

УДК 616.16-0020051-08.616-056.575.113

ФОЛИЕВАЯ КИСЛОТА В ЛЕЧЕНИИ БОЛЬНЫХ ГЕМОРРАГИЧЕСКИМ ВАСКУЛИТОМ С НАСЛЕДСТВЕННЫМИ НАРУШЕНИЯМИ МЕТАБОЛИЗМА ГОМОЦИСТЕИНА

© 2014 Ю.О. Берман, И.Л. Давыдкин, С.П. Кривова

Самарский государственный медицинский университет

Поступила в редакцию 09.12.2014

Исследовано влияние мутаций генов, кодирующих ферменты фолатного цикла, на метаболизм гомоцистеина при геморрагическом васкулите (ГВ). Показано, что наиболее выраженное повышение уровня гомоцистеина в крови наблюдается у больных, имеющих генетические аномалии двух ферментов одновременно – метилентетрагидрофолатредуктазы (MTHFR C677T) и метионинредуктазсинтазы (MTRR Ile22Met). Гиперкоагуляционные сдвиги в системе гемостаза у таких больных корригируются не только стандартной терапией, но и назначением фолиевой кислоты, за счет которой устраняется гипергомоцистеинемия. Максимальное снижение содержания гомоцистеина в крови относительно исходного уровня при приеме фолиевой кислоты было у больных, имеющих изолированную мутацию MTHFR C677T. Фолиевая кислота не только способствует уменьшению лабораторных изменений у данной категории пациентов с ГВ, но и положительно влияет на течение самого заболевания. Таким образом, в программу обследования больных ГВ целесообразно включить определение уровня гомоцистеина в крови и наличия мутаций MTHFR C677T и MTRR Ile22Met. При выявлении указанных мутаций необходимо назначение фолиевой кислоты.

Ключевые слова: *геморрагический васкулит, метилентетрагидрофолатредуктаза, метионинредуктазсинтаза, гомоцистеин, система гемостаза, фолиевая кислота*

Геморрагический васкулит (ГВ) – широко распространенное иммунопатологическое заболевание, в основе которого лежит множественное тромбирование сосудов микроциркуляторного русла вследствие воспалительного процесса в стенках этих сосудов из-за повреждения их иммунными комплексами с развитием вторичных геморрагий [1, 5]. Вследствие наличия воспалительных изменений сосудистой стенки и окружающих тканей и развития геморрагий становится неизбежным вовлечение в процесс системы гемостаза. Гемостаз является сложной системой, функционирование которой находится под влиянием, как генетических факторов, так и факторов внешней среды. В частности, повышение уровня гомоцистеина в крови закономерно приводит к развитию гиперкоагуляционных сдвигов в функционировании данной системы за счет увеличения активности прокоагулянтного звена и угнетения ряда антикоагулянтных механизмов [3].

Берман Юлия Олеговна, врач гематолог. E-mail: berman.yuliya@mail.ru

Давыдкин Игорь Леонидович, доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой госпитальной терапии с курсом трансфузиологии. E-mail: dagi2006@rambler.ru

Кривова Светлана Петровна, кандидат медицинских наук, доцент кафедры госпитальной терапии с курсом трансфузиологии. E-mail: spkrsamara@mail.ru

Гомоцистеин представляет собой небелковую аминокислоту, содержащую сульфгидрильную группу. Он является продуктом метаболизма метионина, в большом количестве содержащегося в животных белках. Обмен гомоцистеина контролируется рядом ферментов фолатного цикла, среди которых заслуживают внимания клиницистов метилентетрагидрофолатредуктаза (MTHFR) и метионинредуктазсинтаза (MTRR). Трансформация гомоцистеина в процессе метаболизма требует участия фолиевой кислоты, витаминов B6 и B12 в качестве коферментов или субстратов ферментов. Изменение уровня гомоцистеина в крови может быть следствием различных врожденных и приобретенных факторов. Важной причиной гипергомоцистеинемии является дефицит фолиевой кислоты, витаминов B6 и B12, избыток метионина в пище, а также ряд заболеваний (сахарный диабет, болезни щитовидной железы, псориаз, патология почек), курение, злоупотребление кофеином и алкоголем, малоподвижный образ жизни. Вместе с тем к повышению содержания в крови гомоцистеина могут привести и полиморфизмы генов, кодирующих MTHFR (полиморфизм C677T) и MTRR (полиморфизм Ile22Met).

Цель исследования: оценить течение и состояние системы гемостаза у больных ГВ с генетически обусловленной гипергомоцистеинемией на фоне приема фолиевой кислоты.

Материал и методы. Под нашим наблюдением в клинике гематологии Самарского государственного медицинского университета находились 148 больных ГВ, у которых выявлены полиморфизмы генов MTHFR C677T и MTRR Pe22Met. Среди них было 88 женщин (59%) и 60 мужчин (41%) в возрасте от 22 до 76 лет, длительность течения заболевания составила от 1 недели до 17 лет. Все пациенты поступали под наблюдение в период обострения основного заболевания. Критерием исключения из исследования было поражение внутренних органов (кроме почек), беременность, период ремиссии ГВ. Гомозиготная мутация MTHFR C677T встречалась в 24% (n=36), гетерозиготная – в 49% (n=72). Гомозиготная мутация MTRR Pe22Met – у 16% (n=24), а гетерозиготная – у 59% (n=88) больных. Генетические аномалии обоих ферментов одновременно выявлены у 57% пациентов (n=84). У всех включенных в исследование выполнялся общий анализ крови и мочи, биохимический анализ крови (общий белок и его фракции, билирубин, АлАТ, АсАТ, глюкоза, мочевины, креатинин, холестерин, С-реактивный белок, ревматоидный фактор, негемоглобиновое железо и гомоцистеин), маркеры вирусных гепатитов (HBsAg, HCV). Исследовалась

гемостазиограмма с помощью методик, используемых в клиниках СамГМУ (тромбиновое время, АЧТВ, ПТИ, МНО, фибриноген, VIII и IX факторы, фактор Виллебранда, РФМК, Д-димер, антитромбина III, агрегация тромбоцитов). Исследование генных полиморфизмов системы гемостаза выполнялось на базе ПЦР-лаборатории Самарской МСЧ № 2.

Все больные были разделены на 2 группы: пациенты первой группы (n=75), наряду со стандартным лечением ГВ (гепарин нефракционированный или низкомолекулярный, дезагреганты, нестероидные противовоспалительные средства и ангиопротекторы, по показаниям – глюкокортикостероиды, цитостатики, плазмаферез) получали фолиевую кислоту внутрь в дозе от 3 до 5 мг в сутки, второй группы (n=73) – только стандартную терапию ГВ. Средняя продолжительность стационарного лечения составила 19,3 дня. Распространение генетических аномалий ферментов фолатного цикла в обеих группах было сопоставимым (табл. 1). Статистическая обработка полученных данных осуществлялась с использованием методов параметрической и непараметрической статистики с помощью программы Statistica 6.0.

Таблица 1. Распространение генетических аномалий ферментов фолатного цикла у обследованных больных

Генетический полиморфизм	1 группа (n=75)	2 группа (контрольная, n=73)
MTHFR C677T гомозигота	23,4%	26,7%
MTHFR C677T гетерозигота	50,1%	48,9%
MTRR Pe22Met гомозигота	13,2%	17,1%
MTRR Pe22Met гетерозигота	60,0%	58,2%

Результаты и обсуждение. При поступлении у 82,3% больных в крови выявлен повышенный уровень гомоцистеина. Механизмы гипергомоцистеинемии были различны. Так, полиморфизм гена MTHFR C677T приводит к замене 22-й аминокислоты (аланина) в полипептидной цепочке фермента на валин. Этот фермент участвует в превращении 5,10-метилтетрагидрофолата в 5-метилтетрагидрофолат. Мутация гена MTHFR C677T наследуется ауто-сомно-рецессивно. Она вызывает термолабильность фермента и снижение его функциональной активности на 35% от среднего уровня, что приводит к умеренной гипергомоцистеинемии [15, 19]. Мутация гена MTRR Pe22Met заключается в замене аденина в 66-м положении цепочки ДНК гена на гуанин. Это вызывает замену 22-й аминокислоты в самом ферменте (изолейцина) на метионин, в результате чего активность фермента

снижается [12]. MTRR также участвует в реакциях фолатного цикла, обеспечивающего обмен гомоцистеина и метионина. Она осуществляет восстановительное метилирование метионинсинтазы, которая отвечает за превращение гомоцистеина в метионин. Описываемая мутация MTRR встречается в гомо- и гетерозиготном варианте почти у 40% населения, однако в реализации ее эффекта играют роль другие врожденные и приобретенные нарушения, поэтому гипергомоцистеинемия наблюдается далеко не у всех носителей полиморфизма [26]. Наиболее выраженное повышение содержания гомоцистеина (до 51 мкмоль/л) в нашем исследовании наблюдалось у пациентов, одновременно имеющих генетические аномалии обоих ферментов: как MTHFR C677T, так и MTRR Pe22Met.

При лабораторной оценке системы гемостаза мы обнаружили изменения, отражающие

увеличение коагуляционного потенциала крови. У больных, включенных в исследование, исходно регистрировался повышенный уровень VIII и IX факторов свертывания, фактора Виллебранда,

фибриногена, РФМК (табл. 2). Другие показатели системы гемостаза достоверно не отличались от нормы.

Таблица 2. Содержание гомоцистеина в крови и некоторые показатели системы гемостаза у обследованных больных

Показатель	1 группа (n=75)		2 группа (контрольная, n=73)	
	до лечения	после лечения	до лечения	после лечения
гомоцистеин, мкмоль/л	20,3±1,5	9,0±0,4*	21,4±2,2	20,4±1,8
VIII фактор, %	204,8±9,2	132,9±3,8*	203,8±7,1	156,7±5,1
IX фактор, %	165,9±2,4	149,0±0,3*	178,3±1,7	160,2±0,9
фактор Виллебранда, %	191,4±5,5	122,3±2,5*	180,1±3,0	155,0±3,0*
фибриноген, г/л	6,8±0,8	3,8±1,0*	7,1±0,9	4,6±0,2*
РФМК, мг/дл	15,6±2,9	8,8±0,9*	14,0±1,8	13,4±1,5*

Примечание: * - различия по сравнению с показателями до лечения достоверны (p<0,05)

Выявленные гиперкоагуляционные сдвиги в крови были обусловлены как гипергомоцистеинемией, имеющейся у большинства больных, так и воспалительно-некротическими изменениями стенки микрососудов вследствие ее иммунокомплексного поражения при ГВ. По данным литературы, гипергомоцистеинемия способна вызывать резистентность V фактора к действию активированного протеина С за счет связывания V фактора с гомоцистеином, что напоминает проявления лейденской мутации [13]. Гомоцистеин блокирует и взаимодействие тромбомодулина с тромбином, что препятствует активации протеина С. Наряду с этим, гомоцистеин препятствует связыванию антитромбина III с гепарансульфатом, который находится на эндотелии сосудов, приводя к еще большему подавлению антикоагулянтной системы [16, 25]. Кроме того, активируется коагуляционный каскад за счет увеличения содержания тканевого фактора в крови, происходит блокада фибринолиза из-за уменьшения числа участков связывания тканевого активатора плазминогена с аннексином II [8, 11, 18, 20, 21, 24]. Что касается тромбоцитарного звена гемостаза, то гомоцистеин способен изменять метаболизм арахидоновой кислоты в тромбоцитах, что приводит к увеличению содержания в них тромбоксана A2 на 30-40% [7, 14, 23, 28]. Известно, что гомоцистеин приводит к повреждению сосудистого эндотелия [4], что является еще одной причиной усугубления нарушений гемостаза и микроциркуляции у больных ГВ.

В процессе лечения нами отмечено снижение уровня гомоцистеина в первой группе больных, в то время как во второй группе уровень гомоцистеина в крови изменился недостоверно. Наибольшее снижение содержания гомоцистеина в крови относительно исходного уровня при приеме фолиевой кислоты было у больных,

имеющих изолированную мутацию MTHFR C677T. Известно, что в качестве кофактора данному ферменту необходима фолиевая кислота, в связи с чем прием фолиевой кислоты в некоторой степени может компенсировать дефицит фермента, повышая его активность. Влияние мутации MTRR Le22Met на обмен гомоцистеина усугубляется при наличии мутации MTHFR C677T, а также при недостатке витаминов B6 и B12. В связи с этим гипергомоцистеинемия, обусловленная мутациями MTHFR C677T и MTRR Le22Met, корректируется назначением фолиевой кислоты и витаминов B6 и B12. Большинство авторов отмечает, что таким путем можно успешно корректировать и тромбофилию, связанную с наследственным повышением содержания гомоцистеина [2, 10, 17, 22, 27]. Имеются данные об обратимости изменений сосудов, возникающих из-за гипергомоцистеинемии [29]. В состоянии системы гемостаза под влиянием фолиевой кислоты нами были отмечены определенные изменения. У всех наблюдаемых больных после курса лечения полной нормализации всех перечисленных показателей гемостаза не произошло, однако отмечено значимое снижение показателей фактора Виллебранда, фибриногена и РФМК (p<0,05), уровень VIII и IX факторов изменился недостоверно. При оценке изменений показателей системы гемостаза установлено, что в первой группе уровень факторов VIII, IX и Виллебранда, а также фибриногена и РФМК снизился больше, чем во второй, при этом выявлена статическая достоверность снижения VIII и IX факторов. У больных, получавших фолиевую кислоту, регресс основных синдромов ГВ происходил быстрее (табл. 3): элементы кожной сыпи регрессировали на 12-15 день (во второй группе – на 20-24 день), суставной синдром – на 8-12 день (во второй группе – на 16-18 день).

Таблица 3. Средние сроки регрессии некоторых клинических проявлений ГВ у обследованных больных (в днях)

Синдромы	1 группа (n=75)	2 группа (контрольная, n=73)
кожный	13,4±0,9	22,2±1,3*
суставной	10,1±0,3	17,8±0,6*

Примечание: * - различия по сравнению с первой подгруппой достоверны (p<0,05)

Сочетанию ГВ и врожденных аномалий системы гемостаза посвящены единичные работы. Так, Dagan E. et al. (2006), Emre S. et al. (2011) считают, что врожденная гиперкоагуляция в целом не играет существенной роли в патогенезе большинства случаев ГВ. В то же время R. Topaloglu et al. (2008), J.I. Shin, J.S. Lee (2009) полагают, что сочетание ГВ и такого фактора риска, как повышение гомоцистеина увеличивает риск серьезных осложнений заболевания. Таким образом, вопрос о механизмах влияния генетических полиморфизмов факторов системы гемостаза и ферментов фолатного цикла на течение ГВ нуждается в дальнейшем изучении.

Выводы и рекомендации: при наличии у больного ГВ целесообразно проводить обследования для выявления генных полиморфизмов ферментов фолатного цикла. В случае обнаружения генетических аномалий ферментов MTHFR C677T и MTRR Ile22Met в программу лечения, наряду со стандартными средствами терапии следует включить фолиевую кислоту. Это позволит добиться более быстрого и значительного уменьшения гиперкоагуляционных сдвигов в системе гемостаза и регресса основных клинических проявлений заболевания.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ:

1. Давыдкин, И.Л. Болезни крови в амбулаторной практике. Руководство. 2-е изд., испр. и доп. / И.Л. Давыдкин, И.В. Куртов, С.П. Кривова и др. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2014. 193 с.
2. Берман, Ю.О., Совершенствование диагностики геморрагического васкулита / Ю.О. Берман, С.П. Кривова, И.Л. Давыдкин, Р.К. Хайретдинов // «Актуальные проблемы дополнительного профессионального образования и здравоохранения». Под ред. акад. РАМН, проф. Г.П. Котельникова. – Самара. 2013. С. 125-127.
3. Давыдкин, И.Л. Основы клинической гемостазиологии: монография / И.Л. Давыдкин, В.А. Кондурцев, Т.Ю. Степанова, С.А. Бобылев. – Самара: ООО «Офорт». 2009. 456 с.
4. Рудницкая, Т.А. Гипергомоцистеинемия и маркеры эндотелиальной дисфункции у больных сахарным диабетом 2 типа / Т.А. Рудницкая, М.А. Колпаков, Н.В. Румянцева и др. / В кн.: Труды III Сибирской науч.-практ. конф. гематологов «Баркагановские чтения». Под ред. В.М. Брюханова, А.П. Момота, В.В. Яковлева и др. – Барнаул, 2010. С. 102-104.
5. Руководство по гематологии: в 3-х т. Т3. Под ред. А.И. Воробьева. – 3-е изд., перераб. и дополн. – М.: Ньюдиамед, 2005. 416 с.
6. Dagan, E. Henoch-Schonlein purpura: polymorphisms in thrombophilia genes / E. Dagan, R. Brik, Y. Broza, R. Gershoni-Baruch // *Pediatr. Nephrol.* 2006. Vol. 21. № 8. P. 1117-1121.
7. Di Minno, G. Homocysteine, platelet function and thrombosis / G. Di Minno, A. Coppola, F.P. Mancini, M. Margaglione // *Haematologica.* 1999. Vol. 84. Suppl. EHA-4. P. 61-63.
8. Durand, P. Acute methionine load-induced hyperhomocysteinemia enhances platelet aggregation, thromboxane biosynthesis, and macrophage-derived tissue factor activity in rats / P. Durand, S. Lussier-Cacan, D. Blache // *FASEB J.* 1997. Vol. 11. № 13. P. 1157-1168.
9. Emre, S. Methylenetetrahydrofolate reductase C677T polymorphism in patients with Henoch-Schönlein purpura / S. Emre, A. Sirin, A. Ergen et al. // *Pediatr. Int.* 2011. Vol. 53, № 3. P. 358-362.
10. Folsom, A.R. Prospective study of coronary heart disease incidence in relation to fasting total homocysteine, related genetic polymorphisms, and B vitamins: the Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) study / A.R. Folsom, F.J. Nieto, P.G. McGovern et al. // *Circulation.* 1998. Vol. 98. № 3. P. 204-210.
11. Fryer, R.H. Homocysteine, a risk factor for premature vascular disease and thrombosis, induces tissue factor activity in endothelial cells / R.H. Fryer, B.D. Wilson, D.B. Gubler et al. // *Arterioscler. Thromb.* 1993. Vol. 13, № 9. P. 1327-1333.
12. Gaughan, D.J. The methionine synthase reductase (MTRR) A66G polymorphism is a novel genetic determinant of plasma homocysteine concentrations / D.J. Gaughan, L.A. Kluijtmans, S. Barbaux et al. // *Atherosclerosis.* 2001. Vol. 157, № 2. P. 451-456.
13. Glueck, C.J. Myocardial infarction in a 35-year-old man with homocysteinemia, high plasminogen activator inhibitor activity, and resistance to activated protein C. / C.J. Glueck, R.N. Fontaine, A. Gupta, M. Alasmi // *Metabolism.* 1997. Vol. 46, № 12. P. 1470-1472.
14. Graeber, J.E. Effect of homocysteine and homocystine on platelet and vascular arachidonic acid metabolism / J.E. Graeber, J.H. Slott, R.E. Ulane et al. // *Pediatr. Res.* 1982. Vol. 16, № 6. P. 490-493.
15. Gudnason, V. C677T (thermolabile alanine/valine) polymorphism in methylenetetrahydrofolate reductase (MTHFR): its frequency and impact on plasma homocysteine concentration in different European populations. EARS group / V. Gudnason, D. Stansbie, J. Scott et al. // *Atherosclerosis.* 1998. Vol. 136, № 2. P. 347-354.
16. Gugliucci A. Antithrombin activity is inhibited by acrolein and homocysteinethiolactone: Protection by cysteine // *Life Sci.* 2008. Vol. 82, № 7-8. P. 413-418.
17. Hall, J. Folic acid for the prevention of congenital anomalies / J. Hall, F. Solehdin // *Eur. J. Pediatr.* 1998. Vol. 157, № 6. P. 445-450.
18. Harpel, P.C. Homocysteine and hemostasis: pathogenic mechanisms predisposing to thrombosis / P.C. Harpel, X. Zhang, W. Borth // *J. Nutr.* 1996. Vol. 126 (4 Suppl). P. 1285S-9S.
19. Jacques, P.F. et al. Relation between folate status, a common mutation in methylenetetrahydrofolate reductase, and plasma homocysteine concentrations / P.F. Jacques, A.G. Bostom, R.R. Williams et al. // *Circulation.* 1996. Vol. 93, № 1. P. 7-9.

20. *Khajuria, A.* Induction of monocyte tissue factor expression by homocysteine: a possible mechanism for thrombosis / *A. Khajuria, D.S. Houston* // *Blood*. Vol. 96, № 3. P. 966-972.
21. *Liu, F.* et al. Homocysteine-induced enhanced expression of tissue factor in human vascular smooth muscle cells / *F. Liu, R. Huang, J. Yao* et al. // *J. Huazhong Univ. Sci. Technol. Med. Sci.* 2008. Vol. 28, № 5. P. 520-524.
22. *Lobo, A.* Reduction of homocysteine levels in coronary artery disease by low-dose folic acid combined with vitamins B6 and B12 / *A. Lobo, A. Naso, K. Arheart* et al. // *Am. J. Cardiol.* 1999. Vol. 83, № 6. P. 821-825.
23. *Malinowska, J.* Changes of blood platelet adhesion to collagen and fibrinogen induced by homocysteine and its thiolactone / *J. Malinowska, M. Tomczynska, B. Olas.* – *Clin. Biochem.* 2012. Vol. 45, № 15. P. 1225-1228.
24. *Marcucci, R.* Tissue factor and homocysteine levels in ischemic heart disease are associated with angiographically documented clinical recurrences after coronary angioplasty / *R. Marcucci, D. Prisco, T. Brunelli* et al. // *Thromb. Haemost.* 2000. Vol. 83, № 6. P. 826-832.
25. *Monnerat, C.* Homocysteine et maladie thromboembolique veineuse / *C. Monnerat, D. Hayoz* // *Schweiz. Med. Wochenschr.* 1997. Vol. 127, № 36. P. 1489-1496.
26. *Nagele, P.* Genetic and environmental determinants of plasma total homocysteine levels: impact of population-wide folate fortification / *P. Nagele, K. Meissner, A. Francis* et al. // *Pharmacogenet. Genomics.* 2011. Vol. 21, № 7. P. 426-431.
27. *Nelen, W.L.* Methylenetetrahydrofolate reductase polymorphism affects the change in homocysteine and folate concentrations resulting from low dose folic acid supplementation in women with unexplained recurrent miscarriages / *W.L. Nelen, H.J. Blom, C.M. Thomas* et al. // *J. Nutr.* 1998. Vol. 128, № 8. P. 1336-1341.
28. *Nicolas, J.P.* Deregulation du metabolisme de l'homocysteine et consequences pour le systeme vasculaire / *J.P. Nicolas, A. Chango* // *Bull. Acad. Natl. Med.* 1997. Vol. 181, № 2. P. 313-329.
29. *Peterson, J.C.* Vitamins and progression of atherosclerosis in hyper-homocyst(e)inaemia / *J.C. Peterson, J.D. Spence* // *Lancet.* 1998. Vol. 351 (9098). P. 263.
30. *Shin, J.I.* High factor VIII or homocysteine levels and thrombosis in Henoch-Schönlein purpura / *J.I. Shin, J.S. Lee* // *Rheumatol. Int.* 2009. Vol. 29, № 10. P. 1251-1252.
31. *Topaloglu, R.* Henoch-Schonlein purpura with high factor VIII levels and deep venous thrombosis: an association or coincidence? / *R. Topaloglu, U.S. Bayrakci, B. Cil* et al. // *Rheumatol. Int.* 2008. Vol. 28, № 9. P. 935-937.

EFFECT OF ACIDIC FOLIC ACID TREATMENT ON PATIENTS WITH HENOCH-SCHÖNLEIN PURPURA WITH HEREDITARY DISRUPTION METABOLISM OF HOMOCYSTEINE

© 2014 Yu.O. Berman, I.L. Davydkin, S.P. Krivova

Samara State Medical University

The effect of mutations in genes encoding enzymes of the folate cycle, on homocysteine metabolism in hemorrhagic vasculitis (HV) was investigated. It is shown that the most pronounced increase in homocysteine levels in the blood was in patients with genetic abnormalities of the two enzymes at the same time - methylenetetrahydrofolate reductase (MTHFR C677T) and methionine synthase reductase (MTRR Ile22Met). Hypercoagulable changes in the hemostatic system in these patients corrected by not only the standard therapy, but also the appointment of folic acid, which is eliminated due to hyperhomocysteinemia. Maximum reduction of homocysteine in the blood relative to baseline when taking folic acid were in patients who have isolated a mutation MTHFR C677T. Folic acid not only helps to reduce laboratory changes in these patients with HV, but also has a positive effect on the course of the disease. Thus, in the examination of patients with HV program appropriate to include the definition of the level of homocysteine in the blood and the presence of mutations in MTHFR C677T and MTRR Ile22Met. In identifying these mutations should be the appointment of folic acid.

Key words: hemorrhagic vasculitis, methylenetetrahydrofolate reductase, methionine synthase reductase, homocysteine, hemostasis system, folic acid

Yuliya Berman, Hematologist. E-mail: berman.yuliya@mail.ru
Igor Davydkin, Doctor of Medicine, Professor, Head of the Department of Hospital Therapy with the Course of Transfusiology. E-mail: dagi2006@rambler.ru
Svetlana Ktivova, Candidate of Medicine, Associate Professor at the Department of Hospital Therapy with the Course of Transfusiology. E-mail: spkrsamara@mail.ru