Arshinov AV. Systemic lupus erythematosus: History and modernity. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologia = Rheumatology Science and Practice*. 2022;60(4):397-412 (In Russ.).] doi: 10.47360/1995-4484-2022-397-412
- Насонов ЕЛ, Попкова ТВ, Панафидина ТА. Проблемы ранней диагностики системной красной волчанки в период пандемии COVID-19. *Научно-практическая ревматология*. 2021;59(2):119-128. [Nasonov EL, Popkova TV, Panafidina TA.

- Problems of early diagnosis of systemic lupus erythematosus during the COVID-19 pandemic. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2021;59(2):119-128 (In Russ.).] doi: 10.47360/1995-4484-2021-119-128
12. Lambers WM, Westra J, Jonkman MF, Bootsma H, de Leeuw K. Incomplete systemic lupus erythematosus — what remains after application of ACR and SLICC criteria? *Arthritis Care Res*. 2020;72(5):607-614. doi: 10.1002/acr.23894
 13. Насонов ЕЛ (ред.). Ревматология. Российские клинические рекомендации. М.:ГЭОТАР-Медиа;2017. [Nasonov EL (ed.). Rheumatology. Russian clinical recommendations. Moscow:GEOTAR-Media;2017 (In Russ.)].
 14. Agmon-Levin N, Damoiseaux J, Kallenberg C, Sack U, Witte T, Herold M, et al. International recommendations for the assessment of autoantibodies to cellular antigens referred to as anti-nuclear antibodies. *Ann Rheum Dis*. 2014;73(1):17-23. doi: 10.1136/annrheumdis-2013-203863
 15. Solomon DH, Kavanaugh AJ, Schur PH. American College of Rheumatology Ad Hoc Committee on Immunologic Testing guidelines. Evidence-based guidelines for the use of immunologic tests: Antinuclear antibody testing. *Arthritis Rheum*. 2002;47(4):434-444. doi: 10.1002/art.10561
 16. Александрова ЕН, Верижникова ЗГ, Новиков АА, Лукина ГВ. Современный взгляд на проблемы исследования антинуклеарных антител при системной красной волчанке (обзор литературы). *Клиническая лабораторная диагностика*. 2018;63(6):340-348. [Aleksandrova EN, Verzhnikova ZG, Novikov AA, Lukina GV. Modern look at the problems of investigation of antinuclear antibodies in systemic lupus erythematosus (literature review). *Russian Clinical Laboratory Diagnostics*. 2018;63(6):340-348 (In Russ.)]. doi: 10.18821/0869-2084-2018-63-6-340-348
 17. Kang SY, Lee WI, Kim MH, La Jeon Y. Clinical use of anti-DFS70 autoantibodies. *Rheumatol Int*. 2019;39(8):1423-1429. doi: 10.1007/s00296-019-04299-4
 18. Насонов ЕЛ, Александрова ЕН, Новиков АА. Аутоиммунные ревматические болезни — проблемы иммунопатологии и персонализированного лечения. *Анналы Российской академии медицинских наук*. 2015;70(2):169-182. [Nasonov EL, Aleksandrova EN, Novikov AA. Autoimmune rheumatic diseases — problems of immunopathology and personalized treatment. *Annals of the Russian Academy of Medical Sciences*. 2015;70(2):169-182 (In Russ.)]. doi: 10.15690/vramn.v70i2.1310
 19. Carter JB, Carter S, Saschenbrecker S, Goeckeritz BE. Recognition and relevance of Anti-DFS70 autoantibodies in routine antinuclear autoantibodies testing at a community hospital. *Front Med (Lausanne)*. 2018;5:88. doi: 10.3389/fmed.2018.00088
 20. Basu A, Sanchez TW, Casiano CA. DFS70/LEDGFp75: An enigmatic autoantigen at the interface between autoimmunity, AIDS, and cancer. *Front Immunol*. 2015;6:116. doi: 10.3389/fimmu.2015.00116
 21. Pisetsky DS. Antinuclear antibody testing — misunderstood or misbegotten? *Nat Rev Rheumatol*. 2017;13(8):495-502. doi: 10.1038/nrrheum.2017.74
 22. Pascolini S, Vannini A, Deleonardi G, Ciordinik M, Sensoli A, Carletti I, et al. COVID-19 and immunological dysregulation: Can autoantibodies be useful? *Clin Transl Sci*. 2021;14(2):502-508. doi: 10.1111/cts.12908
 23. Gazzaruso C, Carlo Stella N, Mariani G, Nai C, Coppola A, Naldani D, et al. High prevalence of antinuclear antibodies and lupus anticoagulant in patients hospitalized for SARS-CoV2 pneumonia. *Clin Rheumatol*. 2020;39(7):2095-2097. doi: 10.1007/s10067-020-05180-7
 24. Vlachoyiannopoulos PG, Magira E, Alexopoulos H, Jahaj E, Theophilopoulou K, Kotanidou A, et al. Autoantibodies related to systemic autoimmune rheumatic diseases in severely ill patients with COVID-19. *Ann Rheum Dis*. 2020;79(12):1661-1663. doi: 10.1136/annrheumdis-2020-218009
 25. Sacchi MC, Tamiazzo S, Stobbione P, Agatea L, De Gaspari P, Stecca A, et al. SARS-CoV-2 infection as a trigger of autoimmune response. *Clin Transl Sci*. 2021;14(3):898-907. doi: 10.1111/cts.12953
 26. Насонов ЕЛ, Самсонов МЮ, Лиля АМ. Коронавирусная болезнь 2019 (COVID-19) и аутоиммунитет. *Вестник Российской академии наук*. 2022;92(7):654-660. [Nasonov EL, Samsonov MYu, Lila AM. Coronavirus disease 2019 (COVID-19) and autoimmunity. *Annals of the Russian Academy of Sciences*. 2022;92(7):654-660 (In Russ.)]. doi: 10.31857/S086958732207012X
 27. Mahler M, Fritzler MJ. The clinical significance of the dense fine speckled immunofluorescence pattern on HEp-2 cells for the diagnosis of systemic autoimmune diseases. *Clin Dev Immunol*. 2012;2012:494356. doi: 10.1155/2012/494356
 28. Conrad K, Röber N, Andrade LE, Mahler M. The clinical relevance of anti-DFS70 autoantibodies. *Clin Rev Allergy Immunol*. 2017;52(2):202-216. doi: 10.1007/s12016-016-8564-5
 29. Ochs RL, Stein TW Jr, Peebles CL, Gittes RF, Tan EM. Autoantibodies in interstitial cystitis. *J Urol*. 1994;151(3):587-592. doi: 10.1016/s0022-5347(17)35023-1
 30. Conrad K, Andrade LE, Chan EK, Mahler M, Meroni PL, Puijnt GJ, et al. From autoantibody research to standardized diagnostic assays in the management of human diseases — Report of the 12th Dresden Symposium on Autoantibodies. *Lupus*. 2016;25(8):787-796. doi: 10.1177/0961203316644337
 31. Damoiseaux J, Andrade LEC, Carballo OG, Conrad K, Francescantonio PLC, Fritzler MJ, et al. Clinical relevance of HEp-2 indirect immunofluorescent patterns: The International Consensus on ANA patterns (ICAP) perspective. *Ann Rheum Dis*. 2019;78(7):879-889. doi: 10.1136/annrheumdis-2018-214436
 32. Chan EK, Damoiseaux J, Carballo OG, Conrad K, de Melo Cruvinel W, Francescantonio PL, et al. Report of the First International Consensus on standardized nomenclature of antinuclear antibody HEp-2 cell patterns 2014–2015. *Front Immunol*. 2015;6:412. doi: 10.3389/fimmu.2015.00412
 33. Mahler M, Parker T, Peebles CL, Andrade LE, Swart A, Carbone Y, et al. Anti-DFS70/LEDGF antibodies are more prevalent in healthy individuals compared to patients with systemic autoimmune rheumatic diseases. *J Rheumatol*. 2012;39(11):2104-2110. doi: 10.3899/jrheum.120598
 34. Bizzaro N, Pesente F, Cucchiari F, Infantino M, Tampona M, Villalta D, et al. Anti-DFS70 antibodies detected by immunoblot methods: A reliable tool to confirm the dense fine speckles ANA pattern. *J Immunol Methods*. 2016;436:50-53. doi: 10.1016/j.jim.2016.06.008
 35. Malyavantham K, Suresh L. Analysis of DFS70 pattern and impact on ANA screening using a novel HEp-2 ELITE/DFS70 knockout substrate. *Autoimmun Highlights*. 2017;8(1):3. doi: 10.1007/s13317-017-0091-8
 36. Dellavance A, Viana VS, Leon EP, Bonfa ES, Andrade LE, Leser PG. The clinical spectrum of antinuclear antibodies associated with the nuclear dense fine speckled immunofluorescence pattern. *J Rheumatol*. 2005;32(11):2144-2149.
 37. Ochs RL, Muro Y, Si Y, Ge H, Chan EK, Tan EM. Autoantibodies to DFS70kd/transcription coactivator p75 in atopic dermatitis and other conditions. *J Allergy Clin Immunol*. 2000;105(6 Pt 1):1211-1220. doi: 10.1067/mai.2000.107039
 38. Ochs RL, Mahler M, Basu A, Rios-Colon L, Sanchez TW, Andrade LE, et al. The significance of autoantibodies to DFS70/LEDGFp75 in health and disease: integrating basic science with clinical understanding. *Clin Exp Med*. 2016;16(3):273-293. doi: 10.1007/s10238-015-0367-0
 39. Okamoto M, Ogawa Y, Watanabe A, Sugiura K, Shimomura Y, Aoki N, et al. Autoantibodies to DFS70/LEDGF are increased in alopecia areata patients. *J Autoimmun*. 2004;23(3):257-266. doi: 10.1016/j.jaut.2004.07.004
 40. Daniels T, Zhang J, Gutierrez I, Elliot ML, Yamada B, Heeb MJ, et al. Antinuclear autoantibodies in prostate cancer: immunity to LEDGF/p75, a survival protein highly expressed in prostate tumors and cleaved during apoptosis. *Prostate*. 2005;62(1):14-26. doi: 10.1002/pros.20112

41. Ortiz-Hernandez GL, Sanchez-Hernandez ES, Casiano CA. Twenty years of research on the DFS70/LEDGF autoantibody-autoantigen system: Many lessons learned but still many questions. *Auto Immun Highlights*. 2020;11(1):3. doi: 10.1186/s13317-020-0126-4
42. Александрова ЕН, Верижникова ЖГ, Новиков АА, Панафидина ТА, Попкова ТВ. Антитела к DFS70 — новый биомаркер для исключения диагноза системной красной волчанки у АНФ-позитивных здоровых лиц. *Научно-практическая ревматология*. 2017;55(2 Прил 1):8. [Alexandrova EN, Verizhnikova ZG, Novikov AA, Panafidina TA, Popkova TV. Antibodies to DFS70 are a new biomarker for excluding the diagnosis of systemic lupus erythematosus in ANF-positive healthy individuals. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologia = Rheumatology Science and Practice*. 2017;55(2 Suppl 1):8 (In Russ.)].
43. Александрова ЕН, Новиков АА, Клюквина НГ, Васильев ВИ, Лукина ГВ. Диагностическое значение моноспецифических антител к DFS70 при системных аутоиммунных ревматических заболеваниях. *Медицинский алфавит*. 2021(33):38-41. [Aleksandrova EN, Novikov AA, Klyukvina NG, Vasiliev VI, Lukina GV. Diagnostic value of monospecific DFS70 antibodies in systemic autoimmune rheumatic diseases. *Medical Alphabet*. 2021(33):38-41 (In Russ.)]. doi: 10.33667/2078-5631-2021-33-38-41
44. Ganapathy V, Casiano CA. Autoimmunity to the nuclear autoantigen DFS70 (LEDGF): What exactly are the autoantibodies trying to tell us? *Arthritis Rheum*. 2004;50(3):684-688. doi: 10.1002/art.20095
45. Miyara M, Albesa R, Charuel JL, El Amri M, Fritzler MJ, Ghillani-Dalbin P, et al. Clinical phenotypes of patients with anti-DFS70/LEDGF antibodies in a routine ANA referral cohort. *Clin Dev Immunol*. 2013;2013:703759. doi: 10.1155/2013/703759
46. Mariz HA, Sato EI, Barbosa SH, Rodrigues SH, Dellavance A, Andrade LE. Pattern on the antinuclear antibody-HEp-2 test is a critical parameter for discriminating antinuclear antibody-positive healthy individuals and patients with autoimmune rheumatic diseases. *Arthritis Rheum*. 2011;63(1):191-200. doi: 10.1002/art.30084
47. Watanabe A, Kodera M, Sugiura K, Usuda T, Tan EM, Takasaki Y, et al. Anti-DFS70 antibodies in 597 healthy hospital workers. *Arthritis Rheum*. 2004;50(3):892-900. doi: 10.1002/art.20096
48. Schmeling H, Mahler M, Levy DM, Moore K, Stevens AM, Wick J, et al. Autoantibodies to dense fine speckles in pediatric diseases and controls. *J Rheumatol*. 2015;42(12):2419-2426. doi: 10.3899/jrheum.150567
49. Peker BO, Şener AG, Tarhan EF, Kaya S. Investigation of anti-DFS70 antibody in patients with systemic autoimmune rheumatic diseases. *Clin Rheumatol*. 2019;(38):3627-3633. doi: 10.1007/s10067-019-04730-y
50. Choi MY, Clarke AE, St Pierre Y, Hanly JG, Urowitz MB, Romero-Diaz J, et al. The prevalence and determinants of anti-DFS70 autoantibodies in an international inception cohort of systemic lupus erythematosus patients. *Lupus*. 2017;26(10):1051-1059. doi: 10.1177/0961203317692437
51. Muro Y, Sugiura K, Nakashima R, Mimori T, Akiyama M. Low prevalence of anti-DFS70/LEDGF antibodies in patients with dermatomyositis and other systemic autoimmune rheumatic diseases. *J Rheumatol*. 2013;40(1):92-93. doi: 10.3899/jrheum.121168
52. Infantino M, Carbone T, Manfredi M, Grossi V, Benucci M, Blank M, et al. Are anti-DFS70 autoantibodies protective? *Isr Med Assoc J*. 2019;21(8):509-511.
53. Infantino M, Shovman O, Pérez D, Manfredi M, Grossi V, Benucci M, et al. Anti-DFS70 autoantibodies in undifferentiated connective tissue diseases subjects: What's on the horizon? *Rheumatology (Oxford)*. 2018;57(7):1293-1298. doi: 10.1093/rheumatology/key012
54. Aljadeff G, Shemer A, Katz I, Andrade LEC, Gilburd B, Halpern G, et al. Infusion of anti-DFS70 antibodies prolonged survival of lupus-prone mice. *Lupus*. 2021;30(2):320-324. doi: 10.1177/0961203320969976

Панафидина Т.А. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1053-6952>

Верижникова Ж.Г. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4829-5210>

Авдеева А.С. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3057-9175>

Попкова Т.В. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5793-4689>

Насонов Е.Л. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1598-8360>