

Изменения уровней цитокинов в сыворотке в зависимости от степени контроля над бронхиальной астмой

Ба Тханг Та^{1,2}, Зянг Нам Нгуен³, Куок Туан Бак², Тьен Зунг Нгуен^{1,2}, Ван Зунг Нгуен^{1,2},
Тхи Ким Ньунг Фам^{1,2}, Хоанг Кыонг Нгуен^{1,2}, Нгок Банг Дао^{1,2}✉

¹ Военный госпиталь 103: ул. Фунг Хунг, 261, Фук Ла, Ха Донг, Ханой 121-08, Вьетнам

² Военно-медицинский университет Вьетнама: ул. Фунг Хунг, 160, Фук Ла, Ха Донг, Ханой 121-08, Вьетнам

³ Медицинский колледж Тхайнгуен: ул. Льонг Нгок Куен, 284, квартал Куанг Чунг, Тхайнгуен 241-17, Вьетнам

Резюме

Цитокины отражают воспалительный ответ и играют важную роль в классификации фенотипов бронхиальной астмы (БА), способствуют выбору целевой терапии и прогнозированию риска обострений. Изменение уровней цитокинов в сыворотке крови у взрослых пациентов с БА в зависимости от уровня контроля изучены недостаточно. Целью данного исследования являлась оценка изменений уровней интерлейкинов (IL)-4, -5, -13 и фактора некроза опухоли- α (TNF- α) в сыворотке крови в зависимости от степени контроля над БА. **Материалы и методы.** На основании данных, полученных в амбулаторном отделении Клинического центра аллергологии и иммунологии Вьетнама по лечению БА, проведено ретроспективное исследование. Пациенты получали лечение в соответствии с рекомендациями Глобальной инициативы по БА (*Global Initiative for Asthma – GINA*, 2013) с последующим наблюдением в течение 3 мес. Уровни IL-4, -5, -13 и TNF- α в сыворотке крови определялись у пациентов ($n = 66$) с неконтролируемой умеренно тяжелой и тяжелой персистирующей БА. **Результаты.** У большинства пациентов (80,3 %) достигнут хороший контроль над БА после 2–3 мес. лечения. Средние уровни IL-5 и -13 в сыворотке после 3 мес. терапии значительно снизились по сравнению с начальными значениями (0,075 и 1,6 пг / мл vs 0,75 и 6,73 пг / мл соответственно; $p < 0,001$). У пациентов с хорошо контролируемой БА уровни IL-5 и TNF- α после 3 мес. лечения были значительно ниже, чем у пациентов с неконтролируемой БА ($0,12 \pm 0,25$ и $0,14 \pm 0,22$ пг / мл vs $16,85 \pm 44,36$ и $11,64 \pm 14,76$ пг / мл соответственно; $p < 0,001$). Уровни IL-5 и TNF- α в сыворотке крови были ассоциированы со степенью ухудшения контроля над БА у взрослых. **Заключение.** Полученные результаты свидетельствуют о возможности использования изменений уровней IL-5 и TNF- α в качестве воспалительных маркеров для оценки и мониторинга контроля над БА.

Ключевые слова: контроль над бронхиальной астмой, цитокины сыворотки крови, интерлейкины сыворотки крови, рекомендации GINA.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

Этическая экспертиза. Исследование проводилось в соответствии с принципами Хельсинкской декларации. Все участники подписали информированное согласие после полного объяснения целей и методов исследования. Протокол исследования был одобрен локальным Этическим комитетом Военно-медицинской академии Вьетнама (№ 164/HĐĐĐ-VMMU от 14.02.14).

Благодарности. Авторы выражают благодарность Центру клинической аллергологии и иммунологии больницы Бать Май за сбор данных.

® Та Б.Т. и соавт., 2025

Для цитирования: Та Б.Т., Нгуен З.Н., Бак К.Т., Нгуен Т.З., Нгуен В.З., Фам Т.К.Н., Дао Н.Б. Изменения уровней цитокинов в сыворотке в зависимости от степени контроля над бронхиальной астмой. *Пульмонология*. 2025; 35 (6): 784–791. DOI: 10.18093/0869-0189-2025-35-6-784-791

The changes of serum cytokines according to the level of asthma control

Ba Thang Ta^{1,2}, Giang Nam Nguyen³, Quoc Tuan Bach^{1,2}, Thi Kim Nhung Pham^{1,2}, Van Dung Nguyen^{1,2},
Tien Dung Nguyen^{1,2}, Hoang Cuong Nguyen^{1,2}, Ngoc Bang Dao^{1,2}✉

¹ Military Hospital 103: 261 Phung Hung, Phuc La, Ha Dong, Hanoi 121-08, Vietnam

² Vietnam Military Medical University: 160 Phung Hung, Phuc La, Ha Dong, Hanoi 121-08, Vietnam

³ Thainguyen Medical colleges: 284 Luong Ngoc Quyen, Quang Trung, Thainguyen 241-17, Vietnam

Abstract

Cytokines reflect the inflammatory response and play an important role in classifying asthma phenotypes, facilitating the selection of targeted therapy, and predicting the risk of exacerbations. Changes in serum cytokine levels in adult patients with asthma depending on the level of its control remain poorly understood. The aim of this study was to evaluate changes in the levels of interleukin (IL)-4, IL-5, IL-13, and tumor necrosis factor- α (TNF- α) in the serum depending on the degree of asthma control. Methods. A retrospective study was conducted based on data obtained in the outpatient department of the Clinical Center of Allergology and Immunology of Vietnam for the treatment of asthma. Patients received treatment in accordance with the recommendations of the Global Initiative for Asthma (GINA, 2013) with a follow-up of 3 months. Serum levels of IL-4, IL-5, IL-13, and TNF- α were determined in patients ($n = 66$) with uncontrolled moderately severe to severe persistent asthma. Results. Most

patients (80.3%) achieved good asthma control after 2 – 3 months of treatment. Mean serum IL-5 and IL-13 levels after 3 months of therapy significantly decreased compared with baseline values (0.075 and 1.6 pg/ml vs 0.75 and 6.73 pg/ml, respectively; $p < 0.001$). In patients with well-controlled asthma, IL-5 and TNF- α levels after 3 months of treatment were significantly lower than in patients with uncontrolled asthma (0.12 ± 0.25 and 0.14 ± 0.22 pg/ml vs 16.85 ± 44.36 and 11.64 ± 14.76 pg/ml, respectively; $p < 0.001$). Serum IL-5 and TNF- α levels were associated with the degree of worsening of asthma control in adults. **Conclusion.** The obtained results suggest the possibility of using changes in IL-5 and TNF- α levels as inflammatory markers for assessing and monitoring asthma control.

Key words: asthma control, serum cytokines, serum interleukins, GINA guidelines.

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

Funding. The study was not sponsored.

Ethical review. The study was conducted in accordance with the principles of the Declaration of Helsinki. All participants signed informed consent after a full explanation of the study's objectives and methods. The study protocol was approved by the local Ethics Committee of the Vietnam Military Medical Academy (No.164/HĐĐD-VMMU dated February 14, 2014).

Acknowledgments. The authors thank the Clinical Allergology and Immunology Center of Bach My Hospital for data collection.

© Ta B.T. et al., 2025

For citation: Ta B.T., Nguyen G.N., Bach Q.T., Pham T.K.N., Nguyen V.D., Nguyen T.D., Nguyen H.C., Dao N.B. The changes of serum cytokines according to the level of asthma control. *Pul'monologiya*. 2025; 35 (6): 784–791 (in Russian). DOI: 10.18093/0869-0189-2025-35-6-784-791

Основной целью ведения пациентов с бронхиальной астмой (БА) является достижение и поддержание контроля над ней за счет снижения выраженности текущих симптомов и минимизации риска обострений в будущем. Согласно рекомендациям Глобальной инициативы по БА (*Global Initiative for Asthma – GINA*, 2013), а также национальным клиническим руководствам ряда стран, для достижения контроля над симптомами и снижения риска предлагается пошаговый подход к терапии, основанный на степени тяжести заболевания и индивидуальных характеристиках пациента [1, 2].

Хроническое воспаление дыхательных путей является ключевым звеном патогенеза БА. Провоспалительные цитокины (интерлейкины (IL), фактор некроза опухоли и др.) отражают уровень воспалительного ответа, способствуют дифференциации фенотипов (эндотипов) БА, а также используются для подбора таргетной терапии (противовоспалительные препараты) и оценки прогноза риска обострений в будущем [3]. Контроль над воспалением является центральным элементом в терапии БА, поэтому ингаляционные глюкокортикоиды (иГКС) остаются препаратами первого выбора [1].

В соответствии с актуальными клиническими рекомендациями оценка контроля над БА в основном основана на клинических инструментах, таких как опросники по контролю над БА (*Asthma Control Test (ACT)*, *Asthma Control Questionnaire*) и показатели функции внешнего дыхания [1, 2]. Эти методы удобны для применения в повседневной практике, однако не позволяют объективно оценивать изменения в воспалительном процессе. Возникает вопрос: как изменяются уровни цитокинов и связаны ли они с уровнем контроля над БА?

По данным исследований изучалась взаимосвязь между уровнями цитокинов в мокроте или сыворотке и степенью контроля над БА, при этом выявлены корреляция между уровнями IL-5 и IL-8 в мокроте и частотой обострений [4], а также повышение уровней IL-5, IL-8 и IL-13 в сыворотке крови, что связано с низким уровнем контроля над БА [4–7]; в то же время т. н. «профиль провоспалительных цитокинов» не всегда коррелировал с клиническими исходами контроля над БА [8].

Таким образом, остается открытым вопрос: может ли изменение уровней цитокинов в сыворотке быть надежным маркером для оценки эффективности контроля над БА?

Целью данного исследования явилась оценка изменений уровней IL-4, IL-5, IL-13 и фактора некроза опухоли- α (TNF- α) в сыворотке крови в зависимости от степени контроля над БА.

Материалы и методы

Объект исследования. В амбулаторном отделении по лечению БА Центра клинической аллергологии и иммунологии больницы Бать Май (Вьетнам) в период с февраля 2014 по август 2016 г. проведено проспективное наблюдательное исследование, в которое были включены пациенты ($n = 66$) с диагнозом неконтролируемая умеренно тяжелая и тяжелая персистирующая БА.

Критерии включения в исследование:

- возраст пациентов ≥ 16 лет;
- диагноз БА установлен как минимум за 1 год до включения в исследование;
- пациенты наблюдались в амбулаторном подразделении по лечению БА;
- способность понимать и самостоятельно заполнять АСТ.

Диагноз БА устанавливался на основании клинической картины, соответствующей заболеванию, и данных функциональных исследований легких, подтверждающих вариабельность бронхиальной обструкции (в т. ч. с использованием бронходилатационного теста).

Критерии исключения:

- наличие других заболеваний органов дыхания или сердечно-сосудистой системы;
- онкологические заболевания, сахарный диабет, хронические воспалительные заболевания, туберкулез;
- курение в течение 2 ч до обследования;
- острые респираторные инфекции за последние 4 нед.

Дизайн исследования. Пациенты предоставляли информацию о себе, доступе к медицинской помощи, наличии текущих симптомов, ограничениях в повсе-

дневной активности, связанных с БА, субъективной тяжести заболевания и уровне контроля, использовании противоастматических препаратов, обращениях за неотложной медицинской помощью в течение последнего года, методах самоконтроля и мониторинга болезни. Также пациенты отвечали на вопросы, касающиеся их знаний, отношения и понимания БА.

При первичном визите проводился клинический осмотр, общий анализ крови, исследование функции внешнего дыхания и определение уровней цитокинов в сыворотке до начала терапии. Все пациенты начали лечение БА с использования по крайней мере одного из следующих препаратов в соответствии с рекомендациями GINA (2013) [2]: иГКС, длительно действующих β_2 -агонистов (ДДБА) или их комбинаций.

На каждом ежемесячном визите в амбулаторное отделение осуществлялись контроль над техникой ингаляционной терапии и оценка клинических показателей (частотаочных обострений в неделю, число обострений в месяц, оценка по АСТ (баллы), ночные пробуждения, ограничение физической активности), выполнялись общий анализ крови, спирометрия и измерение уровней цитокинов в сыворотке.

Степень контроля над БА оценивалась в соответствии с определениями GINA (2013) [2] и классифицировалась как «контролируемая», «частично контролируемая» и «неконтролируемая». Лечение корректировалось ежемесячно в зависимости от уровня контроля над заболеванием у каждого пациента.

Определение уровней цитокинов в сыворотке крови. Для количественного определения 9 цитокинов (IL-2, -4, -5, -10, -12, -13, GM-CSF, IFN- γ и TNF- α) использовалась мультиплексная панель производства компании R&D Systems (США). Метод основан на флуоресцентной ковалентной микрошариковой иммunoсорбентной технологии.

Для контроля над вариабельностью между планшетами на каждой планшетке в двойном повторе проводился анализ одинакового пула человеческой сыворотки крови. Полученные значения концентраций цитокинов нормировались на результат пула, полученный на той же планшетке, и выражались в виде соотношения. Эти соотношения использовались для статистического анализа.

Исследование было одобрено Этическим комитетом Военно-медицинской академии Вьетнама (№ 164/HĐĐD-VMMU от 14 февраля 2014 г.). Проведение исследования соответствовало принципам Хельсинкской декларации. Все участники подписали информированное согласие после полного объяснения целей и методов исследования.

Статистический анализ. Обработка и статистический анализ данных выполнялись с использованием программного обеспечения SPSS версии 12.0. Категориальные переменные представлены в виде абсолютных чисел и соответствующих долей (%). Тип распределения количественных данных оценивался с помощью критериев Лилльефорса и Шапиро–Уилка. При выявлении нормального распределения данные выражались как среднее значение \pm стандартное отклонение (SD); при ненормальном распределении

— в виде медианы (Me) с указанием минимального и максимального значений (Me (min–max)). Для сравнения количественных показателей между независимыми группами при отсутствии нормального распределения применялись непараметрические критерии Краскела–Уоллиса и Манна–Уитни. Для анализа различий между 2 зависимыми (связанными) выборками использовался критерий Уилкоксона. Точный критерий Фишера применялся для оценки различий категориальных признаков между группами при малом объеме выборки. Статистическая значимость различий считалась достоверной при уровне $p < 0,05$.

Результаты

Общая характеристика пациентов представлена в табл. 1. Средний возраст составил $45,3 \pm 16,74$ года. Преобладали женщины (66,7 %; мужчин — 33,3 %), у 69,7 % пациентов отмечался атопический анамнез. Средний индекс массы тела (ИМТ) составлял $21,69 \pm 2,81$. У 77,27 % пациентов ИМТ составлял пределы нормы, у 19,7 % наблюдалось превышение нормы (избыточная масса тела). Позднее начало БА (после 18 лет) было зарегистрировано у 78,8 % пациентов. За последний год 39,4 % пациентов перенесли хотя бы 1 обострение заболевания. Только 34,8 % пациентов получали иГКС в течение последнего года.

В табл. 2 представлены результаты контроля над БА в соответствии с рекомендациями GINA.

Через 1 мес. лечения частичный контроль над БА был достигнут у 48,5 % пациентов, полный контроль — у 30,3 %, у 21,2 % пациентов контроль отсутствовал. После 2-го и 3-го месяцев лечения доля пациентов с контролируемой БА значительно увеличилась до 80,3 %,

Таблица 1
Общая характеристика пациентов

Table 1
General characteristics of patients

Общая характеристика	Результат
Возраст, годы ($\bar{X} \pm SD$)	$45,3 \pm 16,7$
Пол, n (%):	
• мужчины	22 (33,3)
• женщины	44 (66,7)
Атопический анамнез, n (%)	46 (69,7)
ИМТ, кг / м ² , n (%); $\bar{X} \pm SD$:	$21,7 \pm 2,8$
• дефицит массы тела	2 (3,03)
• нормальная масса тела	51 (77,3)
• избыточная масса тела	13 (19,7)
Начало заболевания, n (%):	
• раннее	14 (21,2)
• позднее	52 (78,8)
≥ 1 обострения за последний год, n (%)	26 (39,4)
ОФВ ₁ ($\bar{X} \pm SD$), % _{допл.}	$48,25 \pm 13,8$
Лечение иГКС в течение последнего года, n (%)	23 (34,8)

Примечание: ИМТ — индекс массы тела; ОФВ₁ — объем форсированного выдоха за 1-ю секунду; иГКС — ингаляционные глюокортикоиды.

Таблица 2
Результаты контроля над бронхиальной астмой в соответствии с рекомендациями GINA
Table 2
Results of asthma control according to GINA guideline

Уровень контроля, n (%)	Через 1 мес. (1)	Через 2 мес. (2)	Через 3 мес. (3)	p*
Контролируемая	20 (30,3)	53 (80,3)	53 (80,3)	$p_{2,1} = 0,053$
Частично контролируемая	32 (48,5)	11 (16,7)	6 (9,1)	$p_{3,1} = 0,004$
Неконтролируемая	14 (21,2)	2 (3,0)	7 (10,6)	$p_{3,2} = 0,012$

Примечание: GINA (Global Initiative for Asthma) – Глобальная инициатива по бронхиальной астме; p* – точный тест Фишера.

Note: p*, Fisher' exact test.

тогда как доля пациентов с частичным и неконтролируемым течением заболевания существенно снизилась по сравнению с 1-м месяцем терапии ($p < 0,05$).

В табл. 3 представлены изменения уровней цитокинов в сыворотке крови пациентов после достижения контроля над БА.

Средний уровень TNF- α в сыворотке крови после 1-го, 2-го и 3-го месяцев лечения составил 0,5; 0,5 и 0,1 пг / мл соответственно, что существенно ниже

по сравнению с исходным уровнем до начала терапии (8,77 пг / мл) ($p < 0,001$).

Средние уровни IL-5 и IL-13 после 3 мес. терапии составили 0,075 и 1,6 пг / мл соответственно, что также достоверно ниже по сравнению с начальными уровнями (0,75 и 6,73 пг / мл соответственно) ($p < 0,001$).

Статистически значимых изменений среднего уровня IL-4 после лечения по сравнению с исходными данными не показано ($p > 0,05$).

Таблица 3
Изменения уровней цитокинов в сыворотке крови после проведения терапии контроля над бронхиальной астмой
Table 3
Changes of serum cytokine levels after asthma control

Цитокин, Me (min–max), пг / мл	До терапии (1)	Через 1 мес. (2)	Через 2 мес. (3)	Через 3 мес. (4)	p
IL-4	1,01 (1,01–22,61)	1,01 (1,01–41,23)	1,01 (1,01–1,01)	1,01 (1,01–12,58)	$p_{2,1} = 0,014$
					$p_{3,1} = 0,008$
					$p_{4,1} = 0,000$
					$p_{3,2} = 0,000$
					$p_{4,2} = 0,000$
					$p_{4,3} = 0,000$
IL-5	0,75 (0,75–31,21)	0,75 (0,075–6,46)	0,75 (0,075–0,75)	0,075 (0,075–17,45)	$p_{2,1} = 0,000$
					$p_{3,1} = 0,001$
					$p_{4,1} = 0,000$
					$p_{3,2} = 0,013$
					$p_{4,2} = 0,000$
					$p_{4,3} = 0,000$
IL-13	6,73 (6,73–656,69)	11,97 (1,6–3 808,52)	11,97 (11,97–64,91)	1,6 (1,6–53,22)	$p_{2,1} = 0,893$
					$p_{3,1} = 0,159$
					$p_{4,1} = 0,000$
					$p_{3,2} = 0,396$
					$p_{4,2} = 0,000$
					$p_{4,3} = 0,000$
TNF- α	8,77 (0,5–21,12)	0,5 (1,0–262,87)	0,5 (0,5–17,21)	0,1 (0,1–32,31)	$p_{2,1} = 0,000$
					$p_{3,1} = 0,000$
					$p_{4,1} = 0,000$
					$p_{3,2} = 0,077$
					$p_{4,2} = 0,000$
					$p_{4,3} = 0,000$

Примечание: p – критерий знаковых рангов Уилкоксона.

Note: p, Wilcoxon signed-rank test.

Изменения уровней цитокинов в сыворотке в зависимости от степени контроля над БА представлены в табл. 4.

Статистически значимых различий в зависимости от степени контроля над БА средних уровней IL-4 и IL-13 в сыворотке крови после 1-го, 2-го и 3-го месяцев терапии не продемонстрировано ($p > 0,05$). В то же время у пациентов с хорошо контролируемой БА средние уровни IL-5 и TNF- α в сыворотке после 3 мес. лечения составили $0,12 \pm 0,25$ и $0,14 \pm 0,22$ пг / мл соответственно, что значительно ниже по сравнению с группой пациентов с неконтролируемым течением БА ($16,85 \pm 44,36$ и $11,64 \pm 14,76$ пг / мл соответственно) ($p < 0,001$) (см. табл. 4–6).

Обсуждение

Общая характеристика пациентов и результаты контроля над бронхиальной астмой

Установлено, что у 78,79 % пациентов БА развилась в зрелом возрасте. За последний год 39,4 % пациентов перенесли не менее 1 обострения. Только 34,8 % пациентов получали иГКС в течение последнего года (см. табл. 1). Все пациенты, включенные в исследование, ранее не получали систематического лечения, направленного на достижение контроля над БА, в условиях амбулаторного подразделения Национального центрального госпиталя.

По результатам контроля над БА, основанного на критериях GINA, показано следующее:

- через 1 мес. у 48,5 % пациентов был достигнут частичный контроль;
- у 30,3 % – полный контроль;
- у 21,2 % пациентов БА оставалась неконтролируемой;
- через 2 и 3 мес. доля пациентов с хорошо контролируемой БА значительно увеличилась (до 80,3 %);
- доля пациентов с частично контролируемой и неконтролируемой БА значительно снизилась по сравнению с 1-м месяцем терапии ($p < 0,05$) (см. табл. 2).

Эти данные свидетельствуют о высокой эффективности терапии в достижении контроля над БА, особенно к концу 2-го и 3-го месяцев лечения.

Изменение уровней цитокинов в сыворотке после терапии

Роль отдельных цитокинов в патогенезе БА становится все более понятной: были идентифицированы специфические биомаркеры Th2-опосредованного воспаления дыхательных путей. Такие биомаркеры, как цитокины, позволяют стратифицировать БА на различные подтипы (эндотипы), отражающие преобладающие патофизиологические механизмы, а также использовать их для прогнозирования риска обострений и назначения таргетной терапии, направленной на Th2-воспаление [9].

Согласно полученным данным, средний уровень TNF- α в сыворотке после 1-го, 2-го и 3-го месяцев терапии составил 0,5; 0,5 и 0,1 пг / мл соответственно, что достоверно ниже по сравнению с исходным уров-

Таблица 4
Изменение уровней цитокинов в сыворотке крови в зависимости от степени контроля над бронхиальной астмой через 1 мес. терапии

Table 4

Changes of serum cytokine levels according to the levels of asthma control after 1 month of treatment

Цитокин, Мe (min–max), пг / мл	Неконтролируемая БА (n = 14) (1)	Частично контролируемая БА (n = 32) (2)	Контролируемая БА (n = 20) (3)	p*
IL-4	2,74 (1,01–41,23)	1,01 (1,01–35,12)	1,01 (1,01–7,64)	$p_{2,1} = 0,446$ $p_{3,1} = 0,134$ $p_{3,2} = 0,366$
p		0,444		
IL-5	0,75 (0,075–5,41)	0,75 (0,075–6,46)	0,75 (0,075–0,75)	$p_{2,1} = 0,498$ $p_{3,1} = 0,748$ $p_{3,2} = 0,614$
p		0,808		
IL-13	11,97 (1,6–3 808,52)	19,47 (1,6–2 958,57)	6,73 (1,6–101,64)	$p_{2,1} = 0,533$ $p_{3,1} = 0,391$ $p_{3,2} = 0,05$
p		0,168		
TNF- α	0,6 (0,1–162,87)	0,5 (0,1–29,31)	0,6 (0,1–13,39)	$p_{2,1} = 0,748$ $p_{3,1} = 0,859$ $p_{3,2} = 0,793$
p		0,936		

Примечание: p* – тест Манна–Уитни; p – тест Краскела–Уоллиса.

Note: p*, Mann – Whitney test; p, Kruskal – Wallis test.

Таблица 5

Изменение уровней цитокинов в сыворотке крови в зависимости от степени контроля над бронхиальной астмой через 2 мес. терапии

Table 5

Changes of serum cytokine levels according to the levels of asthma control after 2 months of treatment

Цитокин, Мг (min-max), пг / мл	Неконтролируемая БА (n = 2) (1)	Частично контролируемая БА (n = 11) (2)	Контролируемая БА (n = 53) (3)	p*
IL-4	1,01 (1,01–1,01)	1,01 (1,01–1,01)	1,01 (1,01–1,01)	
p		1,00		
IL-5	0,75 (0,75–0,75)	0,75 (0,75–0,75)	0,75 (0,075–0,75)	$p_{3,1} = 0,846$ $p_{3,2} = 0,649$
p		0,995		
IL-13	11,97 (11,97–11,97)	11,97 (11,97–23,94)	11,97 (11,97–64,91)	$p_{2,1} = 0,529$ $p_{3,1} = 0,556$ $p_{3,2} = 0,821$
p		0,923		
TNF- α	0,82 (0,5–1,13)	0,5 (0,5–5,0)	0,5 (0,5–17,21)	$p_{2,1} = 0,422$ $p_{3,1} = 0,455$ $p_{3,2} = 0,790$
p		0,839		

Примечание: p* – тест Манна–Уитни; p – тест Краскела–Уоллиса.

Note: p*, Mann – Whitney test; p, Kruskal – Wallis test.

Таблица 6

Изменения уровней цитокинов в сыворотке крови в зависимости от степени контроля над бронхиальной астмой через 3 мес. терапии

Table 6

Changes of serum cytokine levels according to the levels of asthma control after 3 months of treatment

Цитокин, Мг (min-max), пг / мл	Неконтролируемая БА (n = 7) (1)	Частично контролируемая БА (n = 6) (2)	Контролируемая БА (n = 53) (3)	p*
IL-4	5,37 ± 1,13 (4,46–7,64)	5,61 ± 0,7 (4,46–6,58)	5,31 ± 1,54 (2,26–12,58)	$p_{2,1} = 0,359$ $p_{3,1} = 0,962$ $p_{3,2} = 0,425$
p		0,709		
IL-5	16,85 ± 44,36 (0,075–117,45)	2,84 ± 6,77 (0,075–16,65)	0,12 ± 0,25 (0,075–1,82)	$p_{2,1} = 0,629$ $p_{3,1} = 0,039$ $p_{3,2} = 0,274$
p		0,571		
IL-13	16,54 ± 20,28 (1,6–53,22)	1,93 ± 0,36 (1,6–2,26)	3,63 ± 8,0 (1,6–53,22)	$p_{2,1} = 0,359$ $p_{3,1} = 0,159$ $p_{3,2} = 0,898$
p		0,449		
TNF- α	11,64 ± 14,76 (0,1–32,31)	0,86 ± 1,85 (0,1–4,65)	0,14 ± 0,22 (0,1–1,62)	$p_{2,1} = 0,229$ $p_{3,1} = 0,001$ $p_{3,2} = 0,274$
p		0,221		

Примечание: p* – тест Манна–Уитни; p – тест Краскела–Уоллиса.

Note: p*, Mann – Whitney test; p, Kruskal – Wallis test.

нем до начала лечения (8,77 пг / мл) ($p < 0,001$). Аналогично уровни IL-5 и IL-13 после 3 мес. терапии также значительно снизились по сравнению с исходными значениями ($p < 0,001$). Уровни IL-4 после лечения статистически значимо не изменились (см. табл. 3).

Цитокины IL-4, IL-5, IL-13 и TNF- α являются провоспалительными и ассоциированы с Th2-лимфоцитами, что объясняет их связь с аллергическим фенотипом БА [10]. По результатам ряда предыдущих исследований показано, что уровни этих цитокинов

варьируются в зависимости от степени тяжести заболевания и на фоне терапии для достижения контроля над БА.

Так, A.H.Cui *et al.* проводилась оценка уровней IL-4 в сыворотке крови у детей с БА средней и тяжелой степени. После проведения терапии в экспериментальной группе выявлено статистически значимое снижение уровня IL-4 [11].

IL-5 играет ключевую роль как основной патогенетический медиатор, ответственный за развитие эозинофильной БА, а также выступает важнейшей терапевтической мишенью для биологических препаратов, применяемых при резистентности к ингаляционным и системным ГКС [12].

E.J.Janeva *et al.* изучались изменения уровня IL-13 у пациентов с тяжелой персистирующей БА, получавших комбинированную терапию иГКС / ДДБА в дозировке 500 / 50 мкг дважды в день. Обнаружено достоверное снижение уровня IL-13 через 6 мес. терапии ($527,47 \pm 577,25$ пг / мл vs $907,37 \pm 601,95$ пг / мл). Рекомендовано использовать IL-13 в качестве маркера воспаления для оценки эффективности и мониторинга терапии для достижения контроля над БА [13].

S.J.Wilson *et al.* проанализированы профили цитокинов в жидкости бронхоальвеолярного лаважа и биоптатах бронхиального дерева у пациентов с БА, получавших иГКС. Показано, что уровни всех изучаемых цитокинов значительно снижались, за исключением TNF- α [14]. Это объясняется тем, что ограниченная эффективность иГКС при тяжелых формах БА может быть связана с их неспособностью снижать уровень TNF- α в сыворотке крови.

Изменение уровней цитокинов в сыворотке крови в зависимости от степени контроля над бронхиальной астмой

Эффективность контроля над БА зависит от множества факторов, включая особенности самого заболевания (фенотип, наличие факторов риска обострений, сопутствующая патология), характеристики пациентов (уровень знаний, отношение к заболеванию, поведение и приверженность терапии), а также действий врачей (оценка тяжести заболевания, соблюдение клинических рекомендаций) [15, 16].

Противовоспалительная терапия является основным методом контроля над БА. Показано наличие взаимосвязи между изменениями воспалительных маркеров (эозинофилы, фракция оксида азота в выдыхаемом воздухе (FeNO), цитокины и др.) и результатами терапии для достижения контроля над заболеванием [6]. Такие биомаркеры играют важную роль в оценке и мониторинге эффективности терапии, особенно при использовании иГКС или таргетных подходов (например, антицитокиновая терапия, направленная на Th2-механизмы) [17, 18].

По результатам представленного исследования показано, что средние уровни сывороточных цитокинов после 1–3-го месяцев терапии статистически значимо не различались в зависимости от степени контроля над БА ($p > 0,05$). Однако уровни IL-5 и TNF- α у па-

циентов с хорошо контролируемой БА через 3 мес. лечения были достоверно ниже по сравнению с пациентами с неконтролируемой формой заболевания ($0,12 \pm 0,25$ и $0,14 \pm 0,22$ пг / мл vs $16,85 \pm 44,36$ и $11,64 \pm 14,76$ пг / мл соответственно; $p < 0,001$) (см. табл. 4–6).

Аналогичные результаты были получены в исследовании S.F.Seyes *et al.*, которыми изучалась взаимосвязь между уровнями цитокинов в мокроте и степенью контроля над БА у пациентов ($n = 106$). Показано, что неконтролируемая БА чаще встречалась у лиц с высоким профилем IL-5 / IL-17A по сравнению с больными с низким уровнем этих цитокинов [6].

Z.Tsilogianni *et al.* установлено, что при оценке неконтролируемой БА у пациентов ($n = 217$) уровень IL-13 в мокроте ≥ 156 пг / мл обладает высокой диагностической ценностью [7].

Z.Akiki *et al.* исследовалась перекрестная и продольная взаимосвязь между профилями цитокинов и клиническими исходами у пациентов с БА ($n = 283$). Обнаружено, что т. н. провоспалительный цитокиновый профиль не коррелировал с уровнем контроля над заболеванием, наличием аллергических проявлений и показателями функции легких [8].

Таким образом, полученные результаты позволяют предположить, что IL-5 и TNF- α могут рассматриваться в качестве маркеров воспаления, отражающих эффективность контроля над БА, пригодных для использования при динамическом наблюдении.

Заключение

Пациенты с БА получали лечение и наблюдение в течение 3 мес. в соответствии с рекомендациями GINA. Установлено, что у большинства пациентов, наблюдавшихся в амбулаторном подразделении по лечению БА Национального центрального госпиталя, был достигнут хороший контроль над заболеванием.

Средний уровень IL-5 и IL-13 в сыворотке крови после 3 мес. терапии значительно снизился по сравнению с исходными показателями. Кроме того, у пациентов с хорошо контролируемой БА уровни IL-5 и TNF- α были достоверно ниже по сравнению с пациентами с неконтролируемым течением заболевания.

Полученные данные позволяют рассматривать изменения уровней IL-5 и TNF- α в качестве потенциальных воспалительных биомаркеров, пригодных для оценки степени контроля над БА и мониторинга эффективности терапии.

Литература / References

1. Global Initiative for Asthma (GINA). Global Strategy for Asthma Management and Prevention. Revised 2024. Available at: <https://ginasthma.org/wp-content/uploads/2024/12/GINA-Summary-Guide-2024-WEB-WMS.pdf> [Accessed: May 2025].
2. Global Initiative for Asthma (GINA). Global Strategy for Asthma Management and Prevention. Revised 2013. http://www.ginasthma.org/local/uploads/files/GINA_Report_2013_Aug12.pdf [Accessed: August, 2013].
3. Reza M.I., Ambiore N.S. Inflammation in asthma: mechanistic Insights and the role of biologics in therapeutic frontiers. *Biomedicines*. 2025; 13 (6): 1342. DOI: 10.3390/biomedicines13061342.

4. Zhang J., Bai C. Elevated serum interleukin-8 level as a preferable biomarker for identifying uncontrolled asthma and glucocorticosteroid responsiveness. *Tanaffos.* 2017; 16 (4): 260–269. Available at: <https://www.researchgate.net/publication/325010595>
5. Hosoki K., Ying S., Corrigan C. et al. Analysis of a panel of 48 cytokines in BAL fluids specifically identifies IL-8 levels as the only cytokine that distinguishes controlled asthma from uncontrolled asthma, and correlates inversely with FEV1. *PloS One.* 2015; 10 (5): e0126035. DOI: 10.1371/journal.pone.0126035.
6. Seys S., Grabowski M., Adriaensen W. et al. Sputum cytokine mapping reveals an 'IL-5, IL-17A, IL-25-high' pattern associated with poorly controlled asthma. *Clin. Exp. Allergy.* 2013; 43 (9): 1009–1017. DOI: 10.1111/cea.12125.
7. Tsiligianni Z., Hillas G., Bakakos P. et al. Sputum interleukin-13 as a biomarker for the evaluation of asthma control. *Clin. Exp. Allergy.* 2016; 46 (7): 923–931. DOI: 10.1111/cea.12729.
8. Akiki Z., Rava M., Gil O.D. et al. Serum cytokine profiles as predictors of asthma control in adults from the EGEA study. *Respir. Med.* 2017; 125: 57–64. DOI: 10.1016/j.rmed.2017.03.002.
9. Popović-Grle S., Štajduhar A., Lampalo M., Rnjak D. Biomarkers in different asthma phenotypes. *Genes (Basel).* 2021; 12 (6): 801. DOI: 10.3390/genes12060801.
10. Gohal G., Moni S.S., Bakkari M.A., Elmobark M.E. A review on asthma and allergy: current understanding on molecular perspectives. *J. Clin. Med.* 2024; 13 (19): 5775. DOI: 10.3390/jcm13195775.
11. Cui A.H., Zhao J., Liu S.X., Hao Y.S. Associations of IL-4, IL-6, and IL-12 levels in peripheral blood with lung function, cellular immune function, and quality of life in children with moderate-to-severe asthma. *Medicine.* 2017; 96 (12): e6265. DOI: 10.1097/md.0000000000006265.
12. Pelaia C., Paoletti G., Puggioni F. et al. Interleukin-5 in the pathophysiology of severe asthma. *Front. Physiol.* 2019; 10: 1514. DOI: 10.3389/fphys.2019.01514.
13. Janeva E.J., Goseva Z., Gjorchev A. et al. The effect of combined therapy ics/labo and ICS/LABA plus montelukast in patients with uncontrolled severe persistent asthma based on the serum IL-13 and FEV1. *Open Access Maced. J. Med. Scie.* 2015; 3 (2): 268–272. DOI: 10.3889/oamjms.2015.053.
14. Wilson S.J., Wallin A., Della-Cioppa G. et al. Effects of budesonide and formoterol on NF-κB, adhesion molecules, and cytokines in asthma. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2001; 164 (6): 1047–1052. DOI: 10.1164/ajrccm.164.6.2010045.
15. Yildiz F.; ASIT Study Group. Factors influencing asthma control: results of a real-life prospective observational asthma inhaler treatment (ASIT) study. *J. Asthma Allergy.* 2013; (6): 93–101. DOI: 10.2147/JAA.S45269.
16. Ghanname I., Chaker A., Cherkani Hassani A. et al. Factors associated with asthma control: MOSAR study (Multicenter Observational Study of Asthma in Rabat-Morocco). *BMC Pulm. Med.* 2018; 18: 1–13. DOI: 10.1186/s12890-018-0624-6.
17. Bartminski G., Crossley M., Turcanu V. Novel biomarkers for asthma stratification and personalized therapy. *Exp. Rev. Mol. Diagn.* 2015; 15 (3): 415–430. DOI: 10.1586/14737159.2015.988613.
18. Bagnasco D., Ferrando M., Varricchi G. et al. A critical evaluation of anti-IL-13 and anti-IL-4 strategies in severe asthma. *Int. Arch. Allergy Immunol.* 2016; 170 (2): 122–131. DOI: 10.1159/000447692.

Поступила: 13.07.25

Принята к печати: 22.10.25

Received: July 13, 2025

Accepted for publication: October 22, 2025

Информация об авторах / Authors Information

Ба Тханг Та – к. м. н., доцент, директор Центра-кафедры внутренних болезней органов дыхания Военного госпитала 103, Военно-медицинская академия Вьетнама; тел.: +84 (069) 69-89-10; e-mail: tabathang@yahoo.com (ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2943-4529>)

Ba Thang Ta, PhD in Medicine, Associate Professor, Director of the Center-Department of Respiratory Internal Diseases, 103 Military Hospital, Vietnam Military Medical University; tel.: +84 (069) 69-89-10; e-mail: tabathang@yahoo.com (ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2943-4529>)

Зянг Нам Нгуен – к. м. н., job title? Медицинский колледж Тхайнгуен; тел.: +84 (069) 69-89-10; e-mail: drcuong@mail.ru

Giang Nam Nguyen – PhD in Medicine, job title? Thainguyen Medical colleges; tel.: +84 (069) 69-89-10; e-mail: drcuong@mail.ru

Куок Туан Бак – магистр медицины, врач пульмонологического отделения Центра-кафедры внутренних болезней органов дыхания Военного госпиталя 103, Военно-медицинской академии Вьетнама тел.: +84 (069) 69-89-10

Quoc Tuan Bach, Master of Medicine, Pulmonologist, Department of Respiratory Internal Diseases, 103 Military Hospital, Vietnam Military Medical University; tel.: +84 (069) 69-89-10

Тьен Зунг Нгуен – к. м. н., врач пульмонологического отделения Центра-кафедры внутренних болезней органов дыхания, Военный госпиталь 103, Военно-медицинская академия Вьетнама; тел.: +84 (069) 69-89-10; e-mail: bs.dungnt@gmail.com (ORCID: <https://orcid.org/0009-0004-1617-6948>)

Nguyen Tien Dung, PhD in Medicine, Pulmonologist, Department of Respiratory Internal Diseases, 103 Military Hospital, Vietnam Military Medical University; tel.: +84 (069) 69-89-10; e-mail: bs.dungnt@gmail.com (ORCID: <https://orcid.org/0009-0004-1617-6948>)

Ван Зунг Нгуен – магистр медицины, врач пульмонологического отделения Центра-кафедры внутренних болезней органов дыхания, Военный госпиталь 103, Военно-медицинская академия Вьетнама; тел.:

+84 (069) 69-89-10; e-mail: nguyendung.xv18@gmail.com (ORCID: <https://orcid.org/0009-0002-4710-1231>)

Nguyen Van Dung, Master of Medicine, Pulmonologist, Department of Respiratory Internal Diseases, 103 Military Hospital, Vietnam Military Medical University; tel.: +84 (069) 69-89-10; e-mail: nguyendung.xv18@gmail.com (ORCID: <https://orcid.org/0009-0002-4710-1231>)

Тхи Ким Ньунг Фам – к. м. н., заместитель директора Центра-кафедры внутренних болезней органов дыхания, Военный госпиталь 103, Военно-медицинская академия Вьетнама; тел.: +84 (069) 69-89-10; e-mail: khanhnu106@gmail.com (ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3589-2515>)

Хоанг Кыонг Нгуен – к. м. н., врач пульмонологического отделения Центра-кафедры внутренних болезней органов дыхания, Военный госпиталь 103, Военно-медицинская академия Вьетнама; тел.: +84 (069) 69-89-10; e-mail: drcuong@mail.ru (ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3353-0537>)

Hoang Cuong Nguyen, PhD in Medicine, Pulmonologist, Department of Respiratory Internal Diseases, 103 Military Hospital, Vietnam Military Medical University; tel.: +84 (069) 69-89-10; e-mail: drcuong@mail.ru (ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3353-0537>)

Нгок Банг Дао – к. м. н., заведующий пульмонологическим отделением, Центра-кафедры внутренних болезней органов дыхания, Военный госпиталь 103, Военно-медицинская академия Вьетнама; тел.: +84 (069) 69-89-10; e-mail: bsdaongocbang@yahoo.com.vn (ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3976-1785>)

Ngoc Bang Dao, PhD in Medicine, Head of the Pulmonology Department, Department of Respiratory Internal Diseases, 103 Military Hospital, Vietnam Military Medical University; tel.: +84 (069) 69-89-10; e-mail: bsdaongocbang@yahoo.com.vn (ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3976-1785>)

Участие авторов

Ба Тханг Та – идея написания статьи, написание текста
Зянг Нам Нгуен, Куок Туан Бак, Тьен Зунг Нгуен, Ван Зунг Нгуен, Тхи Ким Ньунг Фам, Хоанг Кыонг Нгуен – сбор и обработка материала, написание текста

Нгок Банг Дао – идея написания статьи, сбор и обработка материала, написание текста

Все авторы внесли существенный вклад в проведение исследования и подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию до публикации.

Authors Contribution

Ba Thang Ta – article idea, writing
Giang Nam Nguyen, Quoc Tuan Bach, Tien Dung Nguyen, Van Dung Nguyen, Thi Kim Nhung Pham, Hoang Cuong Nguyen – material collection and processing, writing

Ngoc Bang Dao – article idea, material collection and processing, writing

All authors contributed significantly to the search, analysis, and preparation of the article, read and approved the final version before publication.