

## ГЕМАТОЛОГИЯ

© САРКИСЯН Н.С., КУЛИЧЕНКО А.Н., 2023

Саркисян Н.С., Куличенко А.Н.

### ЗНАЧЕНИЕ ГЕМАТОЛОГИЧЕСКИХ МАРКЕРОВ КРОВИ ПРИ БРУЦЕЛЛЁЗЕ (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)

ФКУЗ Ставропольский противочумный институт Роспотребнадзора, 355035, г. Ставрополь, Россия

*В обзоре обобщена информация по наиболее значимым гематологическим маркерам при бруцеллёзе (количество тромбоцитов, гранулоцитов, лимфоцитов, моноцитов). Изменения показателей периферической картины крови при бруцеллёзе, как правило, бывают умеренными и отражают развитие анемии, выраженность которой зависит от тяжести заболевания, лейкопении, нейтропении, лимфоцитоза (возможна лимфопения), тромбоцитопении. Рассмотрена возможность оценки тяжести течения болезни путем определения расчётных индексов лейкоцитов (NLR), тромбоцитов (PLR), моноцитов (LMR). Подчеркнута актуальность изучения их роли как прогностических маркеров. Оценка значимости гематологических показателей при бруцеллёзной инфекции в динамике представляется перспективным направлением для определения особенностей течения бруцеллеза и прогноза исходов заболевания.*

**Ключевые слова:** бруцеллез; гематологические показатели; лейкоцитарные индексы; тромбоцитарные индексы.

**Для цитирования:** Саркисян Н.С., Куличенко А.Н. Значение гематологических маркеров крови при бруцеллёзе (обзор литературы). *Клиническая лабораторная диагностика*. 2023; 68 (1): 36-40. DOI: <https://doi.org/10.51620/0869-2084-2023-68-1-36-40>

**Для корреспонденции:** Саркисян Нушик Сааковна, канд. мед. наук, зав. отделом консультационно-профилактической работы, врач клин. лаб. диагностики; e-mail: [nyshik25@yandex.ru](mailto:nyshik25@yandex.ru)

**Конфликт интересов.** Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

**Финансирование.** Исследование не имело спонсорской поддержки.

Поступила 25.10.2022

Принята к печати 22.11.2022

Опубликовано 20.01.2023

*Sarkisyan N. S., Kulichenko A. N.*

#### SIGNIFICANCE OF HEMATOLOGICAL BLOOD MARKERS IN BRUCELLOSIS (REVIEW OF LITERATURE)

Stavropol Plague Control Research Institute Rospotrebnadzor, 355035, Stavropol, Russia

*The review summarizes information on the most significant hematological markers in brucellosis (the number of platelets, granulocytes, lymphocytes, monocytes). Changes in the peripheral blood picture in brucellosis, as a rule, are moderate and reflect the development of anemia, the severity of which depends on the severity of the disease, leukopenia, neutropenia, lymphomonocytosis (possible lymphopenia), thrombocytopenia. The possibility of assessing the severity of the course of the disease by calculating the indices of leukocytes (NLR), platelets (PLR), monocytes (LMR) is considered. The relevance of studying their role as prognostic markers is emphasized. Evaluation of the significance of hematological parameters in brucellosis infection in dynamics seems to be a promising direction for determining the features of the course of brucellosis and predicting the outcome of the disease.*

**Key words:** brucellosis; hematological parameters; leukocyte indices; platelet indices.

**For citation:** Sarkisyan N. S., Kulichenko A. N. Significance of hematological blood markers in brucellosis (review of literature). *Klinicheskaya Laboratornaya Diagnostika (Russian Clinical Laboratory Diagnostics)*. 2023; 68 (1): 36-40 (in Russ.). DOI: <https://doi.org/10.51620/0869-2084-2023-68-1-36-40>

**For correspondence:** Sarkisyan Nushik Saakovna PhD, head of the Department of consulting and preventive work, doctor of clinical laboratory diagnostics; e-mail: [nyshik25@yandex.ru](mailto:nyshik25@yandex.ru)

#### Information about authors:

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

Kulichenko A.N., <https://orcid.org/0000-0002-9362-3949>.

**Conflict of interests.** The authors declare absence of conflict of interests.

**Acknowledgment.** The study had no sponsor support.

Received 25.10.2022

Accepted 22.11.2022

Published 20.01.2023

Бруцеллез – системное инфекционное заболевание, характеризующееся склонностью к хроническому течению с длительной персистенцией патогена, высоким риском инвалидизации, что обуславливает социальную значимость этой инфекции.

Проблемные вопросы в патогенезе бруцеллёза во многом определяются разнообразием клинических проявлений и индивидуальными физиологическими и патологическими реакциями организма на данную инфекцию. Клиническое исследование крови – один

из самых важных диагностических методов, позволяющий объективно оценить качественный и количественный состав клеток крови для диагностики различных заболеваний. В общеклиническом анализе крови при бруцеллёзе отмечается анемия, выраженность которой зависит от тяжести заболевания, лейкопения, нейтропения, лимфоцитоз (возможна лимфопения), тромбоцитопения [1–7].

Патологические сдвиги крови разнообразны и зависят от общей реактивности организма и сопутствующих осложнений. Это обуславливает необходимость углубленного изучения патофизиологических особенностей изменения показателей общеклинического анализа крови при бруцеллёзе. Актуальность изучения гематологических маркеров при бруцеллёзе определяется также полученными в последние годы данными о возможной значимости расчетных гематологических индексов для количественной характеристики активности инфекционного процесса.

В данном обзоре приводится анализ изменений основных гематологических показателей при бруцеллёзной инфекции.

**Лейкоцитарные показатели.** У больных острым бруцеллёзом может быть как нормальное содержание лейкоцитов, так и невыраженная лейкопения. В лейкоформуле больных выявляется умеренный моноцитоз, относительный лимфоцитоз. При хроническом бруцеллёзе наблюдается относительный и абсолютный лимфоцитоз (35–45%) и снижение количества моноцитов [1, 8, 9].

Гематологические показатели больных бруцеллёзом могут варьировать и возвращаются к нормальным значениям после лечения [10, 11].

В ряде исследований показана прогностическая значимость таких биомаркеров как соотношение количества нейтрофилов и лимфоцитов (NLR), лимфоцитов и моноцитов (LMR), тромбоцитов и лимфоцитов (PLR) [12, 13], выражаемых в абсолютных значениях. Подчеркивается, что эти показатели могут являться потенциальными маркерами воспаления, как при инфекционных, так и неинфекционных заболеваниях [12, 14, 15]. Анализ научной литературы показал, что NLR с уровнем cut off (пороговое значение) 2,5 (чувствительность 62% и специфичность 69%) может считаться независимым предиктором тяжести поражения коронарных сосудов [16]. В похожем исследовании G. Zang и соавт. [17] была подтверждена прогностическая значимость данного показателя в отношении тяжести поражения сосудов, уровень cut off составил 2,4 с чувствительностью 63% и специфичностью 62,7%.

В научной литературе [18] описаны высокие значения NLR у пациентов с туберкулёзом ( $5,59 \pm 3,30$ ) по сравнению с пациентами с саркоидозом ( $2,48 \pm 1,10$ ) и группой контроля ( $1,73 \pm 0,70$ ). В исследовании S. Iliaz S. и соавт. [18] было определено пороговое значение NLR для отличия туберкулеза от саркоидоза равное 2,55. Для этого порогового значения NLR определена чувствительность, которая составила 79%, специфичность 69%, 73% положительная прогностическая ценность (PPV) и 75% отрицательная прогностиче-

ская ценность (NPV). В своем исследовании авторы заявляют, что пороговое значение  $NLR \geq 2,55$  позволяет дифференцировать туберкулез с точностью 76%. Согласно исследованию N.-B. Yoon и соавт. [19] NLR может быть использован для выявления туберкулеза и внебольничной пневмонии. Анализ полученных данных в исследовании E. Rifaioglu и соавт. [20] показал, что NLR был выше у пациентов с активной болезнью Бехчета (мультисистемный рецидивирующий хронический васкулит с воспалением слизистых оболочек) по сравнению с контрольной группой и пациентами с неактивной болезнью Бехчета. В исследовании, проведенном на пациентах с синдромом Шегрена (хроническое аутоиммунное системное воспалительное заболевание), отмечалось повышение NLR по сравнению с контрольной группой. Авторы считают, что NLR может быть применен для оценки активности заболевания [21]. Как видно из анализа научной литературы, отмечены высокие значения NLR при воспалительных процессах, аутоиммунных, сердечно-сосудистых заболеваниях.

Несмотря на тесную связь между инфекцией и воспалением, эти биомаркеры недостаточно изучены при бруцеллёзной инфекции. В исследовании S. Olt [12] отмечено, что пороговое значение NLR для прогнозирования бруцеллёза  $< 1,5$ . В исследовании F. Aktar [15] показано, что у детей с бруцеллёзным артритом отмечались высокие значения индексов PLR и NLR по сравнению с группой контроля. Авторы предполагают, что соотношения NLR и PLR могут быть использованы при диагностике и последующем наблюдении за заболеванием у детей с бруцеллезным артритом. Увеличение данных индексов следует рассматривать как показатель системного воспаления.

Pinar Sen и соавт. [13] показали возможность использования NLR, LMR и PLR для прогноза осложнений при бруцеллёзе. В данном исследовании были обследованы 187 пациентов с диагнозом бруцеллёза, больные были разделены на две группы в зависимости от наличия или отсутствия осложнений. Осложнения были выявлены у 125 больных (66,8%), у 43,8% из них отмечены гематологические сдвиги (лейкопения, тромбоцитопения и др.). У больных, имеющих в анамнезе осложнения в виде поражения костно-суставной, нервной, мочеполовой, сердечно-сосудистой систем, отмечалось увеличение медианы NLR до 2,4 (доверительный интервал (ДИ) 1,9–2,3), PLR – до 119,6 (85,8–104,0), снижение LMR до 4,3 (4,4–5,6). Данные доверительные интервалы были вычислены на основе выборки пациентов с диагнозом бруцеллёза с уровнем достоверности 95%. Выборка для расчёта включала 187 больных бруцеллезом, из них 89 (47,6%) женщин и 98 (52,4%) мужчин [13]. Увеличение PLR было достоверно выше у лиц с осложнениями. Исследование является первым по оценке уровней PLR, NLR и LMR при бруцеллезе, в которой приведена оценка чувствительности, специфичности, положительных и отрицательных прогностических значений (PPV, NPV) для индексов NLR, PLR, и LMR. Чувствительность индекса NLR составила 55,2% (95% ДИ (46–64,1), специфичность 66,1% (95% ДИ 53–77,7), PPV – 76,7%

(95% ДИ 66,6-84,9) и NPV – 42,3 % (95% ДИ 32,3-52,7). Чувствительность индекса соотношения количества тромбоцитов и лимфоцитов (PLR) составила 57,6% (95% ДИ 48,4-66,4), специфичность 70,9% (95% ДИ 58,1-81,8), положительная прогностическая значимость 80% (95% ДИ 70,2-87,7), отрицательная прогностическая значимость составила 45,4% (95% ДИ 35,2-55,8). Чувствительность показателя LMR составила 45,6 (95% ДИ 36,7-54,7), специфичность 67,7 (95% ДИ 54,7-79,1), PPV составила 74% (95% ДИ 62,8-83,4), NPV – 38,2% (95% ДИ 29,1-47,9). Авторы предлагают для прогнозирования осложнений и специфического поражения органов при бруцеллезе применять данные биомаркеры.

Ş. Ö Balın и соавт. [4] представили результаты лабораторного исследования гематологических индексов у больных костно-суставной формой бруцеллёза. В данном исследовании NLR и MLR положительно коррелировали с маркерами воспаления (С-реактивный белок, СОЭ). NLR составил 1,89 (ДИ: 0,71-12,5) по сравнению с группой контроля 1,4 (ДИ: 0,76-2,7),  $p < 0,05$ . Значение LMR у больных бруцеллезом было сопоставимо с контрольной группой 0,25 (ДИ: 0,04-2,19) и 0,21 (ДИ: 0,09-0,33). Статистически значимой разницы в расчётном показателе PLR не отмечалось. Полученные данные свидетельствуют о том, что NLR, LMR могут быть эффективными биомаркерами воспаления.

Липополисахаридные комплексы бруцелл могут способствовать локальному повреждению тканей, инициируя развитие воспалительной реакции с привлечением в очаг клеток иммунной системы, прежде всего, за счет прямой активации нейтрофилов. Соответственно, показатели PLR, NLR и LMR определяются при использовании рутинных методик и могут служить дополнительными маркерами системного воспалительного ответа. Актуальность изучения их прогностической роли для раннего выявления осложнений при бруцеллёзе, очевидно, требует дальнейших исследований.

**Тромбоцитарные показатели.** При бруцеллёзе отмечается тромбоцитопения в 1-8 % случаев, которая редко бывает достаточно тяжелой, чтобы вызвать кровотечение. Обычно эти изменения нестойки и быстро купируются на фоне проводимой антибактериальной терапии [1, 4, 6, 22, 23].

Известно, что активация иммунного ответа в патогенезе бруцеллёза может вызвать аутоиммунный гемолиз и разрушение тромбоцитов [24, 25]. Изолированная тромбоцитопения, осложняющая бруцеллезную инфекцию, является результатом нескольких возможных механизмов: гиперспленизм, реактивный гемофагоцитоз, угнетение костного мозга, иммунная деструкция тромбоцитов [14, 22, 26].

В научной литературе опубликовано несколько сообщений о случаях поражения сосудов – тромбоза внутричерепных сосудов [27], сосудов нижних конечностей у больных бруцеллезом [28]. Описан случай тромбоза глубоких вен при бруцеллёзе [29]. Патогенез этого редкого сосудистого осложнения не изучен, но может быть вызван различными причинами, включая

гранулематозный эндофлебит, индукцию воспаления, повреждение периваскулярной ткани инфекцией, индукцию гиперкоагуляции [29].

Тромбоцитарно-зависимые воспалительные реакции имеют отношение к исходу развития бруцеллезной инфекции. Тромбоциты вовлечены в модуляцию врожденных и адаптивных иммунных реакций [3, 30]. Эти иммунорегуляторные клетки непосредственно взаимодействуют с эндотелием, и выполняют многогранные функции [14, 31]. Иммунгогемостаз рассматривается как первая линия неспецифической защиты макроорганизма при повреждении эндотелия [32, 33]. Тромбоциты, как и тучные клетки, высвобождают большое количество медиаторов воспаления, и обладают потенциалом быстро инициировать иммунные реакции при активации [31].

При активации тромбоциты экспрессируют на своей поверхности P-селектин, который облегчает взаимодействие с нейтрофилами и моноцитами и способствует образованию тромбоцитарно-лейкоцитарных комплексов [34, 35]. В случае нейтрофилов это специфическое взаимодействие приводит к образованию внеклеточных «ловушек» (сетей), что способствует сдерживанию бактериальной инфекции [36, 37]. Тромбоцитарно-моноцитарные комплексы могут модулировать секрецию нескольких моноцитарных цитокинов, таких как IL-10 и TNF- $\alpha$  [38, 39], что приводит к поверхностной экспрессии ко-стимулирующих молекул в ответ на бактериальную стимуляцию [38]. В целом, эти реакции могут вносить свой вклад в патогенез инфекционного заболевания [30, 40].

Исследование А. Trotta и соавт. [41] направленное на изучение роли тромбоцитов в иммунном ответе против *B. abortus*, является первым исследованием, в котором было продемонстрировано взаимодействие тромбоцитов с *B. abortus* и показано, что тромбоциты ведут себя как носители этих бактерий, способствуя инвазии моноцитов/макрофагов, образуя комплексы с инфицированными моноцитами. Взаимодействие тромбоцитов и моноцитов вместе с высвобождением медиаторов воспаления вызывает усиление провоспалительной реакции моноцитов. Известно, что *Brucella* spp. проходит фазу гематогенной диссеминации, прежде чем достичь макрофага. Тромбоциты, наряду с нейтрофилами и моноцитами, являются одними из первых клеток, с которыми сталкиваются бактерии во время этой внеклеточной фазы. Затем бактерии фагоцитируются нейтрофилами и моноцитами и переносятся кровотоком в синусоиды печени, селезенку, костный мозг и лимфатические узлы, где они способны размножаться и выживать внутри макрофагов. Бруцеллы способны сохраняться внутри макрофагов, избегая действия других иммунных факторов. Эта способность определяет прогрессирование заболевания, которое включает в себя склонность к рецидивам и развитию хронических форм заболевания.

Таким образом, тромбоциты выполняют в организме важные биологические функции, прежде всего в процессах иммунгогемостаза. При активации тромбоциты секреторируют разнообразные вещества (факторы) и вступают во взаимодействие с белками плазмы

и клеток крови; сама их активация управляется многочисленными рецепторами и сложными сигнальными каскадами. Обилие мембранных рецепторов тромбоцитов, содержание значительного количества гранул и определяющая роль, которую они играют в процессе гемостаза, очерчивает широкий круг патологии тромбоцитарного звена гемостаза при воспалении, в частности, бруцеллезной этиологии, и его клиническую значимость. Вместе с тем невозможно достаточно чётко указать патофизиологический механизм развития тромбоцитопении при бруцеллезной инфекции. Тромбоцитопения может протекать как бессимптомно, без клинических проявлений, так и с разной степенью выраженности геморрагического синдрома. Тяжелая тромбоцитопения встречается редко, обычно изменения нестойки и купируются на фоне лечения. Изучение роли тромбоцитов в патогенезе бруцеллеза, очевидно, требует дальнейших исследований.

Таким образом, по результатам анализа научной литературы, наиболее значимыми гематологическими показателями при бруцеллезе являются количество тромбоцитов, гранулоцитов, лимфоцитов, моноцитов, тогда как другие гематологические показатели (объем эритроцитов, уровень гемоглобина, гематокрит и т.д.) значительно не изменяются. Учитывая это, использование индексов лейкоцитов (NLR), тромбоцитов (PLR), моноцитов (LMR) может существенно увеличить информативность лабораторных исследований. Подсчет гематологических индексов прост, доступен и может быть полезным в определении тактики ведения больных бруцеллезом. Как повышение, так и резкое снижение индексов может быть предиктором неблагоприятных исходов, что обуславливает необходимость изучения патофизиологических аспектов возможной вариабельности этих маркеров.

Оценка значимости гематологических показателей при бруцеллезной инфекции в динамике представляется перспективным направлением для выявления клинико-лабораторных особенностей течения болезни и прогноза исходов заболевания.

#### ЛИТЕРАТУРА (пп. 1-7, 10-36 см. REFERENCES)

8. Курманова Г.М., Баратова Г.М., Акешова Н.А. Мамутова А.Е., Молдалиев И.С., Бабаева К.С. Клиническая характеристика хронического бруцеллеза с тяжелыми полиочаговыми проявлениями. *Вестник Казанского научного медицинского университета*. 2016; 3: 36-45.
9. Плиева Ж.Г. Клинические проявления и лабораторные изменения при бруцеллезе. *Фундаментальные исследования*. 2005; 5: 84-5.

#### REFERENCES

1. Wyatt H.V. Lessons from the history of brucellosis. *Rev. Sci. Tech.* 2013; 32(1): 17-25. DOI: 10.20506/rst.32.1.2181.
2. Tsolia M., Drakonaki S., Messaritaki A., Farmakakis T., Kostaki M., Tsapra H. et al. Clinical features, complications and treatment outcome of childhood brucellosis in central Greece. *J. Infect.* 2002; 44(4): 257-62.
3. Togan T., Ciftci O., Gunday M., Narci H., Arslan H. Does brucellosis cause arterial stiffness and ventricular remodelling through inflammation? *Acta Cardiol.* 2015; 70 (2): 185-95. DOI: 10.1080/ac.70.2.3073510.

4. Balın Ş.Ö., Tartar A.S., Akbulut A. The predictive role of haematological parameters in the diagnosis of osteoarticular brucellosis. *Afr. Health Sci.* 2018; 18(4): 988-94. DOI:10.4314/ahs.v18i4.19.
5. Xie S., Zhou Y., Zheng R., Zuo W., Lu X., Wang Y., et al. Brucella-induced thrombocytopenia: a retrospective study of 16 patients. *J. Int. Med. Res.* 2019; 47(7): 3008-13. DOI: 10.1177/0300060519847406.
6. Demirdal T., Sen P. Risk factors for focal involvement in brucellosis. *Diagn. Microbiol. Infec. Dis.* 2020; 97(1): 115003. DOI:10.1016/j.diagmicrobio.2020.115003.
7. Kerget F., Kerget B., Çelik N., Yılmaz S. İ. Specific Tests and Inflammatory Biomarkers in the Evaluation of Brucellosis Disease. *Mikrobiol. Bul.* 2021; 55(2): 113-24. DOI: 10.5578/mb.20219901.
8. Kurmanova G.M., Baratova G.M., Akeshova N.A. Mamutova A.E., Moldaliev I.S., Babaeva K.S. Clinical characteristics of chronic brucellosis with severe polyfocal manifestations. *Vestnik Kazanskogo nauchnogo meditsinskogo universiteta*. 2016; 3: 36-45. (in Russian)
9. Plieva Zh.G. Clinical manifestations and laboratory changes in brucellosis. *Fundamental'nye issledovaniya*. 2005; 5: 84-5. (in Russian)
10. Bozdemir Ş.E., Altıntop Y.A., Uytun S., Aslaner H., Torun Y.A. Diagnostic role of mean platelet volume and neutrophil to lymphocyte ratio in childhood brucellosis. *The Korean J. Intern. Med.* 2017; 32(6): 1075-81. DOI: 10.3904/kjim.2016.092.
11. Akya A., Bozorgomid A., Ghadiri K., Ahmadi M., Elahi A., Mozafari H. et al. Usefulness of blood parameters for preliminary diagnosis of Brucellosis. *J. Blood Med.* 2020; 11: 107-13. DOI: 10.2147/JBM.S245513.
12. Olt S., Ergenç H., Açıkgöz S. B. Predictive Contribution of Neutrophil/Lymphocyte Ratio in Diagnosis of Brucellosis. *BioMed. Research International*. 2015; 15: 1-4. DOI:10.1155/2015/210502.
13. Sen P., Demirdal T., Nemli S.A. Predictive Value of Inflammation Markers in Brucellosis. *Arch. Iran Med.* 2019; 22(11): 640-5.
14. Küçükbayrak A., Taş T., Tosun M., Aktas G., Alçelik A., Hakyemez İ. N., Koçoğlu E., Akdeniz H. Could thrombocyte parameters be an inflammatory marker in the brucellosis? *Med. Glas. (Zenica)*. 2013; 10(1): 35-9.
15. Aktar F., Tekin R., Bektaş M.S., Güneş A., Köşker M., Ertuğrul S., Yılmaz K., Karaman K., Balık H., Yolbaş İ. Diagnostic role of inflammatory markers in pediatric Brucella arthritis. *Ital. J. Pediatr.* 2016; 42:3. DOI: 10.1186/s13052-016-0211-5.
16. Kaya H., Ertas F., Islamoglu Y., Kaya Z., Atılgan Z.A., Çil H. et al. Association between neutrophil to lymphocyte ratio and severity of coronary artery disease. *Clin. Appl. Thromb. Hemost.* 2013; 20(1):50-4. DOI:10.1177/1076029612452116.
17. Zhang G.Y., Chen M., Yu Z.M., Wang X.D., Wang Z.Q. Relation between neutrophil-to-lymphocyte ratio and severity of coronary artery stenosis. *Genet. Mol. Res.* 2014; 13(4):9382-9. DOI: 10.4238/2014.
18. Iliaz S., Iliaz R., Ortakoylu G., Bahadır A., Bageci B.A., Çağlar E. Value of neutrophil/lymphocyte ratio in the differential diagnosis of sarcoidosis and tuberculosis. *Ann. Thorac. Med.* 2014; 9(4):232-5. DOI: 10.4103/1817-1737.140135.
19. Yoon N.-B., Son C., Um S.-J. Role of the neutrophil-lymphocyte count ratio in the differential diagnosis between pulmonary tuberculosis and bacterial community-acquired pneumonia. *Ann. Lab. Med.* 2013; 33(2):105-10. DOI: 10.3343/alm.2013.33.2.105.
20. Rifaioglu E.N., Şen B.B., Ekiz Ö., Dogramaci A.C. Neutrophil to lymphocyte ratio in Behçet's disease as a marker of disease activity. *Acta Dermatovenerol. Alp. Pannonica Adriat.* 2014; 23(4):65-7.
21. Hu Z.D., Sun Y., Guo J., Huang Y.L., Qin B.D., Gao Q. et al. Red blood cell distribution width and neutrophil/lymphocyte ratio are positively correlated with disease activity in primary Sjögren's syndrome. *Clin. Biochem.* 2014; 47(18):287-90. DOI: 10.1016/j.clinbiochem.2014.08.022.
22. Young E.J., Tarry A., Genta R.M., Ayden N., Gotuzzo E. Thrombocytopenic Purpura Associated with Brucellosis: Report of 2 Cases and Literature Review. *Clin. Infect. Dis.* 2000; 31(4): 904-9. DOI: 10.1086/318129.
23. Aon M., Al-Enezi T. Acute Brucellosis presenting with bleeding tendency due to isolated severe thrombocytopenia. *Case Rep. Infect. Dis.* 2018;7867435. DOI:10.1155/2018/7867435.

24. Abbaspour Rad Z., Sajedi B., Akbarieh S., Heydari A.H., Ali S. B., Mojdehi A.M. A case report of isolated thrombocytopenia induced by brucellosis. *Asian Pac. J. Trop. Dis.* 2017; 7(3):181-2.
25. Tsirka A., Markesinis I., Getsi V., Chaloulou S. Severe thrombocytopenic purpura due to brucellosis. *Scand. J. Infect. Dis.* 2002; 34(7):535-6. DOI: 10.1080/003655402320208785.
26. Yilmaz M., Tiryaki O., Namiduru M., Okan V., Oguz A., Buyukhatipoglu H. et al. Brucellosis induced immune thrombocytopenia mimicking ITP: a report of seven cases. *Int. J. Lab. Hematol.* 2007; 29(6):442-5. DOI: 10.1111/j.1365-2257.2006.00880.x.
27. 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. DOI: 10.4103/0976-3147.118780.
28. Koubaa M., Frigui M., Cherif Y., Jallouli M., Kaddour N., Jemaa M.B., Bahloul Z. Deep vein thrombosis associated with acute brucellosis: a case report and review of the literature. *Korean J. Intern. Med.* 2013; 28(5):628-30. DOI: 10.3904/kjim.2013.28.5.628.
29. 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.
30. Kahn F., Hurley S., Shannon O. Platelets promote bacterial dissemination in a mouse model of streptococcal sepsis. *Microbes. Infect.* 2013; 15(10-11):669-76. DOI: 10.1016/j.micinf.2013.05.003.
31. Herter J.M., Rossaint J., Zarbock A. Platelets in inflammation and immunity. *J. Thromb. Haemost.* 2014; 12(11):1764-75. DOI: 10.1111/jth.12730.
32. Engelmann B, Massberg S. Thrombosis as an intravascular effector of innate immunity. *Nat. Rev. Immunol.* 2013; 13(1):34-45. DOI: 10.1038/nri3345.
33. Marshall J.C. Why have clinical trials in sepsis failed? *Trends. Mol. Med.* 2014; 20(4):195-203. DOI: 10.1016/j.molmed.2014.01.007.
34. Gregor L., Martin J., McGregor J.L. Platelet-leukocyte aggregates and derived microparticles in inflammation, vascular remodelling and thrombosis. *Front Biosci.* 2006; 11:830-7. DOI:10.2741/1840.
35. Baldi P.C., Giambartolomei G.H. Immunopathology of Brucella infection / *Recent Pat. Antiinfect. Drug. Discov.* 2013; (1):18-26. DOI: 10.2174/1574891x11308010005.
36. Kraemer B.F., Campbell R.A., Schwertz H., Cody M.J., Franks Z., Tolley N.D. et al. Novel anti-bacterial activities of beta-defensin 1 in human platelets: suppression of pathogen growth and signaling of neutrophil extracellular trap formation. *PLoS Pathog.* 2011; 7(11):e1002355. DOI: 10.1371/journal.ppat.1002355.
37. McDonald B., Urrutia R., Yipp B.G., Jenne C.N, Kubes P. Intravascular neutrophil extracellular traps capture bacteria from the bloodstream during sepsis. *Cell Host. Microbe.* 2012; 12(3):324-33. DOI:10.1016/j.chom.2012.06.011.
38. Gudbrandsdottir S., Hasselbalch H.C., Nielsen C.H. Activated platelets enhance IL-10 secretion and reduce TNF-alpha secretion by monocytes. *J. Immunol.* 2013; 191(8):4059-67. DOI:10.4049/jimmunol.1201103.
39. Gerdes N., Zhu L., Ersoy M., Hermansson A., Hjemdahl P., Hu H., Hansson G.K., Li N. Platelets regulate CD4(+) T-cell differentiation via multiple chemokines in humans. *Thromb. Haemost.* 2011; 106(2):353-62. DOI:10.1160/TH11-01-0020.
40. Wuescher L.M., Takashima A., Worth R.G. A novel conditional platelet depletion mouse model reveals the importance of platelets in protection against Staphylococcus aureus bacteremia. *J. Thromb. Haemost.* 2015; 13(2):303-13. DOI:10.1111/jth.12795.
41. Trotta A., Velásquez L.N., Milillo M.A., Delpino M.V., Rodríguez A.M., Landoni V.I. et al. Platelets promote Brucella abortus monocyte invasion by establishing complexes with monocytes. *Front. Immunol.* 2018; 9:1000. DOI: 10.3389/fimmu.2018.01000.