

# МЕТААНАЛИЗ ИССЛЕДОВАНИЯ ИНТЕРЛЕЙКИНА-6 В ПЕРИФЕРИЧЕСКОЙ КРОВИ БОЛЬНЫХ ГРИППОМ A(H1N1)pdm09

М.В. Шипилов<sup>1</sup>, А.В. Тутельян<sup>2</sup>

<sup>1</sup> ОГБУЗ Клиническая больница № 1, г. Смоленск, Россия

<sup>2</sup> ФБУН ЦНИИ эпидемиологии Роспотребнадзора, Москва, Россия

**Резюме.** Интерлейкин-6 (IL-6) является мощным провоспалительным цитокином, уровень которого повышается в периферической крови при многих инфекционных заболеваниях, в том числе и при гриппе A(H1N1)pdm09, в ряде случаев (при избыточной его выработке иммунокомпетентными клетками) приводя не только к усилению иммунитета, но и к развитию «цитокинового шторма», характеризующегося полиорганной недостаточностью и нередким последующим летальным исходом. Для уменьшения вероятности ошибок, увеличения статистической мощности и повышения достоверности результатов согласно данным различных исследователей, а также по результатам собственных исследований был проведен метаанализ (количественный систематический обзор) исследования IL-6 в периферической крови больных гриппом A(H1N1)pdm09. Цель исследования: определить с высоким уровнем достоверности, является ли IL-6 маркером тяжести течения и прогноза при этом заболевании. Был проведен поиск научных работ по данной тематике в различных электронных базах данных (Medline, EMBASE, Кокрановский регистр контролируемых исследований и др.), в обзорах, диссертациях, журналах, трудах конференций и др. В процессе проведения метаанализа было отобрано 5 научных работ, отвечающих критериям включения/невключения в исследование (характеристика научных работ, критерии диагностики, возраст пациентов, сопоставимость групп пациентов, наличие собственного контроля, методика исследования, статистический критерий и общее число независимых исследований). Выбранные исследования показали достаточную однородность (гомогенность) групп сравнения. Результаты проведения метаанализа представлены в таблицах, на графиках и на блобограмме. Метаанализ 5 научных работ показал, что при среднетяжелом и тяжелом течениях гриппа A(H1N1)pdm09 отмечается достоверное повышение концентрации IL-6 в периферической крови больных в сравнении с контрольной группой лиц (со здоровыми). Тяжелое течение гриппа A(H1N1)pdm09 с высокой вероятностью летального исхода характеризуется еще большим повышением уровня IL-6 (в сравнении с его среднетяжелым течением) — 11 пг/мл и более. Таким образом, по результатам метаанализа IL-6 с высокой долей вероятности определен как биомаркер тяжести течения и прогноза развития заболевания. В то же время, в результате проведения метаанализа отмечены довольно значительные изменения абсолютных значений концентрации IL-6 в периферической крови, что может быть объяснено использованием различных тестовых наборов и лабораторного оборудования. Необходимо накопить опыт исследования уровня IL-6 на одних и тех же тест-системах и лабораторном оборудовании.

**Ключевые слова:** блобограмма, грипп A(H1N1)pdm09, интерлейкин-6, метаанализ, тяжесть течения, цитокины.

---

**Адрес для переписки:**

Шипилов Михаил Васильевич  
214006, Россия, г. Смоленск, ул. Фрунзе, 40,  
Клиническая больница № 1.  
Тел.: 8 (4812) 27-09-57 (служебн.).  
E-mail: mshipilov@rambler.ru

**Contacts:**

Mikhail V. Shipilov  
214006, Russian Federation, Smolensk, Frunze str., 40,  
Clinical Hospital No. 1.  
Phone: +7 (4812) 27-09-57 (office).  
E-mail: mshipilov@rambler.ru

**Библиографическое описание:**

Шипилов М.В., Тутельян А.В. Метаанализ исследования интерлейкина-6 в периферической крови больных гриппом A(H1N1)pdm09 // Инфекция и иммунитет. 2017. Т. 7, № 1. С. 61–68. doi: 10.15789/2220-7619-2017-1-61-68

**Citation:**

Shipilov M.V., Tutelian A.V. Meta-analysis of the research of IL-6 in peripheral blood of patients with influenza A(H1N1)pdm09 // Russian Journal of Infection and Immunity = Infektsiya i immunitet, 2017, vol. 7, no. 1, pp. 61–68. doi: 10.15789/2220-7619-2017-1-61-68

## META-ANALYSIS OF THE RESEARCH OF IL-6 IN PERIPHERAL BLOOD OF PATIENTS WITH INFLUENZA A(H1N1)pdm09

Shipilov M.V.<sup>a</sup>, Tutelian A.V.<sup>b</sup>

<sup>a</sup> *Clinical Hospital No. 1, Smolensk, Russian Federation*

<sup>b</sup> *Central Research Institute of Epidemiology, Moscow, Russian Federation*

**Abstract.** Interleukin-6 (IL-6) is a potent proinflammatory cytokine, which level is increased in the peripheral blood in many infectious diseases, including the flu A(H1N1)pdm09, in some cases (when the excess of his development of immune cells), resulting not only to strengthen the immune system, but also to the development of a “cytokine storm” is characterized by multi-organ failure and often followed by death. To reduce errors, increase the statistical power and increase the reliability of the results according to different researchers, as well as on the results of their own research was conducted a meta-analysis (a quantitative systematic review) of IL-6 studies in peripheral blood of patients with influenza A(H1N1)pdm09. Question: to determine with a high level of confidence, whether IL-6, a marker of the severity and prognosis of the disease. Searches were carried out research work on this subject in a variety of electronic databases (Medline, EMBASE, the Cochrane Controlled Trials Register, and others), reviews, theses, magazines, conference proceedings, and others. In the process of carrying out a meta-analysis of 5 scientific papers were selected that meet the criteria for inclusion/non-inclusion in the study (characteristic of scientific papers, diagnostic criteria, age of patients, comparable groups of patients, the presence of self-control, research methodology, statistical criterion and the total number of independent studies). Selected studies have shown sufficient uniformity (homogeneity) comparison groups. The results of the meta-analysis are presented in tables, charts and blobogramme, meta-analysis of 5 scientific papers showed that in moderate and severe influenza A(H1N1)pdm09 noted a significant increase in the concentration of IL-6 in peripheral blood of patients compared with the control a group of individuals (healthy). Severe influenza A(H1N1)pdm09 with a high probability of death is characterized by an even greater increase in IL-6 levels (in comparison with the moderate flow) — 11 pg/ml or more. Thus, the results of a meta-analysis of IL-6 with a high degree of probability is defined as a biomarker of disease severity and prognosis of development. At the same time, a result of meta-analysis of observed quite significant changes of the absolute values of the concentration of IL-6 in peripheral blood, which can be explained by using various test patterns and laboratory equipment, so that necessary to accumulate research experience level IL-6 on one and the same test systems and laboratory equipment.

**Key words:** *blobogramm, influenza A(H1N1)pdm09, interleukin-6, meta-analysis, severity, cytokines.*

## Введение

Интерлейкин-6 (IL-6) относится к мощным цитокинам воспаления, вырабатывается различными клетками человеческого организма (прежде всего — моноцитами, макрофагами, нейтрофилами). Его функциями являются активация значительного числа иммунокомпетентных клеток, прежде всего относящихся к гуморальному звену иммунитета, индукция синтеза острофазовых белков в печени (фибриногена, гаптоглобина, С-реактивного белка) и др. [2, 3].

В то же время избыточная выработка провоспалительных цитокинов (таких как IL-6, IL-8, IL-10, IL-12, IL-15, IFN $\gamma$ , TNF $\alpha$  и др.), может характеризовать не только усиление иммунитета, но и запуск процессов деструкции и некроза тканей. Такое состояние, именуемое как «цитокиновый шторм», нередко приводит к развитию полиорганной недостаточности и последующей гибели человека [1].

Среди большого числа провоспалительных цитокинов в качестве ведущего участника цитокинового шторма при гриппе ряд авторов указывает на IL-6, повышенный уровень кото-

рого отмечался именно при тяжелом течении гриппа как в экспериментальных условиях [12], так и в периферической крови больных [4, 5, 7, 8, 10, 11]. Так из 6 цитокинов воспаления (TNF $\alpha$ , IL-1 $\beta$ , IL-6, IL-8, IL-17 и IFN $\gamma$ ) в периферической крови больных тяжелой формой гриппа A(H1N1)pdm09 наиболее резким (в 20 раз выше нормы) было повышение уровня IL-6 [5]. Это позволило предположить, что именно IL-6 является важнейшим маркером тяжести течения и исхода данного заболевания.

Метаанализ (количественный систематический обзор) — количественное научное исследование, при котором объединяются исследования по одной и той же проблеме, проведенные в схожих условиях и описанные в литературе [1]. Необходимость проведения метаанализа связана с тем, что уменьшается вероятность ошибок, увеличивается объем выборки данных, что приводит к повышению статистической мощности и, следовательно, достоверности результатов [6, 9]. В доступной литературе отсутствует метаанализ исследования концентрации IL-6 в периферической крови больных гриппом A(H1N1)pdm09, что и определило задачу исследования.

Задачей метаанализа было изучение по результатам данных литературы и собственных исследований информативности определения концентрации IL-6 в периферической крови больных гриппом А(Н1N1)pdm09.

Также необходимо было определить, является ли IL-6 маркером тяжести течения и прогноза данного заболевания.

## Материалы и методы

Был проведен поиск научных работ по обозначенной выше тематике в различных электронных базах данных (Medline, EMBASE, Кокрановский регистр контролируемых исследований и др.), в обзорах, диссертациях, журналах, трудах конференций и др. Для качественного отбора публикаций по данной тематике были определены критерии включения/невключения отдельных независимых оригинальных исследований в метаанализ.

**Критерии включения в метаанализ:**

- характеристика научных работ: научные данные, опубликованные в рецензируемых научных журналах; отсутствие повторов (дублирования) данных одних и тех же научных работ с одним и тем же коллективом авторов;
- диагностика: клинический диагноз гриппа А(Н1N1)pdm09, подтвержденный методом полимеразной цепной реакции;
- возраст пациентов: 15–70 лет;
- сопоставимость групп пациентов, то есть наличие сходных изучаемых характеристик (сопоставление с одним и тем же периодом течения заболевания и сопоставление с одной и той же степенью тяжести заболевания): острая фаза заболевания (1–5 день болезни); все исследованные группы пациентов должны быть разделены по степени тяжести заболевания;
- исследования, в составе которых были группы здоровых (доноров);
- методика исследования: изучение концентрации цитокинов в периферической крови; метод исследования — иммуноферментный анализ (ИФА/ELISA);
- статистический критерий: определение диапазона значений исследуемых цитокинов в периферической крови пациентов с уровнем значимости не выше  $p = 0,05$ ;
- количество независимых исследований рассматриваемого цитокина, удовлетворяющих всем предыдущим критериям: наличие трех и более независимых исследований.

**Критерии неключения в метаанализ:**

- характеристика научных работ: работы, не прошедшие научного рецензирования в установленной форме; наличие повторов (дублирования) данных одних и тех же научных работ с одним и тем же коллективом авторов;

- диагностика: клинический диагноз гриппа, подтвержденный только клинически;
- возраст пациентов: лица до 15 лет (детского возраста) и пациенты старше 70 лет;
- несопоставимость групп пациентов: пациенты с различными периодами и с различной степенью тяжести заболевания; пациенты в острой фазе, но с 6 дня болезни и более; отсутствие разделения групп пациентов по степени тяжести заболевания;
- отсутствие контрольной группы лиц (здоровых доноров) в проведенных исследованиях;
- методика исследования: изучение концентрации цитокинов не в периферической крови. Метод исследования цитокинов — не ИФА, а другие методики;
- статистический критерий: определение диапазона значений исследуемых цитокинов в периферической крови пациентов с уровнем значимости выше  $p = 0,05$ ;
- количество независимых исследований рассматриваемого цитокина, удовлетворяющих всем предыдущим критериям: менее трех независимых исследований.

Неоднородность между различными исследованиями концентраций IL-6 в периферической крови была изображена графически, с использованием статистических методов определялись интегральные (общие) доверительные интервалы для концентраций соответствующих цитокинов с уровнем значимости  $p = 0,05$ .

## Результаты

Было отобрано пять исследований, отвечающих критерию включения/невключения научных работ [4, 5, 7, 8, 10]. В таблицу 1 сведено число пациентов в данных исследованиях, на которой видно, что выбранные исследования по числу пациентов достаточно однородны: среднее число пациентов, округленное до целого —  $M = 33$ ; среднеквадратическое отклонение —  $\sigma = 7,71$ ; коэффициент вариации —  $K = M/\sigma = 0,23 (\leq 1)$ .

В таблицу 2 сведены уровни IL-6 в периферической крови больных гриппом А(Н1N1)pdm09 и здоровых доноров (уровень контроля) по данным различных независимых исследований.

Результаты сопоставления концентрации IL-6 в периферической крови больных гриппом А(Н1N1)pdm09 в остром периоде заболевания со значением IL-6 в периферической крови здоровых доноров (контроля) представлены на рисунке 1. Указанные данные имеются в работах [4, 5, 7]. По результатам всех трех независимых исследований уровень IL-6 в периферической крови больных гриппом А(Н1N1)pdm09 был достоверно выше, чем у контрольной группы лиц.

Результаты определения уровня IL-6 по данным пяти независимых исследований у больных со среднетяжелым течением заболевания представлены на рисунке 2. Обобщение результатов исследований показывает, что при нетяжелом гриппе A(H1N1)pdm09 нижний и верхний квантили уровня IL-6 при  $p = 0,05$  составляют {3,2; 32}.

Результаты сравнения концентрации IL-6 в периферической крови по данным пяти независимых исследований у больных с тяжелым

течением гриппа A(H1N1)pdm09 показаны на рисунке 3. Обобщение результатов исследований показывает, что при тяжелом течении гриппа A(H1N1)pdm09 нижний и верхний квантили при  $p = 0,05$  уровня IL-6 равняются {11; 800}.

Итоги сопоставления уровней IL-6 при среднетяжелом и тяжелом течении заболевания отображает рисунок 4.

Результаты проведения метаанализа научных работ по определению IL-6 представлены на блобограмме (рис. 5).

**Таблица 1. Число пациентов гриппом A/H1N1 в различных исследованиях уровня IL-6 в периферической крови**

Table 1. Number of patients with influenza A/H1N1 various studies IL-6 levels in the peripheral blood

| Исследование<br>Research  | Условия определения<br>(как оно указано в исследовании)<br>Certain conditions<br>(as it appears in the research) | Число исследованных лиц<br>Number investigated persons | Число здоровых доноров<br>Number of healthy donors | Число больных гриппом A/H1N1<br>The number of patients with influenza A/H1N1 | Доля от общего числа больных гриппом A/H1N1, %<br>The proportion of the total number of patients with influenza A/H1N1, % |
|---|--|--|--|--|---|
| Bermejo-Martin J.F. et al., 2009 [5]                              | В периферической крови здоровых доноров/Control  | 15   | 15   | –  | –   |
|   | A/H1N1, нетяжелое состояние<br>A/H1N1, non critical  | 15   | –  | 15   | 9,1   |
|   | A/H1N1, тяжелое состояние<br>A/H1N1, critical  | 20   | –  | 20   | 12,1  |
| Hagau N. et al., 2010 [7]   | В периферической крови здоровых доноров/Control  | 15   | 15   | –  | –   |
|   | A/H1N1, состояние средней тяжести<br>A/H1N1, mild disease  | 11   | –  | 11   | 6,7   |
|   | A/H1N1, острый респираторный дистресс-синдром (ОРДС)<br>A/H1N1, acute respiratory distress syndrome (ARDS)       | 21   | –  | 21   | 12,7  |
| То К.К. et al., 2010 [10]   | A/H1N1, выжившие (без развития ОРДС)<br>A/H1N1, survived-without ARDS-death                                      | 10   | –  | 10   | 6,1   |
|   | A/H1N1, развитие ОРДС с последующим летальным исходом<br>A/H1N1, ARDS-death                                      | 18   | –  | 18   | 10,9  |
| Шипилов М.В. с соавт., 2011 [4]<br>Shipilov M.V. et al., 2011 [4] | В периферической крови здоровых доноров/Control  | 17   | 17   | –  | –   |
|   | A/H1N1, острый период, состояние средней тяжести<br>A/H1N1, acute phase, moderate form                           | 15   | –  | 15   | 9,0   |
|   | A/H1N1, острый период, тяжелое состояние<br>A/H1N1, the acute phase, severe form                                 | 10   | –  | 10   | 6,1   |
| Raquette S.G. et al., 2012 [8]                                    | A/H1N1, нетяжелое состояние<br>A/H1N1, non critical  | 10   | –  | 10   | 6,1   |
|   | A/H1N1, тяжелое состояние<br>A/H1N1, critical  | 35   | –  | 35   | 21,2  |
| Итого пациентов<br>Total of patients                              |  | 212  | 47   | 165  | 100   |

**Таблица 2. Уровни IL-6 в периферической крови больных гриппом A(H1N1)pdm09 по данным различных исследований**

Table 2. Levels of IL-6 in peripheral blood of patients with influenza A(H1N1)pdm09 according to various researches

| Исследование<br>Research  | Условия определения (как оно указано в исследовании)<br>Certain conditions (as it appears in the research) | (Диапазон значений),<br>{нижний и верхний квантили<br>при $p = 0,05$ }, <медiana>,<br>пг/мл<br>(Range) {upper and lower quantile<br>at $p = 0,05$ }, <Median>, pg/ml |
|---|--|--|
| Bermejo-Martin J.F. et al., 2009 [5]                              | В периферической крови здоровых доноров/Control  | (4,2; 4,2); {4,2; 4,2}; <4,2>  |
|   | A/H1N1, нетяжелое состояние A/H1N1, non critical   | (4; 30)#; {10; 25}#; <16,0>  |
|   | A/H1N1, тяжелое состояние A/H1N1, critical   | (20; 260)**; {40; 220}**; <90,2>   |
| Hagau N. et al., 2010 [7]   | В периферической крови здоровых доноров/Control  | (0; 6,1); {6; 6}; <6,0>  |
|   | A/H1N1, состояние средней тяжести<br>A/H1N1, mild disease  | (8; 18)#; {8,5; 10}#; <8,3>  |
|   | A/H1N1, ОРДС A/H1N1, ARDS  | (8,5; 100)**; {11; 65}**; <19,4>   |
| То К.К. et al., 2010 [10]   | A/H1N1, выжившие (без развития ОРДС)<br>A/H1N1, survived-without ARDS-death                                | (15; 50); {15; 32}; <15,5>   |
|   | A/H1N1, развитие ОРДС с последующим летальным исходом A/H1N1, ARDS-death                                   | (25; 800)**; {50; 630}**; <251,2>  |
| Шипилов М.В. с соавт., 2011 [4]<br>Shipilov M.V. et al., 2011 [4] | В периферической крови здоровых доноров/Control  | (0; 6,5); {0; 3,5}; <0,3>  |
|   | A/H1N1, острый период, состояние средней тяжести<br>A/H1N1, the acute phase, moderate form                 | (0; 71)#; {3,2; 9,5}#; <5,1>   |
|   | A/H1N1, острый период, тяжелое состояние<br>A/H1N1, the acute phase, severe form                           | (16,2; 300)**; {23; 226,1}**; <100,5>  |
| Paquette S.G. et al., 2012 [8]                                    | A/H1N1, нетяжелое состояние A/H1N1, non critical   | (5; 30); {10; 25}; <15,2>  |
|   | A/H1N1, тяжелое состояние A/H1N1, critical   | (0; 370)**; {25; 250}**; <85,4>  |

Примечания. # — достоверное отличие от контроля ( $p < 0,05$ ); \*\* — достоверные отличия между выборкой пациентов с тяжелым течением гриппа A(H1N1)pdm09 в остром периоде заболевания и другими выборками ( $p < 0,05$ ).

Notes. # — a significant difference from control ( $p < 0,05$ ); \*\* — significant differences between the sample of patients with severe course of influenza A(H1N1)pdm09 in the acute period of the disease and other samples ( $p < 0,05$ ).

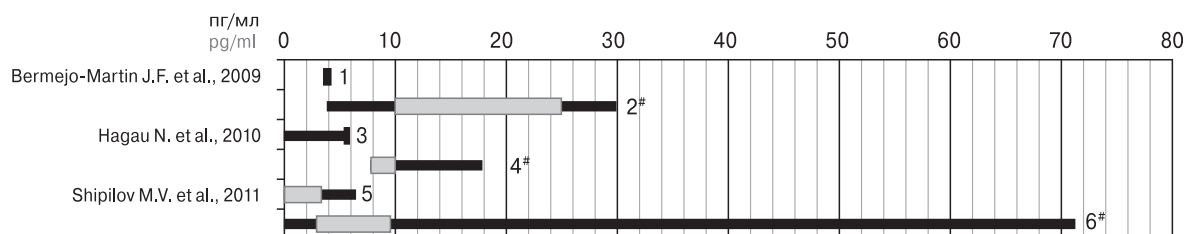
**Рисунок 1. Уровень IL-6 у здоровых доноров и больных гриппом A(H1N1)pdm09**

Figure 1. IL-6 level in healthy donors and patients with influenza A(H1N1)pdm09

Примечание: 1, 3, 5 — здоровые доноры; 2, 4, 6 — больные гриппом A(H1N1)pdm09 с нетяжелым течением; #достоверное отличие от контроля ( $p < 0,05$ ).

Note: 1, 3, 5 — healthy donors; 2, 4, 6 — patients with moderate form of influenza A(H1N1)pdm09;

#a significant difference from control ( $p < 0,05$ ).

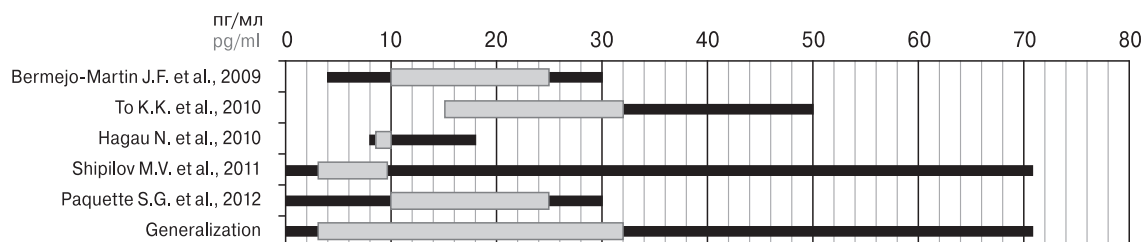
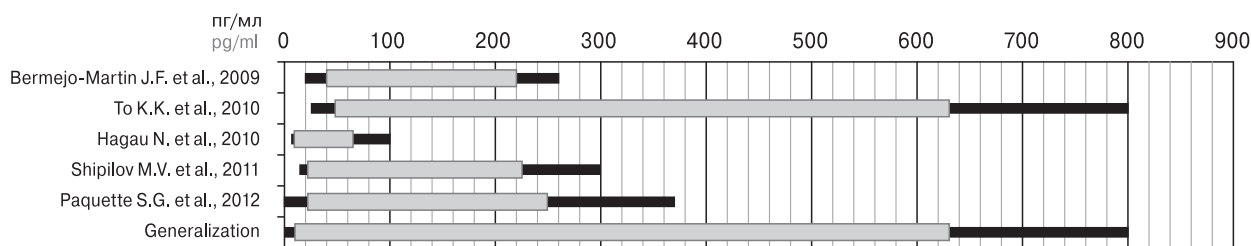
**Рисунок 2. Уровень IL-6 больных среднетяжелым течением гриппа A(H1N1)pdm09 в остром периоде**

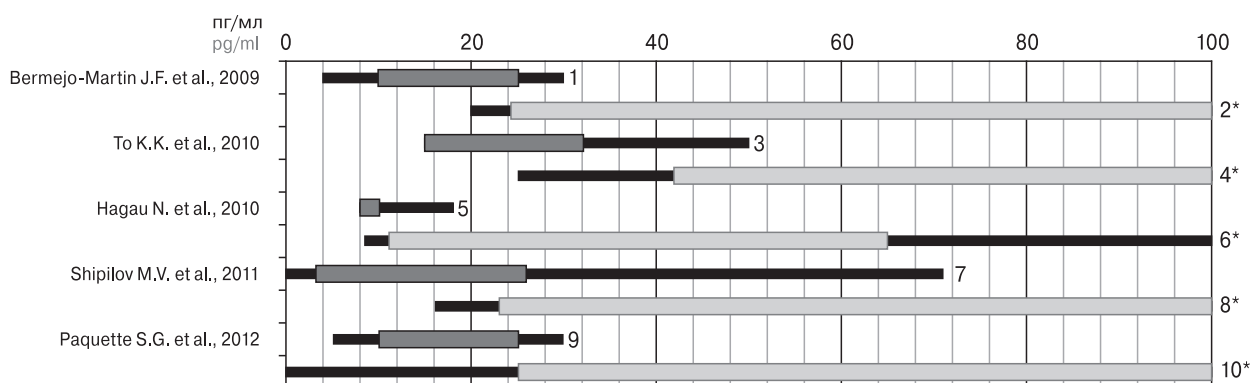
Figure 2. The level of IL-6 patients with average severity influenza A(H1N1)pdm09 in the acute period





**Рисунок 3. Уровень IL-6 больных тяжелым течением гриппа A(H1N1)pdm09 в остром периоде заболевания**

Figure 3. The level of IL-6 of patients with severe course of influenza A(H1N1)pdm09 in the acute stage of the disease

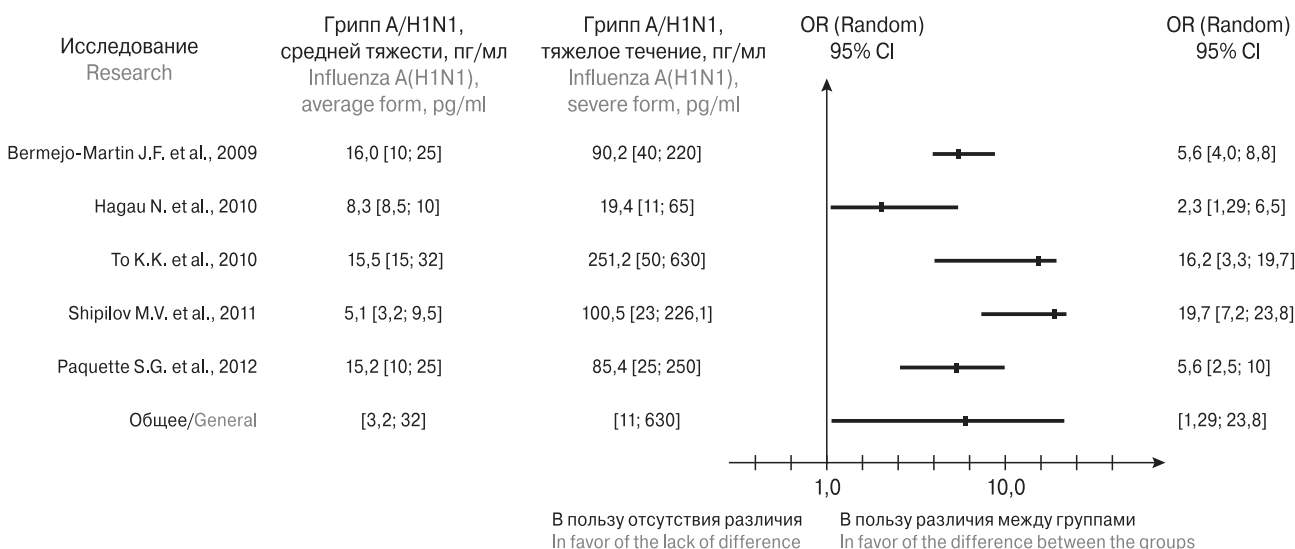


**Рисунок 4. Уровень IL-6 у больных гриппом A(H1N1)pdm09 со среднетяжелым и тяжелым течением в остром периоде заболевания**

Figure 4. The level of IL-6 in patients with influenza A(H1N1)pdm09 with average and severe in the acute stage of the disease

**Примечание:** 1, 3, 5, 7, 9 — нетяжелое течение; 2, 4, 6, 8, 10 — тяжелое течение; \*достоверные различия между группой больных с тяжелым течением и другими вариантами течения гриппа A(H1N1)pdm09, в остром периоде заболевания ( $p < 0,05$ ).

Note: 1, 3, 5, 7, 9 — a moderate form; 2, 4, 6, 8, 10 — severe form; \*significant differences between the group of patients with severe form and other currents influenza A(H1N1)pdm09, in the acute period of the disease ( $p < 0,05$ ).



**Рисунок 5. Блобограмма по результатам метаанализа концентрации IL-6 в периферической крови больных гриппом A(H1N1)pdm09**

Figure 5. Blobogramma on the results of a meta-analysis of the concentration of IL-6 in peripheral blood of patients with influenza A(H1N1)pdm09

По результатам всех пяти независимых исследований можно сделать вывод о том, что концентрация IL-6 в периферической крови у больных с тяжелым течением гриппа А(Н1N1) pdm09 была достоверно выше, чем при его среднетяжелом течении ( $p < 0,05$ ).

## Обсуждение

Таким образом, по результатам проведенного метаанализа отобранных научных исследований по изучению уровня IL-6 у больных гриппом А(Н1N1) pdm09 (общее число исследованных лиц — 212, число больных гриппом А(Н1N1) pdm09 — 165) было определено следующее.

1. При среднетяжелом и тяжелом течении гриппа А(Н1N1) pdm09 отмечено достоверное повышение концентрации IL-6 в периферической крови по сравнению со здоровыми донорами ( $p < 0,05$ ). При нетяжелом течении гриппа А(Н1N1) pdm09 нижний и верхний квантили уровня IL-6 {3,2; 32} пг/мл, при тяжелой форме гриппа А(Н1N1) pdm09 (с высокой вероятностью заканчивающейся летальным исходом) — {11; 800} пг/мл ( $p = 0,05$ ).

2. При тяжелом течении гриппа А(Н1N1) pdm09, сопровождающимся нередким летальным исходом, отмечается достоверно более вы-

сокая концентрация IL-6 в периферической крови по сравнению со среднетяжелым течением данного заболевания ( $p < 0,05$ ).

3. IL-6 является маркером тяжести течения гриппа А(Н1N1) pdm09 (для больных он достоверно выше, чем для здоровых, при тяжелом течении показатель IL-6 достоверно выше, чем при его среднетяжелом течении); при концентрации IL-6 в периферической крови более 11 пг/мл пациенты гриппом требуют особого внимания, так как их состояние может быть критическим.

4. Несмотря на выполнение во всех исследованиях по изучению концентрации IL-6 в периферической крови условий, приведенных в перечисленных выше пунктах 1–3, полученные абсолютные значения уровня IL-6 претерпевают значительные изменения от одного исследования к другому, что можно объяснить использованием диагностических систем и лабораторного оборудования различных производителей. Для более точной диагностики и прогнозирования на основе концентрации IL-6 в периферической крови больных гриппом А(Н1N1) pdm09 необходимо накопить достаточный опыт использования конкретного типа диагностических тест-систем и лабораторного оборудования.

## Список литературы/References

- Петров В.И. Базисные принципы и методология доказательной медицины // Вестник ВолгГМУ. 2011. Т. 38, № 2. С. 3–8. [Petrov V.I. Basic principles and methodology of evidence-based medicine. *Vestnik VolgGMU = Journal of VolgSMU*, 2011, vol. 38, no 2, pp. 3–8. (In Russ.)]
- Симбирцев А.С. Цитокины — новая система регуляции защитных реакций организма // Цитокины и воспаление. 2002. № 1. С. 9–17. [Simbircev A.S. Cytokines — a new system of regulation of defense reactions. *Tsitokiny i vospalenie = Cytokines and Inflammation*, 2002, no. 1, pp. 9–17. (In Russ.)]
- Фрейдлин И.С., Тотолян А.А. Клетки иммунной системы. СПб.: Наука, 2000. 231 с. [Freidlin I.S., Totolian A.A. *Kletki immunnoi sistemy [Cells of the immune system]*. St. Petersburg: Nauka, 2000. 231 p.]
- Шипилов М.В., Иванов В.В. Патогенетическая и прогностическая роль интерлейкина-6 при острых респираторных вирусных инфекциях // Врач-аспирант. 2011. Т. 47, № 4.1. С. 213–218. [Shipilov M.V., Ivanov V.V. Pathogenetic and prognostic role of interleukin-6 in acute respiratory viral infections. *Vrach-aspirant = PhD candidate*, 2011, vol. 47, no 4.1, pp. 213–218. (In Russ.)]
- Bermejo-Martin J.F., Ortiz de Lejarazu R., Pumarola T., Rello J., Almansa R., Ramirez P., Martin-Loeches I., Varillas D., Gallegos M.C., Serón C., Micheloud D., Gomez J.M., Tenorio-Abreu A., Ramos M.J., Molina M.L., Huidobro S., Sanchez E., Gordón M., Fernández V., Del Castillo A., Marcos M.A., Villanueva B., López C.J., Rodríguez-Domínguez M., Galan J.C., Cantón R., Lietor A., Rojo S., Eiros J.M., Hinojosa C., Gonzalez I., Torner N., Banner D., Leon A., Cuesta P., Rowe T., Kelvin D.J. Th1 and Th17 hypercytokinemia as early host response signature in severe pandemic influenza. *Crit. Care*, 2009, vol. 13, no. 6: R201. doi: 10.1186/cc8208
- Guyatt G., Rennie D., Meade M., Cook D. Users' guide to the medical literature: a manual for evidence-based clinical practice; 2nd ed. New York: McGraw-Hill, 2008. 803 p.
- Hagau N., Slavcovic A., Gonganau D.N., Oltean S., Dirzu D.S., Brezozski E.S., Maxim M., Ciuce C., Mlesnite M., Gavrus R.L., Laslo C., Hagau R., Petrescu M., Studnicska D.M. Clinical aspects and cytokine response in severe H1N1 influenza A virus infection. *Crit. Care*, 2010, vol. 14, no. 6: R203. doi: 10.1186/cc9324
- Paquette S.G., Banner D., Zhao Z., Fang Y., Huang S.S.H., León A.J., Ng D.C.K., Almansa R., Martin-Loeches I., Ramirez P., Socias L., Loza A., Blanco J., Sansonetti P., Rello J., Andaluz D., Shum B., Rubino S., Ortiz de Lejarazu R., Tran D., Delogu G., Fadda G., Krajdén S., Rubin B.B., Bermejo-Martin E.F., Kelvin A.A., Kelvin D.J. Interleukin-6 is a potential biomarker for severe pandemic H1N1 influenza A infection. *PLoS One*, 2012, vol. 7, iss. 6: e38214. doi: 10.1371/journal.pone.0038214
- Petitti D.B. Meta-Analysis, decision analysis, and cost effectiveness analysis: methods for quantitative synthesis in medicine; 2nd ed. New York: Oxford University Press, 2000. 305 p.

10. To K.K.W., Hung I.F.N., Li I.W.S., Lee K.-L., Koo C.-K., Yan W.-W., Liu R., Ho K.-Y., Chu K.-H., Watt C.-L., Luk W.-K., Lai K.-Y., Chow F.-L., Mok T., Buckley T., Chan J.F.W., Wong S.S.Y., Zheng B., Chen H., Lau C.C.Y., Tse H., Cheng V.C.C., Chan K.-H., Yuen K.-Y. Delayed clearance of viral load and marked cytokine activation in severe cases of pandemic H1N1 2009 influenza virus infection. *Clin. Infect. Dis.*, 2010, vol. 50, no. 6, pp. 850–859. doi: 10.1086/650581
11. Us D. Cytokine storm in avian influenza. *Mikrobiyol. Bul.*, 2008, vol. 42, no 2, pp. 365–380.
12. Wang S., Le T.Q., Kurihara N., Chida J., Cisse Y., Yano M., Kido H. Influenza virus-cytokine-protease cycle in the pathogenesis of vascular hyperpermeability in severe influenza. *J. Infect. Dis.*, 2010, vol. 202, no 7, pp. 991–1001. doi: 10.1086/656044

---

**Авторы:**

**Шипилов М.В.**, к.м.н., зав. инфекционным отделением № 2  
ОГБУЗ Клиническая больница № 1, г. Смоленск, Россия;

**Тутельян А.В.**, член-корреспондент РАН, д.м.н.,  
зав. лабораторией инфекций, связанных с оказанием  
медицинской помощи ФБУН ЦНИИ эпидемиологии  
Роспотребнадзора, Москва, Россия.

**Authors:**

**Shipilov M.V.**, PhD (Medicine), Head of the Infectious Department  
No. 2, Clinical Hospital No. 1, Smolensk, Russian Federation;  
**Tutelian A.V.**, RAS corresponding member, PhD, MD (Medicine),  
Head of the Laboratory of Health Care Associated Infections, Central  
Research Institute of Epidemiology, Federal Service for Surveillance  
on Consumer Rights Protection and Human Wellbeing, Moscow,  
Russian Federation.

---

Поступила в редакцию 15.01.2017  
Принята к печати 03.02.2017

Received 15.01.2017  
Accepted 03.02.2017