

ISSN 2313-7347 (print)

ISSN 2500-3194 (online)

АКУШЕРСТВО ГИНЕКОЛОГИЯ РЕПРОДУКЦИЯ

Включен в перечень ведущих
рецензируемых журналов и изданий ВАК

2024 • том 18 • № 1



OBSTETRICS, GYNECOLOGY AND REPRODUCTION

2024 Vol. 18 No 1

<https://gynecology.ru>

Информацию о репринтах можно получить в редакции. Тел.: +7 (495) 649-54-35; эл. почта: info@irbis-1.ru.
Данная интернет-версия статьи была скачана с сайта <http://www.gynecology.ru>. Не предназначено для использования в коммерческих целях.

<https://doi.org/10.17749/2313-7347/ob.gyn.rep.2024.481>

История антифосфолипидного синдрома

М.П. Дрожжина¹, А.В. Воробьев²

¹ФГБОУ ВО «Российский университет медицины» Министерства здравоохранения Российской Федерации;
Россия, 127006 Москва, ул. Долгоруковская, д. 4;

²ФГАОУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова
Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет);
Россия, 119991 Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2

Для контактов: Мария Павловна Дрожжина, e-mail: d2608m@gmail.com

Резюме

В статье рассматриваются основные исторические события в изучении антифосфолипидного синдрома (АФС). Описано, как развивались события в открытии волчаночного антикоагулянта, и как ученые всего мира пришли к открытию АФС. Рассматриваются перспективы изучения данного состояния в настоящее время и современные критерии АФС. Отражен вклад отечественных ученых в изучение АФС и катастрофического АФС.

Ключевые слова: антифосфолипидный синдром, АФС, невынашивание беременности, Август Вассерман, Уолтер Боуи, Грэм Хьюз, Найджел Харрис, Рональд Ашерсон

Для цитирования: Дрожжина М.П., Воробьев А.В. История антифосфолипидного синдрома. *Акушерство, Гинекология и Репродукция*. 2024;18(1):130–134. <https://doi.org/10.17749/2313-7347/ob.gyn.rep.2024.481>.

History of antiphospholipid syndrome

Maria P. Drozhzhina¹, Alexander V. Vorobev²

¹Russian University of Medicine, Health Ministry of Russian Federation; 4 Dolgorukovskaya Str., Moscow 127006, Russia;

²Sechenov University; 8 bldg. 2, Trubetskaya Str., Moscow 119991, Russia

Corresponding author: Maria P. Drozhzhina, e-mail: d2608m@gmail.com

Abstract

Here, we discuss hallmark historical events occurred while investigating antiphospholipid syndrome (APS) particularly describing how lupus anticoagulant was discovered and how scientists around the world came to define APS. The prospects for exploring APS at the present time by applying current APS criteria are considered. The contribution of Russian scientists to APS study and catastrophic APS is outlined.

Keywords: antiphospholipid syndrome, APS, miscarriage, August Vasserman, Walter Bowie, Graham Hughes, Nigel Harris, Ronald Asherson

For citation: Drozhzhina M.P., Vorobev A.V. History of antiphospholipid syndrome. *Akusherstvo, Ginekologiya i Reprodukcya = Obstetrics, Gynecology and Reproduction*. 2024;18(1):130–134. (In Russ.). <https://doi.org/10.17749/2313-7347/ob.gyn.rep.2024.481>.

Введение / Introduction

Антифосфолипидный синдром (АФС) имеет большое значение в акушерской практике, поскольку возникающие в организме аутоиммунные реакции влияют на такие процессы, как имплантация эмбриона,

его рост и развитие, а также на течение беременности и исход родов. Благодаря изучению этого синдрома удалось снизить количество случаев прерывания беременности, также значительно поменялись подходы к ведению таких пациенток. В данной статье мы поделимся с вами историей исследования этого синдрома.

Открытие волчаночного антикоагулянта / Discovery of lupus anticoagulant

Одним из основоположников в изучении АФС стал известный немецкий ученый, микробиолог и иммунолог Август Вассерман (**рис. 1**), который родился в 1866 г. в Баварии. Все мы знаем это имя по реакции, выявляющей сифилис.

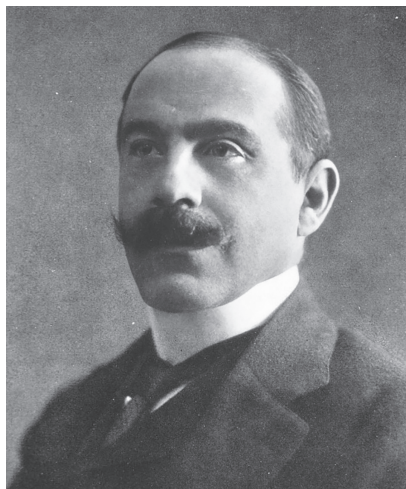


Рисунок 1.
Август Пауль фон Вассерман
(1866–1925).

Figure 1. August Paul von Wasserman (1866–1925).

В 1906 г. Август Вассерман разработал новый экспресс-метод для диагностики сифилиса. В своих исследованиях он использовал экстракт из печени плода с врожденным сифилисом в качестве антигена и обнаружил антитела, которые он назвал реагинами. Было установлено, что у некоторых людей реакция Вассермана дает положительный результат, несмотря на отсутствие клинических и эпидемиологических признаков сифилитической инфекции. Это явление было названо биологической ложноположительной реакцией Вассермана (Б-ЛПРВ) [1].

Истоки синдрома восходят к открытию волчаночного антикоагулянта (ВА) профессором медицины, микробиологии и инфекционных заболеваний Джоном Конли в 1953 г., признанию связи между биологическим ложноположительным тестом на сифилис (Б-ЛПРВ) и аутоиммунными заболеваниями в 1950-х годах [2].

Последующие исследования в течение двух десятилетий доказали, что у многих пациентов, получавших ВА, часто были Б-ЛПРВ. Первоначально считалось, что ВА вызывает кровотечение, но в 1964 г. Уолтер Боуи (**рис. 2**), одна из самых ярких фигур в современной гематологии, сообщил о парадоксальной связи с тромбозом. Наблюдение было расширено шведским иммунологом Гунаром Йоханссоном и его коллегами в 1974 г., которые выявили связь между наличием ВА, Б-ЛПРВ и тромбозом у пациентов с системной красной волчанкой (СКВ) [3].

Открытие антифосфолипидного синдрома / Discovery of antiphospholipid syndrome

В 1975 г. свершился прорыв в роли АФС в акушерстве и гинекологии. Профессор И.М. Нильсон сообщил о связи ВА с внутриутробной гибелью плода. Интерес к этой теме с каждым годом становился все больше и больше, и в период с 1980 по 1983 гг. поступило несколько сообщений о группах пациенток с венозным и артериальным тромбозом, циркуляцией ВА и повторным невынашиванием беременности [3].

Самым захватывающим периодом в истории развития АФС было десятилетие между 1980 и 1990 гг. Профессор в области ревматологии Грэм Р.В. Хьюз (**рис. 3**), возглавлявший Медицинский госпиталь Хаммерсмит в Лондоне, проявил особый интерес к данному состоянию [4]. Впервые в 1980 г. профессор Хьюз подробно описал АФС. Значительный прогресс в понимании АФС был достигнут с внедрением твердофазного иммуноанализа на антикардиолипин в 1983 г. Доктор Азуддин Гарави, участник исследовательской группы в госпитале, сделал предположение о том, что антитела, которые играют роль в тесте на ВА, могут связываться с кардиолипином – отрицательно заряженным фосфолипидом. Он также предложил, что твердофазный радиоиммунологический анализ может быть более чувствительным методом для обнаружения таких антител.

Исследовательская группа Хьюза пригласила Найджела Харриса (**рис. 4**), гайано-американского врача-ученого, для проверки гипотезы о том, что анализ на антикардиолипину был бы более чувствительным методом выявления таких пациентов [5]. За 2 месяца им удалось разработать прототип для радиоиммунологического анализа на антикардиолипин. Как и предполагалось, у подавляющего большинства пациентов, у которых был положительный результат на ВА, также был положительный тест на антикардиолипин. Была выявлена достоверная связь положительного

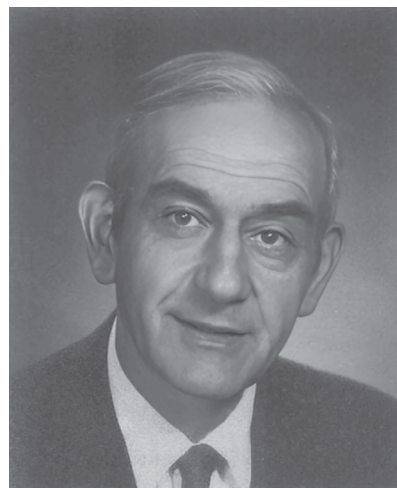


Рисунок 2. Эдвард Джон Уолтер Боуи
(1925–2008).

Figure 2. Edward John Walter Bowie (1925–2008).



Рисунок 3. Грэм
Р.В. Хьюз.

Figure 3. Graham
R.V. Hughes.

кардиолипидного теста с венозным и артериальным тромбозом, тромбоцитопенией, но не было четкой связи с потерей беременности – эти захватывающие результаты были опубликованы в выпуске Lancet от 26.11.1983 [6].

Была отмечена прямая корреляция между концентрацией антикардиолипидных антител и вероятностью развития тромбоза и других сопутствующих клинических симптомов. Это наблюдение подчеркнуло важность создания надежного метода определения уровня этих антител для стандартизации тестирования. После того, как анализ на антикардиолипидные антитела был внедрен, Грэм Хьюз предложил, что клинические проявления такого «расстройства» могут включать тромбоцитопению, тромбоз и потерю беременности, а также иные симптомы, включая кровоизлияние в сетчатку и мигрени [6].

Современная история антифосфолипидного синдрома / The contemporary timeline of antiphospholipid syndrome

С 1983 по 1987 гг. во всем мире возросла заинтересованность в этом необычном расстройстве. В 1984 г. группа Хьюза организовала Международный симпозиум по антифосфолипидным антителам в больнице Хаммерсмит. Он стал первым из «антифосфолипидных симпозиумов», которые проводятся 1 раз в 2–3 года и по сей день.

В этот же период в процессе изучения синдрома ученые пришли к выводу, что «антикардиолипидные» антитела лучше было бы называть «антифосфолипидными антителами». Они расширили этот термин, включив в него ВА. Группа Хьюза также работала над совершенствованием метода тестирования; некоторые исследователи заметили, что использование фетальной телячьей сыворотки или сыворотки крупного рогатого скота в качестве разбавителей в антикардиолипидном тесте значительно увеличивало



Рисунок 4. Найджел
Харрис.

Figure 4. Nigel Harris.

положительный сигнал, будто усиливая связывание антикардиолипидных антител. С использованием этих разбавителей анализ оказался более стабильным и воспроизводимым.

После того, как тест для выявления антител к кардиолипину был внедрен во всем мире, ученые из группы Хьюза обеспокоились тем, что методы, используемые для выявления антител к кардиолипину, значительно различались в разных лабораториях. Это побудило их провести первый Международный семинар по стандартизации теста на антикардиолипидные антитела, в котором приняло участие 43 лаборатории из 13 стран. Пришли к выводу, что использование эмбриональной телячьей или взрослой бычьей сыворотки в качестве разбавителей образцов пациентов является одной из очень важных особенностей проведения теста [2].

К середине 80-х годов XX века становилось понятно, что АФС является не проявлением СКВ, а отдельным заболеванием. Изначально было предложено назвать это состояние «антикардиолипидным синдромом»; однако, учитывая факт, что антитела относятся к более широкой группе «антифосфолипидных антител», был введен термин «антифосфолипидный синдром». В 1987 г. Найджел Харрис предложил критерии классификации данного синдрома, которые были опубликованы в Британском журнале ревматологии. Если у пациенток наблюдался один из следующих симптомов – венозный или артериальный тромбоз, привычное невынашивание и/или тромбоцитопения, а также один из лабораторных тестов на ВА или тест на антитела к кардиолипину со средним или высоким положительным результатом, то им ставился диагноз АФС [6].

В 1990 г. Найджел Харрис выявил небольшую группу пациентов с агрессивной формой тромбоза. Он предложил назвать данное проявление как «острая диссеминированная васкулопатия – коагулопатия», но оно уступило место термину «катастрофический антифосфолипидный синдром» [2].

Катастрофический антифосфолипидный синдром / Catastrophic antiphospholipid syndrome

Рональд Ашерсон (рис. 5) – известный во всем мире авторитет в области АФС и его различных проявлений; именно он ввел понятие «катастрофический антифосфолипидный синдром» (КАФС), который впоследствии стал носить его имя [7].

Впервые в России в 2002 г. на кафедре акушерства и гинекологии Сеченовского Университета под руководством профессора Александра Давидовича Макацария была подготовлена монография «Антифосфолипидный синдром в акушерской практике» [8], где были изложены и проанализированы вопросы этиологии, патогенеза, клиники, диагностики и принципы лечения АФС в акушерской практике (рис. 6).

Также впервые в мире, в 2006 г., кафедрой акушерства и гинекологии Сеченовского Университета совместно с Р.Э. Ашерсоном была опубликована статья, в которой была описана роль генетических форм тромбофилии в патогенезе КАФС [9]. Эта концепция была расширена в 2007 г. в монографии «Антифосфолипидный синдром – иммунная тромбофилия в акушерстве и гинекологии» под редакцией А.Д. Макацария; книга была переиздана и в 2013 г. (рис. 7) [10].

АФС в настоящее время принято рассматривать как тромбовоспалительное заболевание, ассоциированное с хотя бы одним тромботическим эпизодом или плаценто-ассоциированным заболеванием. Последние критерии классификации АФС основыва-



Рисунок 5. Рональд Эндрю Ашерсон (1934–2008) и академик А.Д. Макацария.

Figure 5. Ronald Andrew Asherson (1934–2008) and Academician A.D. Makatsariya.

Рисунок 6. Монография «Антифосфолипидный синдром в акушерской практике».

Figure 6. Monograph “Antiphospholipid syndrome in obstetric practice”.

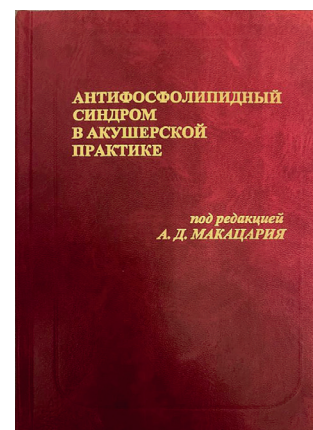
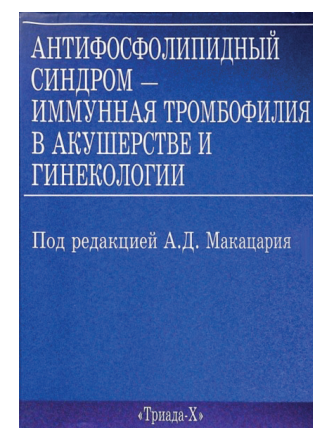


Рисунок 7. Монография «Антифосфолипидный синдром – иммунная тромбофилия в акушерстве и гинекологии».

Figure 7. Monograph “Antiphospholipid syndrome – immune thrombophilia in obstetrics and gynecology”.



ются на устойчивом выявлении одного или нескольких следующих аутоантител: антител к кардиолипину, β_2 -гликопротеину 1 или волчаночного антикоагулянта; эти тесты необходимо повторить через 12 недель. Также потенциально рассматриваются новые классы антител, связанных с АФС: антитела к фосфатидилсерину/протромбину, антитела к рецептору лизобисфосфатидного/эндотелиального протеина С, а также антинейтрофильные внеклеточные ловушки-антитела (англ. neutrophil extracellular traps, NETs). NETs – это внеклеточные сетчатые структуры, способные вызывать микротромбоз путем активации факторов свертывания, эндотелиальных клеток, тромбоцитов и системы комплемента. Было обнаружено, что у больных АФС циркулируют высокие титры NETs, даже при отсутствии активного тромбоза [11].

Таким образом, исследование АФС остается актуальной проблемой, требующей глубокого знания молекулярных и иммунобиологических механизмов патогенеза.

Заключение / Conclusion

То, о чем мы рассказали, лишь малая часть истории изучения АФС. Ученые продолжают исследовать молекулярные и генетические основы заболевания, пытаются лучше понять его механизмы и определить оптимальные стратегии лечения.

ИНФОРМАЦИЯ О СТАТЬЕ	ARTICLE INFORMATION
Поступила: 22.01.2024. В доработанном виде: 05.02.2024.	Received: 22.01.2024. Revision received: 05.02.2024.
Принята к печати: 09.02.2024. Опубликовано: 28.02.2024.	Accepted: 09.02.2024. Published: 28.02.2024.
Вклад авторов	Author's contribution
Дрожжина М.П. – поиск публикаций по теме статьи, написание текста; Воробьев А.В. – систематизация и редактирование текста.	Drozhhina M.P. – publications search, text writing; Vorobev A.V. – data systematization and text editing.
Все авторы прочитали и утвердили окончательный вариант рукописи.	All authors have read and approved the final version of the manuscript.
Конфликт интересов	Conflict of interests
Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.	The authors declare no conflict of interests.
Финансирование	Funding
Авторы заявляют об отсутствии финансовой поддержки.	The authors declare no funding.
Происхождение статьи и рецензирование	Provenance and peer review
Журнал не заказывал статью; внешнее рецензирование.	Not commissioned; externally peer reviewed.

Литература:

1. Wassermann. *Br Med J*. 1966;1(5485):436–7.
2. Harris E.N. History of the antiphospholipid syndrome. *Revista Colombiana de Reumatologia*. 2009;16(4):326–9. [https://doi.org/10.1016/S0121-8123\(09\)70095-7](https://doi.org/10.1016/S0121-8123(09)70095-7).
3. Tincani A., Fontana G., Mackworth-Young C. The history of antiphospholipid syndrome. *Reumatismo*. 2023;74(4). <https://doi.org/10.4081/reumatismo.2022.1556>.
4. Hughes G.R. Hughes syndrome: antiphospholipid syndrome. *J R Coll Physicians Lond*. 1998;32(3):260–4.
5. Hughes G.R. Hughes syndrome/APS. 30 years on, what have we learnt? Opening talk at the 14th International Congress on antiphospholipid antibodies Rio de Janeiro, October 2013. *Lupus*. 2014;23(4):400–6. <https://doi.org/10.1177/0961203314522341>.
6. Harris E.N., Gharavi A.E., Boey M.L. et al. Anticardiolipin antibodies: detection by radioimmunoassay and association with thrombosis in systemic lupus erythematosus. *Lancet*. 1983;2(8361):1211–4. [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(83\)91267-9](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(83)91267-9).
7. Shoenfeld Y., Cervera R. Asherson's syndrome of the catastrophic antiphospholipid antibodies. *J Rheumatol*. 2008;35(10):2066–8.
8. Макацария А.Д., Бицадзе В.О., Гениевская М.Г. и др. Антифосфолипидный синдром в акушерской практике: монография. Под ред. А.Д. Макацария. М.: Руссо, 2002. 344 с.
9. Makatsariya A.D., Asherson R.A., Bitsadze V.O. et al. Catastrophic antiphospholipid (Asherson's) syndrome and genetic thrombophilic disorders in obstetrics. *Autoimmun Rev*. 2006;6(2):89–93. <https://doi.org/10.1016/j.autrev.2006.06.011>.
10. Макацария А.Д., Бицадзе В.О., Баймурадова С.М. и др. Антифосфолипидный синдром – иммунная тромбофилия в акушерстве и гинекологии: монография. Под ред. А.Д. Макацария. М.: Триада-Х, 2013. 485 с.
11. Knight J.S., Branch D.W., Ortel T.L. Antiphospholipid syndrome: advances in diagnosis, pathogenesis, and management. *BMJ*. 2023;380:e069717. <https://doi.org/10.1136/bmj-2021-069717>.

References:

1. Wassermann. *Br Med J*. 1966;1(5485):436–7.
2. Harris E.N. History of the antiphospholipid syndrome. *Revista Colombiana de Reumatologia*. 2009;16(4):326–9. [https://doi.org/10.1016/S0121-8123\(09\)70095-7](https://doi.org/10.1016/S0121-8123(09)70095-7).
3. Tincani A., Fontana G., Mackworth-Young C. The history of antiphospholipid syndrome. *Reumatismo*. 2023;74(4). <https://doi.org/10.4081/reumatismo.2022.1556>.
4. Hughes G.R. Hughes syndrome: antiphospholipid syndrome. *J R Coll Physicians Lond*. 1998;32(3):260–4.
5. Hughes G.R. Hughes syndrome/APS. 30 years on, what have we learnt? Opening talk at the 14th International Congress on antiphospholipid antibodies Rio de Janeiro, October 2013. *Lupus*. 2014;23(4):400–6. <https://doi.org/10.1177/0961203314522341>.
6. Harris E.N., Gharavi A.E., Boey M.L. et al. Anticardiolipin antibodies: detection by radioimmunoassay and association with thrombosis in systemic lupus erythematosus. *Lancet*. 1983;2(8361):1211–4. [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(83\)91267-9](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(83)91267-9).
7. Shoenfeld Y., Cervera R. Asherson's syndrome of the catastrophic antiphospholipid antibodies. *J Rheumatol*. 2008;35(10):2066–8.
8. Makatsariya A.D., Bitsadze V.O., Genievskaya M.G. et al. Antiphospholipid syndrome in obstetric practice: monograph. Ed. A.D. Makatsariya. [Antifosfolipidnyy sindrom v akusherskoj praktike: monografiya. Pod red. A.D. Makatsariya]. Moscow: Russo, 2002. 344 p. (In Russ.).
9. Makatsariya A.D., Asherson R.A., Bitsadze V.O. et al. Catastrophic antiphospholipid (Asherson's) syndrome and genetic thrombophilic disorders in obstetrics. *Autoimmun Rev*. 2006;6(2):89–93. <https://doi.org/10.1016/j.autrev.2006.06.011>.
10. Makatsariya A.D., Bitsadze V.O., Baimuradova S.M. et al. Antiphospholipid syndrome – immune thrombophilia in obstetrics and gynecology: monograph. Ed. A.D. Makatsariya. [Antifosfolipidnyy sindrom – immunnaya trombofiiliya v akusherstve i ginekologii: monografiya. Pod red. A.D. Makatsariya]. Moscow: Triada-X, 2013. 485 p. (In Russ.).
11. Knight J.S., Branch D.W., Ortel T.L. Antiphospholipid syndrome: advances in diagnosis, pathogenesis, and management. *BMJ*. 2023;380:e069717. <https://doi.org/10.1136/bmj-2021-069717>.

Сведения об авторах:

Дрожжина Мария Павловна – студент 6 курса лечебного факультета ФГБОУ ВО «Российский университет медицины» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Москва, Россия. E-mail: d2608m@gmail.com. ORCID: <https://orcid.org/0009-0005-1742-6264>.

Воробьев Александр Викторович – к.м.н., доцент кафедры акушерства, гинекологии и перинатальной медицины Клинического института детского здоровья имени Н.Ф. Филатова ФГАОУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет), Москва, Россия. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4509-9281>. Scopus Author ID: 57191966265. Researcher ID: F-8804-2017.

About the authors:

Maria P. Drozhzhina – 6th year Student, Faculty of General Medicine, Russian University of Medicine, Moscow, Russia. E-mail: d2608m@gmail.com. ORCID: <https://orcid.org/0009-0005-1742-6264>.

Alexander V. Vorobev – MD, PhD, Associate Professor, Department of Obstetrics, Gynecology and Perinatal Medicine, Filatov Clinical Institute of Children's Health, Sechenov University, Moscow, Russia. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4509-9281>. Scopus Author ID: 57191966265. Researcher ID: F-8804-2017.