DOI 10.11603/24116-4944.2023.2.14257
УДК 616.9-036:577.175.53:616.98:578.834.1-036.22]-053.2

©О. І. Панченко, Г. А. Павлишин
Тернопільський національний медичний університет імені І. Я. Горбачевського МОЗ України

РІВЕНЬ КОТИЗОЛУ У ШКОЛЯРІВ З ІНФЕКЦІЙНОЮ ПАТОЛОГІЄЮ В УМОВАХ ПАНДЕМІЇ COVID-19

Мета дослідження – оцінити рівень кортизолу в дітей шкільного віку з інфекційними захворюваннями під час пандемії COVID-19 як можливого маркера тяжкості захворювань.

Матеріали та методи. Обстежено 124 дитини віком від 6 до 18 років: 62 пацієнти із лабораторно підтвердженою інфекцією SARS-CoV-2, 32 педіатричних хворих із ознаками інфекційних захворювань та негативними лабораторними тестами на COVID-19, 30 дітей – без ознак захворювання (контрольна група). Визначення рівня кортизолу вільної слини проводили у всіх дітей методом імуноферментного аналізу. Оцінювали деякі лабораторні показники (С-реактивний білок, швидкість осідання еритроцитів, прокальцитонін, глікемія, лейкоцити, рівень вітаміну D, наявність та тривалість гіпертермії, тривалість лікування.

Результати досліджень та їх обговорення. Середній рівень вільного кортизолу слини у пацієнтів становив 0,417 [0,185; 1,003]. Середній рівень вільного кортизолу слини у дітей контрольної групи становив 0,158 [0,088; 0,365] мікрограм на децилітр, у дітей з проявами інфекції SARS-CoV-2 – 0,740 [0,313; 1,024] мкг/дл та у дітей з іншими інфекційними захворюваннями 0,410 [0,208; 0,653]. Рівень вільного кортизолу слини був найвищим у пацієнтів з SARS-CoV-2-інфекцією, менш високим у дітей з іншими інфекційними захворюваннями та найнижчим у контрольній групі (H=20,82, P<0,001). Спостерігається позитивний середньої сили кореляційний зв'язок між показниками вільного кортизолу слини та швидкості осідання еритроцитів (r=0,45, p<0,001), С-реактивного білка (r=0,46, p<0,001), рівня глюкози (r=0,43, p <0,001), прокальцитоніну (r=0,31, p=0,044), тривалості гіпертермії (r=0,39, p=0,006) та тривалості лікування (r=0,43, p<0,001). Спостерігається негативний середньої сили зв'язок (r=-0,60, p<0,001) між рівнем кортизолу та 25(OH)вітаміном D.

Висновки. Діти з COVID-19 мають вищий рівень кортизолу порівняно з групою дітей з іншими інфекційними захворюваннями. Підвищений рівень кортизолу в пацієнтів дитячого віку з інфекційними захворюваннями супроводжувався підвищенням швидкості осідання еритроцитів, С-реактивного білка, прокальцитоніну, глюкози, тривалості гіпертермії та тривалості лікування, зниженням рівня 25(OH) вітаміну D, що свідчило про більш тяжкий перебіг захворювання.

Ключові слова: діти; тяжкість перебігу; COVID-19; інфекція; кортизол.

O. I. Panchenko, H. A Pavlyshyn
I. Horbachevsky Ternopil National Medical University

THE LEVEL OF CORTISOL IN SCHOOLCHILDREN WITH AN INFECTIOUS PATHOLOGY IN THE CONDITIONS OF THE COVID-19 PANDEMIC

The aim of the study – to assess cortisol levels in school-age children with infectious diseases during the COVID-19 pandemic as a possible marker of disease severity.

Materials and Methods. 124 children aged 6 to 18 years were examined: 62 patients with laboratory-confirmed SARS-CoV-2 infection, 32 pediartic patients with the signs of infectious diseases and negative laboratory tests for COVID-19, and 30 children without signs of the disease (control group). Determination of the level of free saliva cortisol was carried out in all children by the method of enzyme immunoassay. Some laboratory indicators (C-reactive protein (CRP), erythrocyte sedimentation rate (ESR), procalcitonin, glycemia, leukocytes, 25(OH)D, presence and duration of hyperthermia, and duration of treatment were evaluated.

Results and Discussion. The average level of free salivary cortisol in the research patients was 0.417 [0.185, 1.003]. The average level of free salivary cortisol in the children of control group was 0.158 [0,088; 0,365] micrograms per deciliter (mcg/dl), in the children with manifestations of SARS-CoV-2 infection – 0.740 [0.313, 1.024] mcg/dl (p<0.001) and in the children with another infectious diseases 0.410 [0.208, 0.653]. Free salivary cortisol level was the highest in the patients with SARS-CoV-2-infection, less high in the children with other infectious diseases and the lowest in control group (H = 20.82, P<0.001). A positive medium correlation was noted between indicators of free salivary cortisol and erythrocyte sedimentation rate (ESR) (r=0.45, p<0.001), c-reactive protein (CRP) (r=0.46, p<0.001), glucose level (r=0.43, p <0.001), procalcitonin (r=0.31, p=0.044), duration of hyperthermia (r=0.39, p=0.006) and duration of treatment (r=0.43, p<0.001). There was a negative medium-strength correlation (r = -0.60, p<0.001) between the level of cortisol and 25(OH) vitamin D.

Conclusions. Children with COVID-19 have the highest level of cortisol compared to the children with other infectious diseases. The elevated cortisol level in the pediatric patients with infectious diseases was accompanied by the increase in ESR, CRP, procalcitonin, glucose, duration of hyperthermia and duration of treatment, decrease of 25(OH) vitamin D, that indicated the more severe course of the disease.

Key words: children; severity; COVID-19; infection; cortisol.

ВСТУП. COVID-19 залишається одним з найпоширеніших захворювань, в тому числі серед дітей. На тлі пандемії коронавірусної хвороби-2019 залишаються актуальними й інші інфекційні захворювання, які у деяких

випадках потребують проведення диференційної діагностики із SARS-CoV-2-інфекцією. Пошук біомаркерів, які могли б прогнозувати тяжкість інфекційних захворювань, в тому числі і COVID-19, триває. Одним з них може бути кортизол, який пригнічує синтез медіаторів запалення, міграцію моноцитів, проникність капілярів, підвищує чутливість адренорецепторів до катехоламінів, пресорний ефект ангіотензину II, підтримує нормальний тонус артеріол і скоротливість міокарда, стабілізує мембрану лізосом [1]. Підвищення рівня кортизолу є однією з реакцій організму на стрес, яка має адаптаційне призначення відносно імунної системи [2–7]. Занадто високий рівень кортизолу, який ще називають гормоном стресу, погіршує перебіг хвороби [8]. Є повідомлення також про те, що саме коронавірус може прямо чи опосередковано впливати на секрецію адренокортикотропного гормону [9]. Деякі вчені пропонують використовувати кортизол як біомаркер-предиктор розвитку та прогнозу COVID-19 [8]. У слині цей гормон знаходиться у «вільному» стані, не пов'язаний з білками. Саме ця фракція може проходити через бар'єр (мембрану), який утворений ацинарними клітинами оболонки слинної залози. Це означає, що вільна фракція стероїдів в слині корелює з кількістю вільних і біологічно активних гормонів в крові [1].

МЕТА ДОСЛІДЖЕННЯ – оцінити рівень кортизолу у дітей шкільного віку з інфекційними захворюваннями під час пандемії COVID-19 як можливого маркера тяжкості захворювань.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ. Обстежено 124 дитини віком від 6 до 18 років, з них 62 особи з клінічними проявами лабораторно підтвердженої інфекції SARS-CoV-2 (перша група дослідження), 32 дитини з ознаками інфекційних захворювань (гіпертермія, катаральний синдром та шлунково-кишкові розлади, якими може маніфестувати COVID-19 у дітей [10]) і негативним ПЛР-тестом на COVID-19 (друга група дослідженння) та 30 дітей без будь-яких ознак інфекційного захворювання (контрольна група). Діти з інфекційною патологією перебували на стаціонарному лікуванні. Оцінено деякі лабораторні показники, такі як С-реактивний білок (СРБ), швидкість осідання еритроцитів (ШОЕ), прокальцитонін, глікемія, рівень лейкоцитів, 25(OH)вітаміну D, а також тривалість лікування та наявність і тривалість гіпертермічного синдрому. Усім дітям проведено визначення рівня кортизолу у слині методом імуноферментного аналізу (Cortisol Saliva Elisa, TECAN, м. Гамбург, Німеччина). Зразки слини збирали шляхом смоктання циліндричного синтетичного тампона впродовж приблизно однієї хвилини. Пацієнтів просили не їсти, не пити і не чистити зуби впродовж 30 хвилин до забору слини. Зразки слини (без домішок крові) центрифугували згідно з інструкцією до реактиву, після чого синтетичний тампон видаляли, а зібрану слину зберігали при температурі мінус 20 ^{0}С до подальшого аналізу. Результат оцінювали в мікрограмах на децилітр (мкг/дл). Такі показники, як кількість лейкоцитів, рівень ШОЕ, прокальцитоніну, СРБ, наявність та тривалість гіпертермії і тривалість лікування також вказують на тяжкість перебігу інфекційних захворювань, в тому числі SARS-CoV-2-інфекції, тому рівень цих показників оцінювали залежно від динаміки рівня кортизолу, як і 25(OH)вітамін D, який має імуномодулювальні властивості і знижується при багатох інфекційних захворюваннях [11]. Рівень кортизолу впливає на рівень глікемії, тому цей показник також був оцінений.

Під час проведення роботи дотримувалися правил безпеки пацієнтів та етичних принципів проведення наукових медичних досліджень за участю людини (2000 та 2008 рр.). Комісія з біоетики Тернопільського національного медичного університету надала дозвіл на проведення цього дослідження (протокол від 13.11.2020 № 61). Отримано інформовану згоду батьків (законних представників пацієнтів) на проведення даного дослідження.

Статистичний аналіз проводили програмним забезпеченням «Stat Plus» («StatPlus, AnalystSoft Inc. Version 8.www.analystsoft.com/ua/»). Оцінку нормальності розподілу ознак у варіаційних рядах проводили за тестом Шапіро – Уїлка. За умови розподілу нормальних значень ($p>0,05$ для тесту Шапіро – Уїлка) кількісні показники представлялися як середнє ±значення SD (стандартне відхилення) та довірчого інтервалу, при ненормальному розподілі ($p<0,05$ для тесту Шапіро – Уїлка) – кількісні показники представлялися у вигляді медіани нижнього та верхнього квартиля). Частотний аналіз проводили за критерієм $\chi 2$ та критерію Фішера. Кількісні показники порівнювалися за допомогою тестів Крускала – Уолліса і Манна – Уїтні. Коефіцієнт кореляції Спірмена використано для непараметричної оцінки статистичної залежності між двома кількісними показниками. Результати вважались статистично достовірними при $P<0,05$.

РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕННЯ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ. Середній вік дітей даного дослідження становив (11,13±3,77) року [95CI 10,46 to 11,80]. Середній вік пацієнтів контрольної групи − (11,57±2,66) року [95 CI 10,22 to 12,92], дітей з COVID-19 − (11,56± 4,08) року [95 CI 10,63 to 12,50], вік дітей групи з іншими інфекційними захворюваннями − (9,88±3,41) року [95CI 8,57 to 11,18]. Не було статистично достовірної відмінності у віковому складі груп спостереження ($p=0,092$). Достовірної різниці між статевим складом у досліджуваних групах також не виявлено ($\chi 2=2,23$; $p=0,328$).

Середній рівень вільного кортизолу слини у всіх групах спостереження становив 0,417 [0,185;1,003] (мкг/дл).

Середній рівень вільного кортизолу слини у дітей контрольної групи становив 0,158 [0,088; 0,365] мкг/дл, у дітей з проявами інфекційної патології – 0,636 [0,245; 1,021] мкг/дл ($p<0,001$, Манна – Уїтні тест). Достовірної різниці в показниках кортизолу між хлопчиками і дівчатками ($p = 0,354$) і серед вікових груп ($p = 0,065$, $H = 7,22$) не виявлено.

Значення вільного кортизолу слини та їх розподіл у групах спостереження представлені в таблиці 1.

Рівень вільного кортизолу у дітей контрольної групи був у 4,0 рази нижчим порівняно з пацієнтами з ознаками інфекційних захворювань. Дослідження показало, що у дітей з COVID-19 рівень кортизолу був у 1,8 раза достовірно вищий, ніж у дітей з іншою інфекційною патологією (табл. 1).

Співвідношення ШОЕ, рівня глюкози, прокальцитоніну, СРБ, кількості лейкоцитів (WBC), тривалості гіпертермії та тривалості лікування залежно від рівня кортизолу наведено в таблиці 2.

Збільшення кількості лейкоцитів, підвищення ШОЕ, СРБ, прокальцитоніну, рівня глюкози, величини і

Таблиця 1. **Значення рівня вільного кортизолу слини у групах спостереження**

Показник	Контрольна група дітей, n=30	Діти з COVID-19, n=62 (група 1)	Діти з іншими інфекційними захворюваннями, n=32 (група 2)	H, p
Вільний кортизол слини, мкг/дл	0,158 [0,088;0,365]	0,740 [0,313;1,024]	0,410 [0,208;0,653]	H=20,82 P<0,001*

Примітки: * – статистично достовірна ймовірність; $p_{к-1}$<0,001*, $p_{к-2}$=0,002*, p_{1-2}=0,046.*

Таблиця 2. **Взаємозв'язок між кількістю лейкоцитів, швидкістю осідання еритроцитів, С-реактивним білком, рівнем глюкози, прокальцитоніном, тривалістю гіпертермії та тривалістю лікування залежно від рівня вільного кортизолу слини**

Показник	Рівень вільного кортизолу слини, мкг/дл	H, P
Кількість лейкоцитів, 10^9/л:		H=9,22; P=0,010*
4–9*10^9/л;	0,356 [0,123; 0,692]	$p_{4-9*10^9/л-<4*10^9/л}$=0,123
< 4*10^9/л;	0,534 [0,241; 0,913]	$p_{4-9*10^9/л-\geq 9.1*10^9/л}$<0,002*
≥9,1*10^9/л	0,790 [0,366; 1,039]	$p_{<4*10^9/л-\geq 9.1*10^9/л}$=0,177
ШОЕ, мм/год:		H=28,61 P<0,001*
1–10	0,291 [0,131; 0,579]	
11–20	0,790 [0,513; 1,011]	$p_{1-10-11-20}$<0,001* $p_{11-20-21-30}$=0,158
21–30	1,035 [0,672; 1,222]	$p_{1-10-21-30}$=0,001* $p_{11-20->30}$= 0,012*
> 30	1,182 [1,112; 1,518]	$p_{1-10-21-30}$=0,003* $p_{21-30->30}$= 0,115
СРБ, мг/л:		H=19,34 P<0.001*
< 5	0,349 [0,134; 0,694]	
5–10	0,536 [0,187; 1,018]	$p_{<5-5-10}$=0,172 $p_{<5-10-11-20}$=0,053
11–20	0,875 [0,749; 1,182]	$p_{<5-11-20}$=0,001* $p_{5-10->20}$=0,008*
> 20	1,041 [1,006; 1,222]	$p_{<5->20}$<0,001* $p_{11-20->20}$=0,221*
Прокальцитонін, нг/мл:		P**=0,033*
< 0,5	0,672 [0,262; 1,008]	
≥0,5	1.022 [0.780; 1.146]	
Глюкоза, ммоль/л:		P**=0,037*
≤5,5	0,394 [0,155; 0,783]	
>5,5	1,013[0,228; 1,141]	
Тривалість гіпертермії, дні:		P**=0.002*
≤5	0,417 [0,175; 0,685]	
> 5	0,900 [0,554; 1,037]	
Тривалість лікування, дні:		P**=0,014*
≤14	0,585 [0,238; 1,006]	
> 14	1,023 [0,664; 1,882]	
Наявність (відсутність) гіпертермічного синдрому:		H=20,89 P<0,001*
гіпертермія відсутня;	0,243 [0,108;0,385]	$P_{відсутня-<38°C}$=0,005*
гіпертермія <38 ^{0}C;	0,489 [0,178;1,024]	$P_{відсутня-\geq 38°C}$<0,001*
гіпертермія ≥38 ^{0}C	0,696 [0,413;1,012]	$P_{<38°C-\geq 38°C}$=0,067
25(OH)вітамін D, нг/мл:		H=35,22 P<0,001*
30–100;	0,098 [0,062;0,381]	$P_{30-100-20-30}$=0,006*
20–30;	0,237 [0,149;0,375]	$P_{30-100-<20}$<0,001*
<20	0,835 [0,445;1,037]	$P_{20-30-<20}$<0,001*

Примітки: * – статистично достовірна відмінність; ШОЕ – швидкість осідання еритроцитів; СРБ – С-реактивний білок; H − Kruskal-Wallis тест, p – рівень достовірності.

тривалості гіпертермії та тривалості лікування достовірно супроводжувалося вищим рівнем вільного кортизолу слини.

Існує позитивний середньої сили кореляційний зв'язок між рівнем вільного кортизолу в слині та ШОЕ (r=0,45, p<0,001), СРБ (r=0,46, p<0,001), рівнем глюкози (r=0,43, p<0,001), прокальцитоніном (r=0,47, p=0,003), тривалістю гіпертермії (r=0,43, p=0,003), тривалістю лікування (r=0,43, p<0,001). Виявлено негативний середньої сили кореляційний зв'язок (r=-0,6, p<0,001) між рівнями кортизолу та вітаміном D.

Рівень кортизолу підвищується при багатьох інфекційних захворюваннях. Відомий синдром Уотерхауса – Фрідеріксена (крововилив у кору надниркових залоз) при блискавичній менінгококцемії, коли масивний викид глюкокортикоїдних гормонів викликає крововиливи в корі надниркових залоз і в кінцевому підсумку гостру їх недостатність [12]. Виникає питання: чи можливий подібний варіант при інших інфекційних захворюваннях, зокрема, при коронавірусній хворобі? Тому визначення рівня кортизолу може бути одним з критеріїв тяжкості даного захворювання. Визначення рівня кортизолу саме слини проводилось з таких причин: вільна фракція цього гормону циркулює в слині, не зв'язуючись з білками, тобто рівень білка в крові (який знижується при багатьох захворюваннях) [1] не впливає на рівень цього гормону. Дослідження проводили серед пацієнтів дитячого віку, тому будь-які додаткові маніпуляції з кров'ю могли стати додатковим стресовим фактором.

У кінці минулого століття коронавіруси вважалися не надто патогенними мікроорганізмами, які хоч і викликали ряд захворювань, але не призводили до масових спалахів [13]. Тому закономірно, що спалах коронавірусної хвороби, який розпочався наприкінці 2019 року, викликав масовий страх серед населення не лише через ризик захворювання, а й втрату роботи, соціального забезпечення тощо. Діти не можуть не реагувати на проблеми дорослих. Тому природно, що певний рівень стресу спостерігався і серед дітей, які, до того ж, не мали можливості перебувати на свіжому повітрі, відвідувати дитячі колективи та спілкуватися з однолітками, окрім як онлайн [7]. На даний час не так багато інформації і досліджень про прямий вплив COVID-19 на гіпоталамус-гіпофізарно-надниркововозалозну систему, в тому числі на рівень кортизолу, особливо в період дитячого віку. Існують докази того, що хронічний стрес знижує метаболізм кортизолу та підвищує рівень кортизол-зв'язувального білка, що також спричиняє підвищення рівня кортизолу [8, 14, 15]. Соціальна ізоляція, в якій жило людство майже два роки під час пандемії COVID-19, належить до одного з потужних факторів стресу [16]. Інші дослідження також підтверджують, що рівень кортизолу нижчий у здорових людей порівняно з людьми, інфікованими COVID-19, а також є повідомлення про його підвищення у здорових та хворих осіб під час пандемії коронавірусної хвороби, що пов'язують з хронічним стресом. Вони також показують, що подвоєння рівня кортизолу у дорослих, порівняно з фоновим, підвищує смертність більш ніж на 40 % [6, 7]. У тяжких випадках багатьох інфекційних захворювань, не виключено, і COVID-19, може розвинутися недостатність надниркових залоз аж до некрозу їх шарів і крововиливу в них. Надниркові залози мають багате артеріальне кровопостачання з трьох джерел і тільки одну вену, по якій здійснюється венозний відтік [17]. У стресових ситуаціях підвищується секреція адренокортикотропного гормону – кортизолу, пригнічується метаболізм кортизолу, також збільшується вивільнення катехоламінів, що призводить до стимуляції артеріального кровотоку надниркових залоз, що перевищує обмежений венозний відтік. Наявність порушень згортання крові і підвищення рівня прозапальних маркерів може стати причиною тромбозу надниркової вени, що в кінцевому підсумку призводить до крововиливу або некрозу. Тому різке підвищення рівня кортизолу при будь-якому інфекційному процесі є несприятливим фактором ризику розвитку недостатності надниркових залоз аж до розвитку інфекційно-токсичного шоку. Помірне підвищення рівня кортизолу має адаптаційний характер в умовах стресу. Виникає запитання, чому ж тривало підвищений рівень кортизолу, який має потужні протизапальні властивості, є несприятливим фактором [18]. Існують наукові дослідження, що при тривалому впливі високих концентрацій кортизолу рецептори стають нечутливими до нього [19]. Саме тому визначення рівня кортизолу у пацієнтів з COVID-19 та іншими інфекційними захворюваннями може призвести до нових напрямків у лікуванні цих захворювань. Вітамін D має сприятливий вплив на перебіг багатьох інфекційних захворювань [20, 21]. Низький його рівень в поєднанні з високим рівнем кортизолу та прозапальних маркерів може погіршувати перебіг багатьох захворювань [22–27].

ВИСНОВКИ. 1. Рівень кортизолу у дітей шкільного віку був достовірно вищим у дітей з проявами COVID-19.

2. Вищі рівні кортизолу супроводжувались зростанням кількості лейкоцитів, показників ШОЕ, СРБ, прокальцитоніну, рівня глікемії, тривалості лікування, виразності та тривалості гіпертермії та зниженням рівня вітаміну D.

3. Високі показники кортизолу в умовах пандемії COVID-19 можуть бути зумовлені як впливом тривалого стресу, так і безпосередньою дією SARS-CoV-2 на гіпоталамо-гіпофізарно-наднирниковозалозну вісь.

4. Підвищений рівень кортизолу у пацієнтів з COVID-19 як показник стресу є додатковим індикатором того, що людина знаходиться в групі ризику і страждає від захворювання в особливо тяжкій формі, навіть якщо на момент госпіталізації його стан задовільний або навіть хороший.

5. Кортизол у поєднанні з іншими біомаркерами може бути корисним як предиктор тяжкості захворювання та результатів лікування.

6. Визначення рівня кортизолу у пацієнтів з COVID-19 може призвести до нових напрямків у лікуванні цього захворювання.

ПЕРСПЕКТИВИ ПОДАЛЬШИХ ДОСЛІДЖЕНЬ. Дослідження рівня кортизолу в педіатричних пацієнтів проводилося під час пандемії COVID-19, коли діти не відвідували школи, система онлайн-навчання не була повністю налагоджена, коли багато батьків залишилися без роботи, і, відповідно, без заробітної плати, коли був високий страх смерті від інфекції SARS-CoV-2. Тому визначення рівня кортизолу як можливого прогностичного біомаркера у пацієнтів з COVID-19 та іншими інфекційними захворюваннями поза періодом пандемії потребує більш детального вивчення.

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Thau L. Physiology, Cortisol / L. Thau, J. Gandhi, S. Sharma // Treasure Island (FL): StatPearls Publishing, 2023. – URL : https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK538239/.

2. Mother and child hair cortisol during the COVID-19 pandemic: Associations among physiological stress, pandemic-related behaviors, and child emotional-behavioral health / N. B. Perry, B. Donzella, M. F. Troy [et al.] // Psychoneuroendocrinology. – 2022. – Vol. 137. – P. 105656. DOI : 10.1016/j.psyneuen.2021.105656.

3. Increases in Circulating Cortisol during the COVID-19 Pandemic are Associated with Changes in Perceived Positive and Negative Affect among Adolescents / B. K. Taylor, M. H. Fung, M. R. Frenze [et al.] // Research on Child and Adolescent Psychopathology. – 2022. – Vol. 50. – P. 1543–1555. DOI : 10.1007/s10802-022-00967-5.

4. Cortisol changes in healthy children and adolescents during the COVID-19 pandemic / M. H. Fung, B. K. Taylor, C. M. Embury [et al.] // Stress. – 2022. – Vol. 25 (1). – P. 323–330. DOI : 10.1080/10253890.2022.2125798.

5. Measuring cortisol in serum, urine and saliva—are our assays good enough? / N. El-Farhan, D. A. Rees, C. Evans // Ann. Clin. Biochem. – 2017. – Vol. 54. – P. 308–322. DOI : 10.1177/0004563216687335.

6. Stress-related and circadian secretion and target tissue actions of glucocorticoids: impact on health / N. C. Nicolaides, E. Charmandari, T. Kino, G. P. Chrousos // Front. Endocrinol. – 2017. – Vol. 8 (70). DOI : 10.3389/fendo.2017.00070.

7. Changes in Physiological Levels of Cortisol and Adrenocorticotropic Hormone upon Hospitalization Can Predict SARS-CoV-2 Mortality: A Cohort Study / I. Ahmadi, H. E. Babaki, M. Maleki [et al.] // International Journal of Endocrinology. – 2022. – 4280691. DOI : 10.1155/2022/4280691.

8. Association between high serum total cortisol concentrations and mortality from COVID-19 / T. Tan, B. Khoo, E. G. Mills [et al.] // Lancet Diabetes Endocrinol. – 2020. – Vol. 8. – P. 659–560. – URL : http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32563278.

9. Could serum total cortisol level at admission predict mortality due to coronavirus disease 2019 in the intensive care unit? A prospective study / M. Güven, H. Gültekin // Sao Paulo Medical Journal. – 2021. – Vol. 139 (4). – P. 398–404. DOI : 10.1590/1516-3180.2020.0722.R1.2302021.

10. Pathophysiology and Clinical Presentation of COVID-19 in Children: Systematic Review of the Literature / G. Vidya, M. Kalpana, K. Roja [et al.] // Maedica (Bucur). – 2021. – Vol. 16 (3). – P. 499–506. DOI : 10.26574/maedica.2020.16.3.499.

11. Рівень вітаміну D у дітей з ознаками COVID-19 / Павлишин, Г. А., Панченко, О. І. //Актуальні питання педіатрії, акушерства та гінекології. – 2022. – Vol. 1. – С. 75–81. DOI : 10.11603/24116-4944.2022.1.13255.

12. Karki B. R. Waterhouse-Friderichsen Syndrome / B. R. Karki, Y. R. Sedhai, S. Bokhari // In: Treasure Island (FL): StatPearls Publishing, 2023. – URL : https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK551510/.

13. Kahn J. S. History and Recent Advances in Coronavirus Discovery / J. S. Kahn, K. McIntosh // The Pediatric Infectious Disease Journal. – 2005. – Vol. 24 (11). DOI: 10.1097/01.inf.0000188166.17324.60.

14. Pal R. COVID-19, hypothalamo-pituitary-adrenal axis and clinical implications / R. Pal // Endocrine. – 2020. – Vol. 68. – P. 251–262. DOI : 10.1007/s12020-020-02325-1.

15. Bilateral adrenal hemorrhage in coronavirus disease 2019 patient: a case report / M. Frankel, I. Feldman, M. Levine [et al.] // Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism. – 2020. – Vol. 105 (12). DOI : 10.1210/clinem/dgaa487.

16. Greater inflammatory activity and blunted glucocorticoid signaling in monocytes of chronically stressed caregivers / G. E. Miller, M. L. Murphy, R. Cashman [et al.] // Brain Behav. Immun. – 2014. – Vol. 41. – P. 191–199. DOI : 10.1016/j.bbi.2014.05.016.

17. Anatomy, Abdomen and Pelvis: Adrenal Glands (Suprarenal Glands) / R. Megha, C. J. Wehrle, S. Kashyap [et al.] // Treasure Island (FL) : StatPearls, 2023. – URL : https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK482264/.

18. Chronic psychological stress and the regulation of pro-inflammatory cytokines: a glucocorticoid-resistance model / G. E. Miller, S. Cohen, A. K. Ritchey // Health Psychol. – 2002. – Vol. 21 (6). – P. 531–541. DOI : 10.1037//0278-6133.21.6.531.

19. Raison C. L. When not enough is too much: the role of insufficient glucocorticoid signaling in the pathophysiology of stress-related disorders / C. L. Raison, A. H. Miller // Am. J. Psychiatry. – 2003. – Vol. 160 (9). – P. 1554–1565. DOI : 10.1176/appi.ajp.160.9.1554.

20. Antiviral Activity and Increased Host Defense against Influenza Infection Elicited by the Human Cathelicidin LL-37 / P. G. Barlow, P. Svoboda, A. Mackellar, R. Donis // PLoS ONE. – 2011. – Vol. 6 (10). – P. e25333. DOI : 10.1371/journal.pone.0025333.

21. SARS-CoV-2 positivity rates associated with circulating 25-hydroxyvitamin D levels / H. W. Kaufman, J. K. Niles, M. H. Kroll [et al.] // PLoS ONE. – 2020. – Vol. 5 (9). – e0239252. DOI : 10.1371/journal.pone.0239252.

22. Cutting edge: 1,25-dihydroxyvitamin D3 is a direct inducer of antimicrobial peptide gene expression / T. T. Wang, F. P. Nestel, V. Bourdeau, J. White // J. Immunol. – 2004. – Vol. 173 (5). – P. 2909–2912. DOI : 10.4049/jimmunol.173.5.2909.

23. Adrenal haemorrhage as a complication of COVID-19 infection / N. Sharrack, C. Baxter, M. Paddock // BMJ Case Reports. – 2020. – Vol. 13. – e239643. DOI : 10.1136%2Fbcr-2020-239643.

24. Alterations in cortisol and interleukin-6 secretion in patients with COVID-19 suggestive of neuroendocrine-immune adaptations / M. P. Yavropoulou, M. G. Tektonidou, G. P. Chrousos [et al.] // Endocrine. – 2022. – Vol. 75. – P. 317–327. DOI : 10.1007/s12020-021-02968-8.

25. The adrenal cortex, is an underestimated site of SARS-CoV-2 infection / Y. Mao, B. Xu, W. Guan [et al.] // Front. Endocrinol. – 2020. – Vol. 11. – 593179. DOI : 10.3389%2Ffendo.2020.593179.

26. Pal R. Cortisol concentrations and mortality from COVID-19 / R. Pal, M. Banerjee, S. Bhadada // Lancet Diabetes Endocrinol. – 2020. – Vol. 8. – P. 809. DOI : 10.1016/S2213-8587(20)30304-1.

27. Choy K. W. Cortisol concentrations and mortality from COVID-19 / K. W. Choy // Lancet Diabetes Endocrinol. – 2020. – Vol. 8. – P. 808. DOI : 10.1016/S2213-8587(20)30305-3.

REFERENCES

1. Thau, L., Gandhi, J., & Sharma, S. (2023). *Physiology, Cortisol.* Treasure Island (FL): StatPearls Publishing. Retrieved from: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK538239/.

2. Perry, N.B., Donzella, B., Troy, M.F., & Barnes, A.J. (2022). Mother and child hair cortisol during the COVID-19 pandemic: Associations among physiological stress, pandemic-related behaviors, and child emotional-behavioral health. *Psychoneuroendocrinology,* 137, e105656. DOI: 10.1016/j.psyneuen.2021.105656.

3. Taylor,·B.K., Fung, M.H., Frenze, M.R., & Wilson, T.W. (2022). Increases in Circulating Cortisol during the COVID-19 Pandemic are Associated with Changes in Perceived Positive and Negative Affect among Adolescents. *Research on Child and Adolescent Psychopathology,* 50, 1543-1555. DOI: 10.1007/s10802-022-00967-5

4. Fung, M.H., Taylor, B.K., Embury, C.M., & Willettl, M.P. (2022). Cortisol changes in healthy children and adolescents during the COVID-19 pandemic. *Stress,* 25(1), 323-330. DOI: 10.1080/10253890.2022.2125798.

5. El-Farhan, N., Rees, D.A., & Evans, C. (2017). Measuring cortisol in serum, urine and saliva—are our assays good enough? *Ann. Clin. Biochem.,* 54, 308-322. DOI: 10.1177/0004563216687335.

6. Nicolaides, N.C., Charmandari, E., Kino, T., & Chrousos, G.P. (2017). Stress-related and circadian secretion and target tissue actions of glucocorticoids: impact on health. *Front. Endocrinol.,* 8, 70. DOI: 10.3389/fendo.2017.00070.

7. Ahmadi, I., Babaki, H.E., Maleki, M., & Sohrabipou, S. (2022). Changes in Physiological Levels of Cortisol and Adrenocorticotropic Hormone upon Hospitalization Can Predict SARS-CoV-2 Mortality: A Cohort Study. *International Journal of Endocrinology,* 4280691. DOI: 10.1155/2022/4280691.

8. Tan, T., Khoo, B., Mills, E.G., & Waljit, S. Dhillo (2020). Association between high serum total cortisol concentrations and mortality from COVID-19. *Lancet Diabetes Endocrinol.,* 8, 659-660. Retrieved from: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32563278.

9. Güven, M., & Gültekin, H. (2021). Could serum total cortisol level at admission predict mortality due to coronavirus disease 2019 in the intensive care unit? A prospective study. *Sao Paulo Medical Journal,* 139(4), 398-404. DOI: 10.1590/1516-3180.2020.0722.R1.2302021.

10. Vidya, G., Kalpana, M., Roja, K., Nitin, J.A., & Taranikanti, M. (2021). Pathophysiology and Clinical Presentation of COVID-19 in Children: Systematic Review of the Literature. *Maedica (Bucur),* 16(3), 499-506. DOI: 10.26574/maedica.2020.16.3.499.

11. Pavlyshyn, H.A., & Panchenko, O.I. (2022). Riven vitaminu D u ditey z oznakamy COVID-19 [Vitamin D levels in children with signs of COVID-19]. *Aktualni pytannya pediatriyi, akusherstva ta hinekolohiyi – Actual ptoblems of pediatrics, obstetrics and gynecology,* 1, 75-81. DOI: 10.11603/24116-4944.2022.1.13255 [in Ukrainian].

12. Karki, B.R., Sedhai, Y.R., & Bokhari, S. (2023). *Waterhouse-Friderichsen Syndrome.* In: Treasure Island (FL): StatPearls Publishing. Retrieved from: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK551510/.

13. Kahn, J.S., & McIntosh, K. (2005). History and Recent Advances in Coronavirus Discovery. *The Pediatric Infectious Disease Journal,* 24(11). DOI: 10.1097/01.inf.0000188166.17324.60.

14. Pal, R. (2020). COVID-19, hypothalamo-pituitary-adrenal axis and clinical implications. *Endocrine,* 68, 251-262. DOI: 10.1007/s12020-020-02325-1.

15. Frankel, M., Feldman, I., Levine, M., & Munteal, G. (2020). Bilateral adrenal hemorrhage in coronavirus disease 2019 patient: a case report. *Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism,* 105(12). DOI: 10.1210/clinem/dgaa487.

16. Miller, G.E., Murphy, M.L., Cashman, R., & Cole, S.W. (2014). Greater inflammatory activity and blunted glucocorticoid signaling in monocytes of chronically stressed caregivers. *Brain Behav. Immun.,* 41, 191-199. DOI: 10.1016/j.bbi.2014.05.016.

17. Megha, R., Wehrle, C.J., Kashyap, S., & Leslie, S.W. (2023). *Anatomy, Abdomen and Pelvis: Adrenal Glands (Suprarenal Glands).* Treasure Island (FL): StatPearls Publishing. Retrieved from: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK482264/.

18. Miller, G.E., Cohen, S., & Ritchey, A.K. (2002). Chronic psychological stress and the regulation of pro-inflammatory cytokines: a glucocorticoid-resistance model. *Health Psychol.,* 21(6), 531-541. DOI: 10.1037//0278-6133.21.6.531.

19. Raison, C.L., & Miller, A.H. (2003). When not enough is too much: the role of insufficient glucocorticoid signaling in the pathophysiology of stress-related disorders. *Am. J. Psychiatry.,* 160(9), 1554-1565. DOI: 10.1176/appi.ajp.160.9.1554.

20. Barlow, P.G., Svoboda, P., Mackellar, A., & Donis, R. (2011). Antiviral Activity and Increased Host Defense against Influenza Infection Elicited by the Human Cathelicidin LL-37. *PLoS ONE,* 6(10), e25333. DOI: 10.1371/journal.pone.0025333.

21. Kaufman, H.W., Niles, J.K., Kroll, M.H., Bi, C., & Holick, M.F. (2020). SARS-CoV-2 positivity rates associated with circulating 25-hydroxyvitamin D levels. *PLoS ONE*, 15(9), e0239252. DOI: 10.1371/journal.pone.0239252.

22. Wang, T.T., Nestel, F.P., Bourdeau, V., & White, J. (2004.) Cutting edge: 1,25-dihydroxyvitamin D3 is a direct inducer of antimicrobial peptide gene expression. *J. Immunol.,* 173(5), 2909-2912. DOI: 10.4049/jimmunol.173.5.2909.

23. Sharrack, N., Baxter, C., & Paddock, M. (2020). Adrenal haemorrhage as a complication of COVID-19 infection. *BMJ Case Reports,* 13, e239643. DOI: 10.1136%2Fbcr-2020-239643.

24. Yavropoulou, M.P., Tektonidou. M.G., Chrousos. G.P., & Sfikakisal, P.P. (2022). Alterations in cortisol and interleukin-6 secretion in patients with COVID-19 suggestive of neuroendocrine-immune adaptations. *Endocrine,* 75, 317-327. DOI: 10.1007/s12020-021-02968-8.

25. Mao, Y., Xu, B., Guan, W., & Lai, Jiang L. (2020). The adrenal cortex, is an underestimated site of SARS-CoV-2 infection. *Front. Endocrinol.,* 11, 593179. DOI: 10.3389%2Ffendo.2020.593179.

26. Pal, R., Banerjee, M., & Bhadada, S. (2020). Cortisol concentrations and mortality from COVID-19. *Lancet Diabetes Endocrinol.,* 8, 809. DOI: 10.1016/S2213-8587(20)30304-1.

27. Choy, K.W. (2020). Cortisol concentrations and mortality from COVID-19. *Lancet Diabetes Endocrinol.,* 8, 808. DOI: 10.1016/S2213-8587(20)30305-3.

Отримано 26.07.2023
Прийнято до друку 04.09.2023
Електронна адреса для листування: panchenko_oi@tdmu.edu.ua