

УДК 616.24-007.272-008.4-092-06:616.441-008.64  
DOI <https://doi.org/10.32689/2663-0672-2025-3-6>

**Сергій КАШУЛ**

аспірант кафедри внутрішньої медицини, клінічної фармакології та професійних хвороб, Буковинський державний медичний університет, [serhii.kashul@bsmu.edu.ua](mailto:serhii.kashul@bsmu.edu.ua)

ORCID: 0009-0006-7873-6466

**Оксана ХУХЛІНА**

доктор медичних наук, професор, завідувач кафедри внутрішньої медицини, клінічної фармакології та професійних хвороб, Буковинський державний медичний університет, [oksana.khukhlina@bsmu.edu.ua](mailto:oksana.khukhlina@bsmu.edu.ua)

ORCID: 0000-0002-1086-2785

## ПОТЕНЦІЙНІ ПАТОГЕНЕТИЧНІ ФАКТОРИ РОЗВИТКУ РЕСТРИКТИВНИХ ВЕНТИЛЯЦІЙНИХ ПОРУШЕНЬ ПРИ ХРОНІЧНОМУ ОБСТРУКТИВНОМУ ЗАХВОРЮВАННІ ЛЕГЕНЬ, ПОЄДНАНОМУ З СУПУТНІМ ГІПОТИРЕОЗОМ

Хронічне обструктивне захворювання легень (ХОЗЛ) є однією з найпоширеніших нозологій, які не мають передачі, та має високу летальність і значний негативний вплив на якість життя. Коморбідності, зокрема гіпотиреоз, значно збільшують тягар основного захворювання. ХОЗЛ супроводжується не лише обструктивними, але і рестриктивними вентиляційними порушеннями.

**Мета роботи** – визначити тенденції рестриктивних вентиляційних порушень при ХОЗЛ, поєднаному із супутнім гіпотиреозом, а також роль у їх виникненні еозинофілів, нітрозитивного стресу, системного запалення, а також фіброзувальних процесів.

**Методологія.** Було обстежено 80 пацієнтів стаціонару із ХОЗЛ, з яких 30 мали супутній гіпотиреоз, а також 30 практично здорових осіб. Ми аналізували показник форсованої життєвої ємності легень (ФЖЄЛ), отриманий при форсованій спірометрії, кількості еозинофілів у периферичній крові, вміст метаболітів нітрогену монооксиду (NO), церулоплазміну, серомукоїду, а також колагенолітичної активності крові. Було проведено їх порівняння між групами учасників, а також визначено кореляційний зв'язок між ними в обох групах пацієнтів.

**Наукова новизна.** Порівняно з пацієнтами з ХОЗЛ без супутнього гіпотиреозу, у коморбідних пацієнтів ми виявили достовірно нижчий рівень ФЖЄЛ та достовірно вищий вміст метаболітів NO, серомукоїду та колагенолітичну активність плазми крові ( $p < 0,05$  для кожного показника). При ХОЗЛ без гіпотиреозу достовірний негативний зв'язок із ФЖЄЛ мали вміст метаболітів NO та серомукоїду, а також колагенолітична активність ( $p < 0,05$  для кожного показника), а за коморбідності – також вміст метаболітів NO та серомукоїду, але разом із концентрацією тиреотропного гормону ( $p < 0,05$  для кожного показника). Також за коморбідності відзначався достовірний прямий зв'язок між рівнями ФЖЄЛ і кількістю еозинофілів ( $p < 0,05$ ).

**Висновки.** Рестриктивні вентиляційні порушення при ХОЗЛ, достовірно посилюються за приєднання супутнього гіпотиреозу. Це може бути зумовлено посиленням нітрозитивного стресу, системного запалення, та власне гіпофункцією щитоподібної залози.

**Ключові слова:** легені, щитоподібна залоза, запалення, хронічне обструктивне захворювання легень, гіпотиреоз, коморбідність, рестриктивні вентиляційні порушення.

## Serhii Kashul, Oksana Khukhlina. POTENTIAL PATHOGENETIC FACTORS OF DEVELOPMENT OF THE RESTRICTIVE VENTILATORY IMPAIRMENT IN CHRONIC OBSTRUCTIVE PULMONARY DISEASE COMBINED WITH CONCOMITANT HYPOTHYROIDISM

Chronic obstructive pulmonary disease (COPD) is of the most common non-communicable diseases, and it has high mortality and notable negative impact on the quality of life. Comorbidities, specifically hypothyroidism, significantly raise the burden of the underlying disease. COPD is not accompanied with obstructive ventilatory impairment only, but with the restrictive one as well.

**The aim of the study** – to determine restrictive ventilatory impairment trend in COPD combined with concomitant hypothyroidism, to ascertain the role of eosinophils, nitrositive stress, systemic inflammation and fibrotic processes in their origin.

**Methodology.** 80 COPD patients including 30 of those with concomitant hypothyroidism, and 30 healthy controls were examined. Forced vital capacity (FVC) rate, which was obtained in forced spirometry, eosinophil rate, the contents of nitrogen monooxide metabolites (NOx), ceruloplasmin, orosomucoid (seromucoid) in the blood, and blood plasma collagenolytic activity were analyzed. We compared them between the all groups of participants, and found their correlations between each other in both groups of patients.

**The scientific novelty.** Compared to COPD without hypothyroidism, patients with comorbidity had significantly lower FVC level and markedly higher blood contents of NOx, orosomucoid and collagenolytic activity ( $p < 0.05$  for each parameter). In COPD without hypothyroidism there significant negative correlations of FVC with contents of ceruloplasmin and orosomucoid and with collagenolytic activity ( $p < 0.05$  for each parameter). In comorbidity, FVC had also significant negative correlations with contents of

ceruloplasmin and orosomucoid, but with the concentration of thyroid-stimulating hormone as well ( $p < 0.05$  for each parameter). There was also a positive correlation between FVC and eosinophil rate in comorbid patients as well ( $p < 0.05$ ).

**Conclusions.** Restrictive ventilatory impairment in COPD are markedly intensified if concomitant hypothyroidism joins. Possibly, it is caused by increasing of nitrositive stress, systemic inflammation, and, indeed, thyroid hypofunction.

**Key words:** lungs, thyroid gland, inflammation, chronic obstructive pulmonary disease, hypothyroidism, comorbidity, restrictive ventilatory impairment.

**Вступ.** За показником смертності хронічні респіраторні захворювання посідають третє місце серед усіх неінфекційних, спричинюючи щонайменше 4 млн смертей у світі щороку, з яких 3,3 млн припадає на хронічне обструктивне захворювання легень (ХОЗЛ), а також складали 4,1% від загальної кількості років життя з поправкою на інвалідність (Disability-Adjusted Live Years – DALYs) з усіх причин у всьому світі [14]. Незважаючи на те, що кількість смертей і DALYs впродовж 1990–2019 рр. знизилася на 4,7% та 39,8% відповідно [14], ХОЗЛ усе ще залишається однією з провідних причин смертності [21]. Більшість пацієнтів із ХОЗЛ та нових його випадків було виявлено у вікових категоріях 35–49 та 50 і старше років. Найпоширенішим фактором ризику ХОЗЛ і надалі залишається ХОЗЛ [14].

Останніми роками з'явилися нові дані, які свідчать про наявність не лише обструктивних, але і рестриктивних вентиляційних порушень при ХОЗЛ, зокрема, зумовлених фіброзом легень [15, с. 38]. А за рахунок зниженої функціональної життєвої ємності легень (ФЖЄЛ) патологічний запальний процес у нижніх дихальних шляхах може набувати рис так званої бронхообструкції зі збереженим співвідношенням із об'ємом форсованого видиху впродовж першої секунди (Preserved Ratio but Impaired Spirometry – PRISm), що може охоплювати від 5% до 11% від загальної популяції [28, 44].

Рестриктивні вентиляційні порушення можуть суттєво перешкоджати диференціальній діагностиці бронхообструктивного синдрому, що було встановлено нами в одному з наших попередніх досліджень у хворих на ХОЗЛ, які мали супутній гіпотиреоз [47]. Це і зумовило наш інтерес до пошуку потенційних факторів легеневої рестрикції за даної коморбідності. Слід додати, що поширеність гіпотиреозу серед хворих на ХОЗЛ може бути вищою порівняно з загальною популяцією [27].

**Аналіз останніх досліджень і публікацій.** Нещодавні дослідження на тваринних моделях ХОЗЛ показали одночасну підвищену експресію профібротичних генів та генів білків гострої фази: ліпокаліну 2, орозомукоїду (інші назви « $\alpha$ -1 кислий глікопротеїн», «серомукоїд») та гаптоглобіну внаслідок вдихання наночастинок [9]. Як відомо, серомукоїд синтезується у печінці під впливом прозапальних цитокінів [17], і його вміст у крові може застосовуватися як маркер запального процесу нарівні із С-реактивним білком [38]. У пацієнтів чоловічої статі із ХОЗЛ виявляли достовірне

зростання  $\alpha$ -1 кислого глікопротеїну ( $\alpha$ 1-КГП) зі ступенем бронхообструкції [29], тоді як стандартна інгаляційна фармакотерапія ХОЗЛ знижувала вміст  $\alpha$ 1-КГП у мокротинні через 3 місяці після призначення [43].

Важливим є також виділення сучасними рекомендаціями еозинофільного типу загострення ХОЗЛ, який становить єдине показання на користь лікування інгаляційними глюкокортикостероїдами [15, с. 34] і за якого виділення мокротиння та смертність є достовірно меншою [7].

Окрім того, було встановлено, що фактором фіброзу є нестабільний нітроген монооксид та його метаболіти (NOx), продукція якого зростає при запальних процесах у легенях через підвищену експресію індукцибельної NO-синтази (iNOS) [3, 26, 37], утім є свідчення, що NO навпаки протидіє фіброзуванню легень, що правда за умов активації NO-чутливої гуанілатциклази (NO-GC), але за нокауту гена NO-GC фіброз лише посилюється [2]. Також функція NO-GC суттєво погіршується за оксидативного стресу [31], а, як відомо, ХОЗЛ супроводжується значним оксидативним стресом [4].

Жодних даних у сучасній літературі, присвячених фіброзувальним процесам у легенях та рестриктивним вентиляційним порушенням за поєднання ХОЗЛ і гіпотиреозу знайдено не було. Але відомо, що гіпотиреоз є статистично пов'язаним із рестриктивними вентиляційними порушеннями [23].

Також встановлено, що за гіпотиреозу знижується активність конститутивних ендотеліальної та нейрональної NO-синтаз [8]. При цьому за гіпотиреозу зростає активність iNOS та вміст у крові NOx [22, 39]. Гіпотиреоз же, крім цього, посилює системне запалення через активацію NLRP3-інфламасоми [20]. Також є повідомлення про підвищений рівень циркулюючих еозинофілів у крові в гіпотиреоїдних пацієнтів порівняно з еутиреоїдами [24]. На тваринних моделях було показано, що тиреоїдні гормони пригнічують легеневе фіброзування [42, 45].

**Мета дослідження.** Проаналізувати відмінності в показниках ФЖЄЛ, вмісту в крові метаболітів NO, серомукоїду, церулоплазміну в крові, колагенолітичної активності крові та абсолютної кількості циркулюючих у крові еозинофілів у тих хворих на ХОЗЛ, які мали супутній гіпотиреоз, і тих, у кого його не було виявлено. Відзначити можливі статистичні зв'язки ФЖЄЛ з іншими переліченими показниками для з'ясування ролі кожного з них

у розвитку рестриктивних вентиляційних порушень у пацієнтів із ХОЗЛ, зокрема за його поєднання із гіпотиреозом.

**Матеріали і методи дослідження.** Показники ФЖЄЛ були виміряні за допомогою спірометра портативного BTL-08 SPIRO PRO (виробник BTL zdravotnická technika, a.s., Чеська Республіка), зокрема в досліджуваних групах хворих форсована спірометрія проводилася через 15 хв після інгаляції 400 мкг агоніста  $\beta$ 2-адренорецепторів короткої дії салбутамолу.

Кількість еозинофілів була розрахована за допомогою аналізатора гематологічного автоматичного Diatron Abacus 360 (виробник фірма «Diatron Mi Zrt.», Угорщина).

Вміст вільного тироксину (вТ4) та тиреотропного гормону (ТТГ) визначали імунофлуоресцентним методом за допомогою аналізатора Fineware FIA Meter Plus FS-113 (виробник фірма Guangzhou Wondfo Biotech Co., Ltd., Китайська Народна Республіка).

Вміст метаболітів нітроген монооксиду в крові визначали за методикою L.C.Green et al. [1], церулоплазмину – за методом H.A.Ravin [30]. Концентрацію серомукоїду в крові визначали турбідиметричним методом за J. de la Huerга [36] з використанням готових наборів для визначення «Сероглікоїди» виробництва ПрАТ «Реагент» (м.Дніпро, Україна). Колагенолітичну активність (КЛА) плазми крові визначали за інтенсивністю лізису азоколу (ІЛАК) [46], використовуючи готові реактиви виробництва ФОП Даниш (м.Львів, Україна).

Отримані результати були статистично оброблені в середовищі програм StatSoft STATISTICA версії 10.0.1011 та Microsoft Office Excel.

Порівняння усіх груп учасників дослідження проводилося із застосуванням непараметричної величини – Н-критерію Краскела-Уолліса. Окремо між I та II дослідними групами досліджувані показники порівнювали за допомогою U-критерію Манна-Уїтні. Через відсутність нормального розподілу даних у II дослідній групі зв'язки між показниками вираховувалися з використанням рангової кореляції Спірмена, тоді як у I дослідній групі, де був нормальний розподіл даних, використовували параметричний коефіцієнт кореляції Пірсона.

**Дизайн дослідження.** Контингент учасників нашого дослідження становив 110 осіб. З них 30 практично здорових осіб увійшли в контрольну групу, де середній вік дорівнював  $27,31 \pm 5,29$  року, а жінок та чоловіків було порівну. Також нами були відібрані 80 пацієнтів, шпиталізованих у терапевтичні відділення стаціонару одного із закладів охорони здоров'я міста Чернівців із приводу тяжкого загострення ХОЗЛ, з яких 50 осіб не мали супутнього гіпотиреозу та увійшли до I дослідної

групи (середній вік  $57,11 \pm 12,58$  року, жіноча стать – 25 осіб або 50%), а інші 30 мали цю ендокринну патологію та склали II дослідну групу (середній вік  $56,10 \pm 13,71$  року, жіноча стать – 25 осіб або 50%). Отже, за представництвом статей усі групи учасників між собою не відрізнялися при застосуванні  $\chi^2$ -критерію, так само за віком не мали достовірної відмінності між собою I та II дослідні групи при застосуванні U-критерію Манна-Уїтні, але достовірно відрізнялися від контрольної після використання Н-критерію Краскела-Уолліса ( $p < 0,05$ ).

Постановка діагнозу та лікувальна тактика ХОЗЛ були проведені згідно з Уніфікованим клінічним протоколом первинної, спеціалізованої та екстреної медичної допомоги «Хронічне обструктивне захворювання легень», затвердженим Наказом Міністерства охорони здоров'я України №1610 від 20 вересня 2024 р. [48]. Гіпотиреоз ми діагностували згідно з настановою Національного інституту здоров'я і досконалості допомоги Сполученого Королівства NG145 «Thyroid disease: assessment and management» («Хвороба щитоподібної залози: оцінювання та лікування») [41]. Первинний огляд пацієнтів здійснювався нами в день шпиталізації.

**Етичні проблеми і обмеження дослідження.** Перед залученням пацієнтів у дослідження від них обов'язково отримували засвідчену підписом інформовану згоду. Єдиною інвазивною процедурою було взяття венозної крові об'ємом 10 мл: забір проводили зранку натще дня, наступного за виявленням лікуючим лікарем зниження задишки з 4 до 3 балів за модифікованою шкалою задишки Міжнародної дослідницької ради. Положення Гельсінської декларації Всесвітньої медичної асоціації про етичні принципи проведення наукових медичних досліджень за участю людини нами було дотримано.

Критеріями виключення для участі у дослідженні, були: злоякісні новоутворення, негоспітальна або госпітальна пневмонія, туберкульоз, саркоїдоз, бронхоектатична хвороба, ідіопатичний або вторинний легеневий фіброз, бронхіальна астма (в тому числі астма-ХОЗЛ перехрест), ВІЛ-інфекція, індивідуальна непереносимість салбутамолу в дозі 400 мкг, гіпертиреоз субклінічний або маніфестний, гостра або декомпенсована хронічна серцева недостатність, нестабільна стенокардія, стенокардія напруження III–IV функціонального класу, ожиріння, цукровий діабет, хронічна хвороба нирок, анемії всіх типів, гострі кровотечі та стани, які супроводжувалися хронічною крововтратою, вагітність, гельмінтози, алергічні захворювання.

**Виклад основного матеріалу.** Під час аналізу досліджуваних показників ми виявили достовірно нижчі показники ФЖЄЛ, та вищі концентрації NOx, церулоплазмину та серомукоїдів у сироватці

крові, а також вищі абсолютну кількість еозинофілів у циркулюючій крові та КЛА у обох дослідних групах порівняно з контрольною. А у порівнянні з I дослідною групою, у II дослідній групі спостерігалися так само зі статистичною значущістю ще нижча ФЖЄЛ, а вміст NOx та серомукоїду в крові разом із КЛА були достовірно вищими (табл. 1).

Щоб визначити взаємовплив біохімічних показників, які вивчаємо, тиреоїдної функції та ФЖЄЛ при ХОЗЛ, ми спершу визначили кореляції між ними у пацієнтів I дослідної групи, тобто за відсутності гіпотиреозу (табл. 2).

За відсутності поєднання ХОЗЛ із гіпотиреозом ми побачили недостовірний дуже слабкий зв'язок між еозинофілами циркулюючої крові та метаболітами NO, але останні мають помірну позитивну кореляцію з вмістом церулоплазміну та слабку – із вмістом серомукоїду, а також негативну кореляцію помірної сили із ФЖЄЛ. Церулоплазмін показав достовірну позитивну кореляцію із серомукоїдом, яка за силою була помірною, та недостовірну

дуже слабку із ІЛАК крові, а його кореляція із ТТГ, хоч і була позитивною, але недостовірною і дуже слабкою. Також було відмічено недостовірну дуже слабку зворотну кореляцію вТ4 із ІЛАК плазми крові, тоді кореляція ТТГ і ІЛАК була дуже слабкою і зворотною. ФЖЄЛ мав достовірний негативний зв'язок із вмістом серомукоїду, який за силою був помірним, та із ІЛАК, який був середньої сили.

Ткаож ми проаналізували можливі кореляційні зв'язки між розглянутими показниками і за умов коморбідності ХОЗЛ із гіпотиреозом (табл. 3).

Ми виявили достовірну помірної сили пряму кореляцію, сильнішу порівняно з I дослідною групою, між рівнем еозинофілів периферичної крові та метаболітами NO у II дослідній групі, тоді як коефіцієнти кореляції кількості еозинофілів із вмістом у крові церулоплазміну, серомукоїду, та із ІЛАК наближалися до нуля. Зв'язок еозинофілів із концентрацією ТТГ залишався таким же позитивно-слабким, а із ФЖЄЛ він набуває вже помірної сили, порівняно із I дослідною групою.

Таблиця 1

**Відмінності рівнів ФЖЄЛ, циркулюючих еозинофілів, нітрозитивного стресу, маркерів системного запалення, КЛА та показників тиреоїдної функції за ХОЗЛ та його поєднання з супутнім гіпотиреозом**

|                                              | Контрольна група (n=30) | Дослідна група 1 (n=50) | Дослідна група 2 (n=30) |
|----------------------------------------------|-------------------------|-------------------------|-------------------------|
| §ФЖЄЛ, % від належних величин                | 94,17±3,23              | 69,01±1,89              | 62,14±2,17*             |
| §Циркулюючі еозинофіли, клітин/мкл           | 61,34±31,71             | 155,86±27,12            | 157,58±29,25            |
| §Метаболіти NO, мкмоль/л                     | 26,97±3,92              | 65,12±5,61              | 83,83±6,18**            |
| §Серомукоїд, S-H од.                         | 3,32±0,40               | 4,78±0,36               | 5,63±0,33*              |
| §Церулоплазмін, мг/л                         | 147,44±20,26            | 225,35±29,47            | 228,91±25,31            |
| §Інтенсивність лізису азоколу, Е440/мл · год | 0,70±0,04               | 0,80±0,03               | 0,86±0,02*              |
| §ТТГ, мкМО/мл                                | 0,96±0,41               | 1,03±0,37               | 4,84±0,62*              |
| §вТ4, нг/дл                                  | 1,18±0,20               | 1,19±0,15               | 0,72±0,08*              |

Примітки. § – відмінність показника серед усіх груп учасників за Н-критерієм є достовірною ( $p < 0,05$ ), \* – відмінність показника від аналогічного в дослідній групі 1 за U-критерієм є достовірною ( $p < 0,05$ ).

Таблиця 2

**Кореляція циркулюючих еозинофілів, нітрозитивного стресу, маркерів системного запалення, КЛА, показників тиреоїдної функції та ФЖЄЛ у хворих на ХОЗЛ без супутнього гіпотиреозу**

|               | Кількість еозинофілів | NOx     | Церулоплазмін | Серо-мукоїд | ІЛАК    | ТТГ    | вТ4   |
|---------------|-----------------------|---------|---------------|-------------|---------|--------|-------|
| NOx           | 0,105                 |         |               |             |         |        |       |
| Церулоплазмін | 0,207                 | 0,321*  |               |             |         |        |       |
| Серо-мукоїд   | 0,103                 | 0,253   | 0,347*        |             |         |        |       |
| ІЛАК          | 0,060                 | 0,066   | 0,131         | -0,042      |         |        |       |
| ТТГ           | 0,213                 | -0,012  | 0,151         | 0,042       | 0,196   |        |       |
| вТ4           | -0,229                | -0,088  | 0,071         | 0,126       | -0,147  | -0,256 |       |
| ФЖЄЛ          | 0,297                 | -0,344* | -0,158        | -0,333*     | -0,519* | -0,071 | 0,086 |

Примітка. \* – для показника зв'язку  $p < 0,05$ .

Таблиця 3

**Кореляція циркулюючих еозинофілів, нітрозитивного стресу, маркерів системного запалення, КЛА, показників тиреоїдної функції та ФЖЄЛ у хворих на ХОЗЛ із супутнім гіпотиреозом**

|               | Кількість еозинофілів | NOx     | Церулоплазмін | Серомукоїд | ІЛАК    | ТТГ     | вТ4   |
|---------------|-----------------------|---------|---------------|------------|---------|---------|-------|
| NOx           | 0,302*                |         |               |            |         |         |       |
| Церулоплазмін | -0,092                | 0,158   |               |            |         |         |       |
| Серомукоїд    | 0,021                 | 0,286   | 0,250         |            |         |         |       |
| ІЛАК          | -0,006                | 0,214   | 0,090         | -0,033     |         |         |       |
| ТТГ           | 0,273                 | 0,115   | 0,630*        | 0,196      | 0,152   |         |       |
| вТ4           | -0,183                | -0,137  | -0,269        | -0,077     | -0,313* | -0,520* |       |
| ФЖЄЛ          | 0,428*                | -0,401* | -0,204        | -0,408*    | -0,267  | -0,317* | 0,149 |

Примітка. \* – для показника зв'язку  $p < 0,05$ .

У II дослідній групі вміст метаболітів NO мав недостовірні прямі слабкі кореляції із концентрацією в крові серомукоїду та ІЛАК, які були слабкими, і так само, як у I дослідній, зворотну помірної сили кореляцію із ФЖЄЛ. Вміст церулоплазміну і серомукоїду мали між собою слабший порівняно з I групою та недостовірний зв'язок.

Незважаючи на те, що так само як і в I дослідній групі, у II групі вміст церулоплазміну не корелював із ІЛАК, натомість він показав достовірну пряму середньосильну кореляцію із концентрацією ТТГ і слабку зворотню з вТ4 та ФЖЄЛ. За дещо меншої сили прямої кореляції ІЛАК і вмісту ТТГ порівняно з I групою, у II дослідній групі більший вплив на зростання ІЛАК мав знижений вТ4, що було відображено у негативній помірної сили кореляції. На фоні слабшої зворотної кореляції ФЖЄЛ із ІЛАК, яка в I групі була помірною, ми чітко бачимо достовірну зворотну помірну кореляцію ФЖЄЛ із ТТГ у II дослідній групі, чого навпаки не було у пацієнтів із ХОЗЛ за відсутності гіпотиреозу.

**Обговорення результатів.** В даному дослідженні ми побачили суттєве посилення рестриктивних вентиляційних порушень на тлі зростання вмісту церулоплазміну та серомукоїду, а також посилення КЛА крові у хворих на ХОЗЛ, поєднаний із супутнім гіпотиреозом. Проведені кореляційні аналізи дозволяють нам зробити висновки про посилення за умови коморбідності зв'язку між кількістю еозинофілів у циркулюючій крові та нітрозитивним стресом, між нітрозитивним стресом та вмістом маркера тривалого запалення серомукоїду, КЛА в крові, і, зрештою, зі зниженням ФЖЄЛ. Зростання ТТГ за ХОЗЛ із супутнім гіпотиреозом сильніше, аніж за його відсутності, впливає на зростання еозинофілів, нітрозитивного стресу, вмісту серомукоїду і особливо церулоплазміну. Те саме можна сказати і про сильніший за гіпотиреозу вплив зниження вТ4 на зростання нітрозитивного стресу та концентрації церулоплазміну, а також на підвищення ІЛАК.

У наше поле зору потрапили парадоксальні зв'язки кількості еозинофілів циркулюючої крові, які полягали у посиленні за приєднання до ХОЗЛ гіпотиреозу їх позитивного зв'язку із нітрозитивним стресом, з одного боку, а з іншого – так само посиленням прямої кореляції із ФЖЄЛ на фоні сприяння зростаючих вмісту метаболітів NO, церулоплазміну, серомукоїду рестриктивним вентиляційним порушенням, хоча зворотня кореляція ІЛАК та ФЖЄЛ різко послаблювалася при гіпотиреозі. Це співвідноситься, відповідно, із останніми літературними даними про посилення експресії iNOS внаслідок зростання рівня еозинофілів [35] та про одночасне зростання видихуваного NO та рівня еозинофілів крові при прогресуванні тяжкості бронхіальної астми [5], а також про розкриття не дослідженого раніше антифібротичного впливу еозинофілів [12]. Імовірно, це також можна пояснити розглянутим в одному з останніх оглядів [18] значним антибактеріальним і протівірусним потенціалами еозинофілів, і, з одного боку, це зменшує пошкодження патогенами легеневої паренхіми, і відповідно зумовлює сприятливіший клінічний прогноз [11], а з іншого дозволяє ефективно застосовувати інгаляційні глюкокортикостероїди з урахуванням їх імуносупресивних ефектів [10, 16]. Як зазначено вище, при гіпотиреозі показники циркулюючих еозинофілів є достовірно більшими, ніж при еутиреозі [24].

У літературі відсутні дані про зміни вмісту метаболітів NO, церулоплазміну, серомукоїду та ІЛАК за коморбідного перебігу ХОЗЛ із гіпотиреозом. Але було показано, що підвищення концентрації NOx, що супроводжувало активацію iNOS під дією бактеріальних збудників, індукує продукцію колагену в легеневій паренхімі [19].

Інше дослідження також показувало підвищену концентрацію серомукоїду в крові у хворих на ХОЗЛ [6], причому він відображає тривалий запальний процес навіть коли гостра фаза минає [13]. Визначену нами позитивну кореляцію вмісту

серомукоїду із вмістом церулоплазміну в крові та негативну із показником ФЖЄЛ було також підтверджено і в іншому дослідженні [25].

Також нами було виявлено достовірно вищий вміст серомукоїду у коморбідних пацієнтів, а також його тісніший, хоч і слабкий зв'язок із концентрацією ТТГ. З одного боку, ми це можемо пояснити вищезгаданим впливом гіпотиреозу на експресію інфламасоми NLRP3 [20], але також і даними як із дослідження на китайських хом'яках, які показали знижену клітинну відповідь, а саме падіння генерації цАМФ у трансфікованих рецепторами до ТТГ (рТТГ) клітинах яєчників і тиреоїдному фолікулярному епітелії у відповідь на дію ТТГ за високих концентрацій  $\alpha 1$ -кислого глікопротеїну в крові [40], так із клінічного дослідження, в якому в пацієнтів із опіками також була виявлена знижена рецепторна відповідь тиреоцитів на ТТГ [33].

І, насамкінець, на користь імунноопосередкованого впливу гіпотиреозу на появу легеневого фіброзу свідчить також зменшення переходу легневих макрофагів у профібротичний фенотип M2 за умови прийому трийодтироніну [34], а також те що наявність кластера диференеціації (CD)19 на IgD-CD27- клітинах В-лімфоцитарного ряду та медіатора проникнення герпесвірусів (herpesvirus entry mediator – HVEM) на Т-лімфоцитах відповідають за виникнення легеневого фіброзу при гіпотиреозі [31].

## Висновки:

1. Рестриктивні вентиляційні порушення вірогідно погіршуються за приєднання супутнього гіпотиреозу у хворих на ХОЗЛ ( $62,14 \pm 2,17$  проти  $69,01 \pm 1,89$  % від нал.,  $p < 0,05$ ).

2. У той час як за відсутності супутнього гіпотиреозу найтісніший обернений зв'язок із ФЖЄЛ має ІЛАК ( $r = -0,519$ ,  $p < 0,05$ ), тобто власне фіброзування, при ХОЗЛ із супутнім гіпотиреозом відзначено наявність негативного кореляційного зв'язку ФЖЄЛ із вмістом метаболітів NO ( $r = -0,401$ ,  $p < 0,05$ ), серомукоїду ( $r = -0,408$ ,  $p < 0,05$ ) та ТТГ ( $r = -0,317$ ,  $p < 0,05$ ), що показує більшу залученість нітрозитивного стресу, персистентного запалення та самого гіпотиреозу в розвиток рестриктивних вентиляційних порушень.

3. Незважаючи на те, що досліджувані групи пацієнтів із ХОЗЛ не відрізнялися між собою за кількістю еозинофілів у циркулюючій крові, за наявності гіпотиреозу спостерігався тісніший її прямий зв'язок із рівнем ТТГ та ФЖЄЛ ( $r = 0,428$ ,  $p < 0,05$  проти  $r = 0,297$ ), що вказує на посилення, з одного боку, прозапальної активності еозинофілів, яку можливо подолати за допомогою глюкокортикостероїдів, а з іншого – можливого антифібротичного ефекту завдяки ефективного подолання ними бактеріальних і вірусних патогенів.

## Література:

1. Analysis of nitrate, nitrite, and [15N] nitrate in biological fluids / L. C. Green et al. *Analytical Biochemistry*. 1982. Vol. 126. No. 1. P. 131–138. [https://doi.org/10.1016/0003-2697\(82\)90118-x](https://doi.org/10.1016/0003-2697(82)90118-x).
2. Anti-Fibrotic and Anti-Inflammatory Role of NO-Sensitive Guanylyl Cyclase in Murine Lung / N. Englert et al. *International journal of molecular sciences*. 2023. Vol. 24. No. 14. P. 11661. <https://doi.org/10.3390/ijms241411661>.
3. Arginine promotes the activation of human lung fibroblasts independent of its metabolism / R. B. Hamanaka et al. *The Biochemical journal*. 2025. Vol. 482. No. 12. P.823–838. <https://doi.org/10.1042/BCJ20253033>.
4. Barnes P. J. Oxidative Stress in Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *Antioxidants*. Basel, 2022. Vol. 11. No. 5. P. 965. <https://doi.org/10.3390/antiox11050965>.
5. Baseline FeNO as a prognostic biomarker for subsequent severe asthma exacerbations in patients with uncontrolled, moderate-to-severe asthma receiving placebo in the LIBERTY ASTHMA QUEST study: a post-hoc analysis / W. W. Busse et al. *The Lancet. Respiratory medicine*. 2021. Vol. 9. No. 10. P. 1165–1173. [https://doi.org/10.1016/S2213-2600\(21\)00124-7](https://doi.org/10.1016/S2213-2600(21)00124-7).
6. Biochemical parameters as monitoring markers of the inflammatory reaction by patients with chronic obstructive pulmonary disease / P. Lenártová et al. *Roczniki Państwowego Zakładu Higieny*. 2017. Vol. 68. No. 2. P. 185–190. URL: <https://roczniki.pzh.gov.pl/pdf-182470-102966?filename=102966.pdf>.
7. Clinical characteristics of neutrophilic, eosinophilic and mixed-type exacerbation phenotypes of COPD / Y. Kandemir et al. *The American journal of emergency medicine*. 2021. Vol. 45. P. 237–241. <https://doi.org/10.1016/j.ajem.2020.08.044>.
8. Combined levothyroxine and testosterone treatment for restoring erectile dysfunction in propylthiouracil-induced hypothyroid rats / F. N. Korkmaz et al. *The journal of sexual medicine*. 2023. Vol. 20. No. 6. P. 732–741. <https://doi.org/10.1093/jsxmed/qdad034>.
9. Comparison of Lung Inflammatory and Transcriptional Responses in Mice and Rats Following Pulmonary Exposure to a Fiber Paradigm-Compatible and Non-Compatible MWCNT / L. A. Saarimäki et al. *Nanomaterials*. 2025. Vol. 15. No. 17. P. 1364. URL: <https://doi.org/10.3390/nano15171364>.
10. Eosinophilic inflammation in COPD: from an inflammatory marker to a treatable trait / B. David et al. *Thorax*. 2021. Vol. 76. No. 2. P. 188–195. <https://doi.org/10.1136/thoraxjnl-2020-215167>.
11. Eosinophils and chronic obstructive pulmonary diseases (COPD) in hospitalized COVID-19 patients / M. S. Fekri et al. *BMC infectious diseases*. 2024. Vol. 24. No. 1. P. 553. <https://doi.org/10.1186/s12879-024-09373-2>.
12. Eosinophils mitigate intestinal fibrosis while promoting inflammation in a chronic DSS colitis model and co-culture model with fibroblasts / I. Jacobs et al. *Scientific reports*. 2024. Vol. 14. No. 1. P. 27133. <https://doi.org/10.1038/s41598-024-78602-0>.

13. Extraction, identification and anti-inflammatory activity of carotenoids out of Capsicum Anuum L. / Yu. Boyko et al. *Journal of Herbmed Pharmacology*. 2017. Vol. 6. P. 10–15. URL: [https://www.herbmedpharmacol.com/Article/JHP\\_20161217231726](https://www.herbmedpharmacol.com/Article/JHP_20161217231726).
14. Global burden of chronic respiratory diseases and risk factors, 1990-2019: an update from the Global Burden of Disease Study 2019 / GBD 2019 Chronic Respiratory Diseases Collaborators. *EClinicalMedicine*. 2023. Vol. 59. P. 101936. <https://doi.org/10.1016/j.eclinm.2023.101936>.
15. Global Strategy For Prevention, Diagnosis And Management Of COPD: 2024 Report. Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease, Inc.; 2024. URL: <https://goldcopd.org/2024-gold-report/>
16. Glucocorticoid Use in Patients Hospitalized with Chronic Obstructive Pulmonary Disease Exacerbations / S. Yu et al. *International journal of chronic obstructive pulmonary disease*. 2024. Vol. 19. P. 431–438. <https://doi.org/10.2147/COPD.S436326>.
17. Heo M. J., Cheon I., Kim K. H. More than carriers, orosomucoids are key metabolic modulators. *Trends in endocrinology and metabolism*. 2025. Vol. 36. No. 6. P. 507–510. <https://doi.org/10.1016/j.tem.2024.11.015>.
18. Higham A., Beech A., Singh D. The relevance of eosinophils in chronic obstructive pulmonary disease: inflammation, microbiome, and clinical outcomes. *Journal of leukocyte biology*. 2024. Vol. 116. No. 5. P. 927–946. <https://doi.org/10.1093/jleuko/qiae153>.
19. Hsu Y. C., Wang L. F., Chien Y. W. Nitric oxide in the pathogenesis of diffuse pulmonary fibrosis. *Free radical biology & medicine*. 2007. Vol. 42. No. 5. P. 599–607. <https://doi.org/10.1016/j.freeradbiomed.2006.11.031>.
20. Kisspeptin Suppresses Inflammasome-NLRP3 Activation and Pyroptosis Caused by Hypothyroidism at the Maternal-Fetal Interface of Rats / B. R. Santos et al. *International journal of molecular sciences*, 2023. Vol. 24. No. 7. P. 6820. <https://doi.org/10.3390/ijms24076820>.
21. Levine S., Marciniuk D. Global Impact of Respiratory Disease: What Can We Do, Together, to Make a Difference? *Chest*. 2022. Vol. 161, No 5. P. 1153–1154. <https://doi.org/10.1016/j.chest.2022.01.014>.
22. Nitric oxide is involved in the hypothyroidism with significant morphology changes in female Wistar rats induced by chronic exposure to high water iodine from potassium iodate / S. Rong et al. *Chemosphere*. 2018. Vol. 206. P. 320-329. <https://doi.org/10.1016/j.chemosphere.2018.05.015>.
23. Nonlinear association of TSH with pulmonary ventilation: insights from bidirectional Mendelian randomization and cross-sectional study / Y. Wang et al. *BMC pulmonary medicine*. 2025. Vol. 25. No. 1. P. 126. <https://doi.org/10.1186/s12890-025-03584-2>.
24. Özdin M., Yaylacı S., Demirci T. Analysis of Hematological Parameters According to TSH Levels in Thyroid Patients. *Sakarya Tıp Dergisi (Sakarya Medical Journal)*. 2023. Vol. 13. No. 2. P. 247–254. <https://doi.org/10.31832/smj.1019576>.
25. Plasma markers of inflammation and incidence of hospitalisations for COPD: results from a population-based cohort study / G. Engström et al. *Thorax*. 2009. Vol. 64. No. 3. P. 211–215. <https://doi.org/10.1136/thx.2008.102079>.
26. Platelet-Rich Plasma (PRP) Mitigates Silver Nanoparticle (AgNP)-Induced Pulmonary Fibrosis via iNOS/CD68/CASP3/TWIST1 Regulation: An Experimental Study and Bioinformatics Analysis / S. R. Abdelmohsen et al. *International journal of molecular sciences*. 2025. Vol. 26. No. 14. P. 6782. <https://doi.org/10.3390/ijms26146782>.
27. Prevalence and Impact of Thyroid Dysfunction in Patients With Chronic Pulmonary Obstructive Pulmonary Disorder: A Systematic Review and Meta-Analysis / D. B. Arrey Agbor et al. *Cureus*. 2024. Vol. 16. No. 2. P. e54968. <https://doi.org/10.7759/cureus.54968>.
28. Prevalence, risk factors, and clinical implications of preserved ratio impaired spirometry: a UK Biobank cohort analysis / D. H. Higbee et al. *The Lancet. Respiratory medicine*. 2022. Vol. 10, No. 2. P. 149–157. [https://doi.org/10.1016/S2213-2600\(21\)00369-6](https://doi.org/10.1016/S2213-2600(21)00369-6).
29. Qaisar R., Karim A., Muhammad T. Circulating Biomarkers of Handgrip Strength and Lung Function in Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *International journal of chronic obstructive pulmonary disease*. 2020. Vol. 15. P. 311–321. <https://doi.org/10.2147/COPD.S225765>.
30. Ravin H. A. An improved colorimetric enzymatic assay of ceruloplasmin. *Journal of Laboratory and Clinical Medicine*. 1961. Vol. 58. P. 161–168. URL: [https://www.translationalres.com/article/0022-2143\(61\)90139-1/fulltext](https://www.translationalres.com/article/0022-2143(61)90139-1/fulltext)
31. Role of Immune Cells in Mediating the Effect of Hypothyroidism on Idiopathic Pulmonary Fibrosis / Z. Liu et al. *The clinical respiratory journal*. 2025. Vol. 19. No. 7. P. e70111. <https://doi.org/10.1111/crj.70111>.
32. Role of the NO-GC/cGMP signaling pathway in platelet biomechanics / A. Balmes et al. *Platelets*. 2024. Vol. 35. No. 1. P. 2313359. <https://doi.org/10.1080/09537104.2024.2313359>.
33. Serum Plasminogen Activator Inhibitor-1,  $\alpha$  1-Acid Glycoprotein, C-Reactive Protein, and Platelet Factor 4 Levels – Promising Molecules That Can Complete the “Puzzle” of the Biochemical Milieu in Severe Burns: Preliminary Results of a Cohort Prospective Study / S. C. Badoiu et al. *Journal of Clinical Medicine*. 2024. Vol. 13. No. 10. P. 2794. <https://doi.org/10.3390/jcm13102794>
34. Single-Cell RNA Sequencing Provides New Insights into Therapeutic Roles of Thyroid Hormone in Idiopathic Pulmonary Fibrosis / L. Wang et al. *American journal of respiratory cell and molecular biology*. 2023. Vol. 69. No. 4. P. 456–469. <https://doi.org/10.1165/rcmb.2023-00800C>.
35. Stress-induced eosinophil activation contributes to postoperative morbidity and mortality after lung resection / Z. Mei et al. *Science translational medicine*. 2024. Vol. 16. No. 761. P. eadl4222. <https://doi.org/10.1126/scitranslmed.adl4222>.
36. Studies of serum mucoprotein (seromucoid). I. A turbidimetric method / J. de la Hueraga et al. *Journal of Laboratory and Clinical Medicine*. 1956. Vol. 47. No. 3. P. 403–408. URL: [https://www.translationalres.com/article/0022-2143\(56\)90093-2/fulltext](https://www.translationalres.com/article/0022-2143(56)90093-2/fulltext)
37. Targeting cannabinoid receptor 1 for antagonism in pro-fibrotic alveolar macrophages mitigates pulmonary fibrosis / A. Basu et al. *JCI Insight*. 2025. Vol. 10. No. 15. P. e187967. <https://doi.org/10.1172/jci.insight.187967>.

38. The acute phase reactant orosomucoid-2 directly promotes rheumatoid inflammation / K. M. Kim et al. *Experimental & Molecular Medicine*. 2024. Vol. 56. P. 890–903. <https://doi.org/10.1038/s12276-024-01188-0>.
39. The effect of 131I-induced hypothyroidism on the levels of nitric oxide (NO), interleukin 6 (IL-6), tumor necrosis factor alpha (TNF- $\alpha$ ), total nitric oxide synthase (NOS) activity, and expression of NOS isoforms in rats / J. Zhou et al. *Bosnian journal of basic medical sciences*. 2018. Vol. 18. No. 4. P. 305–312. <https://doi.org/10.17305/bjbms.2018.2350>.
40. The influence of alpha1-acid glycoprotein (orosomucoid) and its glycoforms on the function of human thyrocytes and CHO cells transfected with the human TSH receptor / T. Zimmermann-Belsing et al. *Molecular and cellular endocrinology*. 2002. Vol. 188. No. 1-2. P. 241–251. [https://doi.org/10.1016/s0303-7207\(01\)00650-5](https://doi.org/10.1016/s0303-7207(01)00650-5).
41. Thyroid disease: assessment and management : National Institute for Health and Care Excellence dated 20.11.2019, No. NG145 : as of 12.10.2023. URL: <https://www.nice.org.uk/guidance/ng145/resources/thyroid-disease-assessment-and-managementpdf-66141781496773>.
42. Thyroid hormone modulates hyperoxic neonatal lung injury and mitochondrial function / B. M. Vamesu et al. *JCI Insight*. 2023. Vol. 8. No. 8. P. e160697. <https://doi.org/10.1172/jci.insight.160697>.
43. Tiotropium Bromide Attenuates Mucus Hypersecretion in Patients with Stable Chronic Obstructive Pulmonary Disease / S. Yu et al. *Computational and mathematical methods in medicine*. 2021. Vol. 2021. P. 1341644. <https://doi.org/10.1155/2021/1341644>.
44. Trajectories of Spirometric Patterns, Obstructive and PRISm, in a Population-Based Cohort in Latin America. / R. Perez-Padilla et al. *International journal of chronic obstructive pulmonary disease*. 2023. Vol.18. P.1277–1285. <https://doi.org/10.2147/COPD.S406208>.
45. Triiodothyronine activates THR $\beta$  to promote PGC1 $\alpha$  expression alleviating PQ-induced pulmonary fibrosis / W. Chen et al. *Ecotoxicology and environmental safety*. 2025. Vol. 289. P. 117713. <https://doi.org/10.1016/j.ecoenv.2025.117713>.
46. Вплив активізації АТР-залежних калієвих каналів флокаліном на стан протеолізу і фібринолізу в умовах експериментального хронічного пошкодження нирок / А. І. Гоженко та ін. *Лікарська справа*. 2016. № 5-6. С. 132–137. [https://doi.org/10.31640/LS-2016\(5-6\)24](https://doi.org/10.31640/LS-2016(5-6)24).
47. Кашул С. В., Хухліна О. С. Взаємозв'язок спірометричних та еритроцитарних показників при хронічному обструктивному захворюванні легень та його поєднанні з гіпотиреозом. *Вісник Вінницького національного медичного університету*. 2025. Т. 29. № 1. С. 64–71. [https://doi.org/10.31393/reports-vnmedical-2025-29\(1\)-10](https://doi.org/10.31393/reports-vnmedical-2025-29(1)-10)
48. Уніфікований клінічний протокол первинної, спеціалізованої та екстреної медичної допомоги «Хронічне обструктивне захворювання легень»: затверджено наказом Міністерства охорони здоров'я України від 20.09.2024, № 1610. URL: [https://www.dec.gov.ua/wp-content/uploads/2024/09/ykpm1610\\_hozl.pdf](https://www.dec.gov.ua/wp-content/uploads/2024/09/ykpm1610_hozl.pdf)

Дата надходження статті: 20.10.2025

Дата прийняття статті: 25.11.2025

Опубліковано: 29.12.2025