



## ДИАГНОСТИЧЕСКОЕ ЗНАЧЕНИЕ ОПРЕДЕЛЕНИЯ КОРТИЗОЛА В БИОЛОГИЧЕСКИХ ЖИДКОСТЯХ ПРИ ИНФЕКЦИОННЫХ ЗАБОЛЕВАНИЯХ (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)

© Л.А. Алексеева<sup>1</sup>, Е.В. Макаренкова<sup>1</sup>, Н.В. Скрипченко<sup>1,2</sup>, Т.В. Бессонова<sup>1</sup>, А.А. Жирков<sup>1</sup>, Н.Е. Монахова<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Детский научно-клинический центр инфекционных болезней Федерального медико-биологического агентства, Санкт-Петербург, Россия;

<sup>2</sup> Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет, Санкт-Петербург, Россия

Для цитирования: Алексеева Л.А., Макаренкова Е.В., Скрипченко Н.В., Бессонова Т.В., Жирков А.А., Монахова Н.Е. Диагностическое значение определения кортизола в биологических жидкостях при инфекционных заболеваниях (обзор литературы) // Педиатр. – 2021. – Т. 12. – № 5. – С. 59–69. <https://doi.org/10.17816/PED12559-69>

Поступила: 17.08.2021

Одобрена: 15.09.2021

Принята к печати: 27.10.2021

В патогенезе инфекционных заболеваний значимую роль играют нарушения регуляторных механизмов, оказываемых глюкокортикоидными гормонами коры надпочечников, в первую очередь кортизолом — одним из ключевых гормонов, обладающих противовоспалительной активностью. В настоящее время расширились представления о механизмах воздействия кортизола, его функциональных возможностях, связи с иммунными и нервными клетками, участии в цитокиновой регуляции, характеристиках свободно-радикального окисления. Установлена зависимость воздействия кортизола от изоформы, количества и аффинности его рецепторов на клетках-мишенях. В настоящем обзоре представлены результаты исследования уровня кортизола при наиболее часто встречающихся инфекционных заболеваниях у детей — острых респираторных, кишечных и центральной нервной системы. Отмечен значительный разброс данных об уровне кортизола в норме и при патологии, однако в большинстве работ установлена его связь с клиническими проявлениями и исходами инфекционных заболеваний. Представляют интерес исследования уровня кортизола в цереброспинальной жидкости при нейроинфекциях, указывающие на его прямую связь с тяжестью и этиологией заболевания, что открывает новые возможности для разработки эффективных критериев диагностики. Данные литературы указывают на перспективность изучения нарушений функционирования гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой оси, рецепторного аппарата клеток-мишеней, а также взаимосвязей кортизола с иммунной системой при инфекционных заболеваниях с целью выявления новых критериев для диагностики, прогнозирования течения и исхода заболевания, коррекции терапии.

**Ключевые слова:** кортизол; респираторные инфекции; кишечные инфекции; гепатит; нейроинфекции; сыворотка крови; цереброспинальная жидкость.

## DIAGNOSTIC VALUE OF CORTISOL IDENTIFICATION IN BIOLOGICAL BODY FLUID IN CASE OF INFECTIOUS DISEASES (LITERATURE REVIEW)

© Lidia A. Alekseeva<sup>1</sup>, Elena V. Makarenkova<sup>1</sup>, Natalia V. Skripchenko<sup>1,2</sup>, Tatiana V. Bessonova<sup>1</sup>, Anton A. Zhirkov<sup>1</sup>, Nina E. Monakhova<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Pediatric Research and Clinical Center for Infectious Diseases, Saint Petersburg, Russia;

<sup>2</sup> St. Petersburg State Pediatric Medical University, Saint Petersburg, Russia

For citation: Alekseeva LA, Makarenkova EV, Skripchenko NV, Bessonova TV, Zhirkov AA, Monakhova NE. Diagnostic value of cortisol identification in biological body fluid in case of infectious diseases (literature review). *Pediatrician (St. Petersburg)*. 2021;12(5):59-69. <https://doi.org/10.17816/PED12559-69>

Received: 17.08.2021

Revised: 15.09.2021

Accepted: 27.10.2021

Disorders of control mechanisms caused by glucocorticoid hormones of adrenal cortex have a significant role in the pathogenesis of infectious diseases, first of all, due to cortisol, one of the key hormones with anti-inflammatory activity. Currently the conception about the mechanisms of cortisol influence, its functional abilities, connection with immune and nerve cells, involvement in cytokine regulation, features of free-radical oxidation has been extended.

There has been identified the dependence of cortisol influence upon the isoform, amount and affinity of its receptors on target cells. The present review describes the study results concerning cortisol level in case of the most often occurring infectious diseases in children – acute respiratory and intestinal infections, infectious diseases of the central nervous system. There has been noticed a considerable data variability about cortisol level in normal state and in pathological one, however, the majority of articles have detected its connection with clinical manifestations and outcomes of the diseases. The study of cortisol level in cerebrospinal fluid is of a special interest in case of neuroinfections, specifying its direct connection with the disease severity and aetiology that gives new possibilities to develop effective diagnostic criteria. In general, the literature data specifies the advanced study of disorders of hypothalamus-hypophysial-adrenal gland functioning, receptor apparatus of target cells, as well as interrelations of cortisol with immune system in case of infectious diseases to reveal new criteria for diagnostics, course prediction and disease outcome, therapy correction.

**Keywords:** cortisol; respiratory infections; intestinal infections; hepatitis; neuroinfections; blood serum; cerebrospinal fluid.

## ВВЕДЕНИЕ

Глюкокортикоидные гормоны коры надпочечников, в первую очередь, кортизол, обладают выраженной регуляторной и противовоспалительной активностью, что определяет их роль в патогенезе инфекционных заболеваний. Известно, что кортизол синтезируется корой надпочечников под воздействием адренокортикотропного гормона (АКТГ), секреция которого регулируется в свою очередь кортикотропин-рилизинг-гормоном, вырабатываемым гипоталамусом [3, 11, 22]. Секреция кортизола происходит по циркадному ритму — с максимальным уровнем в крови в утренние часы и минимальным уровнем ночью [6]. В обычных условиях в крови около 95 % кортизола связано с белками-носителями: кортикостероидсвязывающим глобулином плазмы (транскортином) и альбумином, при этом биоактивностью обладает свободная фракция гормона [25]. В последние два десятилетия установлено, что способностью к синтезу глюкокортикоидов обладают и другие органы (тимус, кишечник, мозг), что, вероятно, имеет значение для поддержания локального гомеостаза [39, 41, 42, 45]. Существенно расширились представления о механизмах воздействия кортизола на различные ткани и органы, его функциональных возможностях, связи с иммунными и нервными клетками, взаимодействии с цитокиновой регуляцией, характеристиками свободно-радикального окисления [4, 17, 28, 49].

При инфекционном процессе происходит активация иммунной системы, выброс в кровоток провоспалительных цитокинов: интерлейкина 1 (IL-1); IL-6, фактора некроза опухоли альфа (ФНО-альфа), которые способствуют активации оси «гипоталамус – гипофиз – надпочечники» (Hypothalamic – pituitary – adrenal, HPA) и повышению выработки кортизола [28]. Поступая в очаг воспаления, кортизол оказывает противовоспалительное действие: уменьшает проницаемость капилляров, снижает экспрессию молекул адгезии на мембранах эндотелиаль-

ных клеток, снижает цитотоксическую активность клеток, стабилизируя мембраны лизосом и снижая выход лизосомальных ферментов, подавляет экспрессию генов интерлейкинов, угнетает пролиферацию и миграцию иммунокомпетентных клеток; индуцирует апоптоз лимфоцитов и эозинофилов, препятствует взаимодействию иммуноглобулинов (Ig) с тучными клетками, макрофагами, уменьшает образование и высвобождение гистамина из тучных клеток, ингибирует экспрессию антигенов на поверхности макрофагов и продукцию IL-1 [3, 22, 28, 44]. Установлены различия воздействия кортизола на клетки в зависимости от его концентрации. Низкие концентрации эндогенного кортизола повышают чувствительность иммунной системы к патогену путем активации рецепторов цитокинов и факторов комплемента, высокие концентрации, наоборот, подавляют иммунные ответы [28]. Выявлено, что низкий уровень глюкокортикоидов усиливает выработку IL-1 [11].

Воздействие кортизола на клетку происходит в результате взаимодействия с цитозольными и ядерными глюкокортикоидными рецепторами (ГР), имеющими различные изоформы (альфа, бета, Р и др.). Это позволяет гормону взаимодействовать с хроматином и влиять на экспрессию генов, что приводит к уменьшению количества определенных белков в клетке [3]. ГР экспрессируются почти всеми клетками организма, при этом эффекты различаются в зависимости от типа клеток [14, 28]. Изоформа ГР-альфа представляет собой классический рецептор, опосредующий гормональный ответ. ГР-бета предположительно является ингибитором ГР-альфа [30, 46]. Преобладание экспрессии той или иной изоформы рецепторов определяет эффективность воздействия кортизола на клетку-мишень. Экспериментальные исследования последних лет, направленные на изучение причин резистентности к кортизолу, показали, что провоспалительные цитокины (ФНО-альфа и IL-1) увеличивают экспрессию обеих изоформ ГР, но с преобладанием

изоформы ГР-бета [30, 46]. У больных при сепсисе и септическом шоке наблюдалось снижение сродства к ГР [40]. Имеются экспериментальные данные, показывающие, что развитие септического состояния ведет к снижению экспрессии ГР в печени [33]. В работах по исследованию рецепторного аппарата у детей и взрослых в тяжелом состоянии отмечено снижение экспрессии ГР на нейтрофилах, лимфоцитах, моноцитах, что коррелировало с неблагоприятным исходом септического шока, особенно у пациентов с высоким уровнем кортизола в сыворотке [23, 33, 48]. Возможно, что активация оси НРА во время критического состояния может сопровождаться периферической адаптацией по числу глюкокортикоидных рецепторов и их аффинности.

В клиничко-лабораторной практике ограничиваются определением уровня кортизола в биологических жидкостях без оценки состояния его внутриклеточных рецепторов и уровня связывающих белков. Возможно, это одна из причин, наряду с различием методов определения и используемых тест-систем, обуславливающих значительный разброс приводимых в научной литературе данных об уровне кортизола в норме и при инфекционной патологии. В настоящем обзоре представлены результаты исследования уровня кортизола в биологических жидкостях (кровь и ликвор) взрослых и детей при часто встречающихся инфекционных заболеваниях, опубликованные в отечественной и зарубежной литературе и доступные в базе данных медицинских и биологических публикаций PubMed, eLibrary.

## ИНФЕКЦИОННЫЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ РЕСПИРАТОРНОГО ТРАКТА

Заболевания респираторного тракта среди инфекционных болезней занимают одно из лидирующих мест. При бронхолегочных заболеваниях в остром периоде у детей от 1 до 6 мес. выявлено повышение уровня кортизола в сыворотке крови при бронхитах ( $281,82 \pm 29,63$  нмоль/л) и пневмониях ( $320,78 \pm 35,69$  нмоль/л) по отношению к группе сравнения ( $203,21 \pm 28,39$  нмоль/л) [15]. При этом установлено, что максимальное повышение ( $420,62 \pm 81,73$  нмоль/л) уровня кортизола наблюдалось у пациентов с быстро купирующимся воспалительным процессом в легких. У пациентов с более длительным течением пневмонии не было статистически значимого изменения уровня кортизола. Гипокортизолемию ниже 100 нмоль/л была связана с тяжелым течением заболеваний с клиническими проявлениями надпочечниковой недостаточности у этих пациентов [15]. У детей 3–6 лет

в остром периоде рецидивирующего обструктивного бронхита, спровоцированного острыми респираторными вирусными инфекциями (ОРВИ), отмечен низкий уровень кортизола по сравнению с условно здоровыми детьми и достоверное его снижение после терапии. Обнаружена корреляционная связь кортизола с иммунным ответом, указывающая на его участие в регуляции активности иммунокомпетентных клеток [21].

Обследованы часто болеющие (ЧБД) и эпизодически болеющие (ЭБД) ОРВИ дети, в том числе с поражением нижнего отдела респираторного тракта и пневмонией [5]. Проведена сравнительная оценка уровня кортизола у этих детей в период заболевания ОРВИ и после выздоровления. Установлено, что в остром периоде ОРВИ у ЧБД уровень кортизола был достоверно ниже по сравнению с показателями после выздоровления ( $297,17 \pm 188,9$  и  $518,7 \pm 125$  нмоль/л соответственно). Также в этой группе детей выявлено параллельное снижение при ОРВИ IgA. У ЭБД уровень кортизола в эти периоды не имел достоверных отличий ( $361,3 \pm 151$  и  $434,03 \pm 102,8$  нмоль/л) [5].

Установлены различные варианты реакции надпочечников на вирусную инфекцию у детей от 1 года до 10 лет с ОРВИ различной степени тяжести [12]. Значительное повышение кортизола в сыворотке крови в остром периоде (более 1600 нмоль/л) соответствовало среднетяжелой форме заболевания с кратковременной сильной интоксикацией, без развития осложнений; умеренное повышение (800–1600 нмоль/л у 37,1 % детей) отмечено при тяжелой форме ОРВИ с длительной сильной интоксикацией и частым развитием бактериальных осложнений. При показателях кортизола в сыворотке крови 300–800 нмоль/л ОРВИ протекало со слабовыраженной интоксикацией и без осложнений. Развитие бактериальных осложнений наблюдалось также при уровне кортизола менее 300 нмоль/л (31,4 %) [12]. Низкий уровень кортизола, по мнению авторов, является показателем развития стадии истощения при реакции на стресс, что провоцирует возникновение осложнений. Иные результаты получены при оценке связи значений кортизола с исходом внебольничной пневмонии: уровень кортизола в сыворотке крови при поступлении был значительно выше у умерших или попавших в отделение реанимации пациентов, по сравнению с выздоровевшими (360 мкг/л против 238 мкг/л) [43]. Сделан вывод, что повышенный уровень кортизола выступает биомаркером, прогнозирующим неблагоприятные исходы у пациентов с внебольничной пневмонией.

Проведен анализ связи показателей кортизола у пациентов с внебольничной пневмонией (бактериальной, вирусной и смешанной этиологии) с тяжестью состояния и смертностью в течение 30 дней [35]. Уровень кортизола в сыворотке крови у пациентов в критическом состоянии был выше, чем у больных в некротическом состоянии (медиана (*Me*) 972 нмоль/л против 598 нмоль/л) и увеличивался с усилением тяжести состояния. У невыживших пациентов по сравнению с выжившими уровень кортизола также был увеличен [*Me* 870 нмоль/л против 602 нмоль/л]. Установлено пороговое значение кортизола в сыворотке крови (795 нмоль/л), которое позволяет прогнозировать неблагоприятный исход внебольничной пневмонии [35].

### ОСТРЫЕ КИШЕЧНЫЕ ИНФЕКЦИИ, ГЕПАТИТЫ

В России кишечные инфекции устойчиво занимают 2–3 место среди всех инфекционных заболеваний у детей, что обуславливает поиск новых подходов к диагностике и прогнозированию течения заболевания. При обследовании детей с острыми кишечными инфекциями (ОКИ) (дизентерия, сальмонеллез, микст формы ОКИ) выявлено повышение кортизола в сыворотке крови по сравнению с контролем в остром периоде у всех обследованных групп детей (дизентерия — 819,1 нмоль/л, сальмонеллез — 816 нмоль/л, смешанная форма — 868 нмоль/л; группа контроля — 307,2 нмоль/л) [10]. С нарастанием тяжести заболевания уровень кортизола увеличивался во всех группах, при этом при смешанной инфекции повышение кортизола было менее значительным (946,2 нмоль/л) по сравнению с дизентерией (1159,1 нмоль/л) и сальмонеллезом (1092,1 нмоль/л) [10]. Такая гормональная реакция свидетельствует, по мнению авторов, об истощении функциональных резервов надпочечников и/или снижении чувствительности гормонсинтезирующих клеток к АКТГ из-за выраженной эндотоксинеми у пациентов с сочетанной инфекцией. При изучении патоморфологических изменений слизистой оболочки кишечника у детей до 1 года, умерших от различных ОКИ, отмечены высокие значения кортизола сыворотки крови ( $5487,62 \pm 34,5$  нмоль/л), а также IgE, при этом значения IgA и IgG не повышались и были ниже у детей 1–3 мес. по сравнению с новорожденными [16].

В ряде работ проведено исследование уровня кортизола в сыворотке крови при гепатитах различной этиологии и тяжести. В остром периоде гепатита А и В легкой степени тяжести у детей обнаружено, что средние значения кортизола в сыворотке крови были максимальными при ге-

патите А (796,35 нг/мл при норме 617,96 нг/мл), минимальными при гепатите В (604,38 нг/мл), сопровождаясь значительным увеличением уровня IgE (191,46 и 242,22 МЕ/мл соответственно) по сравнению с нормой (39,47 МЕ/мл) [8].

Другие данные указывают на различные варианты гиперкортизолеми у детей с вирусными гепатитами А, В, С, D. Установлено, что адекватная реакция стрессорных систем при гепатитах А, В, С, D сопровождается повышением кортизола в 3–4 раза в остром периоде ( $911,39 \pm 84,12$  нмоль/л у девочек и  $896,26 \pm 96,26$  нмоль/л у мальчиков) [2]. В той же степени повышается и уровень АКТГ. При углубленном обследовании пациентов с гепатитом выявлены три профиля гиперкортизолеми, отличающиеся динамикой уровня кортизола, характером клинического течения и исходом заболевания, а также изменениями субпопуляционного состава лимфоцитов крови, вирусной нагрузкой, биохимическими критериями повреждения гепатоцитов. Значительные изменения иммунного статуса (тотальное снижение CD3<sup>+</sup> клеток, гиперактивация Т-киллеров, повышение В-лимфоцитов), снижение уровня кортизола на фоне прогрессирования заболевания указывают на истощение в ранние сроки гипоталамо-надпочечниковой системы, что может являться прогностическим признаком развития печеночной комы [2].

### ИНФЕКЦИОННЫЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ ЦЕНТРАЛЬНОЙ НЕРВНОЙ СИСТЕМЫ

Инфекционные заболевания центральной нервной системы (менингиты, энцефалиты) часто связаны с тяжелыми осложнениями и высокой смертностью. Воспалительный процесс в центральной нервной системе может способствовать нарушению функционирования оси НРА. Установлено, что высокие концентрации кортизола, а также компоненты воспаления могут негативно повлиять на ткани головного мозга [7, 47]. С другой стороны, при генерализации воспалительного процесса может нарушаться функция надпочечников, которая приводит к неадекватному ответу на стимуляцию АКТГ, нарушению выработки кортизола.

Представлены данные по исследованию изменений уровня кортизола и АКТГ в сыворотке крови при менингитах в нескольких группах: энтеровирусный менингит, вирусный менингит неясной этиологии, гнойный менингит неясной этиологии, менингоэнцефалит неясной этиологии [13]. Во всех группах отмечено значительное повышение уровня кортизола в остром периоде (от  $761,1 \pm 75,0$  нмоль/л при энтеровирусном менингите до  $1594,4 \pm 183,9$  нмоль/л при гнойном



менингите) по сравнению с контрольной группой ( $342,3 \pm 13,6$  нмоль/л). При этом уровень АКТГ снижался, что является следствием воздействия патогена на гипофиз. Наиболее высокий уровень кортизола установлен при бактериальных менингитах (БГМ) по сравнению с вирусными. При этом кортизол при БГМ был достоверно выше при тяжелой форме, в отличие от среднетяжелой. В случае вирусных менингитов достоверных отличий не получено [13].

При обследовании пациентов с острыми БГМ различной этиологии установлено, что при пневмококковом менингите показатели кортизола в сыворотке крови не отличались от показателей в группе с менингококковым менингитом ( $377,4$  и  $326,5$  нмоль/л соответственно), превышая показатели контрольной группы ( $162,9$  нмоль/л) [9]. Ранее проведено исследование динамики уровня кортизола в группах детей с бактериальными и вирусными нейроинфекциями [1]. Максимальный уровень кортизола выявлен в остром периоде БГМ ( $2150,3 \pm 191,2$  нмоль/л) по сравнению с вирусным энцефалитом ( $931,6 \pm 225,8$  нмоль/л). Отмечены различия уровней кортизола у детей с неотложным и критическим состоянием в зависимости от нозологической формы и динамики заболевания [1]. Изучалась взаимосвязь оси НРА с маркерами воспаления и тяжестью заболевания у детей с менингококковой инфекцией [47]. Результаты показали различие уровня кортизола при тяжелом и крайне тяжелом течении генерализованной формы менингококковой инфекции: кортизол был самым высоким при менингококковом менингите, в том числе протекающем с септическим шоком, ниже — в группе с фульминантным менингококковым сепсисом [47]. Другие авторы достоверных различий уровня кортизола в сыворотке крови при БГМ средней и тяжелой степени тяжести не обнаружили ( $310,4$  и  $317,03$  нмоль/л соответственно) [7].

Исследован уровень кортизола и АКТГ в зависимости от исхода заболевания у детей в септическом состоянии [34]. Установлено, что в случаях с летальным исходом показатели кортизола были более низкими ( $0,62$  мкмоль/л), а значения АКТГ более высокими ( $1234$  нг/л). У выживших пациентов отмечены более высокие значения кортизола ( $0,89$  мкмоль/л) в сочетании с умеренно повышенным уровнем АКТГ ( $231$  нг/л) [34]. К таким же выводам пришли и другие авторы. Установлено, что у детей, умерших от фульминантной менингококкемии, имело место более низкое значение соотношения кортизол/АКТГ по сравнению с выжившими [24]. Это подтверждают также следующие

исследования: уровень кортизола у умерших детей был ниже ( $Me$   $654$  нмоль/л), чем у выживших ( $Me$   $2184$  нмоль/л) [29]. Показатели АКТГ у умерших детей были выше ( $Me$   $1271$  нг/л), чем у выживших ( $85$  нг/л). Среднее значение соотношения кортизол/АКТГ снижалось в зависимости от тяжести заболевания. Эти результаты свидетельствуют о нарушениях прямой и обратной связи в работе оси НРА при прогрессировании инфекционного процесса [29]. Показано, что на начальной стадии развития менингококковой инфекции у детей уровни АКТГ и кортизола были повышены, затем снижались [27]. Авторы предположили, что снижение кортизола в ходе развития инфекции может быть вторичным, поскольку высокие концентрации провоспалительных цитокинов (ФНО-альфа и IL-1) могут блокировать стимулирующее действие кортикотропин-рилизинг-гормона на гипофиз и, следовательно, индуцированное АКТГ-высвобождение кортизола [27].

В ряде работ проведено исследование содержания кортизола в цереброспинальной жидкости (ЦСЖ) при нейроинфекциях. Известно, что ЦСЖ имеет ограниченный контакт с кровью за счет барьерной структуры ЦНС, частью которого является гематоэнцефалический барьер [18]. Анализ литературных данных показал, что существует возможность транспорта гормонов периферических эндокринных желез, в том числе кортизола, в ликвор [31, 37]. Не исключено, что кортизол в ЦСЖ может подавлять процессы интратекального воспаления, улучшая исход бактериального менингита, при этом показано, что длительное воздействие высокого уровня кортизола оказывает нейротоксическое действие [19], что может влиять на функционирование оси НРА. Ряд исследований направлен на определение кортизола в ЦСЖ и изучение его динамики при нейроинфекциях.

Исследования выявили повышение в ЦСЖ уровня АКТГ, кортизола при БГМ различной степени тяжести [7]. При средней степени тяжести уровень кортизола в ЦСЖ составил  $88,18$  нмоль/л, тяжелой степени тяжести —  $104,1$  нмоль/л, при условном контроле —  $64,75$  нмоль/л. Отмечена зависимость уровня кортизола в ликворе как от тяжести состояния, так и от этиологии менингита [19]. Максимальные показатели кортизола в ликворе установлены при тяжелом течении БГМ с летальным исходом (менингококковый менингит —  $121,6$  нмоль/л, пневмококковый менингит —  $118,7$  нмоль/л). При вирусной инфекции уровень кортизола был ниже (при энтеровирусном менингите средней тяжести —  $46,2$  нмоль/л, при герпесвирусном менингите средней тяжести —  $70,2$  нмоль/л,

при тяжелом течении герпесвирусной инфекции — 61,1 нмоль/л). Установлена положительная корреляция кортизола в ЦСЖ и сыворотке крови при БГМ. Автор предложил использовать определение кортизола в качестве маркера для дифференцировки бактериального и асептического менингита [19].

Это подтверждают данные, в которых установлено, что показатели кортизола при БГМ выше, чем при асептическом менингите, при этом уровень кортизола в ЦСЖ коррелировал с кортизолом сыворотки крови [38]. Исследования показали, что при пневмококковом менингите в ликворе фиксируются более высокие значения кортизола, чем при менингококковом (318 и 171 нмоль/л соответственно) [26]. В сыворотке крови таких значительных различий не наблюдалось (1145 и 1058 нмоль/л при пневмококковом и менингококковом менингите соответственно).

Проведено сравнение показателей кортизола в сыворотке крови и ЦСЖ у взрослых пациентов с менингитами. Концентрации кортизола в сыворотке и ликворе пациентов с БГМ коррелировали между собой и значительно превышали показатели у пациентов с асептическим менингитом ( $p < 0,001$ ) [32]. Сделано предположение, что значение кортизола в ликворе 46,1 нмоль/л является оптимальным пороговым для дифференциальной диагностики менингитов.

Сравнительный анализ уровня кортизола в ЦСЖ у взрослых пациентов при туберкулезном и асептическом (вирусном) менингите [36] показал, что кортизол при туберкулезном менингите значительно выше по сравнению с асептическим ( $8,82 \pm 0,67$  и  $3,47 \pm 0,96$  мкг/дл) и группой контроля ( $1,05 \pm 0,36$  мкг/дл). По мнению авторов, кортизол может быть использован в качестве диагностического маркера при туберкулезном менингите.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Данные современной научной литературы свидетельствуют, что уровень кортизола в биологических жидкостях при инфекционных заболеваниях зависит от многих факторов [27, 32, 37, 38, 47]. Отмечается значительный разброс показателей уровня кортизола в сыворотке крови, однако в большинстве работ указывается на взаимосвязь его уровня с клинической картиной и исходом заболевания. При нейроинфекциях перспективно исследование уровня кортизола в ЦСЖ, указывающее на его прямую зависимость от тяжести состояния и этиологии заболевания. Установлены множественные корреляционные связи кортизола с маркерами повреждения ГЭБ, нейроспецифическими белками, с экспрессией нейропротективных

факторов, показателями метаболизма [20]. Данные литературы указывают на перспективность изучения нарушений функционирования гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой оси, рецепторного аппарата клеток-мишеней, а также взаимосвязей кортизола с иммунной системой при инфекционных заболеваниях с целью выявления новых критериев для диагностики, прогнозирования течения и исхода заболевания, коррекции терапии.

## ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

**Вклад авторов.** Все авторы подтверждают соответствие своего авторства международным критериям ICMJE (все авторы внесли существенный вклад в разработку концепции, проведение исследования и подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию перед публикацией).

**Конфликт интересов.** Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

**Источник финансирования.** Авторы заявляют об отсутствии внешнего финансирования при проведении исследования.

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Алексеева Л.А., Бессонова Т.В., Макаренко Е.В., и др. Кортизол и лабораторные показатели системного воспаления при бактериальных гнойных менингитах и вирусных энцефалитах у детей // Педиатр. 2020. Т. 11, № 4. С. 21–28. DOI: 10.17816/PED11421-28
2. Баликин В.Ф. Клинико-прогностическое значение профилей гормонального и иммунного статусов при вирусных гепатитах у детей // Детские инфекции. 2003. № 1. С. 20–23.
3. Гайтон А.К., Холл Дж. Э. Медицинская физиология / под ред. В.И. Кобрина. Москва: Логосфера, 2008. 1296 с.
4. Говорова Л.В., Алексеева Л.А., Скрипченко Н.В., и др. Влияние кортизола и соматотропного гормона на развитие оксидативного стресса у детей при критических состояниях инфекционной природы // Журнал Инфектологии. 2014. Т. 6, № 2. С. 25–31.
5. Голученко О.А., Осочук С.С. Некоторые особенности эндокринной, иммунной, липидтранспортной систем часто болеющих детей при острых респираторных инфекциях // Журнал Гродненского государственного медицинского университета. 2015. № 4. С. 54–57.
6. Доровских В.А., Баталова Т.А., Сергиевич А.А., Уразова Г.Е. Глюкокортикоиды: от теории к практике: учебное пособие. Благовещенск: Амурская государственная медицинская академия федерального агентства по здравоохранению и социальному развитию РФ, 2006. 77 с.

7. Зоц Я.В. Диагностическое значение определения состояния гипофизарно-надпочечниковой и гипофизарно-тиреоидной системы у больных острыми бактериальными менингитами, осложненными отеком головного мозга // *Norwegian Journal of Development of the International Science*. 2019. № 26–2. С. 43–48.
8. Калагина Л.С. Павлов Ч.С. Фомин Ю.А. Серологические тесты функциональной активности органов пищеварительной системы (гастрин, пепсиноген-I, трипсин), общий IgE и кортизол сыворотки крови у детей, больных гепатитами А и В // *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология*. 2013. № 6. С. 43–46.
9. Козько В.Н., Зоц Я.В., Соломенник А.О., и др. Состояние гормонального профиля в сыворотке крови у больных с острыми бактериальными менингитами // *Медицинские новости*. 2018. № 11. С. 87–90.
10. Котлярова С.И., Грицай И.В. Нейроэндокринная адаптация и иммунологическая защита при дизентерии и сальмонеллезе и их ассоциированной форме // *Детские инфекции*. 2004. № 4. С. 14–17.
11. Ландышев Ю.С. Механизмы действия и основные терапевтические эффекты глюкокортикоидов // *Амурский медицинский журнал*. 2014. Т. 5, № 1. С. 10–29.
12. Малюгина Т.Н., Малинина Н.В., Аверьянов А.П. Уровень кортизола как маркер адаптации у детей с острыми респираторными вирусными инфекциями // *Саратовский научно-медицинский журнал*. 2018. Т. 14, № 4. С. 646–650.
13. Малюгина Т.Н., Захарова И.С. Изучение уровня адренокортикотропного гормона и кортизола у детей с нейроинфекциями // *Журнал инфектологии*. 2016. Т. 8, № 4. С. 50–57. DOI: 10.22625/2072-6732-2016-8-4-50-57
14. Меркулов В.М., Меркулова Т.И., Бондарь Н.П. Механизмы формирования глюкокортикоидной резистентности в структурах головного мозга при стресс-индуцированных психопатологиях обзор // *Биохимия*. 2017. Т. 82, № 3. С. 494–510.
15. Рябова Т.М., Лысенко И.М. Характеристика гормонального статуса детей грудного возраста с острыми пневмониями и бронхитами // *Охрана материнства и детства*. 2010. № 2. С. 28–31.
16. Саидов А.А. Патоморфологические изменения и иммунологические показатели при острой кишечной инфекции у новорожденных детей до года // *Вестник совета молодых ученых и специалистов Челябинской области*. 2017. Т. 3, № 2. С. 71–74.
17. Саотруева М.А., Ясенявская А.Л., Цибизова А.А., и др. Нейроиммуноэндокринология: современные представления о молекулярных механизмах // *Иммунология*. 2017. Т. 38, № 1. С. 49–59. DOI: 10.18821/0206-4952-2017-38-1-49-59
18. Скрипченко Н.В., Алексеева Л.А., Иващенко И.А., Кривошеев Е.М. Цереброспинальная жидкость и перспективы ее изучения // *Российский вестник перинатологии и педиатрии*. 2011. Т. 56, № 6. С. 88–97.
19. Сохань А.В. Уровень кортизола в спинномозговой жидкости пациентов с острыми менингитами различной этиологии // *Актуальные проблемы современной медицины*. 2015. Т. 15, № 4. С. 117–119.
20. Сохань А.В., Козько В.Н., Бурма Я.И., и др. Влияние нарушения функции гематоэнцефалического барьера, метаболических и эндокринных расстройств на поражение клеток ЦНС при острых бактериальных менингитах и менингоэнцефалитах у взрослых // *Znanstvena misel journal*. 2018. № 10–1. С. 32–37.
21. Ширшев С.В., Лопатина В.А. Изменения некоторых показателей иммунного статуса и уровня кортизола при рецидивирующем обструктивном бронхите у детей. Иммунокоррекция полиоксидонием // *Медицинская иммунология*. 2003. Т. 5, № 5–6. С. 555–562.
22. Эндокринология / под ред. Н.Лавина. Москва: Практика, 1999. 1128 с.
23. Alder M.N., Opoka A.M., Wong H.R. The glucocorticoid receptor and cortisol levels in pediatric septic shock // *Crit Care*. 2018. Vol. 22, No. 1. P. 244. DOI: 10.1186/s13054-018-2177-8
24. Aneja R., Carcillo J.A. What is the rationale for hydrocortisone treatment in children with infection-related adrenal insufficiency and septic shock? // *Arch Dis Child*. 2007. Vol. 92, No. 2. P. 165–169. DOI: 10.1136/adc.2005.088450
25. Bae Y.J., Kratzsch J. Corticosteroid-binding globulin: modulating mechanisms of bioavailability of cortisol and its clinical implications // *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab*. 2015. Vol. 29, No. 5. P. 761–772. DOI: 10.1016/j.beem.2015.09.001
26. Beran O., Dzubova O., Holub M. Cortisol kinetics in cerebrospinal fluid during bacterial meningitis // *J Clin Neurosci*. 2011. Vol. 18, No. 7. P. 1001–1002. DOI: 10.1016/j.jocn.2010.12.020
27. Bone M., Diver M., Selby A., et al. Assessment of adrenal function in the initial phase of meningococcal disease // *Pediatrics*. 2002. Vol. 110, No. 3. P. 563–569. DOI: 10.1542/peds.110.3.563
28. Cain D.W., Cidlowski J.A. Immune regulation by glucocorticoids // *Nat Rev Immunol*. 2017. Vol. 17, No. 4. P. 233–247. DOI: 10.1038/nri.2017.1
29. De Kleijn E.D., Joosten K.F., Van Rijn B., et al. Low serum cortisol in combination with high adrenocorticotrophic hormone concentrations are associated with poor outcome in children with severe meningococcal disease // *Pediatr Infect Dis J*. 2002. Vol. 21, No. 4. P. 330–336. DOI: 10.1097/00006454-200204000-00013

30. Goecke I.A., Alvarez C., Henríquez J., et al. Methotrexate regulates the expression of glucocorticoid receptor alpha and beta isoforms in normal human peripheral mononuclear cells and human lymphocyte cell lines *in vitro* // *Mol Immunol*. 2007. Vol. 44, No. 8. P. 2115–2123. DOI: 10.1016/j.molimm.2006.07.303
31. Hladky S.B., Barrand M.A. Fluid and ion transfer across the blood-brain and blood-cerebrospinal fluid barriers; a comparative account of mechanisms and roles // *Fluids Barriers CNS*. 2016. Vol. 13. No. 1. ID19. DOI: 10.1186/s12987-016-0040-3
32. Holub M., Beran O., Džupová O., et al. Cortisol levels in cerebrospinal fluid correlate with severity and bacterial origin of meningitis // *Crit Care*. 2007. Vol. 11, No. 2. ID R41. DOI: 10.1186/cc5729
33. Jenniskens M., Weckx R., Dufour T., et al. The Hepatic Glucocorticoid Receptor Is Crucial for Cortisol Homeostasis and Sepsis Survival in Humans and Male Mice // *Endocrinology*. 2018. Vol. 159, No. 7. P. 2790–2802. DOI: 10.1210/en.2018-00344
34. Joosten K.F., de Kleijn E.D., Westerterp M., et al. Endocrine and metabolic responses in children with meningococcal sepsis: striking differences between survivors and nonsurvivors // *J Clin Endocrinol Metab*. 2000. Vol. 85, No. 10. P. 3746–3753. DOI: 10.1210/jcem.85.10.6901
35. Kolditz M., Höffken G., Martus P., et al., CAPNETZ study group. Serum cortisol predicts death and critical disease independently of CRB-65 score in community-acquired pneumonia: a prospective observational cohort study // *BMC Infect Dis*. 2012. Vol. 12. ID90. DOI: 10.1186/1471-2334-12-90
36. Mahale R.R., Mehta A., Uchil S. Estimation of cerebrospinal fluid cortisol level in tuberculous meningitis // *J Neurosci Rural Pract*. 2015. Vol. 6, No. 4. P. 541–544. DOI: 10.4103/0976-3147.165421
37. Mason B.L., Pariente C.M., Jamel S., Thomas S.A. Central nervous system (CNS) delivery of glucocorticoids is fine-tuned by saturable transporters at the blood-CNS barriers and nonbarrier regions // *Endocrinology*. 2010. Vol. 151, No. 11. P. 5294–5305. DOI: 10.1210/en.2010-0554
38. Mehta A., Mahale R.R., Sudhir U., et al. Utility of cerebrospinal fluid cortisol level in acute bacterial meningitis // *Ann Indian Acad Neurol*. 2015. Vol. 18, No. 2. P. 210–214. DOI: 10.4103/0972-2327.150626
39. Melcangi R.C., Garcia-Segura L.M., Mensah-Nyagan A.G. Neuroactive steroids: state of the art and new perspectives // *Cell Mol Life Sci*. 2008. Vol. 65, No. 5. P. 777–797. DOI: 10.1007/s00018-007-7403-5
40. Molijn G.J., Koper J.W., van Uffelen C.J., et al. Temperature-induced down-regulation of the glucocorticoid receptor in peripheral blood mononuclear leucocyte in patients with sepsis or septic shock // *Clin Endocrinol (Oxf)*. 1995. Vol. 43, No. 2. P. 197–203. DOI: 10.1111/j.1365-2265.1995.tb01915.x
41. Noti M., Corazza N., Mueller C., et al. TNF suppresses acute intestinal inflammation by inducing local glucocorticoid synthesis // *J Exp Med*. 2010. Vol. 207, No. 5. P. 1057–1066. DOI: 10.1084/jem.20090849
42. Qiao S., Okret S., Jondal M. Thymocyte-synthesized glucocorticoids play a role in thymocyte homeostasis and are down-regulated by adrenocorticotrophic hormone // *Endocrinology*. 2009. Vol. 150, No. 9. P. 4163–4169. DOI: 10.1210/en.2009-0195
43. Remmelts H.H., Meijvis S.C., Kovaleva A., et al. Changes in serum cortisol levels during community-acquired pneumonia: the influence of dexamethasone // *Respir Med*. 2012. Vol. 106, No. 6. P. 905–908. DOI: 10.1016/j.rmed.2012.02.008
44. Stearns-Kurosawa D.J., Osuchowski M.F., Valentine C., et al. The pathogenesis of sepsis // *Annu Rev Pathol*. 2011. Vol. 6. P. 19–48. DOI: 10.1146/annurev-pathol-011110-130327
45. Talabér G., Jondal M., Okret S. Extra-adrenal glucocorticoid synthesis: immune regulation and aspects on local organ homeostasis // *Mol Cell Endocrinol*. 2013. Vol. 380, No. 1–2. P. 89–98. DOI: 10.1016/j.mce.2013.05.007
46. Van Bogaert T., Vandevyver S., Dejager L., et al. Tumor necrosis factor inhibits glucocorticoid receptor function in mice: a strong signal toward lethal shock // *J Biol Chem*. 2011. Vol. 286, No. 30. P. 26555–26567. DOI: 10.1074/jbc.M110.212365
47. van Woensel J.B., Biezeveld M.H., Alders A.M., et al. Adrenocorticotrophic hormone and cortisol levels in relation to inflammatory response and disease severity in children with meningococcal disease // *J Infect Dis*. 2001. Vol. 184, No. 12. P. 1532–1537. DOI: 10.1086/324673
48. Vassiliou A.G., Floros G., Jahaj E., et al. Decreased glucocorticoid receptor expression during critical illness // *Eur J Clin Invest*. 2019. Vol. 49, No. 4. ID e13073. DOI: 10.1111/eci.13073
49. Xie Y., Tolmeijer S., Oskam J.M., et al. Glucocorticoids inhibit macrophage differentiation towards a pro-inflammatory phenotype upon wounding without affecting their migration // *Dis Model Mech*. 2019. Vol. 12, No. 5. ID dmm037887. DOI: 10.1242/dmm.037887

## REFERENCES

1. Alekseeva LA, Bessonova TV, Makarenkova EV, et al. Cortisol and laboratory indicators of systemic inflammation in case of bacterial purulent meningitis and viral encephalitis in children. *Pediatrician (St. Petersburg)*. 2020;11(4):21–28. (In Russ) DOI: 10.17816/PED11421-28
2. Balikin VF. Kliniko-prognosticheskoe znachenie profilei gormonal'nogo i immunnogo statusov pri virusnykh gepatitakh u detei. *Children infections*. 2003;(1): 20–23. (In Russ.)



3. Gaiton AK, Khol DzhEh. *Meditsinskaya fiziologiya*. Kobrin VI, editor. Moscow: Logosfera, 2008. 1296 p. (In Russ.)
4. Govorova LV, Alekseyeva LA, Vilnits AA, et al. Influence of cortisol and somatotrophic hormone on oxidative stress development in children with critical conditions of neuroinfectious diseases. *Journal Infectology*. 2014;6(2):25–31. (In Russ.)
5. Golyuchenko OA, Asachuk SS. Some features of sickly children endocrine, immune, lipid transport systems during acute respiratory infections. *Journal of the Grodno State Medical University*. 2015;(4):54–57. (In Russ.)
6. Dorovskikh VA, Batalova TA, Sergievich AA, Urazova GE. *Glyukokortikoidy: ot teorii k praktike: uchebnoe posobie*. Blagoveshchensk: Amurskaya gosudarstvennaya meditsinskaya aka-demiya federal'nogo agentstva po zdavookhraneniyu i sotsial'nomu razvitiyu RF, 2006. 77 p. (In Russ.)
7. Zots YaV. Diagnostic value of determination the state of the pituitary-adrenal and pituitary-thyroid system in patients with acute bacterial meningitis complicated by brain edema. *Norwegian Journal of Development of the International Science*. 2019;(26–2):43–48. (In Russ.)
8. Kalagina LS, Pavlov ChS, Fomina YuA. Serological tests of functional activity of the digestive system (gastrin, pepsinogen-I, trypsin), general IGE and serum cortisol levels in children with hepatitis A and B. *Experimental and Clinical Gastroenterology Journal*. 2013;(6):43–46. (In Russ.)
9. Koz'ko VN, Zots YaV, Solomennik AO, et al. Sostoyanie gormonal'nogo profilya v syvorotke krovi u bol'nykh s ostrymi bakterial'nymi meningitami. *Meditsinskii novosti*. 2018;(11):87–90. (In Russ.)
10. Kotlyarova SI, Gritsai IV. Neuroendokrinная adaptatsiya i immunnologicheskaya zashchita pri dizenterii i sal'moneleze i ikh assotsirovannoi forme. *Children Infections*. 2004;(4):14–17. (In Russ.)
11. Landyshev YuS. Mechanisms of action and therapeutic effects of basic glucocorticoids. *Amurskii meditsinskii zhurnal*. 2014;(1):10–29. (In Russ.)
12. Malyugina TN, Malinina NV, Averyanov AP. Cortisol level as a marker of adaptation processes in children with acute respiratory viral infections. *Saratov Journal of Medical Scientific Research*. 2018;14(4):646–650. (In Russ.)
13. Malyugina TN, Zaharova IS. Adrenocorticotropin hormone and cortisol dynamic variation in case of children's neuroinfections. *Journal Infectology*. 2016;8(4):50–57. (In Russ.) DOI: 10.22625/2072-6732-2016-8-4-50-57
14. Merkulov VM, Merkulova TI, Bondar NP. Mechanisms of brain glucocorticoid resistance in stress-induced psychopathologies. *Biochemistry (Moscow)*. 2017;82(3):494–510. (In Russ.) DOI: 10.1134/S0006297917030142
15. Ryabova TM, Lysenko IM. Kharakteristika gormonal'nogo statusa detei grudnogo vozrasta s ostrymi pnevmoniyami i bronkhitami. *Maternal and child health*. 2010;(2):28–31. (In Russ.)
16. Saidov AA. Patomorfologicheskies izmeneniya i immunologicheskiye pokazateli pri ostroy infektsii v novorozhdennykh. *Vestnik sojeta molodykh uchenykh i spetsialistov Chelyabinskoi oblasti*. 2017;3(2):71–74. (In Russ.)
17. Samotruueva MA, Yasenyavskaya AL, Tsibizova AA, et al. Neuroimmunoendocrinology: modern concepts of molecular mechanisms. *Immunologiya*. 2017;38(1):49–59. (In Russ.) DOI: 10.18821/0206-4952-2017-38-1-49-59
18. Skripchenko NV, Alekseyeva LA, Ivashchenko IA, Krivosheyenko EM. Cerebrospinal fluid and prospects for its study. *Russian Bulletin of Perinatology and Pediatrics*. 2011;56(6):88–97. (In Russ.)
19. Sokhan AV. Uroven' kortizola v spinnomozgovoii zhidkosti patsientov s ostrymi meningitami razlichnoi ehtiologii. *Aktual'nye problemy sovremennoi meditsiny*. 2015;15(4):117–119. (In Russ.)
20. Sokhan AV, Kozko VN, Burma YaI, et al. Effect of dysfunction of the blood-brain barrier, metabolic and endocrine disorders on the damage of the CNS cells in acute bacterial meningitis and meningoencephalitis in adults. *Znanstvena misel journal*. 2018;(10–1):32–37. (In Russ.)
21. Shirshov SV, Lopatina VA. Changes in the parameters of immune status and cortisol level in children with recurrent obstructive bronchitis. Immune correction with polyoxidonium. *Meditsinskaya immunologiya*. 2003;5(5–6):555–562. (In Russ.)
22. Lavin N, editor. *Endokrinologiya*. Moscow: Praktika, 1999. 1128 p. (In Russ.)
23. Alder MN, Opoka AM, Wong HR. The glucocorticoid receptor and cortisol levels in pediatric septic shock. *Crit Care*. 2018;22(1):244. DOI: 10.1186/s13054-018-2177-8
24. Aneja R, Carcillo JA. What is the rationale for hydrocortisone treatment in children with infection-related adrenal insufficiency and septic shock? *Arch Dis Child*. 2007;92(2):165–169. DOI: 10.1136/adc.2005.088450
25. Bae YJ, Kratzsch J. Corticosteroid-binding globulin: modulating mechanisms of bioavailability of cortisol and its clinical implications. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab*. 2015;29(5):761–772. DOI: 10.1016/j.beem.2015.09.001
26. Beran O, Dzupova O, Holub M. Cortisol kinetics in cerebrospinal fluid during bacterial meningitis. *J Clin Neurosci*. 2011;18(7):1001–1002. DOI: 10.1016/j.jocn.2010.12.020
27. Bone M, Diver M, Selby A, et al. Assessment of adrenal function in the initial phase of meningococcal disease. *Pediatrics*. 2002;110(3):563–569. DOI: 10.1542/peds.110.3.563
28. Cain DW, Cidlowski JA. Immune regulation by glucocorticoids. *Nat Rev Immunol*. 2017;17(4):233–247. DOI: 10.1038/nri.2017.1

29. De Kleijn ED, Joosten KF, Van Rijn B, et al. Low serum cortisol in combination with high adrenocorticotrophic hormone concentrations are associated with poor outcome in children with severe meningococcal disease. *Pediatr Infect Dis J*. 2002;21(4):330–336. DOI: 10.1097/00006454-200204000-00013
30. Goecke IA, Alvarez C, Henríquez J, et al. Methotrexate regulates the expression of glucocorticoid receptor alpha and beta isoforms in normal human peripheral mononuclear cells and human lymphocyte cell lines *in vitro*. *Mol Immunol*. 2007;44(8):2115–2123. DOI: 10.1016/j.molimm.2006.07.303
31. Hladky SB, Barrand MA. Fluid and ion transfer across the blood-brain and blood-cerebrospinal fluid barriers; a comparative account of mechanisms and roles. *Fluids Barriers CNS*. 2016;13(1):19. DOI: 10.1186/s12987-016-0040-3
32. Holub M, Beran O, Džupová O, et al. Cortisol levels in cerebrospinal fluid correlate with severity and bacterial origin of meningitis. *Crit Care*. 2007;11(2):R41. DOI: 10.1186/cc5729
33. Jenniskens M, Weckx R, Dufour T, et al. The Hepatic Glucocorticoid Receptor Is Crucial for Cortisol Homeostasis and Sepsis Survival in Humans and Male Mice. *Endocrinology*. 2018;159(7):2790–2802. DOI: 10.1210/en.2018-00344
34. Joosten KF, de Kleijn ED, Westerterp M, et al. Endocrine and metabolic responses in children with meningococcal sepsis: striking differences between survivors and nonsurvivors. *J Clin Endocrinol Metab*. 2000;85(10):3746–3753. DOI: 10.1210/jcem.85.10.6901
35. Kolditz M, Höffken G, Martus P, et al, CAPNETZ study group. Serum cortisol predicts death and critical disease independently of CRB-65 score in community-acquired pneumonia: a prospective observational cohort study. *BMC Infect Dis*. 2012;12:90. DOI: 10.1186/1471-2334-12-90
36. Mahale RR, Mehta A, Uchil S. Estimation of cerebrospinal fluid cortisol level in tuberculous meningitis. *J Neurosci Rural Pract*. 2015;6(4):541–544. DOI: 10.4103/0976-3147.165421
37. Mason BL, Pariante CM, Jamel S, Thomas SA. Central nervous system (CNS) delivery of glucocorticoids is fine-tuned by saturable transporters at the blood-CNS barriers and nonbarrier regions. *Endocrinology*. 2010;151(11):5294–5305. DOI: 10.1210/en.2010-0554
38. Mehta A, Mahale RR, Sudhir U, et al. Utility of cerebrospinal fluid cortisol level in acute bacterial meningitis. *Ann Indian Acad Neurol*. 2015;18(2):210–214. DOI: 10.4103/0972-2327.150626
39. Melcangi RC, Garcia-Segura LM, Mensah-Nyagan AG. Neuroactive steroids: state of the art and new perspectives. *Cell Mol Life Sci*. 2008;65(5):777–797. DOI: 10.1007/s00018-007-7403-5
40. Molijn GJ, Koper JW, van Uffelen CJ, et al. Temperature-induced down-regulation of the glucocorticoid receptor in peripheral blood mononuclear leucocyte in patients with sepsis or septic shock. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 1995;43(2):197–203. DOI: 10.1111/j.1365-2265.1995.tb01915.x
41. Noti M, Corazza N, Mueller C, et al. TNF suppresses acute intestinal inflammation by inducing local glucocorticoid synthesis. *J Exp Med*. 2010;207(5):1057–1066. DOI: 10.1084/jem.20090849
42. Qiao S, Okret S, Jondal M. Thymocyte-synthesized glucocorticoids play a role in thymocyte homeostasis and are down-regulated by adrenocorticotrophic hormone. *Endocrinology*. 2009;150(9):4163–4169. DOI: 10.1210/en.2009-0195
43. Remmelts HH, Meijvis SC, Kovaleva A, et al. Changes in serum cortisol levels during community-acquired pneumonia: the influence of dexamethasone. *Respir Med*. 2012;106(6):905–908. DOI: 10.1016/j.rmed.2012.02.008
44. Stearns-Kurosawa DJ, Osuchowski MF, Valentine C, et al. The pathogenesis of sepsis. *Annu Rev Pathol*. 2011;6:19–48. DOI: 10.1146/annurev-pathol-011110-130327
45. Talabér G, Jondal M, Okret S. Extra-adrenal glucocorticoid synthesis: immune regulation and aspects on local organ homeostasis. *Mol Cell Endocrinol*. 2013;380(1–2):89–98. DOI: 10.1016/j.mce.2013.05.007
46. Van Bogaert T, Vandevyver S, Dejager L, et al. Tumor necrosis factor inhibits glucocorticoid receptor function in mice: a strong signal toward lethal shock. *J Biol Chem*. 2011;286(30):26555–26567. DOI: 10.1074/jbc.M110.212365
47. van Woensel JB, Biezeveld MH, Alders AM, et al. Adrenocorticotrophic hormone and cortisol levels in relation to inflammatory response and disease severity in children with meningococcal disease. *J Infect Dis*. 2001;184(12):1532–1537. DOI: 10.1086/324673
48. Vassiliou AG, Floros G, Jahaj E, et al. Decreased glucocorticoid receptor expression during critical illness. *Eur J Clin Invest*. 2019;49(4): e13073. DOI: 10.1111/eci.13073
49. Xie Y, Tolmeijer S, Oskam JM, et al. Glucocorticoids inhibit macrophage differentiation towards a pro-inflammatory phenotype upon wounding without affecting their migration. *Dis Model Mech*. 2019;12(5): dmm037887. DOI: 10.1242/dmm.037887

## ◆ Информация об авторах

Лидия Аркадьевна Алексеева — д-р биол. наук, ведущий научный сотрудник, научно-исследовательский отдел клинической лабораторной диагностики, ФГБУ Детский научно-клинический центр инфекционных болезней ФМБА России, Санкт-Петербург, Россия. E-mail: kldidi@mail.ru

## ◆ Information about the authors

Lidia A. Alekseeva — PhD, Leading Scientist, Research Department of Clinical Laboratory Diagnostics Pediatric Research and Clinical Center for Infectious Diseases, Saint Petersburg, Russia. E-mail: kldidi@mail.ru

## ◆ Информация об авторах

*Елена Владимировна Макаренко* — младший научный сотрудник НИО клинической лабораторной диагностики. ФГБУ «Детский научно-клинический центр инфекционных болезней» ФМБА России, Санкт-Петербург, Россия. E-mail: ele7227@yandex.ru

*Наталья Викторовна Скрипченко* — д-р мед. наук, профессор, заместитель директора по научной работе Детского научно-клинического центра инфекционных болезней ФМБА России, Санкт-Петербург, Россия; заведующая кафедрой инфекционных болезней факультета переподготовки и дополнительного профессионального образования, ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия. E-mail: snv@niidi.ru

*Татьяна Валерьевна Бессонова* — научный сотрудник НИО клинической лабораторной диагностики. ФГБУ «Детский научно-клинический центр инфекционных болезней» ФМБА России, Санкт-Петербург, Россия. E-mail: bioximiya@mail.ru

*Антон Анатольевич Жирков* — младший научн. сотрудник НИО клинической лабораторной диагностики. ФГБУ «Детский научно-клинический центр инфекционных болезней» ФМБА России, Санкт-Петербург, Россия. E-mail: ant-zhirkov@yandex.ru

*Нина Евгеньевна Монахова* — научный сотрудник НИО клинической лабораторной диагностики. ФГБУ «Детский научно-клинический центр инфекционных болезней» ФМБА России, Санкт-Петербург, Россия. E-mail: immidi@yandex.ru

## ◆ Information about the authors

*Elena V. Makarenkova* — Junior Research Associate, Research Department of Clinical Laboratory Diagnostics, Pediatric Research and Clinical Center for Infectious Diseases, Federal Medical-Biological Agency, Saint Petersburg, Russia. E-mail: ele7227@yandex.ru

*Natalia V. Skripchenko* — MD, PhD, Dr. Med. Sci., Professor, Deputy Director of Science, Pediatric Research and Clinical Center for Infectious Diseases, Saint Petersburg, Russia; Head of the Department of Infectious Diseases of Postgraduate and Continuing Professional Education, St. Petersburg State Pediatric Medical University of the Ministry of Health of Russia, Saint Petersburg, Russia. E-mail: snv@niidi.ru

*Tatiana V. Bessonova* — Research Associate, Research Department of Clinical Laboratory Diagnostics, Pediatric Research and Clinical Center for Infectious Diseases. Federal Medical-Biological Agency, Saint Petersburg, Russia. E-mail: bioximiya@mail.ru

*Anton A. Zhirkov* — Junior Research Associate, Research Department of Clinical Laboratory Diagnostics, Pediatric Research and Clinical Center for Infectious Diseases. Federal Medical-Biological Agency, Saint Petersburg, Russia. E-mail: ant-zhirkov@yandex.ru

*Nina E. Monakhova* — Research Associate, Research Department of Clinical Laboratory Diagnostics, Pediatric Research and Clinical Center for Infectious Diseases. Federal Medical-Biological Agency, Saint Petersburg, Russia. E-mail: immidi@yandex.ru