

Кыргызстандын саламаттык сактоо илимий-практикалык журналы  
2024, № 3, б. 123-127

Здравоохранение Кыргызстана  
научно-практический журнал  
2024, № 3, с. 123-127

Health care of Kyrgyzstan  
scientific and practical journal  
2024, No 3, pp. 123-127

УДК: 616.1

## Шенлейн-Генох пурпурасы жана гипергомоцистеинемия

О.А. Джакыпбаев

*И. К. Ахунбаев атындагы Кыргыз мамлекеттик медициналык академиясы, Бишкек, Кыргыз Республикасы*

### МАКАЛА ЖӨНҮНДӨ МААЛЫМАТ КОРУТУНДУ

#### Негизги сөздөр:

Шенлейна-Генох пурпурасы  
Айлануучу иммундук комплекстери  
Гомоцистеин  
Метилентетрагидрофолатредуктаза  
Метионин-синтаза  
Метионин-синтаза-редуктаза

Шенлейн-Генох пурпурасынын (Ш-ГП) биринчи жолу катталганына 220 жылдан ашуун убакыт өттү. Оору системдик васкулиттерге караштуу, эң көп кездешүүчүлөрүнүн катарына кирет. Акыркы мезгилде микрокан тамырындагы “асептикалык сезгенүүнүн” натыйжасындагы кан тамырдын деструкциясы, тромбдун жана пурпуранын ар кайсыл жерлердеги пайда болушу Ш-ГП иммунокомплексдик негизде айлануучу иммундук комплексттердин (АИК) жана комплементтин (С) активдүү компоненттеринин негизинде келип чыгары такталган. Оорунун келип чыгуу себептери аягына чейин тактала элек, шарттуу факторлорунун арасында, акыркы жылдары гипергомоцистеинемия өзгөчө көңүл бурууга татыктуу. Изилдөөлөрдүн максаты Ш-ГПда жана гипергомоцистеинемияда адабияттарды кароо болду. Гомоцистеиндин метаболизмдин бузулушунун негизги себептери көргөзүлдү, ошонун ичинде гипергомоцистеинемиянын генетикалык аномалиялары. Гомоцистеиндин кандын сывороткасындагы көрсөткүчүнүн негизиндеги гипергомоцистеинемиянын классификациясы тартууланды. Бул сын макала Ш-ГП өнүктүрүү механизмдинде гипергомоцистеинемиянын триггердик маанисин ырастоого мумкүндүк берет.

## Пурпура Шенлейна-Геноха и гипергомоцистеинемия

О.А. Джакыпбаев

*Кыргызская государственная медицинская академия имени И. К. Ахунбаева, Бишкек, Кыргызская Республика*

### ИНФОРМАЦИЯ О СТАТЬЕ

### РЕЗЮМЕ

#### Ключевые слова:

Пурпура Шенлейна-Геноха  
Циркулирующие иммунные комплексы  
Гомоцистеин  
Метилентетрагидрофолатредуктаза

Прошло более 220 лет со времени первого описания пурпуры Шенлейна-Геноха (ПШ-Г). Заболевание относится к группе системных васкулитов, где она занимает одно из ведущих мест по частоте встречаемости. В настоящее время доказана иммунокомплексная природа ПШ-Г, при которой в микрососудах развивается «асептическое

#### Адрес для переписки:

Джакыпбаев Ормонбек Асанбекович, 720020,  
Кыргызская Республика, Бишкек, ул. Ахунбаева 92  
КГМА им. И.К. Ахунбаева,  
Тел.: + 996 772636559  
E-mail: ormonbek@bk.ru

#### Contacts:

Dzhakypbaev Ormonbek Asanbekovich, 720020,  
92, Akchunbaev str, Bishkek, Kyrgyz Republic  
KSMA named after. I.K. Akhunbaev  
Phone: +996 772636559  
E-mail: ormonbek@bk.ru

#### Для цитирования:

Джакыпбаев О.А. Пурпура Шенлейна-Геноха и гипергомоцистеинемия. Научно-практический журнал «Здравоохранение Кыргызстана» 2024, № 3, с. 123-127.  
doi.10.51350/zdravkg2024.3.9.17.123.127

#### Citation:

Dzhakypbaev O.A. Henocho-Schönlein purpura and hyperhomocysteinemia. Scientific and practical journal “Health care of Kyrgyzstan” 2024, No.3, p.123-127.  
doi.10.51350/zdravkg2024.3.9.17.123.127

Метионин-синтаза  
Метионин-синтаза-редуктаза

с деструкцией стенок микрососудов с тромбированием и появлением пурпуры различной локализации вследствие повреждающего действия циркулирующих иммунных комплексов (ЦИК) и активированных компонентов системы комплемента (С). Причина болезни до конца не выяснена, среди провоцирующих факторов развития, в последние годы гипергомоцистеинемия заслуживает особого внимания. Целью исследования явилось проведения литературного обзора по пурпуре Шенлейна-Геноха (ПШ-Г) и гипергомоцистеинемии. Указаны основные причины нарушения метаболизма гомоцистеина, в том числе генетические аномалии развития гипергомоцистеинемий. Представлена классификация гипергомоцистеинемий в зависимости от уровня гомоцистеина в сыворотке крови. Настоящая обзорная статья позволяет утверждать, что гипергомоцистеинемия имеет триггерное значение в механизме развития ПШ-Г.

## Henoch-Schönlein purpura and hyperhomocysteinemia

O.A. Dzhakypbaev

*Kyrgyz State Medical Academy named after I. K. Akhunbaev, Bishkek, Kyrgyz Republic*

### ARTICLE INFO

*Key words:*

Henoch-Schönlein purpura  
Circulating immune complexes  
Homocysteine  
Methylenetetrahydrofolate reductase  
Methionine synthase  
Methionine synthase reductase

### ABSTRACT

More than 220 years have passed since the first description of Henoch-Schönlein purpura (HS-H). The disease belongs to the group of systemic vasculitis, where it occupies one of the leading places in terms of frequency of occurrence. Currently, the immunocomplex nature of HS-H has been proven, in which “aseptic inflammation” develops in microvessels with destruction of microvascular walls with thrombosis and the appearance of purpura of various localizations due to the damaging effect of circulating immune complexes (CIC) and activated components of the complement system (C). The cause of the disease is not fully understood; among the provoking factors of development, hyperhomocysteinemia deserves special attention in recent years. The purpose of the study was to conduct a literature review on Henoch-Schönlein purpura (HS-H) and hyperhomocysteinemia. The main causes of homocysteine metabolism disorders are indicated, including genetic abnormalities in the development of hyperhomocysteinemia. A classification of hyperhomocysteinemia is presented depending on the level of homocysteine in the blood serum. This review article suggests that hyperhomocysteinemia has a triggering role in the mechanism of development of PS-H.

Пурпура Шенлейна-Геноха (ПШ-Г) как клинический синдромокомплекс впервые была описана в 1801 году английским врачом W.Heberden. Шенлейн в 30-е годы XIX столетия впервые связал суставные поражения с геморрагической сыпью на коже. Генох в 70-е годы XIX века дополнил клиническую картину характеристикой абдоминального синдрома в виде кишечной колики с кровотечениями и нефритом. Ослер (1903) наблюдал общие признаки ПШ-Г с реакциями гиперчувствительности [1,2]. Таким образом, прошло более 220 лет со времени первого описания ПШ-Г, однако из-за высокой распространенности как среди детского, так и взрослого населения, интерес исследователей к этому заболеванию

не ослабел и до настоящего времени.

ПШ-Г относится к иммунокомплексным заболеваниям [1,2,3]. Считают [3], что отложение крупных циркулирующих иммунных комплексов (ЦИК) при ПШ-Г вызывает поражение кожи и суставов, а мелкие депозиты ЦИК обуславливают абдоминальные и почечные поражения. Избыточное количество ЦИК активирует системы комплемента, усиливающей связь между антигеном (Аг) + антителом (Ат). В результате образуется большой иммунный комплекс Аг + Ат + комплемент, не способный проникнуть через микроциркуляторное русло, оседающий на эндотелии сосудов и повреждающие его. В ответ на деструкцию эндотелия синтезируются фактор

некроза опухоли (ФНО) и протеазы, что приводит к оголению фосфолипидов базальной мембраны. При этом стимулируются адгезия и агрегация тромбоцитов с образованием в сосудах тромбоцитарных тромбов и активацией локального гемостаза. Тромбирование микроциркуляторного русла нарушает питание тканей, вызывает гипоксию и дистрофические изменения в органах [3]. Затромбированный сосуд может подвергнуться некрозу с развитием кровотечения. Вследствие васкулита повышается проницаемость сосудов с выходом из них в ткани плазмы и эритроцитов [3,4,5].

По мнению Кузника Б.И. с соавт. [3] одной из самых частых причин развития рецидивирующего венозного тромбоэмболизма является гипергомоцистеинемия. По данным исследователей [3,6], до 20% тромбофилий обусловлено повышенным содержанием гомоцистеина в плазме. Более того, у 30-60% больных с коронарной болезнью сердца, облитерирующим атеросклерозом артерий нижних конечностей и сахарным диабетом II типа выявляется гипергомоцистеинемия. В отличие от других форм генетической тромбофилии, при гипергомоцистеинемии не наблюдается исходных нарушений в системе гемостаза, они развиваются опосредованно при сбое работы ферментных систем и накоплении в крови гомоцистеина [3].

Гомоцистеин – это серосодержащая аминокислота, образующаяся внутри клеток организма при деметилировании незаменимой аминокислоты метионина (поступающего в организм с пищей). Деметилирование метионина – первая реакция так называемого метионинового цикла [7]. Дальнейший метаболизм образовавшегося внутриклеточного гомоцистеина сводится к реметилированию (обратной реакции метионинового цикла) и транссульфированию (конденсации с аминокислотой серином и последующим катаболическим реакциям) [7]. Реметилирование гомоцистеина в метионин осуществляется при участии фермента метионин-синтазы (МС) и кофермента витамина В12. МС обеспечивает преобразование гомоцистеина в метионин посредством реакции, в которой метилкобаламин выступает в роли промежуточного переносчика метильной группы. При этом происходит окисление кобаламина и фермент МС переходит в неактивное состояние. Восстановление функции МТР возможно при участии фермента метионин-синтазы-редуктазы (МСР) [8]. Метионин-синтаза – главный регуляторный фермент внутриклеточного метаболизма метионина, также нуждается в кофакторе – N-5-метилтетрагидрофолате, который является продуктом другого метаболического цикла – фолатного [7,9]. Выработка метилтетрагидрофолата обеспечивается ферментом метилтетрагидрофолатредуктазой (МТГФР). МТГФР является ключевым ферментом фолатного цикла: он обеспечивает превращение 5,10-ме-

тилтетрагидрофолата в 5-метил-тетрагидрофолат, являющийся главной циркулирующей в организме формой фолиевой кислоты. 5-метил-тетрагидрофолат несет на себе метильную группу, необходимую для превращения гомоцистеина в метионин путем реметилирования [3].

Гомоцистеин является промежуточным звеном не только в цикле метионина, но также и в обмене фолатов. Реакция, катализируемая метионин-синтазой, служит частью цикла, в котором образуются активные фолаты, необходимые для синтеза пуриновых и пиримидиновых оснований – предшественников РНК и ДНК. В обычных условиях около 50% гомоцистеина подвергается реметилированию с образованием метионина. Остальная часть гомоцистеина катаболизируется при участии процессов транссульфирования [3,10].

Неспособность регенерировать метионин приводит к истощению его запаса и накоплению в крови избытка гомоцистеина. Таким образом, нарушение любого из звеньев, как метионинового, так и фолатного цикла, может привести к гипергомоцистеинемии [7].

По мнению Костюченко Г.И. [11], к настоящему времени описано 9 различных мутаций МТГФР. Практическое значение имеют два аллеля: термолabile аллель С677Т (происходит замена основания цитозина (С) на тимин (Т) в позиции 677) и аллель А1298С (происходит замена основания аденина (А) на цитозин (С) в позиции 1298). Аллель С677Т является результатом точечной мутации, при которой в позиции 677 аминокислота аланин заменен на валин в аминокислотной последовательности белка МТГФР. Наиболее изучена мутация С677Т, которая наследуется по аутосомно-рецессивному типу и встречается в различных популяциях США и Европы в гомозиготном носительстве у 10-20% населения, в гетерозиготном – у 40-60% жителей [11]. По предположению Шмелевой В.М. с соавт. [12], примерно такое же распределение в носительстве гомозиготного и гетерозиготного варианта мутации С677Т характерно для жителей России. Как отмечает Костюченко Г.И. [11], в случае нарушения метаболизма метионина и накопления гомоцистеина в клетке, срабатывает механизм выделения его избытка, что должно защитить клетку от цитотоксического и мутагенного действия гомоцистеина.

Гомоцистеин, даже в небольшой концентрации, обладает выраженной цитотоксической активностью по отношению к эндотелию артерий, способен ингибировать циклооксигеназную активность в клетках эндотелия, в результате чего уменьшается продукция простаглицлина и в то же время, усиливается продукция тромбоксана А2 с повышением агрегационной активности тромбоцитов [9,11,13]. Гипергомоцистеинемия сопровождается повышенной продукцией тканевого фактора, снижением ак-

тивности естественных антикоагулянтов и тканевого активатора плазминогена [6]. Имеются данные, о прямых нарушениях метилирования ДНК при гипергомоцистеинемии, вследствие которых нарушается экспрессия генов, что может повлиять как на эндотелий, так и на гладкую мускулатуру стенки сосудов, что ведет к сужению сосудов. И как считают авторы, образующийся из избыточного гомоцистеина тиолактон, может взаимодействовать с липопротеидами низкой плотности (ЛПНП), что ведет к формированию атеросклеротических бляшек [14,15,16]. Также имеются данные о снижении фибринолиза при гипергомоцистеинемии за счет активации тромбин-активируемого фибринолитического ингибитора (ТАФИ) [17,18].

Как считает Костюченко Г.И. [11], в настоящее время не существует общепринятой нормы для уровня гомоцистеина в сыворотке крови. Уровень гомоцистеина в определенной степени может зависеть от возраста, пола, социальной группы, этнической принадлежности, характера питания и образа жизни. Повышение концентрации гомоцистеина у значительного числа пациентов в пожилом возрасте может быть следствием общего замедления метаболизма, недостаточного поступления фолата и витаминов В12 и В6 с пищей, а также за счет атрофии слизистой оболочки желудка, снижения почечной функции и др.

Согласно литературным данным, предлагается следующая классификация гипергомоцистеинемий в зависимости от уровня гомоцистеина в сыворотке крови [3,7,11,19]:

1. Умеренная (легкая) гипергомоцистеинемия – от 11,1 до 15,0 мкмоль/л.
2. Средняя гипергомоцистеинемия – от 15,1 до 20,0 мкмоль/л.
3. Высокая гипергомоцистеинемия – более 20,1 мкмоль/л.

При определении гипергомоцистеинемии у пациента желателен, помимо уровня гомоцистеина в крови, знать доминантный или рецессивный вариант точечной мутации гена МТГФР (С677-ТТ), сочетание гипергомоцистеинемии с наличием мутантных генов (особенно доминантных), которые существенно усугубляют клиническое течение заболевания и

способствуют более ранним осложнениям и высокой летальности больных в молодом возрасте [11].

Как считают Пантелеев М.А. с соавт. [7] причины гипергомоцистеинемии подразделяются на приобретенные и наследственные [9,14,20].

К приобретенным факторам развития гипергомоцистеинемии обычно относят недостаток необходимых витаминов в пище (фолатов, В12, В6, В2), а также желудочно-кишечные заболевания (нарушение всасываемости необходимых витаминов), почечные заболевания (усиление экскреции фолатов), сахарный диабет 2 типа, злокачественные опухоли, коллагенозы и другие заболевания [7,11,14,21].

К наследственным (генетическим) факторам предрасположенности к развитию гипергомоцистеинемии относятся врожденное снижение выработки или полиморфизм (функциональная недостаточность) компетентных ферментов, таких как МТГФР, МС, МСР и цистатионин-β-синтазы (ЦВС) [7].

Как считают исследователи [7,9,22], сниженная активность МТГФР (вследствие полиморфизма или ингибирования в результате нарушения процесса транссульфирования, например, из-за врожденной недостаточности ЦВС) особенно чревата развитием тяжелой гипергомоцистеинемии.

В работе Бермана Ю.О. с соавт. [23] проведено исследование наследственных нарушений метаболизма гомоцистеина у больных ПШ-Г, где оценивалось течение и состояние системы гемостаза у больных ПШ-Г с генетически обусловленной гипергомоцистеинемией на фоне приема фолиевой кислоты.

Таким образом, проведенный обзор литературы позволяет утверждать, что при ПШ-Г гипергомоцистеинемия имеет большое значение в механизме развития микротромбоваскулита и изучение генетических аномалий метаболизма гомоцистеина является перспективным направлением научного исследования.

**Жазуучулар ар кандай кызыкчылыктардын чыр жоктугун жарыялайт.**

**Авторы заявляют об отсутствии конфликтов интересов.  
The authors declare no conflicts of interest.**

## Литература / References

1. Баркаган З.С. Геморрагические заболевания и синдромы. М. Медицина. 1988. 463 С.
2. Раимжанов А.Р., Джакыпбаев О.А. Геморрагический васкулит и современная антитромботическая терапия. Бишкек. 2008. 144 С.
3. Кузник Б.И., Стуров В.Г., Максимова О.Г. Геморрагические и тромботические заболевания и синдромы у детей. Новосибирск. «Наука». 2012. 456 С.
4. Бокарев И.Н., Попова Л.В., Козлова Т.В. Тромбозы и противотромботическая терапия в клинической практике. Москва. ООО «Мед.информ.агентство». 2009. 512 С.
5. Мыктыбекова Н.Б., Ишенова А.И., Джакыпбаев О.А. Изучение индуцированной агрегации тромбоцитов и цитокинов у больных геморрагическим васкулитом. Евразийский журнал здравоохранения. Дни науки КГМА 2024. Бишкек. 2024. С. 54 – 59.

6. Сидоренко Г.И., Мойсенко А.Г., Колядко М.Г. и др. Роль гомоцистеина в тромбо- и атерогенезе. Возможности и перспективы витаминной коррекции. Кардиология. 2001. №3: С. 56 – 61.
7. Пантелеев М.А., Васильев С.А., Синаурдзе У.И. и др. Практическая коагулология. Москва. 2012. С. 136 – 144.
8. Фетисова И.Н. Полиморфизм генов фолатного цикла и болезни человека. Вестник Ивановской медицинской академии. Т. 11, №1-2. 2006.
9. Eldibany M.V., Caprini J.A. Hyperhomocysteinemia and thrombosis: an overview. Arch. Pathol. Lab. Med. 2007. 131(6): P. 872 – 884.
10. Строзенко Л.А., Лобанов Ю.Ф., Черепанова Л.А. и др. Качество жизни подростков – носителей полиморфизмов генов фолатного цикла. Российский педиатрический журнал. 2017. 20(1). С. 11 – 18.
11. Костюченко Г.И. Гипергомоцистеинемия: Клиническое значение, возрастные особенности, диагностика и коррекция. Клиническая геронтология. №4. 2007.
12. Шмелева В.М., Капустин С.Н., Салтыкова Н.Б. и др. Гипергомоцистеинемия и полиморфизм гена метилентетрагидро фолатредуктазы, как фактор риска развития артериальных и венозных тромбозов и атеросклеротического поражения сосудов. Тромбоз, гемостаз и реология. Приложение. 2001: №1 (5): С. 144 – 145.
13. Mohan I.V., Jagroop I.A., Mikhailidis D.P., Stansby G.P. Homocysteine activates platelets in vitro. Clin. Appl. Thromb. Hemost. 2008. 14(1): P. 8 – 18.
14. Шевченко О.П. Гомоцистеин и его роль в клинической практике (лекция). Клиническая лабораторная диагностика. 2008. (11). С. 25 – 32.
15. Jakubowski H. The pathophysiological hypothesis of homocysteine thiolactone-mediated vascular disease. J. Physiol. Pharmacol. 2008. 59 Suppl. 9. P. 155 – 167.
16. Ravnskov U., McCully K.S. Review and Hypothesis: Vulnerable plaque formation from obstruction of Vasa vasorum by homocysteinylated and oxidized lipoprotein aggregates complexed with microbial remnants and LDL autoantibodies. Ann. Clin. Lab. Sci. 2009. 39(1). P. 3 – 16.
17. Colucci M., Cattaneo M., Martinelli I. et al. Mild hyperhomocysteinemia is associated with increased TAFI levels and reduced plasma fibrinolytic potential. J. Thromb. Haemost. 2008. 6(9): P. 1571 – 1577.
18. Folkeringa N., Coppens M., Veeger N.J. et al. Absolute risk of venous and arterial thromboembolism in thrombophilic families is not increased by high thrombin-activatable fibrinolysis inhibitor (TAFI) levels. Throm. Haemost. 2008. 100(1): P. 38 – 44.
19. Smith S.C., Allen J., Blair S.N. et al. AHA/ACC Guidelines for secondary prevention for patients with coronary and other atherosclerotic vascular disease // Circulation. 2006. Vol. 113. P. 2363 – 2372.
20. Jurcut R., Pop I., Coriu D. et al. Compound heterozygosity for the C677T and A1298C mutations of the MTHFR gene in case of hyperhomocysteinemia with recurrent deep thrombosis at young age. Rom.J.Intern.Med. 2008. 46 (3):255 – 259.
21. Lin H.Y., Chung C.Y., Chang C.S. et al. Hyperhomocysteinemia, deep vein thrombosis and vitamin B12 deficiency in a metformin-treated diabetic patient. J.Formos.Med.Assoc. 2007. 106 (9): 774 – 778.
22. Hotoleanu C., Andercou O., Andercou A. Mesenteric venous thrombosis with bowel infarction and hyperhomocysteinemia due to homozygous methylenetetrahydrofolate reductase C677T genotype. Vasc.Endovascular.Surg. 2008. 42 (5): 477 – 481.
23. Берман Ю.О., Давыдкин И.Л., Кривова С.П. Фолиевая кислота в лечении больных геморрагическим васкулитом с наследственными нарушениями метаболизма гомоцистеина. Известия Самарского научного центра Российской академии наук. Том 16. №5(4). 2014.

**Авторы:**

Джакыпбаев Ормонбек Асанбекович, кандидат медицинских наук, доцент кафедры госпитальной терапии с курсом гематологии Кыргызской государственной медицинской академии имени И.К. Ахунбаева, заведующий отделением гематологии Национального центра онкологии и гематологии, Бишкек, Кыргызская Республика  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5119-156X>

**Authors:**

Dzhakypbaev Ormonbek Asanbekovich, Candidate of Medical Sciences, Associate Professor of the Department of Hospital Therapy with a Course in Hematology of the Kyrgyz State Medical Academy named after I.K. Akhunbaev, Head of the Hematology Department of the National Center for Oncology and Hematology, Bishkek, Kyrgyz Republic  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5119-156X>

Поступила в редакцию 23.06.2024  
Принята к печати 15.08.2024

Received 23.06.2024  
Accepted 15.08.2024