

Выявление антител, ассоциированных с антифосфолипидным синдромом, у больных сифилисом

Н. К. Левчик, ORCID: 0000-0003-3856-957X, nklevchik@gmail.com

Н. В. Зильберберг, ORCID: 0000-0002-7407-7575, zilberberg@mail.ru

М. В. Пономарева, ORCID: 0000-0003-0409-9856, marpo08@mail.ru

Государственное бюджетное учреждение Свердловской области Уральский научно-исследовательский институт дерматовенерологии и иммунопатологии; 620076, Россия, Екатеринбург, ул. Щербакова, 8

Резюме. В связи с недостатком сведений об антителах, ассоциированных с антифосфолипидным синдромом при сифилисе, предпринято изучение закономерностей продукции антител при сифилитической инфекции. Уровень антифосфолипидных антител был измерен у 394 больных с различными формами сифилиса, из которых 85 человек находились под динамическим наблюдением. Включенные в исследование пациенты имели полноценные анамнестические данные, соответствовавшие всем необходимым диагностическим критериям, и прошли все виды клинико-лабораторного обследования для установления диагноза. Для выявления использовали наборы ThromboCombo IgG/IgM ELISA Kit, Anti-Cardiolipin Screen, Anti-Cardiolipin ELISA (IgAGM), Anti- β 2-Glycoprotein 1 ELISA (IgAMG). Пороговые значения для положительных результатов были определены на основе рекомендаций производителя. Сравнения качественных признаков проводились с помощью критерии Хи-квадрат (χ^2) или Фишера, количественных – t-критерия или U-критерия Манна – Уитни, с корректировкой уровня значимости для выявления существенно различных пар при множественном сравнении с помощью процедуры Бонферрони. Для сравнения количественных признаков в связанных выборках использовали парный t-критерий или критерий Уилкоксона. Для оценки связи применяли метод ранговой корреляции Спирмена. Антитела к кардиолипину встречались с наибольшей частотой у больных вторичным сифилисом (81%), причем их частота была значительно выше при первичном (49%) и раннем скрытом (52%) сифилисе по сравнению с поздним скрытым сифилисом (18%), нейросифилисом (15%) и состоянием серорезистентности (17%). Уровень антител к кардиолипину снижался у больных ранним сифилисом вскоре после начала лечения и сохранялся годами на низких значениях без изменений у больных поздним сифилисом. Доля пациентов с положительным тестом на антитела к бета-2-гликопротеину 1 существенно не отличалась при всех формах сифилиса (13–21%). У больных сифилисом не было выявлено значимого иммунного ответа на фосфатидилсерин, фосфатидилинозитол, фосфатидную кислоту. Антитела к кардиолипину могут играть роль в развитии осложнений на ранних стадиях сифилиса и быть полезными для ранней диагностики сифилиса и реинфекции, а также для дифференциальной диагностики ранних и поздних форм. Скрининг на сифилис рекомендуется лицам с первым эпизодом повышения уровня антител к кардиолипину.

Ключевые слова: сифилис, *Treponema pallidum*, аутоиммунные антитела, антитела к кардиолипину, антитела к бета-2-гликопротеину 1, антифосфолипидный синдром, бактериальная инфекция.

Для цитирования: Левчик Н. К., Зильберберг Н. В., Пономарева М. В. Выявление антител, ассоциированных с антифосфолипидным синдромом, у больных сифилисом // Лечащий Врач. 2023; 2 (26): 86–91. DOI: 10.51793/OS.2023.26.2.013

Detection of antibodies associated with anti-phospholipid syndrome in patients with syphilis

Nadezhda K. Levchik, ORCID: 0000-0003-3856-957X, nklevchik@gmail.com

Nataliya V. Zilberberg, ORCID: 0000-0002-7407-7575, zilberberg@mail.ru

Marina V. Ponomareva, ORCID: 0000-0003-0409-9856, marpo08@mail.ru

State Budgetary Institution of the Sverdlovsk Region Ural Research Institute of Dermatology, Venereology and Immunopathology; 8 Shcherbakova str., Yekaterinburg, 620076, Russia

Abstract. Little is known about the behavior of antibodies associated with anti-phospholipid syndrome in syphilis. To investigate the patterns of antibodies associated with anti-phospholipid syndrome production in syphilitic infection. The serum level of anti-phospholipid antibodies was measured in 394 patients with different forms of syphilis, 85 of which were followed after treatment. The patients included

in the study had complete anamnestic data that met all the necessary diagnostic criteria, and underwent all types of clinical and laboratory examinations to establish the diagnosis. To detect anti-bodies the ThromboCombo IgG/IgM ELISA Kit, Anti-Cardiolipin Screen, Anti-Cardiolipin ELISA (IgAGM), Anti- β 2-Glycoprotein 1 ELISA (IgAMG) were used. The cut-off values for positive results were determined based on the manufacturer's recommendations. Comparisons of qualitative features were carried out using the chi-squared test (χ^2) or Fisher tests, quantitative – t-test or Mann – Whitney U-test, with the level of significance adjusted to identify significantly different pairs in multiple comparisons using the Bonferroni procedure. The paired t-test or the Wilcoxon test was used to compare quantitative traits in related samples. Spearman's rank correlation method was used to assess the relationship. Anti-cardiolipin antibodies occurred with the greatest frequency in patients with secondary syphilis (81%). The frequency of anti-cardiolipin antibodies was significantly higher in primary (49%) and early latent (52%) syphilis compared with late latent syphilis (18%), neurosyphilis (15%) and serofast state (17%). The anti-cardiolipin antibodies level decreased shortly after initiation of treatment in patients with early syphilis, and lasted years at low values without changes in patients with late syphilis. The proportion of patients testing positive for beta-2-glycoprotein I antibodies did not differ significantly in all forms of syphilis (13–21%). No significant antibody response to phosphatidyl serine, phosphatidyl inositol, phosphatidic acid was observed in the patients with syphilis. Anti-cardiolipin antibodies may play a role in the development of complications in early stage syphilis and have utility in early diagnosis of syphilis, diagnosis of reinfection, and differential diagnosis of early and late forms. The screening for syphilis is recommended in subjects with first-episode of raised level of anti-cardiolipin antibodies.

Keywords: syphilis, *Treponema pallidum*, anti-cardiolipin antibodies, anti- β 2 glycoprotein 1 antibodies, autoimmune antibodies, antiphospholipid syndrome, bacterial infection.

For citation: Levchik N. K., Zilberberg N. V., Ponomareva M. V. Detection of antibodies associated with anti-phospholipid syndrome in patients with syphilis // Lechaschi Vrach. 2023; 2 (26): 86–91. DOI: 10.51793/OS.2023.26.2.013

История открытия антифосфолипидного синдрома (АФС) тесно связана с понятием биологической ложноположительной реакции на сифилис, когда при проведении массового скрининга с помощью реакции Вассермана в первой половине XX века обнаружилось, что некоторые неинфекционные люди могут иметь положительный результат теста. Изучение данного феномена и установление кардиолипина в качестве ключевого антигена реакции дало толчок к развитию лабораторных технологий, выявлению ассоциаций с тромботическими нарушениями и формированию понятия АФС. В настоящее время идентифицировано уже целое семейство антител против негативно заряженных фосфолипидов и их кофакторов (фосфолипидсвязывающих протеинов), ассоциированных с нарушениями гемостаза [1]. Для основных антител, включенных в критерии АФС, – анткардиолипиновых антител (а-КЛ) и антител к бета-2-гликопротеину 1 (а- β 2ГП1) – производятся коммерческие тест-системы, широко используемые в рутинной диагностике. Наличие хотя бы одного критериального серологического маркера является обязательным условием установления диагноза АФС.

Несмотря на то, что сифилис был первой инфекцией, при которой были выявлены а-КЛ, полноценная научная информация о продукции в ходе

инфекционного процесса антител, ассоциированных с АФС, отсутствует. Опубликованы лишь отдельные исследования, в основном с небольшим объемом выборок, без сведений о стадии и клинической форме заболевания обследованных пациентов, с использованием in-house тест-систем [2–8]. Кроме того, недостаточно освещены взаимоотношения между а-КЛ и а- β 2ГП1, являющиеся основой принятого деления на «инфекционные», менее значимые антитела, распознавающие фосфолипидные антигены, и патогенные «автоиммунные» антитела, мишенью которых является только комплексный антиген, состоящий из фосфолипида и несущего его белка (β 2ГП1) [9]. Также мало исследована возможность синтеза других видов антифосфолипидных антител. Целью настоящей работы являлось изучение закономерностей продукции антител, ассоциированных с АФС при сифилитической инфекции.

Материалы и методы исследования

В исследование были включены 394 пациента, получавшие терапию по поводу сифилиса в Уральском НИИ дерматовенерологии и иммунопатологии (Екатеринбург) в 2008–2022 г., из которых 85 человек находились под динамическим наблюдением. Включенные в исследование пациенты имели полноценные анамнестические данные, соответствовавшие всем необ-

ходимым диагностическим критериям, и прошли все виды клинико-лабораторного обследования для установления диагноза.

Кровь забиралась в соответствии со стандартным режимом. После выполнения тестов, утвержденных приказами Министерства здравоохранения РФ для диагностики сифилиса, остатки биологических образцов аликовтировались и хранились при температуре -80°C . После завершения процесса набора образцы были подвергнуты исследованию.

Для исследования содержания в крови антифосфолипидных антител были использованы наборы «ThromboCombo IgG/IgM ELISA Kit» и «Anti-Cardiolipin Screen» производства Orgentec Diagnostika GmbH, «Anti-Cardiolipin ELISA (IgAGM)» и «Anti- β 2-Glycoprotein 1 ELISA (IgAMG)» производства Euroimmun AG. В качестве верхней границы референтного интервала использовались значения, указанные производителем.

Сравнения качественных признаков проводились с помощью критерия Хи-квадрат (χ^2) или Фишера, количественных – t-критерия или U-критерия Манна – Уитни, с корректировкой уровня значимости для выявления существенно различных пар при множественном сравнении с помощью процедуры Бонферрони. Для сравнения количественных признаков в связанных выборках использовали парный t-критерий или критерий Уилкоксона.

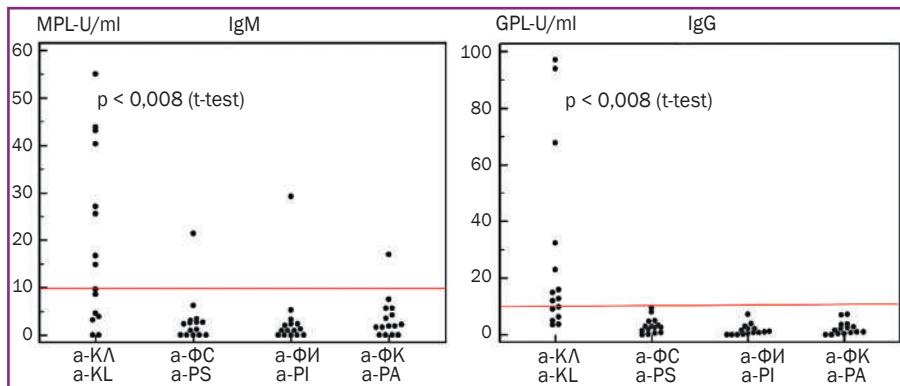


Рис. 1. Антитела к кардиолипину, фосфатидилсерину, фосфатидилинозитолу, фосфатидиловой кислоте в крови больных сифилисом. Красная линия – верхний предел референтного интервала значений [данные получены авторами] / Serum antibodies against cardiolipin (a-CL), phosphatidyl serine (a-PS), phosphatidyl inositol (a-PI), phosphatidic acid (a-PA) in patients with syphilis. The red line is the upper limit of the reference range of values [data obtained by the authors]

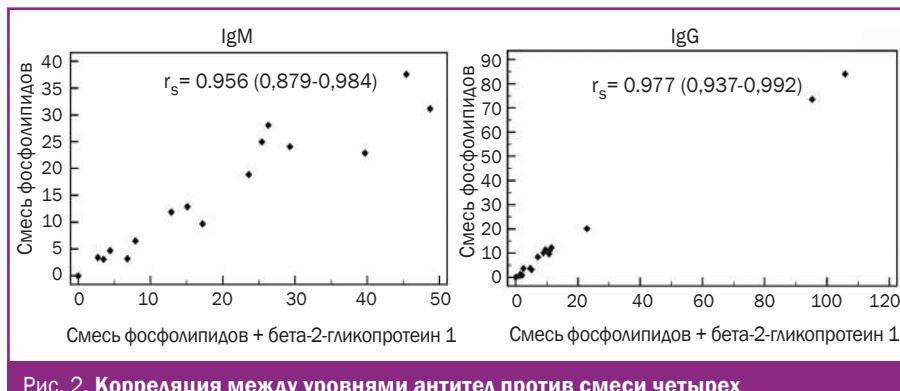


Рис. 2. Корреляция между уровнями антител против смеси четырех фосфолипидов с кофактором бета-2-гликопротеин 1 и без него в сыворотке крови больных сифилисом [данные получены авторами] / The correlation between the levels of antibodies against a mixture of four phospholipids with and without the beta-2-glycoprotein I cofactor in serum of patients with syphilis [data obtained by the authors]

Для оценки связи применяли метод ранговой корреляции Спирмена. Для всех статистических критериев ошибки первого рода устанавливались равной 0,05. Нулевая гипотеза (отсутствие различий) отвергалась, если вероятность (p) не превышала ошибку первого рода.

Результаты

У 15 пациентов с первичным (1) и вторичным (7) сифилисом, а также ранним скрытым (2) и поздним скрытым (2) сифилисом, ранним (1) и поздним (1) нейросифилисом, серорезистентностью (1) была исследована концентрация антител классов M и G к четырем фосфолипидам – кардиолипину, фосфатидилсерину, фосфатидилинозитолу и фосфатидиловой кислоте (рис. 1).

Диагностически значимый уровень IgM ко всем четырем фосфолипидам

был выявлен только у одной пациентки с клиническими проявлениями вторичного сифилиса в виде алопеции. В целом наблюдалось достоверно более высокое содержание a-KL по сравнению с остальными антителами ($p < 0,008$).

Также у этих же пациентов изучалось изменение степени связывания антител с комплексным фосфолипидным антигеном в зависимости от наличия/отсутствия кофактора β 2ГП1. Между полученными значениями выявлена сильная ($p < 0,000$) прямая корреляция (рис. 2). А в 5 (20%) случаях наблюдалось значимое (свыше 30%) усиление связывания в присутствии β 2ГП1, что свидетельствует о наличии пула патогенных «автоиммунных» антител.

Была определена частота выявления положительных результатов тестов на

a-KL и a- β 2ГП1 при разных формах сифилитической инфекции (рис. 3).

В целом при всех формах сифилиса удельный вес позитивации тестов достоверно превышал таковой, полученный производителями тест-систем при обследовании здоровых доноров (1,5-4%). Ранние формы сифилиса отличались значительно более высокой долей повышенных значений a-KL, особенно вторичный сифилис, при котором большинство пациентов имели a-KL-положительные пробы. Тогда как положительные результаты теста на a- β 2ГП1 встречались одинаково часто при ранних и поздних формах. Анализ комбинаций данных тестов также выявил некоторые особенности (рис. 4). Хотя доля лиц, имеющих хотя бы один из маркеров, не отличалась при ранних и поздних формах, ранним формам был более свойственен моновариант a-KL, тогда как поздним – моновариант a- β 2ГП1.

При динамическом наблюдении уровня a-KL (рис. 5) у больных ранними формами уже к окончанию курса терапии у 43/49 (88%) выявлялось его выраженное снижение, при этом в 8/49 (16%) случаев снизились значения, исходно расцениваемые как нормальные. Среди прошедших контроль в отдаленные сроки наблюдалась почти полная нормализация показателей, тогда как у больных поздними формами в течение многих лет отмечались стабильно низкие значения.

Обсуждение

Ранее проведенные исследования подтвердили участие В1-клеток в иммунном ответе при сифилитической инфекции с преимущественным синтезом антител фосфолипидной специфичности [10]. В данной работе мы уточнили возможность синтеза антител к другим (помимо кардиолипина) представителям отрицательно заряженных фосфолипидов – фосфатидилсерину, фосфатидилинозитолу и фосфатидиловой кислоте. Получены данные, свидетельствующие о том, что данные вещества не являются мишенью для антител при сифилисе, в отличие от другого спирохетоза – лайм-боррелиоза, для которого характерен другой спектр распознаваемых фосфолипидов (фосфатидилсерин и фосфатидиловая кислота, но не кар-

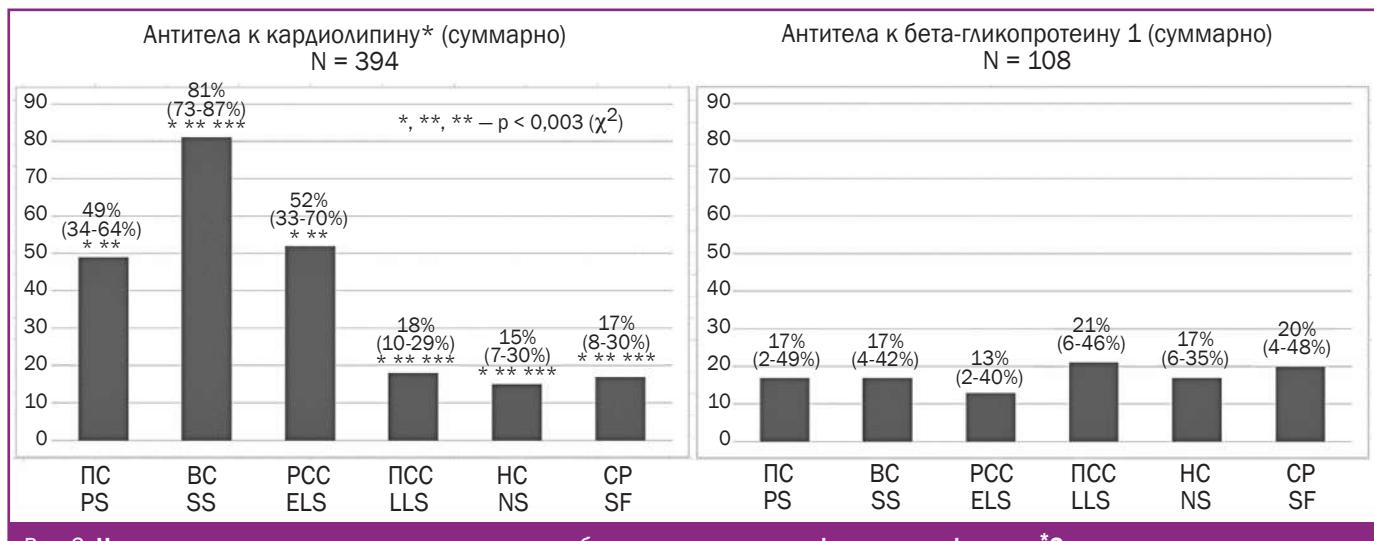


Рис. 3. Частота положительных результатов тестов у больных различными формами сифилиса. *Значение измерено с помощью бета-2-гликопротеин 1-зависимого теста. ПС – первичный сифилис, ВС – вторичный сифилис, РСС – ранний скрытый сифилис, ПСС – поздний скрытый сифилис, НС – нейросифилис, СР – серорезистентный сифилис [данные получены авторами] / The frequency of positive test results in patients with various forms of the syphilis. *The value was measured by a beta-2-glycoprotein 1-dependent assay. PS – primary syphilis, SS – secondary syphilis, ELS – early latent syphilis, LLS – late latent syphilis, NS – neurosyphilis, SF – serofast syphilis [data obtained by the authors]



Рис. 4. Комбинации результатов тестов на суммарные антитела к кардиолипину (а-КЛ) и к бета-2-гликопротеину 1 (а-β2ГП1) у больных ранним и поздним сифилисом. (+) положительный результат теста, (-) отрицательный результат теста [данные получены авторами] / Combinations of test results for anti-cardiolipin (aCL) and anti-beta-2-glycoprotein I (a-β2GPI) total antibodies in patients with early and late syphilis. (+) indicates positive test result, (-) indicates negative test result [data obtained by the authors]

диолипин) [11]. Таким образом, кардиолипин сохраняет свою позицию основного иммуногенного фосфолипида при сифилисе.

В нашей работе мы установили частоту выявления диагностически значимых уровней антител к кардиолипину при разных формах сифилиса. Наиболее выраженная продукция а-КЛ наблюдалась на ранних стадиях, достигая максимума в период активной диссеминации возбудителя во вторичном периоде

и быстро прекращаясь под воздействием специфической терапии. При этом поздние формы, независимо от наличия осложнений (в виде нейросифилиса) или специфической терапии в анамнезе (состояние серорезистентности), демонстрировали одинаковую невысокую частоту положительных результатов а-КЛ и отсутствие динамики в процессе терапии. Возможно, именно гетерогенность соотношения ранних и поздних форм среди обследованных

больных сифилисом и обусловила большой разброс опубликованных данных относительно частоты выявления антител к кардиолипину (4-64%) [3-7].

На частоту выявления антител к β2ГП1 форма сифилиса никак не влияла, отличаясь относительным постоянством у разных категорий пациентов. Данные предыдущих исследований также не проявляли значительной вариативности (1-10%) [2, 4, 6, 8]. Возможно, такой уровень демонстрирует популяционную частоту предрасположенности к формированию данного типа антител.

Также проведенное исследование выявило, что а-КЛ при сифилисе в целом соответствуют классическому пониманию «инфекционных» антител [12]. Они демонстрировали невысокие концентрации и достаточно слабую взаимосвязь с кофактором β2ГП1, но в то же время у заметной части пациентов присутствовали а-КЛ с «автоиммунным» потенциалом.

Хотя возможность триггерной роли инфекций в развитии АФС или АФС-подобных состояний показана для большого числа вирусных, бактериальных, грибковых и протозойных инфекций, в том числе и для сифилиса [13, 14], классические проявления АФС в виде тромбозов крупных сосудов (артерий и вен), тромбоцитопении, привычного невынашивания беременности [2] встречаются достаточно редко, что

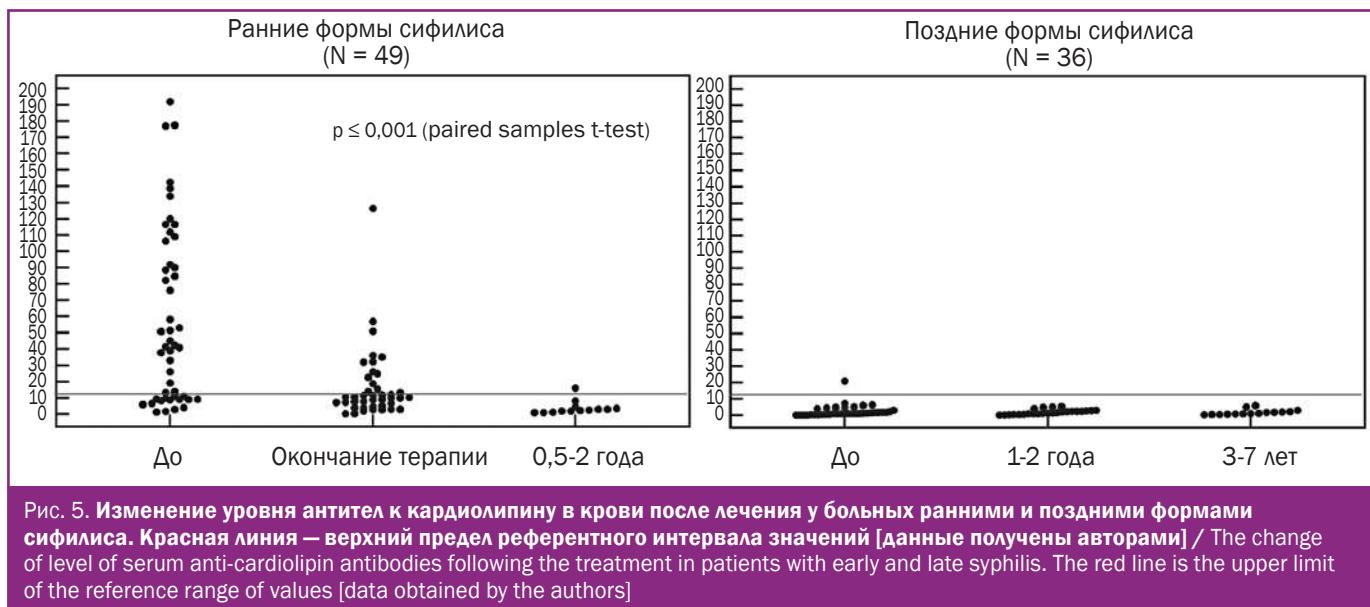


Рис. 5. Изменение уровня антител к кардиолипину в крови после лечения у больных ранними и поздними формами сифилиса. Красная линия – верхний предел референтного интервала значений [данные получены авторами] / The change of level of serum anti-cardiolipin antibodies following the treatment in patients with early and late syphilis. The red line is the upper limit of the reference range of values [data obtained by the authors]

и послужило основанием для заключения о невысокой патогенности «инфекционных» антител.

В то же время показано, что высокие концентрации антител и их выраженные «автоиммунные» свойства являются необходимыми факторами развития тромбозов крупных сосудов, тогда как для развития патологии беременности достаточно небольших концентраций а-КЛ в отсутствие значимых количеств β2ГП1 [15].

В последнее время концепция АФС видоизменяется и продемонстрированы такие патологические проявления АФС, как поражение микрососудов либо по типу микротромбозов (при изначально неповрежденной сосудистой стенке), либо по типу микроangiопатии (эндотелиальная пролиферация) [16]. Биологические особенности *Treponema pallidum* обуславливают ее тропность к эндотелию сосудов с сопутствующими повреждениями и синтез а-КЛ, связанный как с реакцией на фосфолипиды самого возбудителя (в меньшей степени), так и на собственные, являющиеся следствием наносимого повреждения [17], что может быть одним из совокупности факторов, приводящих к развитию осложнений на ранних стадиях инфекции. Поэтому, хотя антифосфолипидные антитела при сифилисе относятся к разряду «инфекционных», это не отрицает однозначно возможность их патогенной роли.

Использующиеся в настоящее время коммерческие наборы для обнаружения а-КЛ не позволяют отличить «инфекционные» антитела от «автоиммунных» [5], поэтому при диагностике АФС предписано обязательно повторять исследование не менее чем через 12 недель для подтверждения персистирующего характера антител [18]. Однако, учитывая ассоциацию а-КЛ с заразными формами сифилиса и высокую медицинскую и социальную значимость данной инфекции, можно рекомендовать проводить скрининг на сифилис у пациентов с впервые выявленными положительными тестами на а-КЛ. При выборе метода диагностики сифилиса следует принимать во внимание возможность получения ложных результатов из-за повышенного содержания антител к фосфолипидам, которые могут неспецифически реагировать с компонентами антигена. Трепонемные тесты на основе рекомбинантных антигенов предпочтительнее в таких случаях.

Другим следствием выявленных особенностей является потенциальная возможность создания на основе кардиолипина более совершенного диагностического. Более раннее распознавание инфекции, реинфекции, дифференциальная диагностика ранних и поздних форм сифилиса являются востребованными задачами диагностики сифилиса.

Наше исследование имеет некоторые ограничения. Во-первых, полученная

на достаточно большом количестве материала информация о частоте выявления а-КЛ и а-β2ГП1 у больных разными формами сифилиса может не совсем соответствовать в случае использования других тест-систем, так как в связи с отсутствием универсальных стандартов нельзя исключать вариабельность результатов [19]. Во-вторых, в нашем исследовании участвовало достаточно мало пациентов с осложнениями ранних стадий инфекции, что не позволило выявить возможные патологические ассоциации. Однако данные ограничения не оказали значимого влияния на полученные выводы.

Выходы

- Учитывая, что у больных ранними (заразными) формами сифилиса наблюдается значительная продукция антител, дающих положительные результаты в тестах, используемых для диагностики АФС, необходимо рекомендовать проведение скринингового обследования на сифилис уже при первом выявлении повышенного содержания антител к кардиолипину. В связи с тем, что высокое содержание антител к фосфолипидам может провоцировать ложноположительные результаты при применении цельноклеточных или лизатных антигенов, у таких пациентов для диагностики сифилиса целесообразно использовать тест-системы с рекомбинантными/пептидными антигенами (иммуноферментный ана-

лиз и некоторые виды реакции пассивной гемагглютинации).

2. Антигены на основе кардиолипина являются перспективными для разработки диагностикумов с улучшенной способностью дифференцировать ранние и поздние формы сифилиса и диагностировать самые ранние его стадии и реинфекцию.

3. Особенности антифосфолипидных антител при сифилитической инфекции (невысокая концентрация, невыраженная связь с кофактором $\beta2\text{GP}1$, преимущественный синтез на начальных стадиях инфицирования) не позволяют исключить их патогенетическую роль в формировании осложнений при ранних формах сифилиса, таких как патология беременности, неврологические, когнитивные и психотические расстройства при отсутствии цереброваскулярных инцидентов и другие. Необходимы дальнейшие исследования. ■

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ. Авторы статьи подтвердили отсутствие конфликта интересов, о котором необходимо сообщить.

CONFLICT OF INTERESTS. Not declared.

Литература/References

1. Bradacova P., Slavik L., Ulehlova J., et al. Current Promising Biomarkers and Methods in the Diagnostics of Antiphospholipid Syndrome: A Review // *Biomedicines*. 2021; 8; (2): 166.
2. Shen X., Liu D., Lin Y., et al. The characteristics of beta 2-glycoprotein I-dependent anticardiolipin antibody and blood coagulation status in subjects with classical biological false-positive syphilis reactions // *I. immunopharmacology*. 2018; 62: 132-138.
3. Bernard C., de Moerloose P., Tremblet C., et al. Biological true and false serological tests for syphilis: Their relationship with anticardiolipin antibodies // *Dermatologica*. 1990; 180: 151-153.
4. Loizou S., Singh S., Wypkema E., et al. Anticardiolipin, anti-beta(2)-glycoprotein I and antiprothrombin antibodies in black South African patients with infectious disease // *Ann Rheum Dis*. 2003; 62 (11): 1106-1111.
5. McNally T., Purdy G., Mackie I. J., et al.: The use of an anti-b2-glycoprotein-I assay for discrimination between anticardiolipin antibodies associated with infection and increased risk of thrombosis // *Br J Haematol*. 1995; 91: 471-473.
6. Santiago M., Martinelli R., Ko A., et al. Anti-2 glycoprotein I and anticardiolipin antibodies in leptospirosis, syphilis and Kala-azar // *Clin Exp Rheumatol*. 2001; 19: 425-430.
7. Santiago M., Stellin R., Gaburo Júnior N., et al. Antiphospholipid antibodies in syphilis // *Braz J Med Biol Res*. 1990; 23 (5): 397-402.
8. De Larranaga G. F., Forastiero R. R., Carreras L. O., et al. Different types of antiphospholipid antibodies in AIDS: a comparison with syphilis and the antiphospholipid syndrome // *Thromb Res*. 1999; 96: 19-25.
9. Levy R. A., de Meis E., Pierangeli S. An adapted ELISA method for differentiating pathogenic from nonpathogenic aPL by a beta 2 glycoprotein I dependency anticardiolipin assay // *Thromb. Res.* 2004; 114: 573-577.
10. Левчик Н. К., Зильберберг Н. В., Пономарева М. В., Белых О. А. Сифилитическая инфекция: исследование врожденных гуморальных факторов иммунного ответа // *Лечащий Врач*. 2022; 4 (25): 33-37. [Levchik N. K., Zilberberg N. V., Ponomareva M. V., Belykh O. A. Syphilitic infection: a study on the factors of the innate humoral immune response // *Lechaschi Vrach*. 2022; 4 (25): 33-37.]
11. Gwynne P. J., Clendenen L. H., Turk S. P., et al. Antiphospholipid autoantibodies in Lyme disease arise after scavenging of host phospholipids by *Borrelia burgdorferi* // *J Clin Invest*. 2022; 132 (6): e152506.
12. Matsuura E., Igarashi Y., Fujimoto M., et al. Anticardiolipin cofactor(s) and differential diagnosis of autoimmune disease // *Lancet*. 1990; 336: 177-178.
13. Abdel-Wahab N., Lopez-Olivo M. A., Pinto-Patarroyo G. P., Suarez-Almazor M. E. Systematic review of case reports of antiphospholipid syndrome following infection // *Lupus*. 2016; 25 (14): 1520-1531.
14. Noakes D., Evans K., Pathansali R. The return of a former foe: syphilis with antiphospholipid syndrome as a cause of acute stroke // *JRSM Open*. 2017; 8 (9): 2054270417725498.
15. Ruffatti A., Olivieri S., Tonello M., et al. Influence of different IgG anticardiolipin antibody cut-off values on antiphospholipid syndrome classification // *J Thromb Haemost*. 2008; 6: 1693-1696.
16. Praprotnik S., Ferluga D., Vizjak A., et al. Microthrombotic/microangiopathic manifestations of the antiphospholipid syndrome // *Clin Rev Allergy Immunol*. 2009; 36 (2-3): 109-125.
17. Gao K., Shen X., Lin Y., et al. Origin of Nontreponemal Antibodies During Treponema pallidum Infection: Evidence From a Rabbit Model // *J Infect Dis*. 2018; 218 (5): 835-843.
18. Решетняк Т. М. Антифосфолипидный синдром: диагностика и клинические проявления (лекция) // Научно-практическая ревматология. 2014; 52 (1): 56-71. [Reshetnyak T. M. Antiphospholipid syndrome: diagnosis and clinical manifestations (a lecture) // *Rheumatology Science and Practice*. 2014; 52 (1): 56-71.]
19. Vandevelde A., Devreese K. M. J. Laboratory Diagnosis of Antiphospholipid Syndrome: Insights and Hindrances // *J Clin Med*. 2022; 11 (8): 2164.

Сведения об авторах:

Левчик Надежда Константиновна, к.м.н., доцент, заведующая научным клиническим отделом сифилодиологии и инфекций, передающихся половым путем, Государственного бюджетного учреждения Свердловской области Уральский научно-исследовательский институт дерматовенерологии и иммунопатологии; 620076, Россия, Екатеринбург, ул. Щербакова, 8; nlevchik@gmail.com
Зильберберг Наталья Владимировна, д.м.н., профессор, заместитель директора по научной работе Государственного бюджетного учреждения Свердловской области Уральский научно-исследовательский институт дерматовенерологии и иммунопатологии; 620076, Россия, Екатеринбург, ул. Щербакова, 8; zilberberg@mail.ru
Пономарева Марина Владиславовна, к.б.н., старший научный сотрудник научного экспериментально-лабораторного отдела Государственного бюджетного учреждения Свердловской области Уральский научно-исследовательский институт дерматовенерологии и иммунопатологии; 620076, Россия, Екатеринбург, ул. Щербакова, 8; marpo08@mail.ru

Information about the authors:

Nadezhda K. Levchik, MD, Associate professor, Head of the Clinical department of syphilidology and sexually transmitted infections at the State Budgetary Institution of the Sverdlovsk Region Ural Research Institute of Dermatology, Venereology and Immunopathology; 8 Shcherbakova str., Yekaterinburg, 620076, Russia; nlevchik@gmail.com
Nataliya V. Zilberberg, Dr. of Sci. (Med.), Professor, Deputy Director of the State Budgetary Institution of the Sverdlovsk Region Ural Research Institute of Dermatology, Venereology and Immunopathology; 8 Shcherbakova str., Yekaterinburg, 620076, Russia; zilberberg@mai.ru
Marina V. Ponomareva, Cand. of Sci. (Biol.), Senior researcher at the Department of laboratory medicine at the State Budgetary Institution of the Sverdlovsk Region Ural Research Institute of Dermatology, Venereology and Immunopathology; 8 Shcherbakova str., Yekaterinburg, 620076, Russia; marpo08@mail.ru

Поступила/Received 12.01.2023

Принята в печать/Accepted 16.01.2023