

## УРОВЕНЬ КОРТИЗОЛА КАК МАРКЕР ПРОЦЕССОВ АДАПТАЦИИ У ДЕТЕЙ С ОСТРЫМИ РЕСПИРАТОРНЫМИ ВИРУСНЫМИ ИНФЕКЦИЯМИ

**Т. Н. Малюгина** — ФГБОУ ВО «Саратовский ГМУ им. В. И. Разумовского» Минздрава России, профессор кафедры инфекционных болезней у детей и поликлинической педиатрии им. Н. Р. Иванова, доктор медицинских наук; **Н. В. Малинина** — ФГБОУ ВО «Саратовский ГМУ им. В. И. Разумовского» Минздрава России, аспирант кафедры инфекционных болезней у детей и поликлинической педиатрии им. Н. Р. Иванова; **А. П. Аверьянов** — ФГБОУ ВО Саратовский ГМУ им. В. И. Разумовского» Минздрава России, профессор кафедры пропедевтики детских болезней, детской эндокринологии и диabetологии, доктор медицинских наук.

## CORTISOL LEVEL AS A MARKER OF ADAPTATION PROCESSES IN CHILDREN WITH ACUTE RESPIRATORY VIRAL INFECTIONS

**T. N. Malyugina** — Saratov State Medical University n.a. V. I. Razumovsky, Department of Infectious Diseases in Children and Polyclinic Pediatrics n.a. N. R. Ivanov, Professor, DSc; **N. V. Malinina** — Saratov State Medical University n.a. V. I. Razumovsky, Department of Infectious Diseases in Children and Polyclinic Pediatrics n.a. N. R. Ivanov, Post-graduate; **A. P. Averianov** — Saratov State Medical University n.a. V. I. Razumovsky, Professor of Department of Propaedeutics of Childhood Diseases, Pediatric Endocrinology and Diabetology, DSc.

Дата поступления — 16.01.2018 г.

Дата принятия в печать — 29.11.2018 г.

**Малюгина Т. Н., Малинина Н. В., Аверьянов А. П. Уровень кортизола как маркер процессов адаптации у детей с острыми респираторными вирусными инфекциями. Саратовский научно-медицинский журнал 2018; 14 (4): 646–650.**

**Цель:** изучить изменение уровня кортизола у детей в острый период респираторной вирусной инфекции в зависимости от этиологии, тяжести болезни, наличия и характера развившихся осложнений для установления варианта адаптации. **Материал и методы.** Обследованы 74 пациента в возрасте от 1 до 10 лет на 1–3-и сутки от начала ОРВИ (аденовирусной, парагриппозной, респираторно-синцитиальной инфекции и микст-инфекции) и 15 здоровых детей. Этиологию ОРВИ устанавливали с помощью ПЦР (полимеразная цепная реакция). Больным в первые трое суток от начала ОРВИ определяли уровень кортизола методом ИФА (иммуноферментный анализ), по показаниям проводили рентгенологическое исследование грудной клетки. Тип адаптивной реакции у детей определяли по значению лимфоцитарного индекса и уровню кортизола в сыворотке крови. **Результаты.** Проведенное исследование показало, что у детей с ОРВИ фиксировалась различная реакция надпочечников на заболевание, которая характеризуется как повышением, так и снижением их функции. Повышение концентрации кортизола, характерное для адекватной адаптационной реакции, выявили у 59,2% пациентов. У 12,3% детей отметили снижение уровня кортизола по сравнению с показателями контрольной группы, у остальных пациентов (28,5%) содержание кортизола не отличалось от такового у здоровых детей. Адаптация по типу реакции «стресс» в стадии тревоги наблюдалась у 37,1% детей; реакция «стресс» в стадии резистентности отмечалась у 14,3% больных; реакция «стресс» с развитием транзиторной стадии истощения в острый период ОРВИ встречалась у 31,4% больных; адаптация по типу реакции «тренировка» развивалась у 8,1% пациентов и по типу «активация» у 9,1% детей. **Заключение.** Изменение уровня кортизола у детей в острый период респираторной вирусной инфекции зависит от тяжести заболевания, наличия и характера осложнений. Уровень кортизола определяет различные варианты адаптации к ОРВИ.

**Ключевые слова:** дети, аденовирусная инфекция, респираторно-синцитиальная инфекция, парагрипп, кортизол, адаптация.

**Malyugina TN, Malinina NV, Averianov 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.**

**Aim:** to study changes in the level of cortisol in children in the acute period of respiratory viral infection, depending on the etiology, severity of the disease and the presence and nature of the developed complications to establish an adaptation option. **Material and Methods.** 74 patients aged 1 to 10 years on day 1–3 from the beginning of ARVI (adenovirus, parainfluenza, respiratory syncytial infection and mixed infection) and 15 healthy children were examined. The etiology of ARVI was established by PCR. Patients in the first three days from the beginning of ARVI were determined by the level of cortisol by the method, according to the indications, chest x-ray examination was performed. The type of adaptive response in children was determined by the value of the lymphocytic index and the level of cortisol in the blood serum. **Results.** The study showed that in children with ARVI there is a different reaction of the adrenal glands to the disease, which is characterized by both an increase and a decrease in their function. An increase in cortisol concentration characteristic of an adequate adaptation reaction was found in 59.2% of patients. In 12.3% of children noted a decrease in cortisol compared with the control group, in the remaining patients (28.5%) cortisol content did not differ from that in healthy children. Adaptation by the reaction type of “stress” alarm stage was observed in 37.1% of children, the reaction of “stress” in the stage of resistance at 14.3% of patients, the reaction of “stress” with the development of the transient stage of exhaustion during the acute period of SARS in 31.4% of patients, adaptation type of response, “training” 8.1% of patients and “activation” at 9.1% of children. **Conclusion.** Changes in the level of cortisol in children

in the acute period of respiratory viral infection does not depend on its etiology, but depends on the severity of the disease, the presence and nature of complications. Cortisol level defines different adaptation options to SARS.

**Key words:** children, adenovirus infection, respiratory syncytial infection, parainfluenza, cortisol, adaptation.

**Введение.** Ежегодно острые респираторные вирусные инфекции (ОРВИ) лидируют по уровню заболеваемости, особенно в группе детей от 1 года до 6 лет, и по наносимому экономическому ущербу [1].

Изменения в организме человека во время инфекционного заболевания носят компенсаторно-адаптационный характер. Под адаптацией понимают процесс приспособления организма к изменившимся условиям существования [2]. Доказано, что проникновение чужеродных антигенов возбудителя инфекционного заболевания стимулирует выработку кортикотропин-релизинг-гормона (КРГ), аденокортикотропного гормона (АКТГ) и кортизола, причем этот феномен отмечается как в течение первых часов, так и через несколько суток после индукции иммунного ответа. Воспалительные цитокины также усиливают секрецию КРГ с последующим возрастанием секреции АКТГ и кортизола. Кортизол, в свою очередь, подавляет воспалительную реакцию и вызывает высвобождение цитокинов [3, 4].

В настоящее время в литературе активно обсуждается участие эндокринной системы в процессе адаптации к патологическому процессу при различных заболеваниях, в том числе инфекционных. Одним из показателей, характеризующих адаптационный процесс, является уровень кортизола в сыворотке крови.

Гиперкортизолемиа зафиксирована в острый период у больных с различной инфекционной патологией (вирусные гепатиты А и В [5], сальмонеллез, дизентерия [6], инфекционный мононуклеоз [7], вирусные менингиты [8], дифтерия [9], РС-инфекция [10, 11]) и соматическими заболеваниями [12, 13]. Ряд исследователей считают высокий уровень кортизола показателем тяжести заболевания [6, 10, 11], другие утверждают, что низкий уровень кортизола позволяет прогнозировать неблагоприятное течение заболевания [7, 13]. Так, по данным Л. В. Говоровой [13], именно у детей с низким содержанием кортизола в острый период нейроинфекций отмечались критические состояния, отягощенные судорожным синдромом, в 100% случаев, т.е. эти дети были наиболее уязвимы. Некоторые ученые считают высокий уровень кортизола критерием благоприятного течения общего адаптационного синдрома при инфекционном заболевании, что соответствует теории Селье [9].

В современной литературе нам встретились лишь единичные работы по изучению уровня кортизола у детей с ОРВИ [10, 11], ни в одной из них не рассматривались варианты адаптации к инфекционному заболеванию, что и определило цель нашей работы.

**Цель:** изучить изменение уровня кортизола у детей в острый период респираторной вирусной инфекции в зависимости от этиологии, тяжести болезни, наличия и характера развившихся осложнений для установления вариантов адаптации.

**Материал и методы.** В исследовании, проведенном на базе 5-й детской инфекционной больницы Саратова, приняли участие 74 пациента в возрасте от

1 до 10 лет. Больные были распределены на четыре группы в зависимости от этиологического фактора: с аденовирусной инфекцией 25 детей; с респираторно-синцитиальной 16; с парагриппом 17; с микстинфекцией (различное сочетание аденовируса, РС-вируса и вируса парагриппа) 19 детей. Данные группы сопоставимы по полу, возрасту, длительности и тяжести заболевания. Среди них у 13 детей заболевание протекало в тяжелой форме, у 61 ребенка в среднетяжелой.

Достоверных статистических различий уровня кортизола в зависимости от этиологии ОРВИ, пола и возраста не выявлено, поэтому в дальнейшем для анализа использовали всю совокупность больных. Для изучения взаимовлияния осложнений и концентрации кортизола поделили всех пациентов с ОРВИ на три группы: 1) больные без осложнений (n=16); 2) с осложнениями вирусной природы (бронхит, обструктивный бронхит) (n=37); 3) дети с бактериальными осложнениями ОРВИ в виде пневмонии (n=17). Кроме того, для анализа концентрации кортизола в зависимости от клинического синдрома, обуславливающего тяжесть состояния у детей с ОРВИ, выделены три группы: в первую вошли дети с выраженной интоксикацией (n=17); во вторую пациенты с явлениями дыхательной недостаточности (ДН 1–2-й степени) (n=20); в третью включили больных с сочетанием этих синдромов (n=22).

Используя классификацию адаптивных реакций по Л. Х. Гаркави, установили варианты адаптации у детей в острый период ОРВИ. Тип адаптивной реакции определяли по значению лимфоцитарного индекса (ЛИ) и уровню кортизола в сыворотке крови [14]. ЛИ вычисляли как соотношение процентного содержания лимфоцитов к процентному содержанию нейтрофилов в общем анализе крови. У больных с реакцией «активация» значения ЛИ от 0,52 и выше, кортизол в нижней половине зоны нормы. Реакция «тренировки» определялась у пациентов со значениями ЛИ от 0,32 до 0,51 и уровнем кортизола в верхней половине зоны нормы. Адаптационная реакция «стресс» диагностировалась у детей при значениях ЛИ 0,31 и ниже и уровне кортизола выше нормы. Стадию адаптивной реакции «стресс» определяли по степени тяжести ОРВИ, наличию или отсутствию осложнений.

Согласно вышеуказанной классификации адаптивных реакций по Л. Х. Гаркави установлены различные варианты адаптации у детей в острый период ОРВИ. Так, у 61 пациента развивалась адаптационная реакция «стресс» в разных стадиях: у 27 детей в стадии тревоги, у 11 детей в стадии резистентности и у 23 пациентов в стадии истощения, но транзиторно. У 6 пациентов выявлена реакция «тренировка» и у 7 детей реакция «активация».

Этиологию ОРВИ устанавливали с помощью полимеразной цепной реакции (ПЦР). Проведено комплексное обследование пациентов согласно стандартам для больных ОРВИ.

Из специальных методов обследования пациентам в первые трое суток от начала ОРВИ определяли уровень кортизола методом ИФА (иммуноферментный анализ). Контрольную группу составили 15 здоровых детей от 1 года до 10 лет.

Статистическую обработку результатов проводили в операционной системе Windows 7 с использованием статистической программы «XLSTAT» version 4,0 (Rodney Carr, Австралия, 1998). Характер распределения количественных показателей оценивали

Ответственный автор — Малинина Наталья Владимировна  
Тел.: +7 (927) 1093359  
E-mail: malinina-nv@mail.ru

при помощи гистографических данных. Поскольку показатели не имели нормального распределения, вычисляли медиану, данные представили в формате Me [Q25; Q75]. Расчет достоверности различия количественных показателей проводили с помощью критерия Манна — Уитни. Различия считали достоверными при  $p < 0,05$ .

**Результаты.** В процессе исследования уровня кортизола у детей в зависимости от этиологического варианта ОРВИ обнаружено, что при парагриппе, РС-инфекции и микст-вирусной инфекции происходило достоверное увеличение концентрации кортизола ( $p < 0,05$ ) до 1565,0 [588,0; 2025,0], 921,0 [443,6; 1734,3] и 774,0 [337,6; 1563,5] нмоль/л соответственно по сравнению с показателями здоровых детей. У детей с аденовирусной инфекцией медиана концентрации кортизола достоверно не отличалась от аналогичного показателя контрольной группы (429,7 [232,8; 482,8] нмоль/л) и составила 483,1 [307,4; 863,7] нмоль/л (табл. 1).

Таким образом, при всех ОРВИ, кроме аденовирусной инфекции, отмечена однотипная реакция в виде повышения концентрации кортизола в сыворотке крови пациентов, поэтому дальнейшее изучение уровня кортизола проводили у всей совокупности больных ОРВИ независимо от этиологии.

При анализе концентрации кортизола у детей с ОРВИ в зависимости от наличия осложнений не выявили достоверных отличий: уровень кортизола у пациентов без осложнений составил 808,3 [475,7; 1623,5] нмоль/л и достоверно не отличался от аналогичного показателя больных с осложнениями (с бронхитом ( $p = 0,181$ ), с пневмонией ( $p = 0,382$ )). Однако характер осложнений влиял на уровень кортизола: у пациентов с пневмонией он составил 1165,0 [641,7; 1795,5] нмоль/л и был в 2,1 раза выше ( $p = 0,016$ ) этого показателя у детей с бронхитами (558,6 [283,7; 1116,5] нмоль/л).

При исследовании уровня кортизола в зависимости от тяжести заболевания выявлено достоверное увеличение концентрации кортизола ( $p = 0,03$ ) (1236,0 [565,2; 1595,0] нмоль/л) у пациентов с тяжелой формой ОРВИ, по сравнению с показателями детей со среднетяжелой формой (481,8 [316,6; 830,1] нмоль/л).

У больных, участвовавших в нашем исследовании, тяжесть ОРВИ обуславливалась наличием синдрома интоксикации, развитием дыхательной недостаточности (ДН) или их сочетанием (табл. 2).

Установлено, что наиболее высокие показатели кортизола наблюдаются у детей с преобладанием общеинтоксикационного синдрома 1804,0 [1056,0; 2053,0] нмоль/л и, наоборот, наименьшие — у детей с дыхательной недостаточностью 207,5 [86,1; 328,8] нмоль/л. У детей с сочетанием дыхательной недостаточности и интоксикационного синдрома уровень кортизола незначительно превышал показатели здоровых детей и составил 812,7 [474,2; 1353,3] нмоль/л, но был достоверно ниже этого показателя в группе пациентов с выраженной интоксикацией.

Таким образом, наибольшая активация надпочечников возникла у детей с выраженной интоксикацией, наименьшая — у пациентов с ОРВИ, имеющих признаки дыхательной недостаточности.

Проведя анализ изменения медианы уровня кортизола, выявили следующую закономерность. Значительное повышение уровня кортизола (более 1600 нмоль/л у 14,3% детей) характерно для среднетяжелых форм ОРВИ с кратковременной, но выраженной интоксикацией и лихорадкой, с быстрым выздоровлением без развития осложнений; соответствует адаптационной реакции «стресс» в стадии резистентности по классификации Л.Х. Гаркави [14]. В этой группе пациентов чаще диагностирована среднетяжелая форма заболевания, зафиксирована меньшая длительность температурной реакции.

Таблица 1

Показатели уровня кортизола у пациентов с ОРВИ

Группа пациентов	n	Уровень кортизола, Me [Q25; Q75], нмоль/л
Аденовирусная инфекция	27	483,1 [307,4; 863,7] <sup>2,3</sup>
Парагрипп	17	1565,0 [588,0; 2025,0] <sup>1,2</sup>
РС	16	921,0 [443,6; 1734,3] <sup>1,3</sup>
Микст-инфекция	19	774,0 [337,6; 1563,5] <sup>1</sup>
ОРВИ	74	558,6 [336,0; 1018,0]
Контрольная группа	15	429,7 [232,8; 482,8]

Примечание: различия статистически значимы ( $p < 0,05$ ): <sup>1</sup> — между показателями больных и здоровых детей; <sup>2</sup> — аденовирусная инфекция и парагрипп; <sup>3</sup> — аденовирусная и РС-инфекция.

Таблица 2

Уровень кортизола в зависимости от преобладания клинических синдромов ОРВИ

Ведущий клинический синдром ОРВИ	n	Уровень кортизола, Me [25; 75], нмоль/л
Пациенты с интоксикацией	14	1804,0 [1056,0; 2053,0] <sup>1,2,3</sup>
Пациенты с ДН	8	207,5 [86,1; 328,8] <sup>2,4</sup>
ДН+интоксикация	10	812,7 [474,2; 1353,3] <sup>1,3,4</sup>
Контрольная группа	15	429,7 [298,0; 470,8]

Примечание: различия статистически значимы ( $p < 0,05$ ): <sup>1</sup> — между показателями больных и здоровых детей; <sup>2</sup> — пациенты с интоксикацией и пациенты с ДН; <sup>3</sup> — пациенты с интоксикацией и пациенты с интоксикацией+ДН; <sup>4</sup> — пациенты с ДН и пациенты с интоксикацией+ДН.

Умеренное увеличение уровня кортизола в диапазоне 800–1600 нмоль/л у 37,1% пациентов характеризовало тяжелые формы ОРВИ с выраженной длительной интоксикацией, частым развитием бактериальных осложнений (пневмония ( $p=0,002$ ), бронхит ( $p=0,014$ )), сопровождающихся дыхательной недостаточностью. Адаптация у этих детей протекала по типу реакции «стресс» в стадии тревоги.

Если уровень кортизола у пациентов балансировал в пределах 300–800 нмоль/л, то ОРВИ имело благоприятное течение со слабовыраженной интоксикацией и отсутствием осложнений (реакция «тренировка» у 8,1% детей) либо с проявлениями вирусного обструктивного или, очень редко, бактериального бронхита (реакция «активация» у 9,1% пациентов).

Особое внимание обращали на низкие уровни кортизола: ниже 300 нмоль/л у 31,4% больных ОРВИ. Они были присущи детям с негладким течением ОРВИ, осложнившимся сначала бронхитом, затем пневмонией с длительными обструктивным синдромом и выраженной дыхательной недостаточностью. Адаптация этих детей протекала по типу реакции «стресс» в стадии истощения, которая носила длительный, но транзиторный характер, так как заболевание заканчивалось выздоровлением.

Учитывая проанализированные данные, можно заключить, что уровень кортизола может служить как маркером быстрого выздоровления, так и маркером развития негладкого течения ОРВИ с длительной дыхательной недостаточностью за счет осложнений.

Все варианты адаптации к ОРВИ в нашем исследовании закончились выздоровлением пациентов.

**Обсуждение.** Проведенное исследование показало, что у детей с ОРВИ наблюдается различная реакция надпочечников на заболевание, которая характеризуется как повышением, так и снижением их функции. Повышение концентрации кортизола, характерное для адекватной адаптационной реакции [15–17], выявили у 59,2% пациентов. У 12,3% детей отметили снижение уровня кортизола по сравнению с показателями контрольной группы, что свидетельствует о нарушении процесса адаптации. У остальных пациентов (28,5%) содержание кортизола не отличалось от такового у здоровых детей, что может быть связано либо с надпочечниковой анергией в ответ на инфекционный процесс, либо с более низким базовым уровнем кортизола в данной подгруппе детей до развития ОРВИ.

Повышение уровня кортизола зависит от формы тяжести ОРВИ. У детей с тяжелыми формами заболевания зафиксирована выраженная гиперкортизолемиа, что совпадает с данными других авторов, считающих, что высокий уровень кортизола является показателем тяжести заболевания [6, 11, 12]. Форма тяжести ОРВИ, в свою очередь, обусловлена наличием и характером осложнений, развитием выраженных симптомов интоксикации, дыхательной недостаточности. Тяжелую форму ОРВИ в нашем исследовании наблюдали у пациентов, имеющих осложнения в виде двусторонней бронхопневмонии, сегментарной пневмонии с выраженной интоксикацией, что и приводило к активации надпочечников. Эти результаты позволяют согласиться с авторами, считающими сомнительным эффект от введения глюкокортикоидов таким больным [18].

В то же время зафиксированная дезадаптация в виде гипокортизолемиа в группе детей с тяжелой формой ОРВИ с дыхательной недостаточностью, об-

условленной развитием обструктивного бронхита, имеющего вирусную природу, позволяет поставить вопрос о целесообразности введения таким детям глюкокортикоидов.

Таким образом, уровень кортизола определяет различные варианты адаптации, проявляющиеся в различном течении болезни: выздоровление, развитие вирусных осложнений с обструктивным синдромом, развитие бактериальных осложнений с выраженной интоксикацией. Высокий уровень кортизола может свидетельствовать как о легком течении ОРВИ, так и об осложненном течении. Низкий уровень кортизола является маркером развития бактериальных бронхитов и пневмоний.

#### **Выводы:**

1. В острый период ОРВИ у большинства пациентов отметили повышение уровня кортизола, которое зависит не столько от тяжести заболевания, сколько от наличия и характера осложнений.

2. Значительное повышение уровня кортизола (более 1600 нмоль/л у 14,3% детей) характерно для среднетяжелых форм ОРВИ и соответствует адаптационной реакции «стресс» в стадии резистентности по классификации Л.Х. Гаркави.

3. Умеренное увеличение уровня кортизола в диапазоне 800–1600 нмоль/л у 37,1% пациентов с тяжелыми формами ОРВИ с выраженной длительной интоксикацией, частым развитием бактериальных осложнений соответствовало реакции «стресс» в стадии тревоги.

4. Если уровень кортизола у пациентов балансировал в пределах 300–800 нмоль/л, то ОРВИ имело благоприятное течение со слабовыраженной интоксикацией и отсутствием осложнений у 8,1% детей (реакция «тренировка») либо с проявлениями вирусного обструктивного или, очень редко, бактериального бронхита у 9,1% пациентов (реакция «активация»).

5. У 31,4% пациентов с бактериальными осложнениями ОРВИ наблюдается гипокортизолемиа менее 300 нмоль/л, что соответствует реакции «стресс» в стадии истощения.

6. ОРВИ, протекающие с симптомами дыхательной недостаточности, характеризуются гипокортизолемией, что подтверждает необходимость введения глюкокортикоидов.

7. Низкий уровень кортизола является маркером развития транзиторной стадии истощения реакции «стресс», которая провоцирует возникновение бактериальных бронхитов и пневмоний.

**Конфликт интересов.** Работа выполнена в рамках диссертационного исследования и не имеет коммерческой заинтересованности, а также заинтересованности иных юридических или физических лиц.

**Авторский вклад:** концепция и дизайн исследования, анализ и интерпретация результатов — Т.Н. Малюгина, Н.В. Малинина; получение и обработка данных, написание статьи — Н.В. Малинина; утверждение рукописи для публикации — Т.Н. Малюгина, А.П. Аверьянов.

#### **References (Литература)**

1. On the state sanitary and epidemiological wellbeing of the population in the Russian Federation in 2016: State report. Moscow: Federal service for supervision of consumer rights protection and human welfare, 2017; 220 p. Russian (О состоянии санитарно-эпидемиологического благополучия населения в Российской Федерации в 2016 году: Государственный доклад. М.: Федеральная служба по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека, 2017; 220 с.).

2. Lobzin YuV, Finogeyev YuP, Volzhanin VM, et al. Infectious diseases: problems of adaptation. SPb.: ELBI-SPb., 2006; 392 p. Russian (Лобзин Ю.В. Финогеев Ю.П., Волжанин В.М. и др. Инфекционные болезни: проблемы адаптации. СПб.: ЭЛБИ-СПб., 2006; 392 с.).
3. Volchegorskiy IA, Dolgushin II, Kolesnikov OL, Zelikman VE. The role of the immune system in the choice of adaptation strategy of the organism. Chelyabinsk: Chelyabinsk house of the press, 1998; 70 p. Russian (Волчегорский И.А., Долгушин И.И., Колесников О.Л., Цейликман В.Э. Роль иммунной системы в выборе адаптационной стратегии организма. Челябинск: Челябинский дом печати; 1998; 70 с.).
4. Vil'jam M. Kettajl. Pathophysiology of the endocrine system. Moscow: Binom, 2007; 336 p. Russian (Кеттайл М. Вильям. Патфизиология эндокринной системы; пер. с англ. под ред. Н.А. Смирнова, под общ. ред. Ю.В. Наточина. М.: Бином; 2007; 336 с.).
5. Rjajova EP. The dynamics of the pancreatic hormones and cortisol in the assessment of the severity and recovery period of viral hepatitis A and B: PhD diss. SPb., 1992; 105 p. Russian (Рямова Е.П. Динамика показателей гормонов поджелудочной железы и кортизола в оценке тяжести течения и восстановительного периода вирусных гепатитов А и В: дис. ... канд. мед. наук. СПб., 1992; 105 с.).
6. Gritsay IV. Clinico-pathogenetic value of indicators of adaptation and immunological protection in mono — and misdesigned infections in children: PhD diss. SPb., 2000; 180 p. Russian (Грицай И.В. Клинико-патогенетическое значение показателей адаптационной и иммунологической защиты при моно- и микст-кишечных инфекциях у детей: дис. ... канд. мед. наук. СПб., 2000; 180 с.).
7. Klinova TV. The functional state of the pituitary-thyroid system and adrenal glands in children with infectious mononucleosis: PhD abstract. Novosibirsk, 2003; 22 p. Russian (Клинова Т.В. Функциональное состояние гипофизарно-тиреоидной системы и надпочечников у детей, больных инфекционным мононуклеозом: автореф. дис. ... канд. мед. наук. Новосибирск, 2003; 22 с.).
8. Malyugina TN, Zakharova IS. Adaptive capabilities meningitis in children In: Proceedings of the V all-Russian Congress on Infectious Diseases. Moscow, 2013; p. 247. Russian (Малюгина Т.Н., Захарова И.С. Адаптационные возможности при менингитах у детей. В кн.: Сборник материалов V Всероссийского конгресса по инфекционным болезням. М., 2013; с. 247).
9. Malyugina TN. The state of homeostasis and adaptation in persons who have had diphtheria: DSc abstract. Moscow, 2009; 43 p. Russian (Малюгина Т.Н. Состояние гомеостаза и проблема адаптации у лиц, перенесших дифтерию: автореф. дис. ... д-ра мед. наук. М., 2009; 43 с.).
10. Diaz PV, Pinto RA, Mamani R, et al. Increased expression of the glucocorticoid receptor in infants with RSV bronchiolitis. *Pediatrics* 2012; 130 (4): 804–11.
11. Pinto RA, Arredondo SM, Bono MR, et al. T helper 1/T helper 2 cytokine imbalance in respiratory syncytial virus infection is associated with increased endogenous plasma cortisol. *Pediatrics* 2006; 117 (5): 878–86.
12. Hod'ko OK. Adaptive-compensatory reactions in primary and secondary immune deficiency in children: PhD abstract. Ekaterinburg, 2006; 24 p. Russian (Ходько О.К. Адаптивно-компенсаторные реакции при первичной и вторичной иммунной недостаточности у детей: автореф. дис. ... канд. мед. наук. Екатеринбург, 2006; 24 с.).
13. Govorova LV, Alekseeva AA, Wellnitz NV, et al. The effect of cortisol and growth hormone on the development of oxidative stress in children in critical conditions of infectious nature. *Journal of Infectology* 2014; (2): 25–31. Russian (Говорова Л.В., Алексеева Л.А., Вильниц А.А. и др. Влияние кортизола и соматотропного гормона на развитие оксидативного стресса у детей при критических состояниях инфекционной природы. *Журнал инфектологии* 2014; (2): 25–31).
14. Garkavi LH, Kvakina EB, Kuzmenko TS. Antistress reactions and activation therapy. Moscow: IMEDIS, 1998; 88 p. Russian (Гаркави Л.Х., Квакина Е.Б., Кузьменко Т.С. Антистрессорные реакции и активационная терапия. М.: ИМЕДИС, 1998; 88 с.).
15. Samotrueva MA, Teplyi DL, Tyurenkov JN. Ways of realization of neuro-immuno-endocrine interactions. *Natural sciences* 2009; (4): 112–30. Russian (Самотруева М.А. Теплый Д.Л., Тюренков И.Н. Пути реализации нейроиммуно-эндокринных взаимодействий. *Естественные науки* 2009; (4): 112–30).
16. Shipilov MV. Interferon status in patients with influenza and other acute respiratory viral infections. *Siberian medical journal (Tomsk)* 2011; 3 (1): 108–12. Russian (Шипилов М.В. Интерфероновый статус у больных гриппом и другими острыми респираторными вирусными инфекциями. *Сибирский медицинский журнал (Томск)* 2011; 3 (1): 108–12).
17. Kalagina LS. Clinical value of determination of indicators of cortisol in serum (literature review). *Clinical laboratory diagnostics* 2011; 2: 23–5. Russian (Калагина Л.С. Клиническое значение определения показателей кортизола в сыворотке крови (обзор литературы). *Клиническая лабораторная диагностика* 2011; 2: 23–5).
18. Tregoning JS, Schwarze J. Respiratory viral infections in infants: causes, clinical symptoms, virology, and immunology. *Clinical microbiology reviews* 2010; 23 (1): 74–98.