

ОРИГИНАЛЬНАЯ СТАТЬЯ

МЕТА-АНАЛИЗ ИЗУЧЕНИЯ КОНЦЕНТРАЦИИ ИНТЕРЛЕЙКИНА-17 В ПЕРИФЕРИЧЕСКОЙ КРОВИ БОЛЬНЫХ ГРИППОМ A(H1N1) pdm09

© 2018 г. М. В. Шипилов^{1*}, А. В. Тутельян²

E-mail: mshipilov@rambler.ru

¹ОГБУЗ “Клиническая больница № 1”, Смоленск, Россия;

²ФБУН Центральный НИИ эпидемиологии Роспотребнадзора,
Москва, Россия

Поступила: 10.03.2017. Принята: 25.12.2017

Интерлейкин-17 (IL-17) является одним из цитокинов воспаления, который усиливает в том числе и действие других провоспалительных цитокинов. С целью увеличения статистической мощности и повышения достоверности результатов согласно данным различных исследователей, в том числе и по результатам собственных исследований, был проведен мета-анализ (количественный систематический обзор) изучения IL-17 в периферической крови больных гриппом A(H1N1) pdm09. Вопрос исследования: определить с высоким уровнем достоверности, является ли IL-17 маркером прогноза гриппа A(H1N1) pdm09. Был проведен поиск научных работ по данной тематике в различных электронных базах данных (Medline, EMBASE, Кокрановский регистр контролируемых исследований и др.), в диссертациях, журналах, тематических обзорах, трудах конференций и других источниках. Отобраны 3 научные работы, которые отвечали критериям включения/невключения в исследование (характеристика научных работ, критерии диагностики, возраст пациентов, сопоставимость групп пациентов, наличие собственного контроля, сопоставимая методика исследования, статистический критерий и общее число независимых исследований). Выбранные исследования показали достаточную однородность (гомогенность) групп сравнения. Проведенный мета-анализ научных работ показал, что определение в сыворотке крови больных IL-17 при тяжелом течении гриппа A(H1N1) pdm09 позволяет с высокой вероятностью прогнозировать благоприятный исход заболевания. В то же время, о частом неблагоприятном исходе заболевания (с вероятностью 90% и более) свидетельствует отсутствие в сыворотке крови больных гриппом A(H1N1) pdm09 IL-17 (ниже порога чувствительности диагностических тест-систем). Таким образом, полученные результаты мета-анализа уровня IL-17 в крови могут быть использованы в клинической медицинской практике в качестве простого и довольно удобного маркера прогноза течения гриппа A(H1N1) pdm09.

Ключевые слова: грипп A(H1N1) pdm09, интерлейкин-17, мета-анализ, прогноз

DOI: 10.7868/S1028722118010045

ВВЕДЕНИЕ

Интерлейкин-17 (IL-17) является одним из провоспалительных цитокинов, вырабатываемый преимущественно Th-17-лимфоцитами (в основном — это активированные CD4⁺ клетки). Основная функция IL-17 состоит в усилении действия других провоспалительных цитокинов, таких как IFN- γ , TNF- α , IL-1 β , IL-6, IL-8, а также активности иммунокомпетентных клеток [1–3].

В ряде исследований, проведенных в экспериментальных условиях (на мышах чистых линий), была показана важная протективная роль

Адрес: 214006, г. Смоленск, улица Фрунзе, дом 40. ОГБУЗ “Клиническая больница № 1”, инфекционное отделение № 2. Шипилов Михаил Васильевич. Тел.: (4812)27-09-57, 89516944168 (моб).

E-mail: mshipilov@rambler.ru

Авторы:

Шипилов М.В., к.м.н., заведующий инфекционным отделением № 2 ОГБУЗ “Клиническая больница № 1” г. Смоленска, Россия;

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

IL-17 от тяжелого повреждения легких как вирусом гриппа А, так и присоединившимися впоследствии бактериальными осложнениями. Так, более высокий уровень данного цитокина у мышей чистых линий, инфицированных вирусом гриппа А, определялся чаще у животных с благоприятным исходом заболевания, а низкая концентрация IL-17 выявлялась у лабораторных животных с нередким летальным исходом, связанным с массивным вирусным и вирусно-бактериальным поражением легких [2].

В то же время, при исследовании концентрации IL-17 в периферической крови больных среднетяжелым течением гриппа А(H1N1) pdm09 его уровень не отличался от группы контроля (здоровых доноров) [4]. Наиболее высокий уровень данного цитокина в периферической крови у больных гриппом А(H1N1) pdm09 был отмечен у пациентов с отсутствием вируса в крови и с последующим благоприятным исходом. В то же время, у наблюдаемого пациента с гриппом А(H1N1) pdm09, сопровождающимся острым респираторным дистресс-синдромом (ОРДС), массивной вирусемией и последующим летальным исходом IL-17 в периферической крови отсутствовал, что привело авторов к предположению о важной роли IL-17 в иммуногенезе тяжелого течения гриппа А(H1N1) pdm09 [5]. Впервые связь между концентрацией IL-17 в периферической крови у больных с тяжелым течением гриппа А(H1N1) pdm09 и летальностью описана в работах автора [3, 6] и практически одновременно Almansa R. et al. в 2011 г. [7].

Мета-анализ (количественный систематический обзор) — это научное исследование, в процессе которого объединяются исследования по одной и той же проблеме. Важным условием отбираемых для мета-анализа клинических исследований является их проведение в близких (сопоставимых) условиях [8]. Целью мета-анализа является уменьшение вероятности ошибок, которые могут быть в процессе конкретного исследования, а также увеличение объема выборки, что закономерно повышает статистическую мощность и достоверность результатов [8, 9]. В доступной литературе отсутствует мета-анализ исследования уровня IL-17 в периферической крови больных гриппом А(H1N1) pdm09, что и определило цель исследования.

Целью мета-анализа было изучение концентрации IL-17 в периферической крови больных гриппом А(H1N1) pdm09 по результатам исследований, опубликованных в литературе,

а также собственных исследований. Вопрос исследования: определить с высоким уровнем достоверности, является ли IL-17 маркером прогноза у больных гриппом А(H1N1) pdm09.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Был проведен поиск научных исследований по изучению IL-17 в периферической крови больных гриппом А(H1N1) pdm09 в зарубежных и отечественных источниках в доступных электронных базах данных (Medline, EMBASE, Кокрановский регистр контролируемых исследований и др.), в диссертациях, обзорах, журналах, трудах конференций и др. Были выработаны критерии включения/невключения работ по данной тематике для их включения в мета-анализ.

Критерии включения в мета-анализ были следующими:

- Характеристика научных работ: научные данные, опубликованные в рецензируемых научных работах; отсутствие повторений (дублирования) данных одних и тех же научных работ с одним и тем же коллективом авторов.

- Диагностика гриппа А(H1N1) pdm09: клинический диагноз, обязательно подтвержденный методом ПЦР.

- Возраст пациентов: от 15 до 70 лет.

- Сопоставимость групп пациентов с наличием сходных изучаемых характеристик (сопоставление с одним и тем же периодом течения заболевания и 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.

- Клинические исследования, в составе которых была контрольная группа лиц (здоровые доноры).

- Методика исследования: изучение концентрации цитокинов в периферической крови методом иммуноферментного анализа (ИФА).

- Статистический критерий: определение диапазона значений IL-17 в периферической крови пациентов с уровнем значимости не выше $p=0,05$.

- Количество независимых исследований IL-17, удовлетворяющих всем предыдущим критериям: наличие трех и более независимых исследований.

Критерии неключения в мета-анализ:

Таблица. Данные для мета-анализа исследования уровня IL-17 в периферической крови больных гриппом А(H1N1) pdm09

Клиническое исследование	Общее число больных гриппом А(H1N1) pdm09 / из них с летальным исходом	Число больных гриппом А(H1N1) pdm09 с летальным исходом и определяемым уровнем IL-17 в периферической крови
To K.K. et al., 2010 [10]	74/18	1
Шипилов М.В. и др., 2011 [6]	27/10	0
Almansa R. et al., 2011 [7]	35/10	1
Обобщение	136/38	2

— Характеристика научных работ: клинические исследования, не проходившие научного рецензирования в установленной форме; наличие повторений (дублирования) данных одних и тех же научных работ с одним и тем же коллективом авторов.

— Диагностика: клинический диагноз гриппа А(H1N1) pdm09, который был подтвержден только клинически.

— Возраст больных гриппом А(H1N1) pdm09: лица моложе 15 лет (детского возраста) и больные старше 70 лет.

— Несопоставимость групп пациентов: пациенты с различными периодами и с различной степенью тяжести заболевания. Пациенты в острой фазе гриппа, но с 6-го дня болезни и более. Отсутствие разделения групп пациентов по степени тяжести заболевания.

— Отсутствие собственного контроля (здоровых доноров) в выбранном исследовании.

— Методика исследования: изучение концентрации цитокина не в периферической крови, а в других биологических жидкостях, либо исследование IL-17 в периферической крови, но не методом ИФА.

— Статистический критерий: определение диапазона значений IL-17 в периферической крови пациентов с уровнем значимости выше $p=0,05$.

— Количество независимых исследований по изучению IL-17, удовлетворяющих всем предыдущим критериям: менее трех.

результаты отобранных независимых исследований: общее число больных гриппом А(H1N1) pdm09, число летальных исходов заболевания, число больных с последующим у них летальным исходом и определяемым уровнем IL-17 в периферической крови.

Обобщение результатов указанных исследований показало, что из 136 больных с тяжелым течением гриппа А(H1N1) pdm09 38 больных впоследствии умерли, и только у двух из умерших определялся IL-17 в периферической крови. У 36 пациентов с неблагоприятным исходом IL-17 в крови не был определен (находился ниже порога чувствительности использованных в исследовании диагностических тест-систем).

Таким образом, точечная оценка вероятности летального исхода при определении концентрации IL-17 в периферической крови составляет $p_0=2/38=1/19\sim 0,053$.

Воспользовавшись методами теории вероятностей, в частности интервальной оценкой вероятности по частоте, с помощью таблиц, приведенных в [11], можно определить, что при $n=38$ и уровне значимости $p=0,05$ (доверительной вероятности 0,95) вероятность неблагоприятного исхода при определении IL-17 в периферической крови больных гриппом А(H1N1) pdm09 не превышает 0,09, что позволяет сформулировать следующее: при тяжелом течении гриппа А(H1N1) pdm09 и определении IL-17 в периферической крови в более чем в 90% случаев исход заболевания будет благоприятным ($p=0,05$).

По результатам проведенного мета-анализа отобранных научных исследований по изучению уровня IL-17 у больных гриппом А(H1N1) pdm09 (общее число больных гриппом А(H1N1) pdm09—136) было определено следующее: наличие в сыворотке крови больных IL-17 при тяжелом течении гриппа А(H1N1) pdm09 позволяет с высокой вероятностью прогнозировать

РЕЗУЛЬТАТЫ

Было отобрано три независимых клинических исследования (включая собственное исследование) изучения концентрации IL-17 в периферической крови больных гриппом А(H1N1) pdm09, отвечающих критерию включения/невключения научных работ [9]. В табл. сведены

благоприятный исход заболевания. В то же время, о частом неблагоприятном исходе заболевания (с вероятностью 90% и более) свидетельствует отсутствие в сыворотке крови IL-17 больных гриппом A(H1N1) pdm09.

Таким образом, IL-17 является простым и довольно удобным в клинической практике маркером прогноза течения гриппа A(H1N1) pdm09 (особенно при тяжелой его форме).

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ/REFERENCES

1. Симбирцев А.С. Цитокины – новая система регуляции защитных реакций организма. Цитокины и воспаление 2002, 1, 9–17. [Simbirtsev A.S. Cytokines – a new system of regulation of defense reactions. Cytokines and Inflammation 2002, 1, 9–17.]
2. McKinstry K.K., Strutt T.M., Buck A., Curtis J.D., Dibble J.P., Huston G., Tighe M., Hamada H., Sell S., Dutton R.W., Swain S.L. IL-10 deficiency unleashes an influenza-specific Th17 response and enhances survival against high-dose challenge. J. Immunol. 2009, 182 (12), 7353–7363.
3. Шупилов М.В., Иванов В.В. Th17-ответ организма при острых респираторных вирусных инфекциях различного генеза. Цитокины и воспаление 2012, 11 (1), 109–113. [Shipilov M.V., Ivanov V.V. Th17-response of the organism in case of acute respiratory viral infections of different genesis. Cytokines and inflammation 2012, 11 (1), 109–113.]
4. 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, 13 (6), 201.
5. Hagau N., Slavcovici A., Gongnanau 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, 14 (6), 203.
6. Шупилов М.В., Иванов В.В. Определение концентрации интерлейкина-17 у больных острыми респираторными вирусными инфекциями. Дальневосточный журнал инфекционной патологии 2011, 18, 56–60. [Shipilov M.V., Ivanov V.V. Determination of the concentration of IL-17 in patients with acute respiratory viral infections. Far East Journal of Infectious Pathology 2011, 18, 56–60.]
7. Almansa R., Socias L., Ramirez P., Martin-Loeches I., Vallés J., Loza A., Rello J., Kelvin D.J., León C., Blanco J., Andaluz D., Micheloud D., Maraví E., de Lejarazu R.O., Bermejo-Martin J.F. Imbalanced pro- and anti-Th17 responses (IL-17/granulocyte colony-stimulating factor) predict fatal outcome in 2009 pandemic influenza. Critical Care 2011, 15, 448.
8. Петров В.И. Базисные принципы и методология доказательной медицины. Вестник ВолгГМУ 2011, 38 (2), 3–8. [Petrov V.I. Basic principles and methodology of evidence-based medicine. Herald Volgmu 2011, 38 (2), 3–8.]
9. 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.
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. Clinical Infectious Diseases 2010, 50 (6), 850–859.
11. Вентцель Е.С. Теория вероятностей. Высшая школа, Москва 1999, 576. [Wentzel E.S. Probability. High School, Moscow 1999, 576.]

A META-ANALYSIS OF THE RESEARCH OF THE CONCENTRATION OF IL-17 IN PERIPHERAL BLOOD OF PATIENTS WITH INFLUENZA A (H1N1) pdm09

M. V. Shipilov^{1*}, A. V. Tutelian²

E-mail: mshipilov@rambler.ru

¹*“Clinical Hospital № 1”, Smolensk, Russia;*

²*Federal Budget Institution of Science “Central Research Institute of Epidemiology” of The Federal Service on Customers’ Rights Protection and Human Well-being Surveillance, Moscow, Russia*

Received: 10.03.2017. **Accepted:** 25.12.2017

Interleukin-17 (IL-17) is one of the inflammatory cytokines, which enhances including the effects of other pro-inflammatory cytokines. In order to increase the statistical power and increase the reliability of the results according to various researchers, including as a result of its own research, conducted a meta-analysis (a quantitative systematic review) study of IL-17 in peripheral blood of patients with influenza A (H1N1) pdm09. Question: to determine with a high level of confidence, whether IL-17, a marker of prognosis of influenza A (H1N1) pdm09. Searches were carried out research work on this subject in a variety of electronic databases (Medline, EMBASE, the Cochrane Controlled Trials Register, and others.), in dissertations, journals, thematic reviews, conference proceedings and other sources. 3 scientific papers were selected that met 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, comparable research methodology, statistical criterion and the total number of independent studies). Selected studies have shown sufficient uniformity (homogeneity) comparison groups. This meta-analysis of scientific papers showed that the determination of serum IL-17, patients with severe influenza A (H1N1) pdm09 allows a high probability of predicting a favorable outcome. At the same time, the frequent unfavorable outcome of the disease (with a probability of 90% or more) indicates the absence in the serum of patients with influenza A (H1N1) pdm09 IL-17 (below the threshold of sensitivity of diagnostic test kits). Thus, the results of a meta-analysis of IL-17 level in the blood can be used in clinical medical practice for quite simple and convenient prognosis marker of influenza A (H1N1) pdm09.

Key words: influenza A (H1N1) pdm09, interleukin-17, meta-analysis, prognosis

Authors:

Shipilov M.V.,  PhD (Medicine), head of the infectious department № 2 “Clinical Hospital № 1” Smolensk, Russia. 214006, Russia, Smolensk, Frunze Street 40. Tel: (4812)270957, 89516944168 (mob.). **E-mail:** mshipilov@rambler.ru;

Tutelian A.V., Corresponding member of the Academy of Sciences of Russia, MD (Medicine), head of laboratory associated infections health care Federal Budget Institution of Science “Central Research Institute of Epidemiology” of The Federal Service on Customers’ Rights Protection and Human Well-being Surveillance, Moscow, Russia