

DOI: <https://doi.org/10.17816/PED11421-28>

## КОРТИЗОЛ И ЛАБОРАТОРНЫЕ ПОКАЗАТЕЛИ СИСТЕМНОГО ВОСПАЛЕНИЯ ПРИ БАКТЕРИАЛЬНЫХ ГНОЙНЫХ МЕНИНГИТАХ И ВИРУСНЫХ ЭНЦЕФАЛИТАХ У ДЕТЕЙ

© Л.А. Алексеева, Т.В. Бессонова, Е.В. Макаренкова, А.А. Жирков, Н.Е. Монахова, А.А. Вильниц, Е.Ю. Горелик

Федеральное государственное бюджетное учреждение «Детский научно-клинический центр инфекционных болезней Федерального медико-биологического агентства», Санкт-Петербург

*Для цитирования:* Алексеева Л.А., Бессонова Т.В., Макаренкова Е.В., Жирков А.А., Монахова Н.Е., Вильниц А.А., Горелик Е.Ю. Кортизол и лабораторные показатели системного воспаления при бактериальных гнойных менингитах и вирусных энцефалитах у детей // Педиатр. – 2020. – Т. 11. – № 4. – С. 21–28. <https://doi.org/10.17816/PED11421-28>

Поступила: 17.06.2020

Одобрена: 14.07.2020

Принята к печати: 26.08.2020

Бактериальные гнойные менингиты (БГМ) и вирусные энцефалиты (ВЭ) у детей представляют значимую медико-социальную проблему в связи с тяжестью течения, высоким процентом летальных исходов, формированием неврологического дефицита в исходе заболевания. В определении характера течения БГМ и ВЭ имеет значение активация гормональной регуляции и тяжесть синдрома системного воспалительного ответа (ССВО). **Цель работы.** Изучить динамику уровня кортизола и лабораторных показателей системного воспаления у детей с различными вариантами течения БГМ и ВЭ в зависимости от периода заболевания (острый, период реконвалесценции) для уточнения их роли в патогенезе острых нейроинфекций. **Материалы и методы.** Проведено исследование гематологических показателей, уровня кортизола, С-реактивного белка в сыворотке крови 60 детей, среди которых 39 переносили БГМ, 21 – ВЭ. Группу сравнения составили 14 детей в возрасте от 1 года до 14 лет, находившихся на реабилитации в «Детском научно-клиническом центре инфекционных болезней» Федерального медико-биологического агентства в связи с неврологическими проблемами. **Результаты.** По тяжести состояния на момент поступления в стационар пациенты были разделены на подгруппы с неотложным, либо критическим состоянием, требующим дополнительных реанимационных пособий. В остром периоде максимальные уровни кортизола и лабораторных маркеров системного воспаления обнаружены при БГМ по сравнению с ВЭ с последующей нормализацией к стадии реконвалесценции. Содержание кортизола было достоверно выше в подгруппе пациентов с неотложным состоянием в остром периоде БГМ, тогда как при ВЭ – в подгруппе с критическим состоянием. Достоверных различий в лабораторных показателях ССВО между подгруппами не выявлено. Установлена корреляционная взаимосвязь уровня кортизола с содержанием гранулоцитов и лимфоцитов крови. **Заключение.** Установлены характерные особенности содержания кортизола у детей с бактериальными и вирусными нейроинфекциями в зависимости от тяжести течения заболевания.

**Ключевые слова:** бактериальный гнойный менингит; вирусный энцефалит; дети; кортизол; системное воспаление; лабораторные показатели.

## CORTISOL AND LABORATORY INDICATORS OF SYSTEMIC INFLAMMATION IN CASE OF BACTERIAL PURULENT MENINGITIS AND VIRAL ENCEPHALITIS IN CHILDREN

© L.A. Alekseeva, T.V. Bessonova, E.V. Makarenkova, A.A. Zhirkov, N.E. Monakhova, A.A. Vilnits, E.Yu. Gorelik

Pediatric Research and Clinical Center for Infectious Diseases, Saint Petersburg

*For citation:* Alekseeva LA, Bessonova TV, Makarenkova EV, Zhirkov AA, Monakhova NE, Vilnits AA, Gorelik EYu. 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. <https://doi.org/10.17816/PED11421-28>

Received: 17.06.2020

Revised: 14.07.2020

Accepted: 26.08.2020

Pediatric bacterial purulent meningitis (BPM) and viral encephalitis (VE) are significant medical and social problems due to their course severity, high frequency of death cases, and formation of neurologic deficiency at the disease outcome. Activation of hormonal regulation and severity syndrome of systemic inflammatory response are important factors to evaluate the character of BPM and VE course. **Objective.** To study the level of cortisol and laboratory indicators of systemic inflammation in children with various variants of BPM and VE course depending on the period of the disease (acute period, reconvalescence) to specify their role in the pathogenesis of acute neuroinfections. **Object and methods.** There were investigated hematological indicators, the level of cortisol, C-reactive protein in blood serum of 60 children, 39 of them had BPM and 21 ones – VE. The comparison group included 14 children aged from 1 to 14 years old who were undergoing rehabilitation care due to neurologic problems at the Federal State-Financed Institution Pediatric Research and Clinical Center for Infectious Diseases

under the Federal Medical Biological Agency. **Results.** The patients were divided into some subgroups according to the severity of their condition at the moment of hospitalization, i.e. urgent condition or critical condition requiring organ replacement therapy. The maximum increase of cortisol level and laboratory markers of systemic inflammation during the acute period was revealed in case of BPM in comparison with VE with a subsequent normalization to the stage of convalescence. The level of cortisol during the acute period of BPM was reliably higher in the subgroup with urgent conditions, whereas in case of VE – in the subgroup with critical conditions. There were no significant differences in the laboratory indicators of systemic inflammation response among the subgroups. There was established a correlation interrelation of cortisol level and the content of granulocytes and blood lymphocytes. **Conclusion.** There were identified characteristic features of cortisol content in children with bacterial and viral neuroinfections depending on the course of the disease.

**Keywords:** bacterial purulent meningitis; viral encephalitis; children; cortisol; systemic inflammation; laboratory indicators.

## ВВЕДЕНИЕ

Бактериальные гнойные менингиты (БГМ) и вирусные энцефалиты (ВЭ) у детей представляют значимую медико-социальную проблему в связи с тяжестью течения, высоким процентом летальных исходов, формированием неврологического дефицита в резидуальном периоде [4]. Изучение различных сторон патогенеза острых нейроинфекций, включая оценку нарушений гормональной регуляции, напряженность ответных воспалительных и иммунных реакций и их взаимосвязь представляет как научный, так и практический интерес. Установлено, что в ответ на внедрение возбудителя происходит активация оси гипоталамус–гипофиз–кора надпочечников с увеличением синтеза гормонов коры надпочечников, наиболее активным из которых является кортизол [14]. Кортизол обладает выраженным противовоспалительным действием, способен снижать проницаемость капилляров, угнетать процессы клеточного деления и биосинтез белка, стабилизировать мембраны лизосом, воздействовать на иммунные реакции, в частности синтез цитокинов, функциональную активность иммунокомпетентных клеток, непосредственно участвуя в патогенезе инфекционного процесса [6, 7, 13].

Помимо гормональной регуляции в определении характера течения БГМ и ВЭ имеет значение системное воспаление. В оценке последнего, помимо клинических признаков (температура, частота дыхания, частота сердечных сокращений), учитывают лабораторные показатели. Лейкоцитоз (свыше  $12 \cdot 10^6$  кл/л), или лейкопения (ниже  $4 \cdot 10^6$  кл/л), сдвиг лейкоцитарной формулы влево с увеличением количества палочкоядерных форм свыше 10 % позволяют диагностировать синдром системного воспалительного ответа (ССВО) [11]. Имеет значение и определение концентрации С-реактивного белка (СРБ), уровень которого возрастает в первые 24 ч заболевания и максимален при бактериальной инфекции по сравнению с вирусной [2].

Данные литературы неоднозначно трактуют изменения уровня кортизола в сыворотке крови при нейроинфекциях, что, возможно, обусловле-

но многообразием его функций и механизмами воздействия на различные системы организма, включая иммунную [1, 3, 7]. Немногочисленные и противоречивые сведения о связи уровня эндогенного кортизола с тяжестью течения нейроинфекций, а также с лабораторными маркерами ССВО. Установлено, что уровни кортизола и СРБ наиболее высокие в группе детей с менингококковым менингитом и относительно низкие у пациентов с фульминантной менингококковой септицемией и септическим шоком [15]. По мнению V. Woensel и соавт. [15], низкая концентрация кортизола в сыворотке крови в сочетании с высокими концентрациями АКТГ свидетельствует о крайне тяжелом течении менингококковой инфекции у детей с высоким риском неблагоприятного исхода. По другим данным, у большинства пациентов с сепсисом и септическим шоком уровень кортизола в сыворотке крови повышен [12]. У пациентов с сепсисом отмечена вариабельность значений свободного кортизола на разных стадиях болезни, тогда как достоверного увеличения уровней общего кортизола не установлено [9]. В единичных работах отмечают связь уровня кортизола с изменениями в клиническом анализе крови. Установлена достоверная взаимосвязь уровня лейкоцитов, тромбоцитов и сывороточного кортизола в случайной выборке пациентов с различной патологией, включая инфекционную, только при втором и третьем обследовании [8].

По мнению авторов статьи, определенный уровень кортизола требуется для поддержания повышенного уровня лейкоцитов.

Таким образом, несмотря на известную роль кортизола в регуляции воспаления и иммунитета, вариабельность и неоднозначность данных литературы об участии кортизола в патогенезе нейроинфекций, связи уровня эндогенного кортизола с выраженностью реакций системного воспаления обуславливает актуальность и новизну исследования проблемы адаптационных возможностей организма для корректировки терапии и улучшения исходов заболевания.

**Цель работы.** Изучить динамику уровня кортизола и лабораторных показателей системного воспаления у детей с различными вариантами течения БГМ и ВЭ и в зависимости от периода заболевания (острый, период реконвалесценции) для уточнения их роли в патогенезе острых нейроинфекций.

## МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Проведено сравнительное исследование уровня кортизола и лабораторных маркеров системного воспаления у 60 детей в возрасте от 2 месяцев до 17 лет, госпитализированных в ФГБУ «Детский научно-клинический центр инфекционных болезней» Федерального медико-биологического агентства России (ФГБУ ДНКЦИБ ФМБА России) в период с 2010 по 2017 г. Из них 39 переносили БГМ, 21 — ВЭ. В остром периоде (1–3-й день от начала заболевания) и на стадии ранней реконвалесценции (7–14-й день от начала заболевания) исследована динамика гематологических показателей, содержания кортизола, СРБ в сыворотке крови. По тяжести состояния на момент поступления в стационар больные были разделены на подгруппы с неотложным, либо критическим состоянием, требующим дополнительных реанимационных пособий.

Группу сравнения составили 14 детей в возрасте от 1 года до 14 лет, находившиеся на реабилитации в ФГБУ ДНКЦИБ ФМБА России в связи с неврологическими проблемами. Этиология БГМ и ВЭ установлена с помощью микробиологических методов, полимеразной цепной реакции и иммуноферментного анализа. В группе детей, переносивших БГМ, менингококковая этиология установлена у 21 ребенка, гемофильная — у 11 детей, пневмококковая — у 3, у 4 пациентов этиология осталась невыясненной. В группе с вирусным энцефалитом 1 ребенок переносил герпетический энцефалит, 1 — ветряночный, 1 — клещевой, у 1 пациента заболевание было вызвано вирусом Эпштейна–Барр, у 2 больных установлена смешанная этиология заболевания (герпес + ВЭБ, ВЭБ + ЦМВ). У остальных детей этиология не установлена.

Исследование уровня кортизола в сыворотке крови проведено методом твердофазного иммуноферментного анализа на анализаторе Infinity (Тесан, Австрия) с использованием реагентов фирмы «Вектор-Бест» (Россия). Клинический анализ крови выполнен на автоматическом гематологическом анализаторе Sysmex XP-300 (Япония), в мазке крови осуществляли подсчет лейкоцитарной формулы с использованием микроскопа Axio Lab.A1 (Германия). Биохимические исследования выполнены на автоматических анализаторах Cobas c 501 (Roche, Франция) и Taurus (Instrumen-

tation Laboratory, Италия). Полученные значения гематологических и биохимических показателей сравнивали с общепринятыми возрастными нормами.

Статистическая обработка данных проведена с использованием пакета статистического анализа Microsoft Office Excel 2007 и GraphPad Prism 5.0. Оценивали среднее значение ( $M$ ), медиану ( $Me$ ) и межквартильный размах [ $Q_{25} - Q_{75}$ ] каждой выборки. Достоверность различий между группами установлена с использованием  $t$ -критерия Стьюдента,  $U$ -критерия Манна–Уитни. Для установления связи уровня кортизола с выраженностью лабораторных показателей системного воспаления проведен корреляционный анализ с использованием непараметрической ранговой корреляции Спирмена.

## РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Уровень кортизола в группе сравнения колебался в достаточно узком диапазоне и составил в среднем  $414,8 \pm 39,2$  нмоль/л, что в целом сопоставимо с данными литературных источников. Гематологические, биохимические показатели у детей этой группы находились в пределах общепринятых возрастных диапазонов нормы. При БГМ и ВЭ результаты исследования уровня кортизола в сыворотке крови значительно варьировали в зависимости от нозологической формы и периода заболевания. В остром периоде БГМ среднее значение уровня кортизола приблизительно в 5 раз превышало показатели группы сравнения, снижаясь к стадии реконвалесценции. При ВЭ значение уровня кортизола превышало показатели группы сравнения в среднем в 2,5 раза, оставаясь на тех же значениях в стадии реконвалесценции (табл. 1).

Стандартные лабораторные показатели ССВО (количество лейкоцитов, палочкоядерных форм, уровень СРБ) также выявили максимальные отклонения от возрастного референсного диапазона у больных БГМ в острой стадии заболевания при сохранении незначительного лейкоцитоза и увеличения СРБ в стадии реконвалесценции. При ВЭ в остром периоде выявлен лишь незначительный лейкоцитоз без увеличения палочкоядерных форм и концентрации СРБ (табл. 1).

По тяжести состояния на момент поступления в стационар пациенты с БГМ и ВЭ были разделены на подгруппы с неотложным (подгруппа 1 — БГМ, подгруппа 3 — ВЭ), либо критическим состоянием (подгруппа 2 — БГМ, подгруппа 4 — ВЭ). В подгруппы 2 и 4 включены пациенты с крайне тяжелым состоянием, обусловленным развитием септического шока, либо отека головного мозга, проявляющимся глубоким угнетением сознания, судорожным

Таблица 1 / Table 1

Лабораторные показатели крови в динамике бактериального гнойного менингита и вирусного энцефалита у детей  
Blood indicators in the dynamics of bacterial purulent meningitis and viral encephalitis in children

Нозологическая форма, период / Nosological form, period (n)	Статистические показатели / Statistical indicators	Значения лабораторных показателей / Laboratory indicators			
		кортизол, нмоль/л / cortisol, nmol/l	лейкоциты, $\times 10^9$ /л / leucocytes, $\times 10^9$ /l	палочкоядерные нейтрофиллы, % / band neutrophils, %	С-реактивный белок, мг/л / C-reactive protein, mg/l
Бактериальный гнойный менингит, острый период / Bacterial purulent meningitis, acute period (n = 39)	$M \pm m$ Me $Q_{25}-Q_{75}$	2150,3 $\pm$ 191,2* <sup>§</sup> 2628,5 1196,0–3137,0	19,5 $\pm$ 2,0 <sup>§</sup> 16,3 8,5–24,9	16,4 $\pm$ 1,7 <sup>§</sup> 14,0 10,0–20,0	192,8 $\pm$ 15,2 <sup>§</sup> 178,0 121,4–266,0
Бактериальный гнойный менингит, период реконвалесценции / Bacterial purulent meningitis, recovery period (n = 27)	$M \pm m$ Me $Q_{25}-Q_{75}$	703,4 $\pm$ 116,6 514,3 395,5–638,7	9,7 $\pm$ 0,6 8,6 7,2–12,2	3,6 $\pm$ 0,5 3,0 2,0–5,0	12,6 $\pm$ 3,4 <sup>#</sup> 6,2 2,5–16,8
Вирусный энцефалит, острый период / Viral encephalitis, acute period (n = 21)	$M \pm m$ Me $Q_{25}-Q_{75}$	931,6 $\pm$ 225,8 539,3 182,3–1447,0	12,3 $\pm$ 1,1 10,5 9,1–15,5	3,1 $\pm$ 0,5 2,5 2,0–5,0	6,2 $\pm$ 1,4 4,0 2,5–8,1
Вирусный энцефалит, период реконвалесценции / Viral encephalitis, recovery period (n = 13)	$M \pm m$ Me $Q_{25}-Q_{75}$	1007,0 $\pm$ 230,5* 811,0 316,7–1433,0	8,2 $\pm$ 0,9 7,2 5,5–9,7	3,4 $\pm$ 0,6 2,5 3,0–4,0	3,3 $\pm$ 0,7 3,0 1,7–5,0
Группа сравнения / The comparison group	$M \pm m$ Me $Q_{25}-Q_{75}$	414,8 $\pm$ 39,2 406,5 315,0–517,0	–	–	–

\* Отличия от группы сравнения; <sup>§</sup> отличия значений острого периода от реконвалесценции в каждой нозологической форме; <sup>#</sup> отличия значений при БГМ и ВЭ в одном периоде. Уровень достоверности  $p < 0,05$ .

\* Difference from the comparison group; <sup>§</sup> difference between the values of recovery period and acute period in each nosological form; <sup>#</sup> difference between the values of BPM and VE in the same period. Confidence level  $p < 0.05$ .

статусом. Все больные данных подгрупп получали интенсивную терапию, включая реанимационные пособия (проведение искусственной вентиляции легких, экстракорпоральной детоксикации, гемо-, плазматрансфузии), вследствие развития органной/полиорганной недостаточности. В подгруппу с неотложным состоянием были включены дети, чье состояние при поступлении оценивалось как тяжелое за счет выраженных проявлений внутричерепной гипертензии и ССВО, с клинико-лабораторными признаками сепсиса, но без признаков органной недостаточности. Для стабилизации состояния больных данной группы не требовалось проведения реанимационных мероприятий. При БГМ в группу с критическим состоянием вошли 19 пациентов (49 %), с неотложным состоянием — 20 (51 %). При ВЭ состояние 14 больных (67 %) расценено как критическое, 7 больных (33 %) как неотложное.

Анализ данных показал значительные различия уровня кортизола в подгруппах при БГМ и ВЭ (табл. 2, 3). При БГМ (табл. 2) в остром периоде выявлено достоверное увеличение уровня кортизола в подгруппе 1 с неотложным состоянием по сравнению с подгруппой 2 с критическим состоянием. В стадии реконвалесценции уровни кортизола приближались к показателям группы сравнения в обеих подгруппах. Достоверных отличий в гематологических показателях, концентрации СРБ и альбумина в подгруппах не выявлено, однако в стадии реконвалесценции среднее значение кортизола и СРБ в подгруппе с критическим состоянием было несколько выше (773,0 против 652,4 нмоль/л и 7,2 против 17,8 мг/л для кортизола и СРБ соответственно).

В отличие от БГМ у детей, больных ВЭ, находящихся в критическом состоянии, в остром периоде уровень кортизола был достоверно выше,



Таблица 2 / Table 2

Лабораторные показатели крови у детей с разным характером течения бактериального гнойного менингита  
Blood indicators in children with different course of bacterial purulent meningitis

Номер подгруппы больных — состояние / No. Subgroups – Status (n)	Статистические показатели / Statistical indicators	Кортизол, нмоль/л / Corti- sol, nmol / l	Лейкоциты, ×10 <sup>9</sup> /л / Leuco- cytes, ×10 <sup>9</sup> / l	Палочкоядерные нейтрофилы, % / Band neutrophils, %	С-реактивный бе- лок, мг/л / C-reac- tive protein, mg/l
Острый период / Acute period					
1 — неотложное / Urgent (n = 20)	$M \pm m$ Me $Q_{25}-Q_{75}$	2640,0 ± 211,2* § # 2877,0 2516,0–3214,0	20,4 ± 2,9§ 17,8 9,0–25,3	15,1 ± 1,7§ 15,5 10,0–20,0	205,8 ± 18,0§ 192,0 143,2–258,0
2 — критическое / Critical (n = 19)	$M \pm m$ Me $Q_{25}-Q_{75}$	1750,0 ± 281,4* § 1859,0 534,2–2696,0	18,7 ± 2,9§ 16,3 8,9–24,9	17,8 ± 2,9§ 13,0 10,0–25,0	178,4 ± 25,4§ 162,0 90,9–282,3
Период реконвалесценции / Recovery period					
1 — неотложное / Urgent (n = 15)	$M \pm m$ Me $Q_{25}-Q_{75}$	652,4 ± 160,0 522,6 395,5–638,7	9,0 ± 1,0 7,7 6,8–11,5	3,4 ± 0,7 3,0 2,0–5,0	7,2 ± 1,5 6,3 4,3–9,5
2 — критическое / Critical (n = 12)	$M \pm m$ Me $Q_{25}-Q_{75}$	773,0 ± 174,9 506,0 420,4–564,3	10,6 ± 0,8 10,8 9,5–12,2	3,8 ± 0,6 3,0 3,0–5,0	17,8 ± 7,5 5,2 2,5–38,8
Группа сравнения / The comparison group (n = 14)	$M \pm m$ Me $Q_{25}-Q_{75}$	414,8 ± 39,2 406,5 315,0–517,0	—	—	—

\* Отличия от группы сравнения; § отличия внутри подгруппы в разные периоды заболевания; # отличия между подгруппами в одном периоде заболевания. Уровень достоверности  $p < 0,05$ .

\* Difference from the comparison group; § differences between subgroups in different periods of the disease; # differences between subgroups in the same period of the disease. Confidence level  $p < 0.05$ .

Таблица 3 / Table 3

Лабораторные показатели крови у детей с разным характером течения вирусного энцефалита  
Blood indicators in children with different course of viral purulent meningitis

Номер подгруппы боль- ных — состояние / No. Subgroups – Status (n)	Статистические показатели / Statistical indicators	Кортизол, нмоль/л / Corti- sol, nmol / l	Лейкоциты, ×10 <sup>9</sup> /л / Leuco- cytes, ×10 <sup>9</sup> / l	Палочкоядерные нейтрофилы, % / Band neutrophils, %	С-реактивный бе- лок, мг/л / C-reactive protein, mg/lmg/l
Острый период / Acute period					
3 — неотложное / Urgent (n = 7)	$M \pm m$ Me $Q_{25}-Q_{75}$	463,6 ± 160,4 423,6 269,0–591,8	11,9 ± 3,2 10,5 10,0–10,5	3,2 ± 1,1 3,0 2,0–5,0	6,3 ± 2,3 4,8 3,4–8,1
4 — критическое / Critical (n = 14)	$M \pm m$ Me $Q_{25}-Q_{75}$	1251,3 ± 327,2* # 558,8 199,5–2585	12,5 ± 1,4 10,6 9,1–15,5	3,1 ± 0,6 2,5 2,0–5,0	6,2 ± 1,8 4,0 2,5–8,5
Период реконвалесценции / Recovery period					
3 — неотложное / Urgent (n = 4)	$M \pm m$ Me $Q_{25}-Q_{75}$	433,2 ± 321,3 174,5 32,0–316,7	7,5 ± 2,1 5,5 5,2–11,7	2,7 ± 0,7 2,0 2,0–4,0	2,1 ± 0,8 2,3 1,7–2,9
4 — критическое / Critical (n = 9)	$M \pm m$ Me $Q_{25}-Q_{75}$	1263,2 ± 267,3* # 1394,0 589,8–1440,0	8,4 ± 1,2 7,3 6,6–9,7	3,7 ± 0,8 3,0 2,0–6,0	5,2 ± 1,5 4,9 2,2–7,2
Группа сравнения / The comparison group (n = 14)	$M \pm m$ Me $Q_{25}-Q_{75}$	414,8 ± 39,2 406,5 315,0–517,0	—	—	—

\* Отличия от группы сравнения; # отличия между подгруппами в одном периоде заболевания. Уровень достоверности  $p < 0,05$ .

\* Differences from the comparison group; # differences between subgroups in the same period of the disease. Confidence level  $p < 0.05$ .

чем у детей с неотложным состоянием и превышал показатели группы сравнения (табл. 3). В стадии реконвалесценции значение кортизола у больных в критическом состоянии по-прежнему оставалось высоким, достоверно отличаясь от группы сравнения и подгруппы детей с неотложным состоянием. Из лабораторных критериев системного воспаления в остром периоде выявлен умеренный лейкоцитоз без увеличения количества палочкоядерных форм лейкоцитов и уровня СРБ. Достоверных различий гематологических показателей между подгруппами не установлено.

Таким образом, наиболее значительное увеличение уровня кортизола установлено в остром периоде БГМ, что ассоциировано с максимальным увеличением лабораторных маркеров системного воспаления, в частности лейкоцитозом и числом палочкоядерных форм лейкоцитов. Вероятно, активация гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой оси, обусловленная внедрением бактерий, приводит к увеличению синтеза кортизола, способствующего на ранней стадии заболевания проявлению компенсаторных воспалительных и иммунных реакций. В ходе проведенного исследования установлен более высокий уровень кортизола в группе детей, поступающих в неотложном состоянии, что может свидетельствовать об эффективном функционировании этой гормональной оси. Тогда как у детей, поступающих в критическом состоянии, низкие показатели уровня кортизола могут отражать срыв регуляторных механизмов, истощение функций коры надпочечников и являться одним из факторов, утяжеляющих течение БГМ. Полученные нами данные отчасти согласуются с указанием на более низкое значение кортизола у пациентов с тяжелым сепсисом [5, 15].

При ВЭ, в отличие от БГМ, уровень кортизола в остром периоде оказался выше у пациентов с критическим состоянием, чем у пациентов с неотложным. Вероятно, это обусловлено различиями этиопатогенеза БГМ и ВЭ. В частности, при ВЭ определяющее значение в тяжести заболевания имеет цитотоксический отек головного мозга и церебральное повреждение, в сравнении с большей значимостью системного воспаления у больных с БГМ.

При проведении корреляционного анализа в целом по группе больных БГМ не установлено взаимосвязи уровня кортизола с лабораторными критериями ССВО, гематологическими и биохимическими (СРБ) показателями. При ВЭ в остром периоде выявлена связь уровня кортизола с абсолютным количеством лимфоцитов ( $r = 0,51$ ), в стадии реконвалесценции — прямая связь с абсолютным содержанием гранулоцитов ( $r = 0,75$ ).

При анализе корреляций в подгруппах с критическим и неотложным состоянием выявлены взаимосвязи между уровнем кортизола и некоторыми гематологическими показателями, как в остром периоде, так и в стадии реконвалесценции. При БГМ в подгруппе с критическим состоянием в остром периоде установлена слабая прямая взаимосвязь уровня кортизола с абсолютным числом гранулоцитов ( $r = 0,38$ ), в стадии реконвалесценции эта связь имела обратный характер ( $r = -0,33$ ). В подгруппе с неотложным состоянием, наоборот, — в остром периоде связь уровня кортизола с гранулоцитами носила обратный характер ( $r = -0,31$ ), в стадии реконвалесценции — прямой ( $r = 0,28$ ). При этом достоверных различий абсолютного числа гранулоцитов в этих подгруппах не обнаружено ни в остром периоде ( $15,4 \pm 2,9 \cdot 10^6$  и  $18,9 \pm 3,1 \cdot 10^6$  кл/л), ни в стадии реконвалесценции ( $6,7 \pm 0,8 \cdot 10^6$  и  $5,1 \pm 1,1 \cdot 10^6$  кл/л для подгрупп с критическим и неотложным состоянием соответственно).

При ВЭ в подгруппе с критическим состоянием в остром периоде обнаружена прямая корреляционная взаимосвязь кортизола с абсолютным числом не только гранулоцитов ( $r = 0,66$ ), но и лимфоцитов ( $r = 0,89$ ). В стадии реконвалесценции в этой подгруппе связь кортизола оставалась прямой с числом гранулоцитов ( $r = 0,75$ ), но становилась обратной с числом лимфоцитов  $r = -0,31$ . В подгруппе с неотложным состоянием, напротив, в остром периоде корреляционная взаимосвязь с количеством гранулоцитов носила обратный характер ( $r = -0,60$ ), связи с лимфоцитарным пулом не обнаружено. В стадии реконвалесценции в этой подгруппе связь кортизола с числом гранулоцитов носила прямой характер ( $r = 0,87$ ) и обратный с пулом лимфоцитов  $r = -0,50$ . В подгруппах пациентов с критическим и неотложным состоянием ВЭ, так же как и при БГМ, достоверных различий в абсолютном содержании гранулоцитов и лимфоцитов в разные стадии заболевания не обнаружено. В остром периоде число гранулоцитов составило  $7,8 \pm 1,3 \cdot 10^6$  и  $10,5 \pm 2,3 \cdot 10^6$  кл/л, число лимфоцитов —  $1,9 \pm 0,5 \cdot 10^6$  и  $1,4 \pm 0,2 \cdot 10^6$  кл/л при критическом и неотложном состоянии соответственно. В стадии реконвалесценции число гранулоцитов составило  $3,5 \pm 0,6 \cdot 10^6$  и  $4,2 \pm 2,0 \cdot 10^6$  кл/л, лимфоцитов —  $3,4 \pm 0,7 \cdot 10^6$  и  $2,5 \pm 0,1 \cdot 10^6$  кл/л при критическом и неотложном состоянии соответственно.

Данные корреляционного анализа свидетельствуют об участии кортизола в патогенезе вирусных и бактериальных нейроинфекций различной тяжести у детей путем воздействия на популяции клеток крови, участвующих в формировании врож-

денных и адаптивных иммунных реакций. Полученные данные отчасти согласуются с данными литературы, указывающими на роль кортизола в привлечении в кровеносное русло маргинальных (находящихся в пристеночном пуле) лейкоцитов [10].

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, в результате проведенного исследования установлена роль кортизола в патогенезе нейроинфекций и регуляции компенсаторных реакций при БГМ и ВЭ у детей. При динамическом исследовании содержания кортизола и лабораторных маркеров системного воспаления установлены характерные особенности содержания кортизола у детей с бактериальными и вирусными нейроинфекциями в зависимости от тяжести течения и периода заболевания (острый, период ранней реконвалесценции). В остром периоде максимальное увеличение уровня кортизола и лабораторных маркеров системного воспаления обнаружено при БГМ по сравнению с ВЭ с последующей нормализацией к стадии реконвалесценции в целом по группам. В подгруппах с критическим и неотложным состоянием на момент поступления в стационар при БГМ и ВЭ имеются достоверные различия в уровне кортизола. При этом в подгруппе с неотложным состоянием БГМ в остром периоде уровень кортизола выше, чем в подгруппе с критическим состоянием, тогда как при ВЭ наоборот — уровень кортизола выше в подгруппе с критическим состоянием. Установлена корреляционная взаимосвязь уровня кортизола с абсолютным числом гранулоцитов в подгруппах с БГМ, уровнем гранулоцитов и лимфоцитов при ВЭ, что может указывать на участие кортизола в патогенезе острых нейроинфекций у детей путем воздействия на реакции врожденного и адаптивного иммунного ответа.

В результате проведенной работы выявлены достоверные отличия уровня кортизола в группах с БГМ и ВЭ, связанные с особенностями их патогенеза. Как при вирусных, так и при бактериальных нейроинфекциях установлено различие в уровне кортизола в зависимости от тяжести заболевания. Полученные данные обладают новизной и при дополнительных клинико-лабораторных исследованиях могут быть использованы для коррекции терапии и прогнозирования исходов заболевания, что делает продолжение исследований в этом направлении актуальным и перспективным.

*Авторы заявляют об отсутствии конфликтов интересов.*

## ЛИТЕРАТУРА

1. Алексеева Л.А., Макаренко Е.В., Горелик Е.Ю., Бессонова Т.В. Роль гормонов в регуляции и прогнозировании течения инфекционного процесса // Современные подходы к диагностике, терапии и профилактике инфекционных заболеваний у детей: сб. научных трудов. Т. 10. — СПб.: Альгиз, 2020. — 196 с. [Alekseeva LA, Makarenkova EV, Gorelik EYu, Bessonova TV. Rol' gormonov v regulyatsii i prognozirovanii techeniya infektsionnogo protsessa. (Collection of articles) Sovremennye podkhody k diagnostike, terapii i profilaktike infektsionnykh zabolevanii u detei: sb. nauchnykh trudov. Vol. 10. Saint Petersburg: Al'giz; 2020. 196 p. (In Russ.)]
2. Гусев Е.Ю. С-реактивный белок: патогенетическое и диагностическое значение // Уральский медицинский журнал. — 2014. — № 1. — С. 113–121. [Gusev EYu. C-reactive protein: pathogenetic and diagnostic value. *Ural'skiy meditsinskiy zhurnal*. 2014;(1):113-121. (In Russ.)]
3. 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. [Malyugina TN, Zaharova IS. Adrenocorticotropin hormone and cortisol dynamic variation in case of children's neuroinfections. *Zhurnal infektologii*. 2016;8(4):50-57. (In Russ.)]. <https://doi.org/10.22625/2072-6732-2016-8-4-50-57>.
4. Скрипченко Н.В. Нейроинфекции у детей: коллективная монография / под ред. Н.В. Скрипченко. — СПб.: Тактик-Студио, 2015. — 856 с. [Skripchenko NV. Neuroinfektsii u detei: kolektivnaya monografiya. Ed by N.V. Skripchenko. Saint Petersburg: Taktik-Studio; 2015. 856 p. (In Russ.)]
5. Brinker M, Joosten K, Liem O, et al. Adrenal insufficiency in meningococcal sepsis: bioavailable cortisol levels and impact of interleukin-6 levels and intubation with etomidate on adrenal function and mortality. *J Clin Endocrinol Metab*. 2005;90(9):5110-5117. <https://doi.org/10.1210/jc.2005-1107>.
6. Cain DW, Cidlowski JA. Immune regulation by glucocorticoids. *Nat Rev Immunol*. 2017;17(4):233-247. <https://doi.org/10.1038/nri.2017.1>.
7. Cidlowski J, Cruz-Topete D. One hormone, two actions: anti- and pro-inflammatory effects of glucocorticoids. *Neuroimmunomodulation*. 2015;22(1-2):20-32. <https://doi.org/10.1159/000362724>.
8. Deutsch V, Lerner-Geva L, Reches A, et al. Sustained leukocyte count during rising cortisol level. *Acta Haematol*. 2007;118(2):73-76. <https://doi.org/10.1159/000103216>.
9. Ho JT, Al-Musalhi H, Chapman MJ, et al. Septic shock and sepsis: a comparison of total and free plasma cortisol levels. *J Clin Endocrinol Metab*. 2006;91(1):105-114. <https://doi.org/10.1210/jc.2005-0265>.

10. Ince LM, Weber J, Scheiermann C. Control of leukocyte trafficking by stress-associated hormones. *Front Immunol.* 2018;9:3143. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2018.03143>.
11. Levy MM, Fink MP, Marshall JC, et al. 2001 SCCM/ESICM/ACCP/ATS/SIS International sepsis definitions conference. *Crit Care Med.* 2003;31(4):1250-1256. <https://doi.org/10.1097/01.CCM.0000050454.01978.3B>.
12. Sam S, Corbridge TC, Mokheles B, et al. Cortisol levels and mortality in severe sepsis. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2004;60(1):29-35. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2265.2004.01923.x>.
13. Sorrells SF, Caso JR, Munhoz CD, Sapolsky RM. The Stressed CNS: when glucocorticoids aggravate inflammation. *neuron.* 2016;64(1):33-39. <https://doi.org/10.1016/j.neuron.2009.09.032>.
14. Webster JL, Sternberg EM. Role of the hypothalamic – pituitary – adrenal axis, glucocorticoids and glucocorticoid receptors in toxic sequelae of exposure to bacterial and viral products. *J Endocrinol.* 2004;181(2):207-221. <https://doi.org/10.1677/joe.0.1810207>.
15. Woensel V, Rosenstiel V, van Woensel JB, 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. <https://doi.org/10.1086/324673>.

#### ◆ Информация об авторах

Лидия Аркадьевна Алексеева — ведущий научный сотрудник отдела клинической лабораторной диагностики. ФГБУ ДНКЦИБ ФМБА, Санкт-Петербург. E-mail: kldidi@mail.ru.

Татьяна Валерьевна Бессонова — научный сотрудник отдела клинической лабораторной диагностики. ФГБУ ДНКЦИБ ФМБА, Санкт-Петербург. E-mail: bioxi-miya@mail.ru.

Елена Владимировна Макаренкова — младший научный сотрудник отдела клинической лабораторной диагностики. ФГБУ ДНКЦИБ ФМБА, Санкт-Петербург. E-mail: ele7227@yandex.ru.

Антон Анатольевич Жирков — младший научный сотрудник отдела клинической лабораторной диагностики. ФГБУ ДНКЦИБ ФМБА, Санкт-Петербург. E-mail: ant-zhirkov@yandex.ru.

Нина Евгеньевна Монахова — научный сотрудник отдела клинической лабораторной диагностики. ФГБУ ДНКЦИБ ФМБА, Санкт-Петербург. E-mail: immidi@yandex.ru.

Алла Ароновна Вильниц — канд. мед. наук, старший научный сотрудник отдела нейроинфекций и органической патологии нервной системы. ФГБУ ДНКЦИБ ФМБА, Санкт-Петербург. E-mail: vilnitz@mail.ru.

Евгений Юрьевич Горелик — канд. мед. наук, научный сотрудник отдела нейроинфекций и органической патологии нервной системы. ФГБУ ДНКЦИБ ФМБА, Санкт-Петербург. E-mail: e.gorelik@mail.ru.

#### ◆ Information about the authors

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

Tatyana V. Bessonova — Researcher, Department of Clinical Laboratory Diagnostics. Pediatric Research and Clinical Center for Infectious Diseases, Saint Petersburg, Russia. E-mail: bioxi-miya@mail.ru.

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

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

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

Alla A. Vilnits — MD, PhD, Senior researcher, Department of Neuroinfections and Organic Pathology of the Nervous System. Pediatric Research and Clinical Center for Infectious Diseases, Saint Petersburg, Russia. E-mail: vilnitz@mail.ru.

Evgeny Yu. Gorelik — MD, PhD, Researcher, Department of Neuroinfections and Organic Pathology of the Nervous System. Pediatric Research and Clinical Center for Infectious Diseases, Saint Petersburg, Russia. E-mail: e.gorelik@mail.ru.