

© Саркисян Н.С., Куличенко А.Н., 2024
УДК 612:115

Саркисян Н.С., Куличенко А.Н.

Маркеры гемостаза и воспаления при бруцеллёзной инфекции

ФКУЗ «Ставропольский противочумный институт» Роспотребнадзора,
355035, Ставрополь, Россия, ул. Советская, д. 13-15

Актуальность проблемы бруцеллёзной инфекции на современном этапе обуславливает необходимость продолжения векторных исследований по изучению патогенеза болезни в том числе – маркеров воспаления и гемостаза, процессов развития эндотелиальной дисфункции. Объект исследования – больные с диагнозом «острый бруцеллёз», проходившие стационарное лечение в инфекционной больнице. **Цель исследования** – определение уровня маркеров воспаления и гемостаза: факторов свёртывания (XII, X, V, II), эндотелина-1, окиси азота и её метаболитов (нитритов (NO₂⁻/нитратов (NO₃⁻)), фактора Виллебранда, васкулоэндотелиального фактора, в сыворотке/плазме крови больных острым бруцеллёзом и выявление патофизиологической связи с возможным развитием дисфункции эндотелия.

Методика. Исследование маркеров эндотелиальной дисфункции - эндотелина-1, окиси азота и её метаболитов (нитритов и нитратов NO₂⁻/NO₃⁻), фактора Виллебранда, васкулоэндотелиального фактора у 32 человек с лабораторно подтверждённым диагнозом «острый бруцеллёз» проведено методом твердофазного иммуноферментного анализа. Определение концентрации факторов свёртывания крови: XII, X, V, II осуществлено клоттинговым методом на автоматическом анализаторе гемостаза STA Compact.

Результаты. Показано повышение синтеза васкулоэндотелиального фактора (344,7±6,8 МЕ/мл), эндотелина-1 (3,89±0,24 пг/мл), окиси азота и её метаболитов (нитритов (NO₂⁻) – 207,4±11,0 мкмоль/л; нитратов (NO₃⁻) – 170,9±10,2 мкмоль/л), (p≤0,001), свидетельствующее об эндотелиальной дисфункции. Отмечено снижение факторов плазменно-коагуляционного звена гемостаза у больных острым бруцеллёзом (концентрация фактора XII составила 50,6±14,0%; фактора X 50,4±13,1%; фактора V 38,8±11,0%; фактора II 60,9±14,5% по сравнению с группой контроля (p≤0,05)), что возможно, связано с защитной реакцией, препятствующей тромбообразованию и кровотечению, но ведущей к нарушению поддержания гомеостаза эндотелиальных клеток – «стратегия сдерживания» – защитно-приспособительная реакция, направленная на снижение интенсивности системного воспалительного ответа.

Ключевые слова: бруцеллёз; факторы свёртывания крови; дисфункция эндотелия; эндотелин-1; окись азота; фактор Виллебранда; васкулоэндотелиальный фактор.

Для цитирования: Саркисян Н.С., Куличенко А.Н. Маркеры гемостаза и воспаления при бруцеллёзной инфекции. *Патологическая физиология и экспериментальная терапия.* 2024; 68(2): 68-75.

DOI: 10.25557/0031-2991.2024.02.68-75

Участие авторов: концепция и дизайн исследования, проведение исследований, сбор и описание материала, подготовка иллюстративного материала – Саркисян Н.С.; концепция и дизайн исследования, редактирование статьи – Куличенко А.Н. Утверждение окончательного варианта статьи – все соавторы.

Для корреспонденции: Саркисян Нушик Сааковна, e-mail: nyshik25@yandex.ru

Финансирование. Работа не имела спонсорской поддержки.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Поступила 29.02.2024

Принята к печати 25.04.2024

Опубликована 14.06.2024

Sarkisyan N.S., Kulichenko A.N.

Markers of hemostasis and inflammation in brucellosis infection

Stavropol Anti-Plague Institute of Rospotrebnadzor,
13-15 Sovetskaya st., Stavropol, 355035, Russian Federation

Presently, the relevance of brucellosis infection demonstrates the need for continued vector research to study the pathogenesis of the disease, including markers of inflammation and hemostasis, and the processes of endothelial dysfunction development. The study subjects were patients diagnosed with acute brucellosis who were undergoing inpatient treatment in an infectious diseases hospital.

Aim: To measure markers of inflammation and hemostasis, including coagulation factors (XII, X, V, II), endothelin-1, nitric oxide and its metabolites (nitrite (NO₂-/nitrate (NO₃-)), von Willebrand factor, and vascular endothelial growth factor (VEGF), in the blood serum/plasma of patients with acute brucellosis and to identify any pathophysiological connection with possible development of endothelial dysfunction.

Methods. A study of markers of endothelial dysfunction - endothelin-1, nitric oxide and its metabolites (nitrite (NO₂-/nitrate (NO₃-)), von Willebrand factor, vascular endothelial growth factor (VEGF) in 32 people with a laboratory confirmed diagnosis of «acute brucellosis» was carried out using enzyme-linked immunosorbent assay. Determination of the concentration of blood coagulation factors: XII, X, V II was carried out using the clotting method on an automatic hemostasis analyzer STA Compact.

Results. In patients with acute brucellosis, increases in the synthesis of VEGF (344.7±6.8 IU/ml), endothelin-1 (3.89±0.24 pg/ml), and nitric oxide and its metabolites (nitrite (NO₂) – 207.4±11.0 μmol/l; nitrate (NO₃) – 170.9±10.2 μmol/l), (*p*≤0.001), indicated endothelial dysfunction. Plasma coagulation factors decreased (factor XII concentration was 50.6±14.0%; factor X 50.4±13.1%; factor V 38.8±11.0%; and factor II 60.9±14.5% of control group values, (*p*≤0.05)). This was possibly due to a protective reaction that prevents thrombus formation and bleeding but leading to disruption of the endothelial cell homeostasis, i.e. – a «containment strategy,» a protective and adaptive response aimed at reducing the intensity of the systemic inflammatory response.

Keywords: brucellosis; blood clotting factors; endothelial dysfunction; endothelin-1; nitric oxide; von Willebrand factor; vascular endothelial growth factor

For citation: Sarkisyan N.S., Kulichenko A.N. Markers of hemostasis and inflammation in brucellosis infection. *Patologicheskaya Fiziologiya i Eksperimental' naya terapiya. (Pathological Physiology and Experimental Therapy, Russian Journal)*. 2024; 68(2) 68-75. (in Russian)

DOI: 10.25557/0031-2991.2024.02.68-75

Authors' contribution: concept and design of the study, conducting research, collecting and describing material, preparing illustrative material – Sarkisyan N.S.; concept and design of the study, editing the article – Kulichenko A.N. Approval of the final version of the article – all co-authors.

For correspondence: *Sarkisyan Nushik Saakovna*, head of the department of consulting and preventive work, clinical laboratory diagnostics doctor, candidate of medical sciences, e-mail: nyshik25@yandex.ru

Information about the authors:

Sarkisyan N.S., <https://orcid.org/0000-0003-3512-5738>
Kulichenko A.N., <https://orcid.org/0000-0002-9362-3949>

Financing. The work had no sponsorship.

Conflict of Interest. The authors declare no conflict of interest.

Received 29.02.2024

Accepted 25.04.2024

Published 14.06.2024

Введение

В настоящее время активно изучается роль маркеров воспаления и гемостатических факторов в патогенезе инфекционных заболеваний.

Длительно протекающая инфекция способствует нарушению гемостаза, гемодинамики, развитию альтернативного и продуктивного воспаления, что приводит к полиорганным поражениям [1]. В научной литературе у больных бруцеллёзом описаны клинические

случаи эндотелиального артериита, флебита, тромбоцитопенической пурпуры, экзематозной сыпи, узловой эритемы, тромбоцитарной микроангиопатии, кожного, гранулематозного и лейкоцитокластического васкулита [1-5]. В исследовании М.С. Ferrero и соавт. [6] показано, что *Brucella abortus* и *Brucella suis* могут реплицироваться в первичных эндотелиальных клетках пупочной вены человека (HUVEC) и в линии эн-

дотелиальных клеток микрососудов НМЕС-1, приводя к развитию провоспалительного иммунного ответа, что клинически проявляется васкулитом, инфекционным эндокардитом.

Полиморфизм клинической картины бруцеллёза связан с патогенетическими особенностями незавершённого фагоцитоза и длительной персистенцией возбудителя в тканях мононуклеарной фагоцитарной системы, включая костный мозг, лимфатические узлы, печень и селезёнку, что обуславливает высокий риск перехода в хроническое течение заболевания [5]. Неспецифичность клинической картины острого бруцеллёза является следствием развития бактериемии [7]. Все эти аспекты послужили основой для изучения маркеров гемостаза и воспаления при бруцеллёзной инфекции.

Учитывая сродство бруцелл к ретикулоэндотелиальной системе при бруцеллёзе часто встречается диффузное поражение печени, которое обычно носит доброкачественный характер и проявляется гепатоспленомегалией, цитолитическим синдромом. Патоморфологическое поражение печени при бруцеллёзной инфекции носит характер хронического гранулематозного гепатита. Описаны случаи абсцессов печени и селезёнки [8, 9].

Печень играет ключевую роль в первичном и вторичном гемостазе, и является местом синтеза всех факторов свёртывания и их ингибиторов за исключением фактора Виллебранда, который синтезируется эндотелием (тельца Вейбеля-Паладе), и содержится в тромбocyтах (α -гранулы). Заболевание печени приводят к нарушениям в системе гемостаза, но при этом сохраняется баланс между свёртывающей и противосвёртывающей системами со сниженным резервом, и этот баланс легко нарушается в ту либо в другую сторону [10].

Комплексное изучение основных факторов свёртывания, участвующих во внутреннем, внешнем и общем путях свёртывания позволит оценить патофизиологические механизмы гемокоагуляции и воспаления при бруцеллёзной инфекции.

Механизм развития нарушений системы гемостаза у больных бруцеллёзом до конца не изучен, значение факторов воспаления и гемокоагуляции остаётся невыясненными. Нарушения в системе гемостаза при бруцеллёзе развивается вследствие эндотоксикоза, гиперцитокинемии, системного характера инфекции и [11] приводят к эндотелиальной дисфункции.

Анализ научной литературы, позволяет рассматривать данные показатели (факторы свёртывания (XII, X, V, II), эндотелин-1, окись азота и её метаболиты (нитриты (NO₂-)/нитраты (NO₃-)), фактор Виллебранда,

васкулоэндотелиальный фактор) одновременно как маркеры гемостаза и воспаления, роль которых в патогенезе бруцеллёзной инфекции нуждается в изучении.

Цель исследования – определение уровня маркеров воспаления и гемостаза: факторы свёртывания (XII, X, V, II), эндотелина-1, окиси азота и её метаболитов (нитритов (NO₂-)/нитратов (NO₃-)), фактора Виллебранда, васкулоэндотелиального фактора в сыворотке/плазме крови больных острым бруцеллёзом и выявление патофизиологической связи с возможным развитием дисфункции эндотелия.

Методика

Для решения поставленных в работе задач в течение 2021-2022 гг. был исследован клинический материал (плазма/сыворотка крови) от 32 человек с лабораторно подтвержденным диагнозом «острый бруцеллёз», поступивших в инфекционное отделение, специализированное по диагностике, лечению и профпатологии бруцеллёза ГБУЗ СК «Городская клиническая больница № 2» г. Ставрополя и ГБУ Республики Дагестан «Республиканский центр инфекционных болезней, профилактики и борьбы со СПИДом им. С.М. Магомедова». Образцы крови были получены при поступлении больного в стационар. Срок заболевания больных бруцеллёзной инфекцией составил от 2 до 6 недель. В контрольную группу были включены 34 человека, не переболевших бруцеллёзом и не вакцинированных против этой инфекции.

Критерии исключения из исследования: острые инфекционные заболевания (кроме бруцеллёза), обострение тяжелых соматических заболеваний, опухоли любой локализации, диффузные заболевания соединительной ткани.

Отбор и рандомизацию больных бруцеллёзом производили в соответствии с индивидуальными регистрационными картами больных (истории болезни) с учётом классификации клинических форм бруцеллёза по Г.П. Рудневу (1955). Все больные острым бруцеллёзом имели среднюю степень тяжести течения болезни, в фазе компенсации. По характеру очаговых поражений преобладала комбинированная форма (локомоторная и висцеральная) бруцеллёза. При госпитализации были выявлены следующие клинические синдромы: астенический, артритический, вегетативный, лимфопролиферативный, а также гепатомегалия, спленомегалия. При анализе историй болезни у 41,1% больных бруцеллёзом отмечалась гепатоспленомегалия; у 7,35% клинически отмечались гемостазиологические изменения капиллярного типа (образование петехий, экхимозов на кожных покровах); в частности,

при анализе историй болезни у больных бруцеллёзом выявлялся инфекционно-токсический васкулит/капилляротоксикоз.

Среди обследованных преобладали мужчины (70 %), при этом различие показателей в зависимости от пола в обследуемых группах не имело статистической значимости, в связи, с чем мы сочли возможным объединить их в группу без учета половой принадлежности. Возраст обследованных – от 18 до 69 лет.

Все обследуемые дали информированное добровольное согласие на участие в настоящих исследованиях (согласно Федеральному закону «Об основах охраны здоровья граждан в РФ» от 21.11.2011 № 323-ФЗ, ред. от 30.12.2021). Клинические исследования одобрены локальным этическим комитетом ФГБОУ ВО «Ставропольский государственный медицинский университет» Минздрава России (заключение локального этического комитета № 109 от 19 мая 2022).

Преаналитический этап лабораторных исследований проводили в соответствии с существующими приказами и рекомендациями Министерства здравоохранения РФ по контролю качества лабораторных исследований. Образцы венозной крови забирали утром натощак в пробирку с 3,8% (0,129 М) раствором цитрата натрия в соотношении 1:9 с забираемой кровью и доставляли в лабораторию. Обеззараживание исследуемого материала (крови) осуществляли в соответствии с СанПиНом 3.3686-21 «Санитарно-эпидемиологические требования по профилактике инфекционных болезней».

Материалом для исследования служила плазма/сыворотка крови. Определение маркеров эндотелиальной дисфункции – концентрации эндотелина-1, окиси азота и её метаболитов (нитритов и нитратов $\text{NO}_2^-/\text{NO}_3^-$), фактора Виллебранда, васкулоэндотелиального фактора выполняли методом твердофазного иммуноферментного анализа с использованием набора реагентов Endothelin 1 - ELISA (R&D systems, США), Total NO Nitrate/Nitrite (R&D systems, США), Technozym vWF:Ag ELISA (Австрия), VEGF-БЕСТ», (Вектор-Бест, Россия). Оптическую плотность реакционной смеси регистрировали с применением фотометра для микропланшет ELx808 производства BioTek Instruments (США).

Определение факторов свёртывания крови проводили на автоматическом анализаторе гемостаза STA Compact (Roche diagnostics, Франция), с применением следующих наборов реагентов: STA®-ImmunoDef XII; STA®-Deficient X; STA®-Deficient V, STA®-Deficient II (Франция, Ирландия). Для проведения контроля качества клоттинговых исследований факторов свёртыва-

ния применяли системную универсальную контрольную плазму STA®-System Control N+P (STAGO, Франция, Ирландия). В качестве калибровочной плазмы применили калибратор STA®-Unicalibrator (STAGO, Франция).

Для статистического анализа использовали t-критерий Стьюдента, уровень достоверности принимали равным при $p \leq 0,05$. Для доказательства нормальности распределения данных использовали критерий Колмогорова-Смирнова.

Результаты и обсуждение

В ходе проведённого исследования установлено, что у больных бруцеллёзом концентрация фактора XII составила $50,6 \pm 14,0$ %, что ниже в сравнении со значением в контрольной группе $95,3 \pm 17,4$ % ($p \leq 0,05$). Отмечено снижение фактора X – $50,4 \pm 13,1$ %, по отношению к группе контроля $89,9 \pm 14,5$ %. Уровень фактора V в плазме больных острым бруцеллёзом по сравнению с данными контроля – $93,6 \pm 12,4$ % составил $38,8 \pm 11,0$ %. Анализ данных показал количественное снижение фактора II $60,9 \pm 14,5$ % относительно группы сравнения $98,7 \pm 11,52$ % ($p \leq 0,05$).

Снижение уровня фактора свёртывания XII возможно защищает организм от тромбоза. Известно, что при массивном накоплении возбудителя в условиях формирования индуцированного бруцеллами незавершённого фагоцитоза лимфоузлы становятся резервуарами бактерий, откуда патоген может поступать в кровь и распространяться по всему организму, инициируя формирование второй фазы гематогенного заноса [8]. Во вторую фазу развивается бактериемия и эндотоксинемия. Мы предполагаем, что в острую фазу при эндогенной интоксикации ЛПС бруцелл связываясь с фактором Хагемана оказывает так называемый «эффект сдерживания» – защитно-приспособительная реакция, направленная на снижение интенсивности системного воспалительного ответа, не приводящая к тромбообразованию.

Полученные данные подтверждают исследование R.K. Mailer [12], в котором отмечено, что дефицит фактора XII защищает организм от тромбоза, и не связан с кровотечением.

Кроме того, показано, что липополисахариды активируют фактор XII [13, 14]. В эксперименте [13] было продемонстрировано, что фактор Хагемана связывается с растворимым бактериальным липополисахаридом (эндотоксин), выделенным из *Escherichia coli* 0111:B4, и этот комплекс обладает способностью превращать прекалликреин в его активную форму (продукты распада XII фактора). Эксперимент пока-

зал, что активация фактора Хагемана связана с липидом А молекулы ЛПС. Отрицательно заряженные фосфатные группы этой части или ковалентно связанные жирные кислоты могут связывать фактор Хагемана, вызывая конформационное изменение, приводящее к активации свертывания крови и прекалликреина, что подтверждает концепцию о том, что бактериальные эндотоксины способны инициировать активность внутренней системы свертывания крови. Высокие концентрации ЛПС подавляют фактор Хагемана, вероятно, за счет прямого взаимодействия ЛПС с фактором Хагемана.

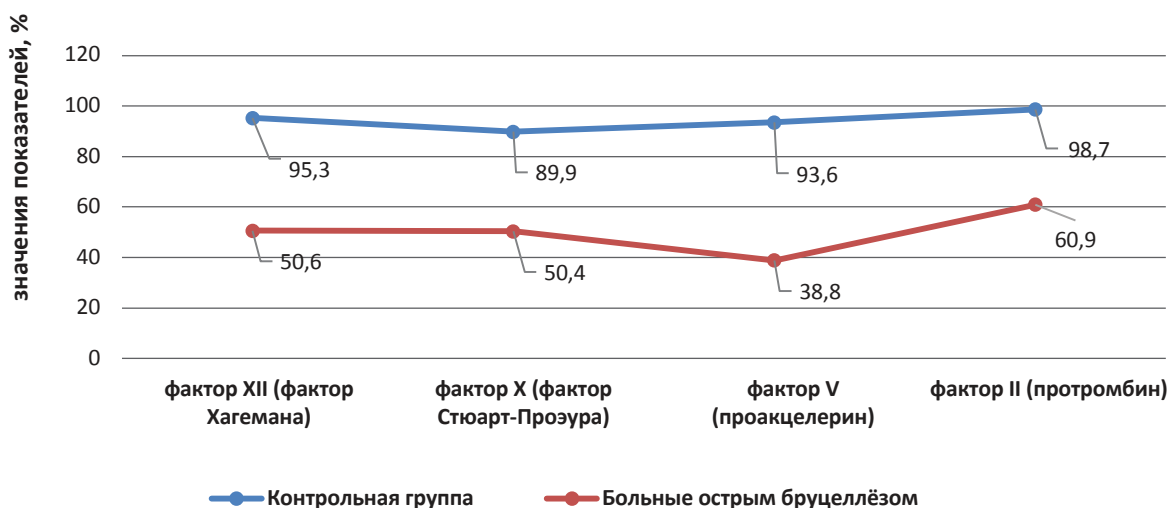
ЛПС *Brucella* имеет «неканоническую» структуру липида А, антигенная активность данного ЛПС количественно и качественно отличается от «классического» ЛПС энтеробактерий. В липиде А бруцелл степень гетерогенности может зависеть главным образом от различных замен жирных кислот; липид А содержит большой остаток жирных кислот по сравнению с ЛПС энтеробактерий. Точную роль фактора XII в защите макроорганизма еще предстоит установить, и она может зависеть также и от факторов патогенности возбудителя бруцеллёза.

В настоящем исследовании отмечено снижение плазменных факторов гемостаза, и мы предполагаем,

что возможный дефицит витамин-К-зависимых факторов свертывания (X, II), вырабатываемых печенью обусловлен гематогенной диссеминацией бруцелл, приводящей к диффузному поражению печени, проявляющийся гепатоспленомегалией и цитолитическим синдромом, и как следствие ведущей к нарушению функций гепатоцитов (из лимфатических узлов возбудитель бруцеллёза периодически проникает в кровь и распространяется по всему организму, избирательно поражая ткани ретикулоэндотелиальной системы – печень, селезенку). Дисбаланс факторов свертывания приводит к нарушениям в системе гомеостаза и гемостаза, но при бруцеллезной инфекции сохраняется баланс между свертывающей и противосвертывающей системами. Анализ историй болезни больных бруцеллезом показал, что у 41,1% клинически отмечается гепатоспленомегалия потенциально приводящая к снижению уровня факторов свертывания (X, V, II). Данные представлены на рисунке.

Результаты проведенных исследований указывают на тенденцию к снижению показателей плазменно-коагуляционного звена гемостаза при бруцеллезной инфекции, что клинически обычно не проявляется кровотечением (тромбообразованием).

Факторы свёртывания



Значения показателей плазменных факторов свертывания крови в группах сравнения. $p \leq 0,05$ достигнутый уровень значимости критерия различий по сравнению с контрольной группой.

Values of plasma coagulation factors in comparison groups. $p \leq 0,05$ achieved level of significance for the criterion of differences compared to the control group.

По данным научной литературы изменения в показателях свёртывающей системы крови при других инфекциях, вызванных грамм-отрицательными бактериями, определяются прежде всего структурой ЛПС, в частности компонентом липида А, приводящим к различиям в передаче сигналов Toll-подобными рецепторами (TLR), синтезом провоспалительных цитокинов. Бактериальный эндотоксин (ЛПС) запускает внутренний путь гемостаза за счёт связывания фактора свертывания крови XII с липидом А молекулы ЛПС. Гетерогенность структуры ЛПС зависит прежде всего от различных замен жирных кислот, и определяет различие его биологической активности, что возможно может послужит основой при изучении маркеров гемостаза в патогенезе других инфекций [15, 16]. Ключевой патофизиологической особенностью структуры ЛПС возбудителя бруцеллёза является липид А, который содержит большой остаток жирных кислот по сравнению с ЛПС энтеробактерий [16], механизм активации внутренней системы свёртывания крови при бруцеллёзной инфекции возможно обусловлен данным специфическим аспектом.

Безусловно, необходимо дальнейшее комплексное изучение уровня плазменных факторов свёртывания крови для более глубокого понимания «эффекта сдерживания» этих маркеров в патогенезе бруцеллёза, что, возможно, позволит определить их значимость в качестве критериев степени тяжести заболевания и прогноза его течения.

В ходе проведенного исследования показано повышение синтеза васкулоэндотелиального фактора ($344,7 \pm 6,8$ МЕ/мл), эндотелина-1 ($3,89 \pm 0,24$ пг/мл), окиси азота и её метаболитов (нитритов (NO_2 - $207,4 \pm 11,0$ мкмоль/л; нитратов (NO_3 - $170,9 \pm 10,2$ мкмоль/л) относительно группы сравнения ($p < 0,001$). Отмечалось статистически незначимое различие фактора Виллебранда у больных бруцеллёзом $1,43 \pm 0,72$ МЕ/мл в сравнении с группой контроля $1,05 \pm 0,66$ МЕ/мл.

Необходимо отметить, что независимо от того, что во всей выборке больных бруцеллёзом отмечалось повышение маркеров эндотелиальной дисфункции, у основной части больных бруцеллёзной инфекцией патогенетически запускалась защитная реакция, направленная на снижение интенсивности бактериемии за счет активации моноцитарно-макрофагальной системы, неспецифичность клинической картины острого бруцеллёза является следствием развития бактериемии, и лишь у 7,35% больных бруцеллёзом клинически отмечались гемостазиологические изменения капиллярного типа (т.е. истощение компенса-

торных механизмов, приводящих к дисфункции эндотелия), что патофизиологически зависит от количества ЛПС вовлеченного во вторую патогенетическую фазу бруцеллёзной инфекции (бактериемия/эндотоксинемия).

Таким образом, при системном воспалении, формирующемся при бруцеллёзе на фоне снижения плазменных факторов гемостаза уровень эндотелиальных маркеров воспаления повышается, наблюдается выраженный дисбаланс в системе гемостаза, и при длительном воздействии эндотоксина компенсаторные механизмы истощаются, эндотелиоциты перестают адекватно функционировать, в них происходят необратимые структурные и биохимические изменения, развивается дисфункция эндотелия.

Повышение концентрации изученных показателей коррелирует с развитием дисфункции эндотелия, что вероятно, может быть ранним маркером поражения эндотелия сосудов микроциркуляторного русла у больных бруцеллёзом, приводящим к развитию полиорганной недостаточности.

Заключение

В ходе проведенного исследования у больных острой формой бруцеллёза отмечено статистически значимое снижение показателей плазменно-коагуляционного звена системы гемостаза (факторы: XII, X, V, II), что позволяет предположить, что выявленное снижение уровня плазменных факторов свёртывания при бруцеллёзной инфекции приводит к компенсаторным сдвигам регуляции системы гемостаза, и нарушению поддержания гомеостаза эндотелиальных клеток – «стратегия сдерживания». Маркеры, отражающие степень повреждения эндотелия, коррелируют с клиническими проявлениями у больных бруцеллёзом, так у 7,35% отмечался инфекционно-токсический васкулит/капилляротоксикоз, проявляющийся в виде гемостазиологических изменений капиллярного типа (образование петехий, экхимозов на кожных покровах), что указывает на ослабление барьерных свойств эндотелия, и сопряжено с системной воспалительной реакцией, приводящей к микросудистым осложнениям. Воспаление капилляров при бруцеллёзной инфекции, вызванное повреждающим действием иммунных комплексов, клинически проявляется геморрагиями (расстройством циркуляции крови в мелких кровеносных сосудах).

Взаимодействие факторов свёртывания с эндотелиальными клетками является ключевым патогенетическим аспектом системного воспалительного ответа. Результаты проведенных исследований ука-

зывают на повышение синтеза эндотелиального оксида азота, уровня эндотелина-1, васкулоэндотелиального фактора, выявленные изменения сопряжены с системной воспалительной реакцией, возможно приводящей к микрососудистым осложнениям при бруцеллезной инфекции. Воспалительные реакции при бруцеллезе слабоманифестны, имеют преимущественно пролиферативный характер и тесно ассоциированы с реакциями иммунитета [17]. Вместе с тем воспаление достаточно продолжительное, что обусловлено длительной персистенцией бруцелл в инфицированных тканях, и это в конечном итоге приводит к воспалительной альтерации [17]. Патологические и компенсаторно-приспособительные реакции в ответ на повреждающий фактор (эндотоксин) приводят к повреждению эндотелия, и впоследствии к дисфункции [18].

Развитие воспалительной реакции на начальных стадиях бруцеллезной инфекции связано с супрессией системы врожденного иммунитета макроорганизма и представляет особый интерес с точки зрения взаимосвязи между коагуляцией и воспалением. Очевидно, что эндогенная интоксикация, бактериемия, внутриклеточное паразитирование, персистенция, незавершенный фагоцитоз, формирование сенсбилизации при бруцеллезной инфекции приводят к развитию эндотелиальной дисфункции, ведущей к нарушению микроциркуляции, способствуя формированию полиорганных поражений [16, 17].

Дальнейшее углубленное изучение маркеров гемостаза и воспаления, позволит оценить их патофизиологическую роль в патогенезе бруцеллеза с целью оценки прогноза и тяжести течения инфекции.

Литература

(п.п. 2-4; 6; 7; 9; 11-15 см. References)

1. Малеев В.В. Система гомеостаза и состояние эндотелия при инфекционной патологии. *Инфекционные болезни*. 2009; 7: 1-15.
 5. Малов В.А. Терапевтические маски бруцеллеза. *Фарматека*. 2011; 4: 22-8.
 8. *Клинические рекомендации «Бруцеллез у детей и взрослых»*. СПб.: МОО «АВИСПО»; 2020.
 10. Решетняк В.И., Маев И.В., Решетняк Т.М., Журавель С.В., Писарев В.М. Заболевания печени и гемостаз (обзор). Часть I. Нехолестатические заболевания печени и гемостаз. *Общая реаниматология*. 2019; 15(5): 74-87. <https://doi.org/10.15360/1813-9779-2019-5-74-87>
 16. Онищенко Г.Г. *Бруцеллез. Современное состояние проблемы (издание второе, дополненное)*. Нижний Новгород: Союзполиграф Кириллица; 2021.
 17. Пономаренко Д.Г., Саркисян Н.С., Куличенко А.Н. Патогенез бруцеллеза. Анализ иммунопатологической концепции. *Инфекционные болезни: новости, мнения, обучение*. 2020; 9(3): 96-105. <https://doi.org/10.33029/2305-3496-2020-9-3-96-105>
 18. Саркисян Н.С., Куличенко А.Н. Значение дисфункции эндотелия в патогенезе бруцеллеза. *Инфекционные болезни: новости, мнения, обучение*. 2023; 12(1): 105-9. <https://doi.org/10.33029/2305-3496-2023-12-1-105-109>
- ### References
1. Maleev V.V. The homeostasis system and the state of the endothelium in infectious pathology. *Infektsionnye bolezni*. 2009; 7: 1-15. (in Russian)
 2. Herrick J.A., Lederman R.J., Sullivan B., Powers J.H., Palmore T.N. Brucella arteritis: clinical manifestations, treatment, and prognosis. *Lancet Infect. Dis*. 2014; 14(6): 520-6. [https://doi.org/10.1016/S1473-3099\(13\)70270-6](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(13)70270-6)
 3. Karaali Z., Baysal B., Poturoglu S., Kendir M. Cutaneous manifestations in brucellosis. *Indian J. Dermatol*. 2011; 56(3): 339-40. <https://doi.org/10.1155/2016/5740589>
 4. Korkmaz P., Kadir M., Namdar N.D., Özmen A., Uyar C., Değir A.N. A case of brucellosis with recurrent attacks of vasculitis. *Case Rep. Infect. Dis*. 2016; 2016. <https://doi.org/10.1155/2016/5740589>
 5. Malov V.A. Therapeutic masks for brucellosis. *Farmateka*. 2011; 4: 22-8. (in Russian)
 6. Ferrero M.C., Bregante J., Delpino M.V., Barrionuevo P., Fossati C.A., Giambartolomei G.H., et al. Proinflammatory response of human endothelial cells to Brucella infection. *Microbes Infect*. 2011; 13(10): 852-61. <https://doi.org/10.1016/j.micinf.2011.04.010>
 7. Memish Z., Mah M.W., Al Mahmoud S., Al Shaalan M., Khan M.Y. Brucella bacteraemia: clinical and laboratory observations in 160 patients. *J. Infect*. 2000; 40(1): 59-63.
 8. *Clinical recommendations «Brucellosis in children and adults»*. [Klinicheskie rekomendatsii «Brutsellyoz u detey i vzroslykh»]. St. Petersburg: MOO «АВИСПО»; 2020. (in Russian)
 9. Chourmouzi D., Boulogianni G., Kalomenopoulou M., Kanellos I., Drevelas A. Brucella liver abscess; imaging approach, differential diagnosis, and therapeutic management: a case report. *Cases Journal*. 2009; 2: 7143.
 10. Reshetnyak V.I., Mayev I.V., Reshetnyak T.M., Zhuravel' S.V., Pisarev V.M. Liver diseases and hemostasis (review). Part I. Non-cholestatic liver diseases and hemostasis. *Obshchaya reanimatologiya*. 2019; 15(5): 74-87. <https://doi.org/10.15360/1813-9779-2019-5-74-87> (in Russian)
 11. Akbayram S., Dogan M., Akgun C., Peker E., Parlak M., Oner A.F. Disseminated intravascular coagulation in a case of brucellosis. *Clinical and Applied Thrombosis/Hemostasis*. 2011; 17(6): 567-E230.
 12. Mailer R.K., Rangaswamy C., Konrat S., Emsley J., Renné T. An update on factor XII-driven vascular inflammation. *Biochim. Biophys. Acta Mol. Cell Res. Review*. 2022; 1869(1): 119166. <https://doi.org/10.1016/j.bbamcr.2021.119166>
 13. Morrison D.C., Cochrane C.G. Direct evidence for Hageman factor (factor XII) activation by bacterial lipopolysaccharides (endotoxins). *J. Exp. Med*. 1974; 140: 797-811.
 14. Kenne E., Nickel K.F., Long A.T., Fuchs T.A., Stavrou E.X., Stahl F.R., et al. Factor XII: a novel target for safe prevention of thrombosis and inflammation. *J. Intern. Med*. 2015; 278: 571-85.

15. Schletter J., Heine H., Ulmer A.J., Rietschel E.T. Molecular mechanisms of endotoxin activity. *Arch Microbiol.* 1995; 164: 383-9. <https://doi.org/10.1007/s002030050279>
16. Onishchenko G.G. *Brucellosis. Current state of the problem (second edition, updated). [Sovremennoe sostoyanie problem].* Nizhniy Novgorod: Soyuzpoligraf Kirillika; 2021. (in Russian)
17. Ponomarenko D.G., Sarkisyan N.S., Kulichenko A.N. Pathogenesis of brucellosis. Analysis of the immunopathological concept. *Infektsionnye bolezni: novosti, mneniya, obuchenie. (Infectious diseases: news, opinions, training).* 2020; 9(3): 96-105. <https://doi.org/10.33029/2305-3496-2020-9-3-96-105> (in Russian)
18. Sarkisyan N.S., Kulichenko A.N. The significance of endothelial dysfunction in the pathogenesis of brucellosis. *Infektsionnye bolezni: novosti, mneniya, obuchenie.* 2023; 12(1): 105-9. <https://doi.org/10.33029/2305-3496-2023-12-1-105-109> (in Russian)

Сведения об авторах:

Саркисян Нушик Сааковна, канд. мед. наук, зав. отделом консультационно-профилактической работы, врач клинической лабораторной диагностики, ФКУЗ «Ставропольский противочумный институт» Роспотребнадзора; **Куличенко Александр Николаевич**, доктор мед. наук, проф., акад. РАН, директор института, ФКУЗ «Ставропольский противочумный институт» Роспотребнадзора.