

DOI: 10.48612/pfiet/0031-2991.2025.02.85-91

© Саркисян Н.С., 2025

УДК 616.9-078:579.841.93

Саркисян Н.С.

Прогностические маркеры течения бруцеллёзной инфекции

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

Введение. Анализ научной литературы показал, что нарушения в системе гемостаза при бруцеллёзе развиваются вследствие системного характера инфекции и приводят к эндотелиальной дисфункции. Состояние гемостатической системы организма при бруцеллёзной инфекции остаётся практически не изученным, что создаёт предпосылки для дальнейшего исследования. Выявление диагностических маркеров может способствовать оценке прогноза течения и раннему выявлению риска развития сосудистых осложнений. **Цель** исследования – определение маркеров антикоагулянтной системы гемостаза и значения васкулоэндотелиального фактора в оценке прогноза течения бруцеллёза.

Методика. Объект исследования – больные с диагнозом «острый бруцеллёз», ($n=78$), поступившие в бруцеллёзное отделение ГКБ №2 г. Ставрополя, и инфекционную больницу Республики Дагестан. Материалом для исследования служила сыворотка/плазма крови больных острым бруцеллёзом. В контрольную группу были включены 34 человека, не переболевших бруцеллёзом и не вакцинированных против этой инфекции. Анализ уровня анти-тромбина III в плазме крови проводили хромогенным методом; определение концентрации протеина С выполнено оптическим методом с применением фотометра; на автоматическом анализаторе проведено исследование концентрации фибриногена, ортофенантролиновым тестом проведена оценка растворимых фибрин-мономерных комплексов (РФМК), концентрацию васкулоэндотелиального фактора (VEGF) определяли методом твердофазного иммуноферментного анализа (ИФА).

Результаты. В острую фазу заболевания у больных острым бруцеллёзом отмечалось снижение уровня первичных антикоагулянтов в плазме крови (антитромбина III, протеина С), повышение фибриногена, и как следствие, увеличение концентрации вторичного антикоагулянта (растворимых фибрин-мономерных комплексов) относительно данных контрольной группы. Выявлено увеличение концентрации эндотелиального маркера – васкулоэндотелиального фактора.

Заключение. Длительная персистенция бруцелл приводит к достаточно продолжительному, однако не выраженному воспалению, обуславливая развитие защитно-приспособительной реакции, направленной на поддержание системы гемостаза. Исследуемые показатели (антитромбин III, протеин С, фибриноген, РФМК, VEGF), являясь диагностически значимыми в оценке прогноза течения бруцеллёзной инфекции.

Ключевые слова: бруцеллёз; маркеры гемостаза; антикоагулянты

Для цитирования: Саркисян Н.С. Прогностические маркеры течения бруцеллёзной инфекции. *Патологическая физиология и экспериментальная терапия*. 2025; 69(2): 85–91.

DOI: 10.48612/pfiet/0031-2991.2025.02.85-91

Участие автора: анализ научной литературы, концепция и дизайн исследования, проведение исследований, сбор и описание материала, подготовка иллюстративного материала, утверждение окончательного варианта статьи – Саркисян Н.С.

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

Финансирование. Работа не имела спонсорской поддержки.

Конфликт интересов. Автор заявляет об отсутствии конфликта интересов.

Поступила 28.02.2025

Принята к печати 20.03.2025

Опубликована 20.06.2025

Sarkisyan N.S.

Prognostic markers for the course of brucellosis infection

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

Introduction. Studies have shown that hemostatic disorders in brucellosis develop due to the systemic nature of the infection and lead to endothelial dysfunction. The state of the hemostatic system in brucellosis infection remains virtually unstudied, which warrants further research. Identification of diagnostic markers can help assess the prognosis of the disease and early detection of the risk for developing vascular complications. **The aim** of the study was to determine markers of the anti-coagulant hemostatic system and the importance of vascular endothelial factor in assessing the prognosis of brucellosis.

DOI: 10.48612/pfiet/0031-2991.2025.02.85-91

Methods. The study included patients diagnosed with acute brucellosis ($n = 78$) who were admitted to the Brucellosis Department of Stavropol and the hospital for infectious diseases of the Republic of Dagestan. The study material was blood serum/plasma from patients with acute brucellosis. The control group consisted of 34 individuals who had not had brucellosis and were not vaccinated against this infection. The plasma concentration of antithrombin III was measured by the chromogenic method; the concentration of protein C was determined photometrically; the concentration of fibrinogen was measured using an automatic analyzer; soluble fibrin-monomer complexes (SFMC) were assessed by the orthophenanthroline test; and the concentration of vascular endothelial growth factor (VEGF) was determined by the enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA).

Results. In the acute phase of the disease, patients with brucellosis had decreases in the plasma concentrations of primary anticoagulants (antithrombin III, protein C), an increase in fibrinogen, and, as a consequence, an increase in the concentration of the secondary anticoagulant (SFMC) relative to the control group. The concentration of the endothelial marker, vascular endothelial factor, was increased.

Conclusion. Long-term persistence of brucellosis leads to a rather lengthy, but not pronounced inflammation that results in the development of a protective adaptive reaction aimed at maintaining the hemostatic system. The studied indicators (antithrombin III, protein C, fibrinogen, SFMC, VEGF) are diagnostically significant in assessing the prognosis of the course of brucellosis infection.

Keywords: brucellosis; hemostasis markers; anticoagulants

For citation: Sarkisyan N.S. Prognostic markers for the course of brucellosis infection. *Patologicheskaya Fiziologiya i Eksperimental' naya terapiya. (Pathological Physiology and Experimental Therapy, Russian Journal)*. 2025; 69(2): 85-91. (in Russian).

DOI: 10.48612/pfiet/0031-2991.2025.02.85-91

Author's contribution: analysis of scientific literature, concept and design of research, conducting research, collecting and describing material, preparing illustrative material, approval of the final version – Sarkisyan N.S.

For correspondence: **Nushik S. Sarkisyan**, Ph.D., head of the department of consulting and Preventive Work – Clinical Laboratory Diagnostics Doctor, e-mail: nyshik25@yandex.ru

Information about the authors:

Sarkisyan N.S., <https://orcid.org/0000-0003-3512-5738>

Financing. The work had no sponsorship.

Conflict of interest. The author declares no conflict of interest.

Received: 28.02.2025

Accepted: 20.03.2025

Published: 20.06.2025

Введение

Бруцеллёз остается одной из наиболее распространенных инфекций в группе особо опасных зоонозов, имеющих значительный удельный вес в инфекционной патологии, клиническое течение которого характеризуется полиморфизмом, отсутствием патогномичных признаков и развитием хронических рецидивирующих форм болезни, свидетельствующем о системном поражении.

Учитывая сродство бруцелл к ретикулоэндотелиальной системе при бруцеллёзе часто встречается диффузное поражение печени, которое обычно носит доброкачественный характер и проявляется гепатоспленомегалией, цитолитическим синдромом [1, 2]. Печень играет ключевую роль в первичном и вторичном гемостазе, и является местом синтеза всех факторов свёртывания и их ингибиторов. Заболевания 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 [3].

Приобретенный дефицит естественных антикоагулянтов (антитромбин III, протеин С, протеин S и др.) может наблюдаться на фоне воспалительных реакций, при хронических, инфекционных заболеваниях [2]. Известно, что на фоне тяжелых бактериальных или вирусных инфекций одним из осложнений дефицита факторов противосвёртывающей системы является фульминантная пурпура (ФП), которая сопровождается развитием тромбозов мелких сосудов кожи и мягких тканей. При этой форме ФП возникает дисбаланс естественных анти- и прокоагулянтов, обусловленный воздействием бактериальных эндотоксинов на клетки эндотелия сосудов, в результате чего уменьшается уровень протеина С, протеина S и антитромбина III [2]. При воспалительном ответе уровень антитромбина снижается за счёт потребления и разрушения нейтрофильной эластазой, так и сниженного синтеза (антитромбин синтезируется клетками печени и частично эндотелием) [4].

Антитромбин III является одним из ключевых регуляторов системы гемостаза в норме, он определяет примерно 75% всего антикоагулянтного потенциала плазмы, реа-

DOI: 10.48612/pfiet/0031-2991.2025.02.85-91

лизуемого через инактивацию тромбина. Данный антикоагулянт ингибирует тромбин, образуя с ним необратимый антитромбин-тромбиновый комплекс, который затем метаболизируется в ретикулоэндотелиальной системе [5, 6]. Недостаточность антитромбина III неспособно в полной мере ингибировать повышенный уровень тромбинемии, что может привести к тромботическим осложнениям.

Другим маркером антикоагулянтной системы организма, обеспечивающим регуляцию свёртывания крови является протеин С, который синтезируется в печени при участии витамина К, активируется тромбином, связанным с тромбомодулином на поверхности эндотелиальных клеток [7]. Система протеина С является важным связующим звеном процесса свёртывания крови, объединяя сосудисто-тромбоцитарный, коагуляционный гемостаз и фибринолиз [8].

Специфическим маркером тромбинемии при активации свёртывания крови является определение количества фибрин-мономерных комплексов в плазме крови. Прогностическим показателем, отражающим состояние системы микроциркуляции, является оценка уровня васкулоэндотелиального фактора (VEGF) [9].

Таким образом, анализ научной литературы, позволяет рассматривать данные показатели одновременно как маркеры гемостаза и воспаления, патофизиологическую роль которых в патогенезе бруцеллёзной инфекции необходимо изучить с целью оценки прогноза и тяжести течения инфекции. **Цель** исследования – определение маркеров антикоагулянтной системы гемостаза и значения васкулоэндотелиального фактора в оценке прогноза течения бруцеллёза.

Методика

Исследован клинический материал (плазма/сыворотка крови) от 78 человек с лабораторно подтвержденным диагнозом «Острый бруцеллёз», поступивших в течение 2023–2024 гг. 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 больных в стационар. 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 учетом 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.

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 28.12.2024). Клинические исследования одобрены локальным этическим комитетом ФГБОУ ВО «Ставропольский государственный медицинский университет» Минздрава России (заключение локального этического комитета № 109 от 19 мая 2022 г.).

Преаналитический этап лабораторных исследований проводили в соответствии с существующими приказами и рекомендациями Министерства здравоохранения РФ по контролю качества лабораторных исследований. Образцы венозной крови забирали в пробирку с активатором свертывания цитратом натрия 3,8%. Обеззараживание исследуемого материала (крови) осуществляли в соответствии с СанПиНом 3.3686-21 «Санитарно-эпидемиологические требования по профилактике инфекционных болезней».

Исследование уровня антитромбина III проведено с использованием тест-системы «Антитромбин III-тест», (РеаХром-АТ III), которая позволила провести количественное определение данного показателя в плазме крови хромогенным методом. Определение концентрации протеина С осуществлено с применением набора реагентов для определения активности протеина С оптическим методом (Реахром-Протеин С) с применением фотометра фотоэлектрического КФК-3-1. Ортофенантролиновым тестом было проведено исследование растворимых фибрин-мономерных комплексов (РФМК). Концентрацию васкулоэндотелиального фактора (VEGF) определяли методом твердофазного иммуноферментного анализа с помощью тест-системы «Вектор-БЕСТ». Определение уровня фибриногена проводили на автоматическом анализаторе гемостаза STA Compact (Roche diagnostics, Франция), с применением набора реагентов: STA®-Fibrinogen.

Для статистического анализа независимых выборок использовали t-критерий Стьюдента, исходные данные в сравниваемых группах распределились по закону нормального распределения, уровень достоверности принимали равным при $p \leq 0,05$.

Результаты

В ходе проведенного исследования у больных острым бруцеллёзом концентрация антитромбина III составила $59,3 \pm 1,8\%$ (показатель группы больных из Республики Дагестан) и $65,2 \pm 2,47\%$ (показатель группы больных из Ставропольского края). Полученный результат ниже уровня в группе контроля ($87,4 \pm 8,26\%$), $p \leq 0,05$ и референсного интервала (66–120%). Анализ данных показал снижение уровня антитромбина III по сравнению с контрольной группой, что может указывать на склонность к тромбообразованию.

Во всей выборке больных острой формой бруцеллёза также наблюдалась тенденция снижения концентрации протеина С по сравнению с контролем и референсными значениями. Содержание протеина С в плазме крови у больных из Республики Дагестан составило – $66,3 \pm 4,19\%$ и $67,5 \pm 4,85\%$ у больных из Ставропольского края. Данные показатели ниже, в сравнении со значениями контрольной группы ($87,3 \pm 7,6\%$), $p \leq 0,05$ и референсного диапазона (70–140%). Можно полагать, что пониженный уровень протеина С при острой форме заболевания обусловлен его израсходованием, что свидетельствует о возможном развитии тромботических нарушений.

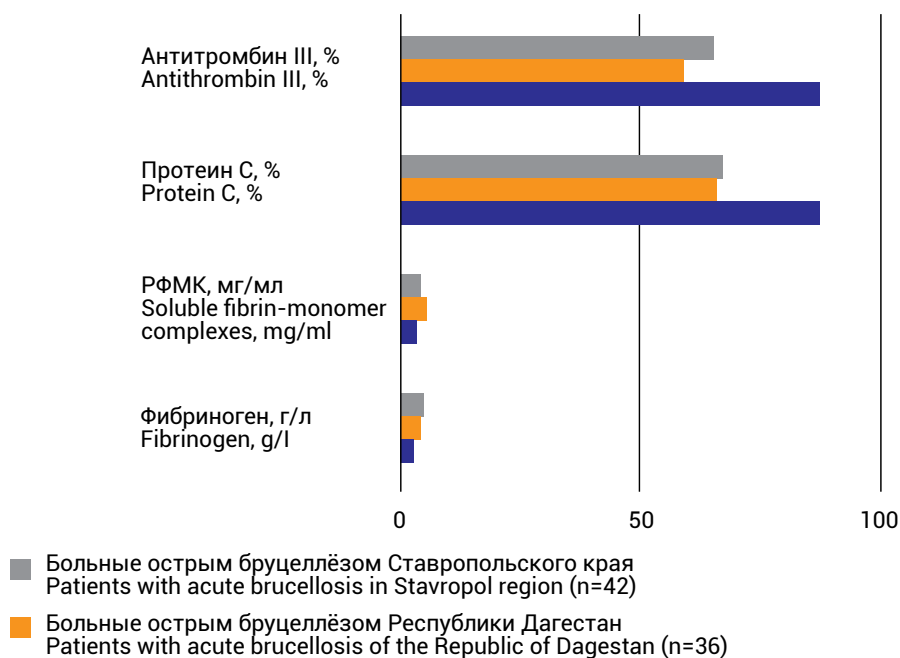
В исследуемых группах одновременно проведена оценка маркера тромбинемии посредством исследования вторичного антикоагулянта – растворимых фибрин-мономерных комплексов (РФМК). В ходе проведенного исследования показан повышенный уровень РФМК в плазме крови

у больных острым бруцеллёзом Ставропольского края и Республики Дагестан $5,57 \pm 1,1$ мг/мл и $4,75 \pm 0,37$ мг/мл, соответственно, $p < 0,05$, что превышает референсный интервал (3,38–4,50 мг/мл), и значения контрольной группы – $4,11 \pm 0,23$ мг/мл. Концентрация фибриногена в плазме крови контрольной группы составила – $3,34 \pm 0,13$ г/л, в группе больных острым бруцеллёзом Республики Дагестан – $5,0 \pm 0,29$ г/л ($p < 0,05$); в группе больных острой формой бруцеллёза Ставропольского края – $5,29 \pm 0,15$ г/л ($p < 0,05$). Повышение уровня фибриногена относительно контрольных значений указывает на повышенную вязкость крови, но ее свёртывание *in vitro* не ускоряется [10], следовательно, возрастает риск развития тромбозов и ишемии органов и тканей. Повышение концентрации фибриногена характерно для острофазной воспалительной реакции. Фибриноген – белок острой фазы, принимающий участие в процессе свёртывания; тем самым он обеспечивает связь между воспалением и коагуляцией [11]. При оценке значения васкулоэндотелиального фактора (VEGF) в прогнозе течения бруцеллёзной инфекции показано увеличение уровня маркера во всей выборке – $294,4 \pm 23,6$ мЕ/мл, в сравнении со значением в контрольной группе $68,3 \pm 7,7$ мЕ/мл ($p \leq 0,05$).

Результаты проведённых исследований представлены на рисунке.

Обсуждение

Вызванная воспалительным процессом активация свёртывания крови проявляется повышенной внутрисосу-



Различие показателей в опытных и контрольной группах, $p \leq 0,05$.

The difference of the indicators in the experimental and control groups, $p \leq 0,05$.

дистой генерацией тромбина с потреблением естественных антикоагулянтов [6]. Результат нашего исследования указывает на дисбаланс в антикоагулянтном звене системы гемостаза у пациентов с острой формой бруцеллёза, который может способствовать развитию тромботических осложнений.

Полученные данные подтверждают исследования А. Davoudi и соавт. [12], F. Faraji и соавт. [13], М. Koubaa и соавт. [14], Z. Yao и соавт. [15] в которых описаны случаи тромбоза глубоких вен, внутричерепных сосудов, сосудов нижних конечностей, ассоциированных с бруцеллёзной инфекцией. Патогенез этого редкого сердечно-сосудистого осложнения при бруцеллёзе четко не описан, но может быть вызван различными причинами, включая прямое повреждение эндотелия, гранулематозный эндофлебит, индукцию воспаления, повреждение периваскулярной ткани инфекцией, гиперкоагуляцию [15, 16]. В научной литературе опубликован случай сепсиса, вызванный *Brucella melitensis*, который протекал остро с клиническими и гематологическими проявлениями диссеминированной внутрисосудистой коагулопатии [17].

Проведённое исследование свидетельствует о повышении маркера коагуляции и фибринолиза – РФМК, увеличении концентрации фибриногена (маркер воспаления и гемостаза) в острую фазу заболевания. Известно, что в процессе свёртывания крови формируются вторичные антикоагулянты: продукты деградации фибрина – РФМК, которые образуются в ответ на гиперфибриногению в процессе фибринолиза [18]. Полученные данные, показывают, что длительное воздействие (персистенция) бруцелл приводит к системному воспалению, проявляющемуся активацией процесса гемокоагуляции, что косвенно свидетельствует об увеличении в плазме крови РФМК. Несмотря на то, что с точки зрения патогенеза инфекционного процесса данную реакцию можно расценить как защитную, направленную против инфицированной клетки-хозяина, выявленные патофизиологические изменения приводят к сдвигам показателей фибринолитической системы гемостаза у больных бруцеллёзом, что следует рассматривать как одно из ключевых звеньев при оценке прогноза течения инфекции.

Анализ данных показал, что у 7,35 % обследуемых больных острым бруцеллёзом клинически отмечались гемостазиологические изменения капиллярного типа – микроангиопатии/капилляротоксикоз. Клинические данные подтверждают исследование Ш.А. Кулжановой [19] в котором описан случай развития вторичного геморрагического васкулита при бруцеллёзной инфекции. В исследовании Р. Korkmaz и соавт. [16] продемонстрирован клинический случай рецидивирующего васкулита у пациентки

с диагнозом бруцеллёз. Исследование S. Turkoglu и соавт. [20] показало наличие васкулита мелких сосудов у пяти пациентов с диагнозом бруцеллёз, и у трёх отмечался васкулит крупных сосудов. Васкулит наблюдался у пациента с нейробруцеллёзом в исследовании B. Sunal и соавт. [21]. Заболевание, вызываемое *Brucella spp.* может клинически проявляться васкулопатиями [22]. По данным научной литературы поражение кожи гемостазиологического характера у больных бруцеллёзом в виде эритемы, папул, петехий, крапивницы и васкулита выявляется в пределах от 0,4 до 17% [16].

Патологические изменения в системе гемостаза способствуют ослаблению барьерных свойств эндотелия, приводя к нарушению в системе микроциркуляции крови и развитию эндотелиальной дисфункции.

Полученные в ходе исследования данные указывают на повышение синтеза васкулоэндотелиального фактора при бруцеллёзе, что может носить как компенсаторный характер, обеспечивающий «выживание» и пролиферацию эндотелиальных клеток, так и способствовать развитию эндотелиальной дисфункции. При длительном воздействии эндотоксина бруцелл (эндогенная интоксикация, бактериемия) содержание эндотелиальных маркеров воспаления повышается, наблюдается дисбаланс в системе гемостаза, компенсаторные механизмы истощаются, что вызывает нарушение нормального функционирования эндотелиоцитов и, как следствие, приводит к дисфункции эндотелия и нарушению микроциркуляции. Исследование данных процессов может сыграть роль в совершенствовании прогнозирования течения заболевания [23].

Заключение

Длительная персистенция, внутриклеточное паразитирование в клетках мононуклеарно-макрофагальной системы возбудителя бруцеллёза приводит к формированию системного воспалительного ответа, ведущего к изменениям показателей антикоагулянтной системы гемостаза, что обусловлено механизмом потребления естественных (первичных) антикоагулянтов (антитромбин III, протеин C). При остром бруцеллёзе выявляются нарушения в системе гемостаза, но, несмотря на это организм поддерживает баланс между процессами свёртывания и антикоагулянтными функциями, снижая риски тромбообразования, что свидетельствует об адаптивной способности организма к воздействию бруцеллёзной инфекции. Результат длительной персистенции бруцелл, приводит к достаточно продолжительному, однако не выраженному воспалению, поддерживая процессы коагуляции. Дальнейшие комплексные исследования маркеров системы гемостаза позволят оценить прогноз течения бруцеллёзной инфекции и развития васкулярных осложнений.

Литература

(п.п. 1; 5; 8; 12–17; 20–22 см. References)

2. Гордеева О.Б., Доброток А.В., Андреева И.В., Довгань Е.В., Егорова О.А., Каргин В.С. Проблема дефицита факторов противосвёртывающей системы. Клинический пример. *Лечащий врач*. 2023; 26(12): 57–62. <https://doi.org/10.51793/OS.2023.26.12.008>
3. Макацария А.Д., Серов В.Н., Суконцева Т.А., Бицадзе В.О., Шкода А.С., Хизроева Д.Х. и др. Вопросы патогенеза коагулопатии при септическом шоке. *Акушерство и гинекология*. 2019; 10: 13–9. <https://doi.org/10.18565/aig.2019.10.13-21>
4. Решетняк В.И., Маев И.В., Решетняк Т.М., Журавель С.В., Писарев В.М. Заболевания печени и гемостаз (обзор). Часть I. Не-холестатические заболевания печени и гемостаз. *General Reanimatology*. 2019; 15(5): 74–87. <https://doi.org/10.15360/1813-9779-2019-5-74-87>
6. Редкин И.В., Лопатин А.Ф., Скрипкин Ю.В., Самойленко В.В., Лихванцев В.В. Определение уровня антитромбина позволяет прогнозировать клинические исходы сепсиса. *Вестник анестезиологии и реаниматологии*. 2018; 15(3): 41–6. <https://doi.org/10.21292/2078-5658-2018-15-3-41-46>
7. Хизроева Д.Х., Михайлиди И.А., Стулёва Н.С. Значение определения протеина С в акушерской практике. *Практическая медицина*. 2013; 7(76): 52–7.
9. Михайличенко В.Ю. Роль VEGF в ангиогенезе при норме и патологии. *Новообразование*. 2010; 1(5): 174–81.
10. Клиническая лабораторная диагностика: национальное руководство. Т. 1. Ред. В.В. Долгова, В.В. Меньшикова. М.: ГЭОТАР-медиа, 2012.
11. Морозов А.М., Сороковикова Т.В., Жуков С.В., Морозова А.Д., Рыжова Т.С. Муравлянцева М.М. и др. Актуальные маркеры воспаления в клинической практике. *Современные проблемы науки и образования*. 2022; 3. <https://doi.org/10.17513/spno.31653>
18. Батищева Г.А., Болотских В.И., Чернов Ю.Н., Жданов А.И., Сомова М.Н., Гончарова Н.Ю. и др. Лекарственные препараты, влияющие на гемостаз, в схемах и таблицах: учебное пособие. Воронеж; 2019.
19. Кулжанова Ш.А. Нарушения системы гемостаза при бруцеллёзе. *Медицинский журнал западного Казахстана*. 2009; 2(22): 142–4.
23. Саркисян Н.С., Куличенко А.Н. Значение дисфункции эндотелия в патогенезе бруцеллёза. Инфекционные болезни: новости, мнения, обучение. 2023; 12(1): 105–9. <https://doi.org/10.33029/2305-3496-2023-12-1-105-109>
- diseases and hemostasis. *General Reanimatology*. 2019; 15(5): 74–87. <https://doi.org/10.15360/1813-9779-2019-5-74-87> (in Russian)
5. Levi M., T. van der Poll, Buller H.R. Bidirectional relation between inflammation and coagulation. *Circulation*. 2004; 109(22): 2698–704. <https://doi.org/10.1161/01.CIR.0000131660.51520.9A>
6. Redkin I.V., Lopatin A.F., Skripkin Yu.V., Samoylenko V.V., Likhvantsev V.V. Determination of the level of antithrombin allows predicting clinical outcomes of sepsis. *Vestnik anesteziologii i reanimatologii*. 2018; 15(3): 41–6. (in Russian) <https://doi.org/10.21292/2078-5658-2018-15-3-41-46>
7. Khizroeva D.Kh., Mikhailidi I.A., Stuleva N.S. Importance of protein C determination in obstetric practice. *Prakticheskaya meditsina*. 2013; 7(76): 52–7. (in Russian)
8. Mosnier L.O., Griffin J.H. Protein C anticoagulant activity in relation to anti-inflammatory and antiapoptotic activities. *Front. Biosci*. 2006; 11: 2381–99. <https://doi.org/10.2741/1977>
9. Mikhailichenko V.Yu. The role of VEGF in angiogenesis in norm and pathology. *Novoobrazovanie*. 2010; 1(5): 174–81. (in Russian)
10. Dolgov V.V., Menshikov V.V. *Clinical laboratory diagnostics: national leadership*. [Klinicheskaya laboratornaya diagnostika: natsional'noe rukovodstvo]. Vol. 1. Moscow: GEOTAR-media; 2012. (in Russian)
11. Morozov A.M., Sorokovikova T.V., Zhukov S.V., Morozova A.D., Ryzhova T.S. Muravlyantseva M.M., et al. Current markers of inflammation in clinical practice. *Sovremennye problemy nauki i obrazovaniya*. 2022; 3. <https://doi.org/10.17513/spno.31653> (in Russian)
12. Davoudi A.R., Tayebi A., Najafi N., Kasiri E. Deep vein thrombosis as a rare complication of brucellosis. *Caspian J. Intern Med*. 2014; 5(2): 127–9.
13. Faraji F., Didgar F., Talaie-Zanjani A., Mohammadbeigi A. Uncontrolled seizures resulting from cerebral venous sinus thrombosis complicating neurobrucellosis. *J. Neurosci. Rural. Pract*. 2013; 4(3): 313–6. <https://doi.org/10.4103/0976-3147.118780>
14. Koubaa M., Frigui M., Cherif Y., Jallouli M., Kaddour N., Jemaa M.B., et al. Deep vein thrombosis associated with acute brucellosis: a case report and review of the literature. *Korean J. Intern. Med*. 2013; 28(5): 628–30. <https://doi.org/10.3904/kjim.2013.28.5.628>
15. Yao Z., Zhao J., Wu Zh. A rare case of deep vein thrombosis in both lower limbs associated with brucellosis. *Asian J. Surg*. 2024; S1015–9584(24)01899–2. <https://doi.org/10.1016/j.asjsur.2024.08.159>
16. Korkmaz P., Kadir M., Namdar N.D., Özmen A., Uyar C., Değer A.N. A case of brucellosis with recurrent attacks of vasculitis. *Case Rep. Infect. Dis*. 2016; 2016: 5740589. <https://doi.org/10.1155/2016/5740589>
17. Turunc T., Demiroglu Y.Z., Kizilkilic E., Aliskan H., Boga C., Arslan H. A case of disseminated intravascular coagulation caused by Brucella melitensis. *J. Thromb. Thrombolysis*. 2008; 26(1): 71–3. <https://doi.org/10.1007/s11239-007-0065-1>
18. Batishcheva G.A., Bolotskikh V.I., Chernov Yu.N., Zhdanov A.I., Somova M.N., Goncharova N.Yu. *Medicines affecting hemostasis, in regimens and tables: training manual*. [Leкарstvennyye preparaty, vliyayushchie na gemostaz, v skhemakh i tablitsakh: uchebnoe posobie]. Voronezh; 2019. (in Russian)
19. Kulzhanova Sh.A. Disorders of the hemostasis system in brucellosis. *Meditsinskiy zhurnal zapadnogo Kazakhstanana*. 2009; 2(22): 142–4. (in Russian)
20. Turkoglu S.A., Halicioglu S., Sirmatel F., Yildiz M., Yildiz N., Yildiz S. Vasculitis and neurobrucellosis: Evaluation of nine cases using radiologic findings. *Brain and Behavior*. 2018. 8: e00947. <https://doi.org/10.1002/brb3.947>

References

1. Chourmouzi D., Boulogianni G., Kalomenopoulou M., Kanellos I., Drevelegas A. Brucella liver abscess; imaging approach, differential diagnosis, and therapeutic management: a case report. *Cases Journal*. 2009; 2: 7143. <https://doi.org/10.4076/1757-1626-2-7143>
2. Gordeeva O.B., Dobrotok A.V., Andreeva I.V., Dovgan E.V., Egorova O.A., Kargin V.S. The problem of deficiency of anticoagulant factors. Clinical example. *Lechashchii vrach*. 2023; 26(12): 57–62. <https://doi.org/10.51793/OS.2023.26.12.008> (in Russian)
3. Makatsaria A.D., Serov V.N., Sukontseva T.A., Bitsadze V.O., Shkoda A.S., Khizroeva D.Kh. et al. Pathogenesis of coagulopathy in septic shock. *Akusherstvo i ginekologiya*. 2019; 10: 13–9. <https://doi.org/10.18565/aig.2019.10.13-21> (in Russian)
4. Reshetnyak V.I., Maev I.V., Reshetnyak T.M., Zhuravel S.V., Pisarev V.M. Liver diseases and hemostasis (review). Part I. Non-cholestatic liver

DOI: 10.48612/pfiet/0031-2991.2025.02.85-91

21. Sunal B.S., Özgür C., Deniz Ç., Altun E. Neurobrucellosis presenting with tumor-like lesion and Vasculitic Involvement. *Balkan Med J.* 2024; 41(4): 308–9. <https://doi.org/10.4274/balkanmedj.galenos.2024.2024-3-25>
22. Mengeloglu Z., Sünnetcioglu M., Tosun M., Küçükbayrak A., Ceylan R.M., Baran A.I., et al. High asymmetric dimethylarginine (ADMA) levels in patients with brucellosis. *Inflammation.* 2014; 37(1): 127–31. <https://doi.org/10.1007/s10753-013-9720-1>
23. Sarkisyan N.S., Kulichenko A.N. The Importance of Endothelial Dysfunction in the Pathogenesis of Brucellosis. *Infektsionnye bolezni: novosti, mneniya, obuchenie.* 2023; 12(1): 105–9. (in Russian) <https://doi.org/10.33029/2305-3496-2023-12-1-105-109>

Сведения об авторе:

Саркисян Нушик Сааковна, канд. мед. наук, зав. отделом консультационно-профилактической работы, врач клин. лаб. диагностики, ФКУЗ «Ставропольский противочумный институт» Роспотребнадзора, e-mail: nyshik25@yandex.ru