

УДК 616-002.2-06:616.151.5:616.1/.4]-036-08

DOI <https://doi.org/10.32782/health-2025.3.4>

ОСОБЛИВОСТІ СИСТЕМНОГО ЗАПАЛЕННЯ, ЙОГО ВПЛИВ НА ГЕМОСТАЗ, ФАРМАКОЛОГІЧНІ АСПЕКТИ ЙОГО МОДИФІКАЦІЇ ЗА ХРОНІЧНОГО ОБСТРУКТИВНОГО ЗАХВОРЮВАННЯ ЛЕГЕНЬ ІЗ ПОЄДНАННЯМ ІЗ СУПУТНИМ ГІПОТИРЕОЗОМ

Кашул Сергій Віталійович,

аспірант кафедри внутрішньої медицини,
клінічної фармакології та професійних хвороб
Буковинського державного медичного університету
ORCID: 0009-0006-7873-6466

Хухліна Оксана Святославівна,

доктор медичних наук, професор,
завідувач кафедри внутрішньої медицини, клінічної фармакології та професійних хвороб
Буковинського державного медичного університету
ORCID: 0000-0002-1086-2785

При хронічному обструктивному захворюванні легень (ХОЗЛ) активність системного запалення є таким самим важливим загальноклінічним параметром для подальшого прогнозу пацієнта, як і спірометричні показники, завдяки яким є можливою постановка діагнозу ХОЗЛ. Ця респіраторна патологія безпосередньо пов'язана із системним запаленням, що завдає шкоди всьому організму через збільшення кількості запальних клітин у циркулюючій крові, і спричинене цим посилене вироблення прозапальних цитокінів, а також через погіршення реологічних властивостей крові у вигляді гіперфібриногенемії та зниження сумарної, зокрема ферментативної, фібринолітичної активності, що в результаті пошкоджує різні тканини та органи і в кінцевому підсумку призводить до посиленої ендогенної інтоксикації. Тож цілком закономірною є наявність при ХОЗЛ коморбідності з численними нозологіями, зокрема супутнього гіпотиреозу, поширеність якого у хворих на ХОЗЛ є вищою за загальнопопуляційну. Метою нашого дослідження було порівняння показників абсолютної кількості клітин запалення, а саме лейкоцитів, зокрема нейтрофілів та лімфоцитів, разом із цим – тромбоцитів та розрахованого на їх основі індексу системного запалення, рівнів гострофазового білка церулоплазміну та фібриногену, сумарної та ферментативної фібринолітичної активності крові, та маркерів ендогенної інтоксикації – концентрацій молекул середньої маси у хворих на ХОЗЛ та його поєднання із супутнім гіпотиреозом, а також їх динаміку впродовж десяти діб як базисного лікування, так і приєднання до нього аторвастатину та кверцетину. Також ми зробили спробу з'ясувати шляхи впливу гіпотиреозу та згаданих лікарських препаратів на системне запалення і на порушення згортання крові та ендогенної інтоксикації разом із ним. Було залучено 110 учасників, у тому числі 30 осіб контрольної групи та 80 пацієнтів із ХОЗЛ, з яких у 30 був супутній гіпотиреоз. Порівняно з пацієнтами із ХОЗЛ без супутнього гіпотиреозу в коморбідних пацієнтів спостерігалися достовірно нижчі кількості лейкоцитів та нейтрофілів, вищі рівні тромбоцитів, рівні фібриногену та молекул середньої маси, а також нижча сумарна та ферментативна фібринолітична активність. Упродовж десяти днів додаткового лікування аторвастатином і кверцетином у пацієнтів із ХОЗЛ незалежно від наявності супутнього гіпотиреозу достовірно знизилися кількість лейкоцитів і нейтрофілів зокрема, а також тромбоцитів, індекс системного запалення, рівні церулоплазміну, фібриногену та молекул середньої маси та значущо підвищилися ферментативна фібринолітична активність. Базисна терапія з доповненням суттєво підвищила і спірометричні показники – форсовану життєву ємність легень та об'єм форсованого видиху за першу секунду – порівняно з базисною терапією без доповнення. Це вказує на обтяження системного запалення гіпотиреозом, а також пригнічення його аторвастатином і кверцетином. Для кращого з'ясування фармакотерапевтичного впливу цих препаратів необхідні триваліші дослідження з охопленням більшої кількості пацієнтів.

Ключові слова: хронічне обструктивне захворювання легень, щитоподібна залоза, гіпотиреоз, коморбідність, системне запалення, лейкоцити, тромбоцити, гемостаз, фібриноліз, лікування, фармакотерапія, аторвастатин, кверцетин.

Serhii Kashul, Oksana Khukhlina. Systemic inflammation features, its impact on haemostasis, pharmacological aspects of its modification, in chronic obstructive pulmonary disease and its combination with concomitant hypothyroidism

In chronic obstructive pulmonary disease (COPD), systemic inflammation activity is an important general clinical parameter for patients' further prognosis, as well as spirometric indicators do due to giving ability to diagnose COPD. This respiratory pathology is directly linked to systemic inflammation, which causes harm to the organism overall through

the increase of inflammation cells in blood, and thus, increased pro-inflammatory cytokines production, and also through disruption of rheological characteristics of the blood like high level of fibrinogen and decrease of total and especially enzymatic fibrinolysis activity, which in result impairs different tissues and organs, and leads to enhanced endogenous intoxication. So it is quite naturally that there are numerous comorbidities including hypothyroidism which prevalence among COPD patients is higher than in general population. The aim of our study was to compare counts of inflammation cells – white blood cells (WBC), especially neutrophils and lymphocytes, platelet count, systemic inflammation index (SII) based on that count, blood levels of acute phase protein ceruloplasmin and fibrinogen, total and enzymatic fibrinolytic activity of blood, markers of endogenous intoxication – medium mass molecules (MMM), in patients with COPD and its combination with concomitant hypothyroidism, as well as their dynamics during 10 days of basic therapy and basic therapy with supplementation of atorvastatin and quercetin. We also tried to investigate how the hypothyroidism and medications mentioned above impact on systemic inflammation and, simultaneously, on blood coagulation disruptions and endogenous intoxication as well. 110 participants were assessed, including 30 controls and 80 patients with COPD, including 30 patients with concomitant hypothyroidism. Comparing to patients without hypothyroidism, patients with comorbidity had significantly lower WBC and neutrophil count, higher platelet count, higher fibrinogen and MMM levels, as well as significantly decreased total and enzymatic fibrinolytic activity. After ten days of atorvastatin and quercetin supplement, in COPD patients regardless of concomitant hypothyroidism presence, total WBC, neutrophil and platelet counts, SII, levels of ceruloplasmin, fibrinogen and MMM were significantly decreased, and enzymatic fibrinolytic activity significantly increased. Basis therapy with supplement significantly increased spirometric parameters such as forced vital capacity and first second forced exhalation volume compared to basis therapy without supplement. This indicates on hypothyroidism burden on systemic inflammation and its inhibition by atorvastatin and quercetin as well. Another, more continuous, studies with more broad coverage of patients are needed in order to ascertain pharmacotherapeutical influence of these medications better.

Key words: chronic obstructive pulmonary disease, thyroid gland, hypothyroidism, comorbidity, systemic inflammation, white blood cells, platelets, haemostasis, fibrinolysis, treatment, pharmacotherapy, atorvastatin, quercetin.

Вступ. Сьогодні хронічне обструктивне захворювання легень (ХОЗЛ) становить одну з передових проблем глобальної охорони здоров'я. Так, ХОЗЛ займає третє місце у структурі смертності за нозологією у світі [1]. В Україні, за підрахунками Global Burden of Disease Study 2021, ця хвороба також посилить свої позиції, увійшовши в першу десятку провідних причин смерті, піднявшись із 12-го місця станом на 2022 р. на 8-е до 2050 р. [2]. Також відомо, що поширеність цієї патології серед осіб старше 55 років у нашій державі становить 8843,99 на 100 тис осіб [3]. На тягар ХОЗЛ серед населення даної вікової категорії в усіх регіонах світу суттєво вплинула пандемія COVID-19 у 2020 та 2021 рр., достовірно підвищивши поширеність та захворюваність, причому цей приріст був швидший у Східній Європі [3]. Також ХОЗЛ є потенційним джерелом глобальних економічних утрат: за деякими підрахунками, упродовж 2020–2050 рр. воно може завдати збитків на приблизно 4,3 трлн доларів США, що становить майже половину сукупного ВВП Індії на 2019 р. [1]. Іншою негативною тенденцією є «помолодшання» ХОЗЛ: так, повідомляють про його поширеність у 4,5% осіб віком 18–49 років [4].

Одним із важливих аспектів ХОЗЛ є його поєднання з різноманітною супутньою патологією, що суттєво погіршує перебіг основного захворювання [5]. Ми розглянемо коморбідність ХОЗЛ із гіпотиреозом – зниженням функції щитоподібної залози, що є однією з провідних ендокринологіч-

них патологій, поширеність якої не зменшується, незважаючи на глобальний тренд на скорочення йододефіциту, оскільки провідною причиною його стає аутоімунний тиреоїдит Хашимото, поширеність якого зростає [6]. Повідомляється про поширеність гіпотиреозу в загальній європейській популяції у 5,3% [7], тоді як серед хворих на ХОЗЛ, за різними літературними даними, вона становить від 7,8% аж до 37% [8; 9]. Гіпотиреоз, уповільнюючи метаболізм, зокрема катаболізм ліпідів, призводить до накопичення вісцерального жиру, що призводить, своєю чергою, до зниження форсованої життєвої ємності легень (ФЖЄЛ) [10]. Також гіпотиреоз є асоційованим із синдромом обструктивного апное сну [11].

Обидві патології, що розглядаються, зумовлюють системне запалення. Так, при ХОЗЛ активуються макрофаги, поляризуючись у прозапальний М1-фенотип, починають секретувати CXCL8 (IL-8), який є першим (центральним) із хемокінів, що вивільняються при ХОЗЛ, і є хемотрактантом для нейтрофілів [12; 13], а також запускають NFκB-сигнальний шлях, що провокує шляхи MAPKs та JAK-STAT, що викликає запалення в легенях із подальшим пошкодженням тканини [14]. Barnes визначив, що «...у пацієнтів із ХОЗЛ, особливо коли захворювання перебігає тяжко та під час загострень, є ознаки системного запалення, яке вимірюється або як підвищення рівня циркулюючих цитокінів, хемокінів та білків гострої фази, або як порушення у циркулюючих клітинах» [15]. Гіпотиреоз же також посилює

системне запалення, активуючи сигнальний шлях інфламасоми NLRP3 – фактора вродженого імунітету, цитозольного мультипротейнового комплексу, який активує каспазу-1, яка завдяки протеолізу активує інтерлейкіни 1β та 18, і процес цей може завершитися піроптозом – прозапальною клітинною смертю [16]. Хоча, з іншого боку, відомо, що гіпотиреоз може знижувати кількість лейкоцитів [17]. Слід урахувати, що і, навпаки, системне запалення посилює гіпотиреоз: високі концентрації IL- 1β пригнічують функцію клітин щитоподібної залози [18]. А тютюні та сигаретного диму, одного з головних етіологічних чинників ХОЗЛ, конкурентно пригнічують поглинання йоду тиреоцитами та сприяють виведенню йоду з щитоподібної залози, що становить ще й струмогенний фактор [19].

Також ми можемо опосередковано визначати ступінь системного запалення, зокрема і при ХОЗЛ, за такими змінами гемостазу, як зростання кількості тромбоцитів [20], підвищення фібриногену [21] та пригнічення фібринолізу [22]. Також відомо і про зростання тромбоцитів та пригнічення фібринолізу і при гіпотиреозі [23; 24]. І насамкінець, гіперкоагуляція разом із системним запаленням та порушеннями метаболізму призводить до такого інтегрального патологічного процесу, як ендогенна інтоксикація, маркери якої корелюють із таким не менш важливим загальноклінічним ризиком для пацієнтів, як кардіоваскулярний [25].

Мета та завдання. Визначити особливості системного запального процесу при ХОЗЛ, зокрема за його поєднання із супутнім гіпотиреозом, проаналізувавши відмінності в абсолютній кількості лейкоцитів та окремо нейтрофілів, лімфоцитів, а також тромбоцитів і розрахованого на їх основі індексу системного запалення, вмісту в крові церулоплазміну та показника фібриногену, сумарної та ферментативної фібринолітичної активності крові, і показники синдрому ендогенної інтоксикації – уміст у крові молекул середньої маси; установити ефективність впливу аторвастатину та кверцетину на ланки запалення, обґрунтовуючи доцільність їх призначення додатково до базисної терапії ХОЗЛ залежно від наявності супутнього гіпотиреозу.

Матеріали та методи. У дослідження залучено 110 учасників, а саме: 30 практично здорових осіб, які становили контрольну групу, а також 80 пацієнтів, які були шпиталізовані до загальноотерапевтичних відділень стаціонару одного із закладів охорони здоров'я міста Чернівців із приводу важкого загострення ХОЗЛ, поділені на дві групи залежно від наявності супутнього гіпотиреозу. Базові характеристики всіх груп учасників подано в табл. 1.

Діагностування та ведення пацієнтів із ХОЗЛ здійснювалося відповідно до Уніфікованого клінічного протоколу первинної, спеціалізованої та екстреної медичної допомоги «Хронічне обструктивне захворювання легень» (УКПІСЕМД

Таблиця 1

Клініко-демографічні характеристики пацієнтів із ХОЗЛ залежно від наявності супутнього гіпотиреозу та учасників контрольної групи

	Дослідна група 1 (хворі на ХОЗЛ без супутнього гіпотиреозу) (n=50)	Дослідна група 2 (хворі на ХОЗЛ із супутнім гіпотиреозом) (n=30)	Контрольна група (практично здорові особи) (n=30)
§Вік, роки	57,11±12,58	56,10±13,71	27,31±5,29
Жіноча стать	25 (50%)	15 (50%)	15 (50%)
§Частота загострень ХОЗЛ, разів на рік	2,18±0,54	2,34±0,61	-
§ФЖСЛ, % від належних величин	69,01±1,89	62,14±2,17*	94,17±3,23
§ОФВ ₁ , % від належних величин	42,37±1,54	39,85±1,62	94,66±2,78
Наявність ступеня бронхообструкції за GOLD			
GOLD 2 (ОФВ ₁ <80% та ≥50 % від належних величин)	13 (26%)	5 (10%)	0 (0%)
GOLD3 (ОФВ ₁ <50% та ≥30 % від належних величин)	30 (60%)	32 (64%)	0 (0%)
GOLD 4 (ОФВ ₁ <30% від належних величин)	7 (14%)	13 (26%)	0 (0%)
§ТГГ, мкМО/мл	1,03±0,37	4,84±0,62*	0,96±0,41

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)

«ХОЗЛ»), затвердженого Наказом Міністерства охорони здоров'я (МОЗ) України від 20 вересня 2024 р. № 1610 [26]. Діагностування та лікувальну тактику гіпотиреозу, зі свого боку, проводили згідно з настановою Національного інституту здоров'я і досконалості допомоги Сполученого Королівства NG145 «Thyroid disease: assessment and management» («Хвороба щитоподібної залози: оцінювання та лікування») [27].

До захворювань і станів, які слугували критеріями виключення учасників дослідження, належали: усі ускладнені гострою або хронічною кровотечею захворювання, злоякісні новоутворення, пневмонії (негоспітальна або госпітальна), туберкульоз, саркоїдоз, бронхоектатична хвороба, ідіопатичний або вторинний легеневий фіброз, бронхіальна астма (у 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 функціональних класів, ожиріння, цукровий діабет, хронічна хвороба нирок, вагітність.

У пацієнтів первинний огляд проводився в день шпиталізації, забір венозної крові об'ємом 10 мл проводився зранку натще дня, наступного за виявленням лікуючим лікарем зниження задишки з 4 до 3 балів за модифікованою шкалою задишки Міжнародної дослідницької ради. Пацієнтів також обстежували повторно за винятком визначення вмісту тиреотропного гормону в крові на десятий день лікування за вибраною для кожної підгрупи схемою.

У кожній із груп пацієнтів були виділені підгрупи 1А та 2А, які отримували лише базисну терапію ХОЗЛ та, у кого він був, супутнього гіпотиреозу, та підгрупи 1Б та 2Б, які на додачу до базисної терапії (відповідно до УКППСЕМД «ХОЗЛ» [26] пацієнтам призначалося лікування комбінацією бета-2-адреноміметика тривалої дії формотеролу та м-холінолітика тривалої дії іпратропіуму броміду) отримували таблетовані препарати «Етсет» (міжнародна непатентована назва (МНН) – аторвастатин, виробник – ТОВ «КУСУМ ФАРМ») у дозуванні 10 мг по 1 таблетці 1 раз на добу та «Квертин» (МНН – кверцетин, виробник – ПАТ «Науково-виробничий центр Борщагівський хіміко-фармацевтичний завод») у дозуванні 40 мг по 1 таблетці 3 рази на добу.

Параметри вентиляційної функції, а саме ФЖЄЛ та ОФВ₁, визначалися в усіх учасників дослідження за допомогою спірометра

портативного BTL-08 SPIRO PRO (виробник – BTL zdravotnická technika, a.s., Чеська Республіка), зокрема у пацієнтів форсована спірометрія проводилася через 15 хв після інгаляції β2-адреноміметика короткої дії салбутамолу в дозі 400 мкг, і в даній статті аналізуються саме постбронходилатаційні показники пацієнтів.

Показники гемограми, а саме кількість лейкоцитів, нейтрофілів та лімфоцитів окремо та тромбоцитів, отримано на аналізаторі гематологічному автоматичному DiatronAbacus 360 (виробник – фірма «Diatron Mi Zrt.», Угорщина). На їх основі був розрахований індекс системного запалення (Systemic Immune Inflammation Index–SII) за Bo Hu et al. за формулою [28]:

$$SII = \frac{P * N}{L},$$

де P – тромбоцити, N – нейтрофіли, L – лімфоцити.

Визначення білка гострої фази церулоплазміну в сироватці крові здійснювалося за методом Н.А. Ravin [29]. Рівень фібриногену в крові визначали за методом А. Clauss [30]. Сумарну (СФА) та ферментативну (ФФА) фібринолітичну активність крові визначали за лізисом азофібрину за допомогою готових реактивів ФОП Даниш (Львів, Україна) [31]. Інтенсивність маркерів ендогенної інтоксикації, а саме молекул середньої маси (МСМ), визначали скринінговим методом [32] зі спектрофотометричною детекцією за довжин хвилі 254 та 280 нм (МСМ₂₅₄ та МСМ₂₈₀).

Концентрацію тиреотропного гормону (ТТГ) знаходили методом імунофлуоресцентного аналізу за допомогою приладу Fineware FIA Meter Plus FS-113 (виробник – фірма Guangzhou Wondfo Biotech Co., Ltd., Китайська Народна Республіка).

Перед участю у дослідженні пацієнти були ознайомлені з діагностичними процедурами, а також суттю лікування додатково призначеними препаратами «Етсет» та «Квертин» і могли поставити свої запитання стосовно дослідження, після чого їм було запропоновано підписати відповідну інформовану згоду, текст якої отримав позитивний висновок Комісії з питань біомедичної етики Буковинського державного медичного університету (протокол № 1 від 21.09.2023) щодо дотримання морально-правових правил проведення медичних наукових досліджень. Під час проведення всіх діагностичних процедур і лікувальних утручань основні етичні принципи згідно з Гельсінською декларацією Всесвітньої медичної асоціації про етичні принципи проведення наукових медичних досліджень за участю людини було дотримано.

Статистична обробка отриманих у нашому дослідженні результатів здійснювалася за допомогою програми STATISTICA 10.0.1011 Enterprise edition. Нормальність розподілу статистичних даних у кожній групі перевіряли за критерієм Шапіро – Уїлка. Порівняння вихідних показників перед початком дослідження та до початку лікування між контрольною та обома дослідними групами у цілому здійснювалося за допомогою Н-критерію Краскелла – Уолліса. Визначення достовірності змін показників кожної з дослідних підгруп 1А, 1Б, 2А та 2Б перед лікуванням та станом на десятий день лікування проводили за Т-критерієм Вілкоксона. Статистичну значущість відмінностей показників після лікування попарно між підгрупами 1Б та 1А, 2А та 1А, 2Б та 2А, 2Б та 1А визначали, користуючись U-критерієм Манна – Уїтні. Відсутність достовірної різниці за статтю (між контрольною та обома дослідними групами) та ступенем бронхообструкції (між дослідними групами) перевіряли за критерієм хі-квадрат Пірсона.

Результати дослідження. При загостренні ХОЗЛ до лікування ми спостерігали у пацієнтів достовірно більшу кількість лейкоцитів, зокрема нейтрофілів та лімфоцитів, та тромбоцитів у крові, а також достовірно вищі показники SII, рівні церулоплазміну, фібриногену та MCM у циркулюючій крові, вищі СФА та ФФА порівняно з контрольною групою (табл. 2). Утім, за наявності супутнього гіпотиреозу у хворих на ХОЗЛ у дослідній групі 2 порівняно з пацієнтами дослідної групи 1 кількість лейкоцитів, у тому числі нейтрофілів та лімфоцитів, була достовірно нижчою, нижчими був і рівень фібриногену разом

із СФА та ФФА. За супутнього гіпотиреозу суттєво не змінилися рівні церулоплазміну та MCM (табл. 2).

У підгрупах пацієнтів 1А та 2А впродовж 10 днів базисного лікування вдалося досягти значущого зниження лише кількості лейкоцитів (на 14,18% та 17,30% відповідно), нейтрофілів (на 15,95% та 21,12% відповідно), та SII (на 19,97% та 22,40% відповідно) порівняно з відповідними показниками до лікування, тоді як ОФВ₁ зросло лише на 9,84% та 9,11% відповідно (табл. 3).

На десятий день лікування з додаванням аторвастатину та кверцетину в підгрупах пацієнтів 1Б та 2Б порівняно з початком лікування достовірно знизилася кількість лейкоцитів (на 31,85% та 23,25% відповідно), нейтрофілів (на 38,80% та 26,14% відповідно) та тромбоцитів (на 23,26% та 20,52% відповідно), SII (на 47,02% та 36,37% відповідно), церулоплазміну (на 28,08% та 25,60% відповідно), фібриногену (на 21,21% та 15,13% відповідно), MCM₂₅₄ (на 23,08% та 23,26% відповідно) та MCM₂₈₀ (на 35,30% та 28,95% відповідно), достовірно зросли ФФА (на 26,56% та 13,51% відповідно), ФЖСЛ (на 7,08% та 7,12% відповідно) та ОФВ₁ (на 17,58% та 15,62% відповідно) (табл. 3). Окремо у цих групах було виявлено статистично достовірне зниження SII, церулоплазміну, фібриногену, MCM₂₅₄, а також підвищення ОФВ₁ порівняно з аналогічними показниками після базисного лікування у групах 1А та 2А відповідно (табл. 3). Окремо у групі 1Б також достовірно знизилася кількість лейкоцитів та нейтрофілів порівняно з підгрупою 1А (табл. 3). Слід окремо відзначити, що деякі показники, такі як кількість нейтрофілів і тромбоцитів, SII,

Таблиця 2

Рівні клітин запалення, концентрації фібриногену та церулоплазміну, фібринолітична активність та ендогенна інтоксикація крові у контрольній та дослідних груп на початку дослідження

Показники, одиниці виміру	Контрольна група (n=30)	Дослідна група 1 (n=50)	Дослідна група 2 (n=30)
§Лейкоцити, 10 ⁹ /л	5,18±0,57	9,03±0,49	7,29±0,42*
§Нейтрофіли, 10 ⁹ /л	2,87±0,74	6,18±0,52	4,61±0,39*
Лімфоцити, 10 ⁹ /л	1,74±0,40	2,21±0,30	1,93±0,27
§Тромбоцити, 10 ⁹ /л	215,73±26,24	326,85±31,19	394,25±28,26*
§SII	355,83±64,75	914,02±66,18	941,71±54,32
§Церулоплазмін, мг/л	147,44±20,26	225,35±29,47	228,91±25,31
§Фібриноген, г/л	2,15±0,25	4,50±0,22	3,92±0,18*
§СФА, Е ₄₄₀ /мл/год	1,68±0,10	1,39±0,09	1,34±0,08
§ФФА, Е ₄₄₀ /мл/год	0,91±0,07	0,65±0,06	0,63±0,05
§MCM ₂₅₄ , од.екс.	0,25±0,03	0,39±0,05	0,43±0,04
§MCM ₂₈₀ , од.екс.	0,22±0,04	0,35±0,06	0,38±0,05

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)

церулоплазміну, СФА, МСМ₂₅₄ та МСМ₂₈₀, після комбінованої фармакотерапії у групі 1Б навіть не мали достовірних статистичних відмінностей з аналогічними параметрами в осіб контрольної групи; аналогічно для кількості нейтрофілів, рівнів церулоплазміну, фібриногену та МСМ₂₈₀ в підгрупі 2Б (табл. 3). Утім, супутній гіпотиреоз навіть після комбінованого лікування зберігає свій вплив на кількість тромбоцитів у пацієнтів підгрупи 2Б відносно підгрупи 1Б (табл. 3).

Отримані в динаміці лікування результати можемо пояснити такими аспектами плейотропної дії статинів, як протизапальний ефект [33; 34] та посилення фібринолізу [35]. Корекція гіперкоагуляції має велике значення для досягнення ефективності фармакотерапії при ХОЗЛ, адже доведено, що виділення прозапальних цитокінів під час системного запалення та гіпоксії спричиняє гіперкоагуляцію та пригнічення фібринолізу [36; 37]. У наших же пацієнтів як СФА, так і ФФА були знижені, що можемо пояснити тим, що внутрішній механізм утворення тромбіну запускає, як відомо, активація фактора Хагемана [38], а той,

свою чергою, може активуватися колагеном [39], який посилено утворюється при ХОЗЛ [40]. У цьому контексті кверцетин є цілковитим агоністом аторвастатину, зокрема через вплив на вже згадану інфламасому NLRP3 та знижуючи рівні прозапальних цитокінів [41; 42]. Підтвердженням є і покращення спірометричних показників при застосуванні у хворих на ХОЗЛ [43].

Ураховуючи хоча і незначні, але достовірні зміни в динаміці спірометричних показників, які відіграють провідну роль у клінічній оцінці перебігу ХОЗЛ упродовж 10 днів базисного лікування з додаванням аторвастатину та кверцетину, ми вважаємо за потрібне здійснювати подальше та більш довгострокове дослідження ефектів даної фармакотерапевтичної комбінації у хворих на ХОЗЛ, зокрема за супутнього гіпотиреозу, завдяки своєму потенціалу подолання наслідків системного запалення.

Висновки.

1. ХОЗЛ у фазі загострення і гіпотиреоз суттєво впливають на кількість фракцій лейкоцитів та тромбоцитів, що вказує на реактивність орга-

Таблиця 3

Зміни кількості клітин запалення, умісту в крові церулоплазміну та фібриногену, активності фібринолізу, інтенсивності ендогенної інтоксикації та спірометричних показників у динаміці лікування

Показники, одиниці виміру	Контрольна група (n=30)	Підгрупа 1А (n=25)		Підгрупа 1Б (n=25)		Підгрупа 2А (n=15)		Підгрупа 2Б (n=15)	
		До лікування	Після лікування	До лікування	Після лікування	До лікування	Після лікування	До лікування	Після лікування
Лейкоцити, 10 ⁹ /л	5,18±0,57	9,10±0,50 [#]	7,81±0,44 ^{#*}	9,01±0,48 [#]	6,14±0,46 ^{#*1}	7,34±0,43 ^{#2}	6,07±0,51 ^{*1}	7,27±0,41 [#]	5,58±0,47 ^{*1}
Нейтрофіли, 10 ⁹ /л	2,87±0,74	6,27±0,55 [*]	5,27±0,32 ^{#*}	6,16±0,51 [#]	3,77±0,62 ^{*1}	4,64±0,39 [#]	3,66±0,44 ^{*1}	4,59±0,38 [#]	3,39±0,42 ^{*1}
Лімфоцити, 10 ⁹ /л	1,74±0,40	2,24±0,29	2,04±0,23	2,18±0,31	1,95±0,26	1,95±0,27	1,80±0,23	1,92±0,26	1,77±0,30
Тромбоцити, 10 ⁹ /л	215,73±26,24	327,24±30,87 [#]	292,71±27,89 [#]	326,35±31,78 [#]	250,43±24,48 [*]	395,10±28,91 ^{#12}	359,72±26,35 ^{#12}	393,34±27,64 ^{#123}	312,61±25,32 ^{#*2}
СП	355,83±64,75	915,18±66,72 [#]	761,25±54,16 ^{#*}	913,82±65,64 [#]	484,16±61,57 ^{*1}	942,55±55,03 [#]	731,43±63,19 ^{#*2}	940,95±58,62 ^{#123}	598,73±59,07 ^{#*13}
Церулоплазмін, мг/л	147,44±20,26	225,93±28,89 [#]	207,18±19,34 [#]	224,71±29,77 [#]	161,64±24,31 ^{*1}	229,44±25,62 [#]	211,09±22,74 ^{#2}	228,54±24,94 [#]	170,04±18,58 ^{*13}
Фібриноген, г/л	2,15±0,25	4,51±0,24 [*]	4,18±0,25 [#]	4,48±0,21 [#]	3,53±0,26 ^{#*1}	3,93±0,19 [#]	3,74±0,15 ^{#1}	3,90±0,18 [#]	3,31±0,20 ^{*13}
СФА, E ₄₄₀ /мл/год	1,68±0,10	1,40±0,08 [*]	1,45±0,08 [#]	1,38±0,09 [#]	1,56±0,09 [*]	1,33±0,07 [#]	1,38±0,07 ^{#*2}	1,35±0,08 [#]	1,44±0,08 [#]
ФФА, E ₄₄₀ /мл/год	0,91±0,07	0,65±0,06 [*]	0,74±0,05 [#]	0,64±0,05 [#]	0,81±0,06 ^{#*}	0,61±0,05 [#]	0,69±0,04 ^{#*2}	0,64±0,04 [#]	0,74±0,04 ^{#*}
МСМ ₂₅₄ , од.екс.	0,25±0,03	0,38±0,04 [*]	0,36±0,03 [#]	0,39±0,04 [#]	0,30±0,03 ^{*1}	0,44±0,04 ^{#2}	0,41±0,03 ^{#*2}	0,43±0,04 [#]	0,33±0,04 ^{#*3}
МСМ ₂₈₀ , од.екс.	0,22±0,04	0,35±0,06 [*]	0,32±0,04 [#]	0,34±0,04 [#]	0,26±0,03 [*]	0,39±0,05 ^{#2}	0,36±0,03 ^{#*2}	0,38±0,04 ^{#2}	0,29±0,03 ^{*3}
ФЖСЛ, % від належних величин	94,17±3,23	69,45±1,97 [#]	70,93±2,17 [#]	68,75±1,81 [#]	73,62±2,06 ^{#*}	62,61±2,28 ^{#12}	64,37±2,34 ^{#12}	61,79±2,08 ^{#12}	66,53±2,23 ^{#*12}
ОФВ ₁ , % від належних величин	94,66±2,78	43,32±1,61 [#]	48,05±1,72 ^{#*}	41,49±1,46 [#]	50,34±1,94 ^{#*1}	39,00±1,79 ^{#12}	42,91±1,55 ^{#*12}	40,46±1,44 [#]	46,78±1,67 ^{#*23}

Примітки. Відмінність показника є достовірною (p<0,05) порівняно з аналогічним показником: [#] – у контрольній групі;

^{*} – у тій же підгрупі до лікування; ¹ – у підгрупі 1А після лікування; ² – у підгрупі 1Б після лікування; ³ – у підгрупі 2А після лікування

нізму за системного запалення, до якого може призводити кожна з патологій, що розглядалися. За приєднання супутнього гіпотиреозу приріст запальних клітин порівняно з контролем був меншим.

2. Зростання в крові фібриногену є однією із закономірних реакцій організму на системне запалення при ХОЗЛ, а поряд зі зниженням активності фібринолітичних систем це формує синдром гіперкоагуляції, що може слугувати маркером системного запалення при ХОЗЛ. За приєднання супутнього гіпотиреозу на тлі відносно зниженої клітинної відповіді порівняно з ізольованим ХОЗЛ уміст фібриногену зростає, але фібринолітична активність крові знижується ще більше. Можливо, наслідком зниження фібринолізу та розвитку гіперкоагуляції є посилені процеси фіброзування, що вимагає від нас окремих досліджень.

3. Незмінений уміст у крові церулоплазміну, підвищений SII за меншого приросту нейтрофілів, вищий рівень фібриногену за недостовірно меншої фібринолітичної активності, та вищі маркери ендогенної інтоксикації у пацієнтів із ХОЗЛ, які мають супутній гіпотиреоз, порівняно з тими хворими на ХОЗЛ, котрі його не мають, свідчать про те, що системне запалення зберігається і за

пригніченої клітинної ланки і проявляється більшим тягарем на гемостаз.

4. Достовірним маркером запального процесу при ХОЗЛ, а також його поєднанні із супутнім гіпотиреозом може бути церулоплазмін, який упродовж лікування демонстрував синхронну динаміку з кількістю запальних клітин, індексом системного запалення та рівнем фібриногену.

5. І, насамкінець, ще одним інтегральним індикатором патологічних змін в організмі та метаболізмі, зумовлених особливостями системного запалення внаслідок ХОЗЛ, зокрема за наявності супутнього гіпотиреозу, а також порушеннями гемостазу внаслідок запальних впливів, є ендогенна інтоксикація, маркерами якої є концентрації молекул середньої маси. Так, ураховуючи подекуди різні у хворих на ХОЗЛ із супутнім гіпотиреозом та без нього тенденції кількості клітин лейкоцитарного ряду, тромбоцитів, рівнів церулоплазміну та фібриногену, фібринолітичної активності та їх динаміку в процесі лікування, МСМ однаково відображають здатність організму в цілому переносити хронічний системний запальний процес, а також показувати його пригнічення у процесі базисної та додаткової фармакотерапії, зокрема аторвастатином та кверцетином, і їхню ефективність.

ЛІТЕРАТУРА

1. Chen S., Kuhn M., Prettnner K., Yu F., Yang T., Bärnighausen T., Bloom D. E., Wang C. The global economic burden of chronic obstructive pulmonary disease for 204 countries and territories in 2020–50: a health-augmented macroeconomic modelling study. *The Lancet. Global health*. 2023. № 11(8). P.e1183–e1193. DOI:10.1016/S2214-109X(23)00217-6
2. GBD 2021 Forecasting Collaborators. Burden of disease scenarios for 204 countries and territories, 2022–2050: a forecasting analysis for the Global Burden of Disease Study 2021. *Lancet (London, England)*. 2024. № 403(10440). P. 2204–2256. DOI:10.1016/S0140-6736(24)00685-8
3. Xu A., Liu Y., Li S., Zhan C., Cheng Y., Zhang C., Fang H., Zhou D. Global burden of major chronic respiratory diseases among older adults aged 55 and above from 1990 to 2021: Changes, challenges, and predictions amid the pandemic. *PloS one*. 2025. № 20(8). P. e0329283. DOI:10.1371/journal.pone.0329283
4. Diaz A. A., Balte P. P., Han M., Kalhan R., Bhatt S. P., Couper D. J., Jacobs D. R., Daviglius M. L., Loehr L. R., London S. J., O'Connor G. T., Schwartz J. E., Gharib S. A., Chaves P. H. M., Sanchez T. R., Yende S., Bao R., Smith B. M., White W. B., Martinez F. J., Oelsner, E. C. Prevalence and Prognostic Significance of COPD in Adults Younger than 50 Years of Age. *NEJM evidence*. 2025. № 4(8). P. EVIDo2400424. DOI:10.1056/EVIDo2400424
5. Santos N. C. D., Miravittles M., Camelier A. A., Almeida V. D. C., Maciel R. R. B. T., Camelier F. W. R. Prevalence and Impact of Comorbidities in Individuals with Chronic Obstructive Pulmonary Disease: A Systematic Review. *Tuberculosis and respiratory diseases (Seoul)*. 2022. № 85(3). P. 205–220. DOI:10.4046/trd.2021.0179
6. Taylor P. N., Medici M. M., Hubalewska-Dydejczyk A., Boelaert K. Hypothyroidism. *Lancet (London, England)*. 2024. №404(10460). P.1347–1364. DOI:10.1016/S0140-6736(24)01614-3
7. Taylor P. N., Albrecht D., Scholz A., Gutierrez-Buey G., Lazarus J. H., Dayan C. M., Okosieme O. E. Global epidemiology of hyperthyroidism and hypothyroidism. *Nature reviews. Endocrinology*. 2018. № 14(5). P. 301–316. DOI:10.1038/nrendo.2018.18
8. Mentos O., Celik D., Yildiz M., Ensarioglu K., Cirik M. O., Peker T. T., Canbay F., Doganay G. E., Kahraman A. A Retrospective Evaluation of the Cardiometabolic Profile of Patients with COPD-Related Type 2 Respiratory Failure in the Intensive Care Unit. *Medicina (Kaunas, Lithuania)*. 2025. № 61(4). P. 705. DOI:10.3390/medicina61040705
9. Arrey Agbor D. B., Kari M., Chukka R. C. H., Guntha M., Zin A. K., Kurva S. K., Amin, A. Prevalence and Impact of Thyroid Dysfunction in Patients With Chronic Pulmonary Obstructive Pulmonary Disorder: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Cureus*. 2024. № 16(2). P. e54968. DOI:10.7759/cureus.54968
10. Harminder S. Association of Visceral Fat with Pulmonary Function in Hypothyroidism Patients. *Scholars Journal of Applied Medical Sciences (India)*. 2021. № 9(7). P. 1175–1179. DOI:10.36347/sjams.2021.v09i07.010

11. Zhao M., Huang X., Zheng H., Cai Y., Han W., Wang Y., Chen R. Association between hypothyroidism and obstructive sleep apnea: a bidirectional Mendelian randomization study combined with the geo database. *Frontiers in neurology*. 2024. № 15. P. 1420391. DOI:10.3389/fneur.2024.1420391
12. Henrot P., Prevel R., Berger P., Dupin I. Chemokines in COPD: From Implication to Therapeutic Use. *International journal of molecular sciences*. 2019. № 20(11). P. 2785. DOI:10.3390/ijms20112785
13. Dubey A., Kumar P., Khan T., Kateriya S., Tripathi D. M., Yadav U. C. S. In-silico identification and experimental validation of shared genes and pathways to decipher the molecular links between COPD and MASLD. *Computers in biology and medicine*. 2025. № 194. P. 110532. DOI:10.1016/j.compbiomed.2025.110532
14. Alanazi F. J., Alruwaili A. N., Aldhafeeri N. A., Ballal S., Sharma R., Debnath S., Sinha A., Rekha A., Khan N. H., Alrashoud M. M., Kamal M., Imran, M. (2025). Pathological interplay of NF- κ B and M1 macrophages in chronic inflammatory lung diseases. *Pathology, research and practice*. 2025. № 269. P. 155903. DOI:10.1016/j.prp.2025.155903
15. Barnes P. J. Inflammatory mechanisms in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *The Journal of allergy and clinical immunology*. 2016. № 138(1). P. 16–27. DOI:10.1016/j.jaci.2016.05.011
16. Santos B. R., Cordeiro J. M. D. A., Santos L. C., Santana L. D. S., Nascimento A. E. J., Silva J. F. (2023). Kisspeptin Suppresses Inflammasome-NLRP3 Activation and Pyroptosis Caused by Hypothyroidism at the Maternal-Fetal Interface of Rats. *International journal of molecular sciences*. 2023. № 24(7). P. 6820. DOI:10.3390/ijms24076820
17. Nusrath N., Sushma C., Parameswari Babu U., Md Khader Faheem. Effect of thyroid dysfunction on hematological parameters – a prospective cross-sectional analysis. *Journal of Population Therapeutics and Clinical Pharmacology (Ottawa, Canada)*. 2025. № 32(1). P. 123–128. DOI:10.53555/c6dty947
18. Rasmussen A. K., Bendtzen K., Feldt-Rasmussen U. (2000). Thyrocyte-interleukin-1 interactions. *Experimental and clinical endocrinology & diabetes : official journal, German Society of Endocrinology [and] German Diabetes Association*. 2000. № 108(2). P. 67–71. DOI:10.1055/s-2000-5797
19. Rendina D., De Palma D., De Filippo G., De Pascal F., Muscariello R., Ippolito R., Fazio V., Fiengo A., Benvenuto D., Strazzullo P., Galletti F. Prevalence of simple nodular goiter and Hashimoto's thyroiditis in current, previous, and never smokers in a geographical area with mild iodine deficiency. *Hormone and metabolic research = Hormon- und Stoffwechselforschung = Hormones et metabolisme*. 2015. № 47(3). P. 214–219. DOI:10.1055/s-0034-1387702
20. Zinellu A., Paliogiannis P., Sotgiu E., Mellino S., Fois A. G., Carru C., Mangoni A. A. Platelet Count and Platelet Indices in Patients with Stable and Acute Exacerbation of Chronic Obstructive Pulmonary Disease: A Systematic Review and Meta-Analysis. *COPD: Journal of Chronic Obstructive Pulmonary Disease*. 2021. № 18(2). P. 231–245. DOI:10.1080/15412555.2021.1898578
21. Hamidullah Ali S., Ashraf, Imranullah, Ahmad I. Investigating fibrinogen levels as a biomarker for immune inflammation severity in COPD patients across GOLD stages. *J.PMA. The Journal of the Pakistan Medical Association*. 2025. № 75(4). P. 556–563. DOI:10.47391/J.PMA.11531
22. van der Vorm L. N., Li L., Huskens D., Hulstein J. J. J., Roest M., de Groot P. G., Ten Cate H., de Laat B., Remijn J. A., Simons S. O. Acute exacerbations of COPD are associated with a prothrombotic state through platelet-monocyte complexes, endothelial activation and increased thrombin generation. *Respiratory medicine*. 2020. № 171. P. 106094. DOI:10.1016/j.rmed.2020.106094
23. Elkholy A., Efat A., Shoeib S., Salah A., Tahoon M., Badr H. R. (2025). Platelet Indices and RDW to Assess Inflammatory Milieu in Subclinical Hashimoto's Thyroiditis. *Clinical medicine insights. Endocrinology and diabetes*. 2025. № 18. P. 11795514251349337. DOI:10.1177/11795514251349337
24. Lupoli R., Di Minno M. N., Tortora A., Scaravilli A., Cacciapuoti M., Barba L., Di Minno A., Ambrosino P., Lupoli G. A., Lupoli G. Primary and Secondary Hemostasis in Patients With Subclinical Hypothyroidism: Effect of Levothyroxine Treatment. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*. 2015. № 100(7). P. 2659–2665. DOI:10.1210/jc.2015-1726
25. Комариця О. Й., Кондратюк М. О., Радченко О. М. Прояви синдрому ендогенної інтоксикації залежно від його активності за рівнем молекул середньої маси. *Буковинський медичний вісник*. 2024. Т. 28. № 2. С. 8–14. DOI:10.24061/2413-0737.28.2.110.2024.2
26. Наказ МОЗ «Про затвердження Уніфікованого клінічного протоколу первинної, спеціалізованої та екстреної медичної допомоги «Хронічне обструктивне захворювання легень»» від 20.09.2024 № 1610. URL: https://moz.gov.ua/storage/uploads/20b6a528-e940-4ca5-96fe-e99db7f1a59e/dn_1610_20092024_dod.pdf
27. 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>.
28. Hu B., Yang X. R., Xu Y., Sun Y. F., Sun C., Guo W., Zhang X., Wang W. M., Qiu S. J., Zhou J., Fan, J. Systemic immune-inflammation index predicts prognosis of patients after curative resection for hepatocellular carcinoma. *Clinical cancer research : an official journal of the American Association for Cancer Research*. 2014. № 20(23). P. 6212–6222. DOI:10.1158/1078-0432.CCR-14-0442
29. Пішак В. П., Ярмольчук С. Г. Активність церулоплазміну та відстрочений спосіб кількісного визначення її у сироватці крові. *Буковинський медичний вісник*. 2006. Т. 10. № 2. С. 105–107. URL: <https://dspace.bsmu.edu.ua/bitstream/123456789/4500/1/Sc505.pdf>
30. Undas A. Laboratory Testing for Fibrinogen Disorders: From Routine Investigations to Research Studies. *Seminars in thrombosis and hemostasis*. 2025. № 51(6). P. 651–659. DOI:10.1055/s-0044-1787725
31. Гоженко А. І., Філіпєць Н. Д., Філіпєць О. О., Шухтін В. В., Дзецюх Т. І., Шухтіна І. М. Вплив активізації АТР-залежних калієвих каналів флокаліном на стан протеолізу і фібринолізу в умовах експериментально-

го хронічного пошкодження нирок. *Лікарська справа*. 2016. № 5–6. С. 132–137. URL: [https://doi.org/10.31640/LS-2016\(5-6\)24](https://doi.org/10.31640/LS-2016(5-6)24)

32. Місце середньомолекулярних сполук у клінікопатогенетичних побудовах ревматоїдного артриту / О. В. Синяченко та ін. *Український ревматологічний журнал*. 2021. № 1(83). С. 11–18. DOI:10.32471/rheumatology.2707-6970.83.15913

33. Tong M., Ren K., Chen L., Zhao G. J. Statin ameliorates adipose inflammation via NLRP3 suppression. *International journal of cardiology*. 2020. № 301. P. 154. DOI:10.1016/j.ijcard.2019.10.016

34. Liberale L., Carbone F., Montecucco F., Sahebkar A. Statins reduce vascular inflammation in atherogenesis: A review of underlying molecular mechanisms. *The international journal of biochemistry & cell biology*. 2020. № 122. P. 105735. DOI:10.1016/j.biocel.2020.105735

35. Claesen K., Sim Y., Basir S., De Belder S., van den Keybus T., Van Edom G., Stoffelen H., De Keulenaer G. W., Bosmans J., Bringmans T., De Meester I., Hendriks D. Atorvastatin downregulates plasma procarboxypeptidase U concentrations and improves fibrinolytic potential dose-dependently in hyperlipidemic individuals. *Journal of thrombosis and haemostasis : JTH*. 2023. № 21(5). P. 1266–1273. DOI:10.1016/j.jth.2023.01.029

36. Deng R., Ma X., Zhang H., Chen J., Liu M., Chen L., Xu H. Role of HIF-1 α in hypercoagulable state of COPD in rats. *Archives of biochemistry and biophysics*. 2024. № 753. P. 109903. DOI:10.1016/j.abb.2024.109903

37. Sabit R., Thomas P., Shale D. J., Collins P., Linnane S. J. The effects of hypoxia on markers of coagulation and systemic inflammation in patients with COPD. *Chest*. 2010. № 138(1). P. 47–51. DOI:10.1378/chest.09-2764

38. Schmaier A. H. The elusive physiologic role of Factor XII. *The Journal of clinical investigation*. 2008. № 118(9). P. 3006–3009. DOI:10.1172/JCI36617

39. Wilner G. D., Nossel H. L., LeRoy E. C. Activation of Hageman factor by collagen. *The Journal of clinical investigation*. 1968. № 47(12). P. 2608–2615. DOI:10.1172/JCI105943

40. Schumann D. M., Leeming D., Papakonstantinou E., Blasi F., Kostikas K., Boersma W., Louis R., Milenkovic B., Aerts J., Sand J. M. B., Wouters E. F. M., Rohde G., Prat C., Torres A., Welte T., Tamm M., Karsdal M., Stolz D. Collagen Degradation and Formation Are Elevated in Exacerbated COPD Compared With Stable Disease. *Chest*. 2018. № 154(4). P. 798–807. DOI:10.1016/j.chest.2018.06.028

41. Wu J., Lv T., Liu Y., Liu Y., Han Y., Liu X., Peng X., Tang F., Cai, J. The role of quercetin in NLRP3-associated inflammation. *Inflammopharmacology*. 2024. № 32(6). P. 3585–3610. DOI:10.1007/s10787-024-01566-0

42. Tripathi A., Kumar B., Sagi S. S. K. Hypoxia-mediated alterations in pulmonary surfactant protein expressions: Beneficial effects of quercetin prophylaxis. *Respiratory physiology & neurobiology*. 2021. № 291. P. 103695. DOI:10.1016/j.resp.2021.103695

43. Han M. K., Barreto T. A., Martinez F. J., Comstock A. T., Sajjan U. S. Randomised clinical trial to determine the safety of quercetin supplementation in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *BMJ open respiratory research*. 2020. № 7(1). P. e000392. DOI:10.1136/bmjresp-2018-000392

REFERENCES

1. Chen, S., Kuhn, M., Prettnner, K., Yu, F., Yang, T., Bärnighausen, T., Bloom, D. E., & Wang, C. (2023). The global economic burden of chronic obstructive pulmonary disease for 204 countries and territories in 2020–50: a health-augmented macroeconomic modelling study. *The Lancet. Global health*, 11(8), e1183–e1193. [https://doi.org/10.1016/S2214-109X\(23\)00217-6](https://doi.org/10.1016/S2214-109X(23)00217-6)

2. GBD 2021 Forecasting Collaborators (2024). Burden of disease scenarios for 204 countries and territories, 2022–2050: a forecasting analysis for the Global Burden of Disease Study 2021. *Lancet (London, England)*, 403(10440), 2204–2256. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(24\)00685-8](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(24)00685-8)

3. Xu, A., Liu, Y., Li, S., Zhan, C., Cheng, Y., Zhang, C., Fang, H., & Zhou, D. (2025). Global burden of major chronic respiratory diseases among older adults aged 55 and above from 1990 to 2021: Changes, challenges, and predictions amid the pandemic. *PLoS one*, 20(8), e0329283. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0329283>

4. Diaz, A. A., Balte, P. P., Han, M., Kalhan, R., Bhatt, S. P., Couper, D. J., Jacobs, D. R., Daviglius, M. L., Loehr, L. R., London, S. J., O'Connor, G. T., Schwartz, J. E., Gharib, S. A., Chaves, P. H. M., Sanchez, T. R., Yende, S., Bao, R., Smith, B. M., White, W. B., Martinez, F. J., Oelsner, E. C. (2025). Prevalence and Prognostic Significance of COPD in Adults Younger than 50 Years of Age. *NEJM evidence*, 4(8), EVIDoa2400424. <https://doi.org/10.1056/EVIDoa2400424>

5. Santos, N. C. D., Miravittles, M., Camelier, A. A., Almeida, V. D. C., Maciel, R. R. B. T., & Camelier, F. W. R. (2022). Prevalence and Impact of Comorbidities in Individuals with Chronic Obstructive Pulmonary Disease: A Systematic Review. *Tuberculosis and respiratory diseases (Seoul)*, 85(3), 205–220. <https://doi.org/10.4046/trd.2021.0179>

6. Taylor, P. N., Medici, M. M., Hubalewska-Dydejczyk, A., & Boelaert, K. (2024). Hypothyroidism. *Lancet (London, England)*, 404(10460), 1347–1364. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(24\)01614-3](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(24)01614-3)

7. Taylor, P. N., Albrecht, D., Scholz, A., Gutierrez-Buey, G., Lazarus, J. H., Dayan, C. M., & Okosieme, O. E. (2018). Global epidemiology of hyperthyroidism and hypothyroidism. *Nature reviews. Endocrinology*, 14(5), 301–316. <https://doi.org/10.1038/nrendo.2018.18>

8. Menten, O., Celik, D., Yildiz, M., Ensarioglu, K., Cirik, M. O., Peker, T. T., Canbay, F., Doganay, G. E., & Kahraman, A. (2025). A Retrospective Evaluation of the Cardiometabolic Profile of Patients with COPD-Related Type 2 Respiratory Failure in the Intensive Care Unit. *Medicina (Kaunas, Lithuania)*, 61(4), 705. <https://doi.org/10.3390/medicina61040705>

9. Arrey Agbor, D. B., Kari, M., Chukka, R. C. H., Guntha, M., Zin, A. K., Chaudhari, S. S., Kurva, S. K., & Amin, A. (2024). Prevalence and Impact of Thyroid Dysfunction in Patients With Chronic Pulmonary

Obstructive Pulmonary Disorder: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Cureus*, 16(2), e54968. <https://doi.org/10.7759/cureus.54968>

10. Harminder, S. (2021). Association of Visceral Fat with Pulmonary Function in Hypothyroidism Patients. *Scholars Journal of Applied Medical Sciences (India)*, 9(7), 1175-1179. <https://doi.org/10.36347/sjams.2021.v09i07.010>

11. Zhao, M., Huang, X., Zheng, H., Cai, Y., Han, W., Wang, Y., & Chen, R. (2024). Association between hypothyroidism and obstructive sleep apnea: a bidirectional Mendelian randomization study combined with the geo database. *Frontiers in neurology*, 15, 1420391. <https://doi.org/10.3389/fneur.2024.1420391>

12. Henrot, P., Prevel, R., Berger, P., & Dupin, I. (2019). Chemokines in COPD: From Implication to Therapeutic Use. *International journal of molecular sciences*, 20(11), 2785. <https://doi.org/10.3390/ijms20112785>

13. Dubey, A., Kumar, P., Khan, T., Kateriya, S., Tripathi, D. M., & Yadav, U. C. S. (2025). In-silico identification and experimental validation of shared genes and pathways to decipher the molecular links between COPD and MASLD. *Computers in biology and medicine*, 194, 110532. <https://doi.org/10.1016/j.compbiomed.2025.110532>

14. Alanazi, F. J., Alruwaili, A. N., Aldhafeeri, N. A., Ballal, S., Sharma, R., Debnath, S., Sinha, A., Rekha, A., Khan, N. H., Alrashoud, M. M., Kamal, M., & Imran, M. (2025). Pathological interplay of NF-κB and M1 macrophages in chronic inflammatory lung diseases. *Pathology, research and practice*, 269, 155903. <https://doi.org/10.1016/j.prp.2025.155903>

15. Barnes P. J. (2016). Inflammatory mechanisms in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *The Journal of allergy and clinical immunology*, 138(1), 16–27. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2016.05.011>

16. Santos, B. R., Cordeiro, J. M. D. A., Santos, L. C., Santana, L. D. S., Nascimento, A. E. J., & Silva, J. F. (2023). Kisspeptin Suppresses Inflammasome-NLRP3 Activation and Pyroptosis Caused by Hypothyroidism at the Maternal-Fetal Interface of Rats. *International journal of molecular sciences*, 24(7), 6820. <https://doi.org/10.3390/ijms24076820>

17. Nusrath, N., Sushma, C., Parameswari Babu, U., & Md Khader Faheem. (2025). Effect of thyroid dysfunction on hematological parameters – a prospective cross-sectional analysis. *Journal of Population Therapeutics and Clinical Pharmacology (Ottawa, Canada)*, 32(1), 123–128. <https://doi.org/10.53555/c6dty947>

18. Rasmussen, A. K., Bendtzen, K., & Feldt-Rasmussen, U. (2000). Thyrocyte-interleukin-1 interactions. *Experimental and clinical endocrinology & diabetes : official journal, German Society of Endocrinology [and] German Diabetes Association*, 108(2), 67–71. <https://doi.org/10.1055/s-2000-5797>

19. Rendina, D., De Palma, D., De Filippo, G., De Pascale, F., Muscariello, R., Ippolito, R., Fazio, V., Fiengo, A., Benvenuto, D., Strazzullo, P., & Galletti, F. (2015). Prevalence of simple nodular goiter and Hashimoto's thyroiditis in current, previous, and never smokers in a geographical area with mild iodine deficiency. *Hormone and metabolic research = Hormon- und Stoffwechselforschung = Hormones et metabolisme*, 47(3), 214–219. <https://doi.org/10.1055/s-0034-1387702>

20. Zinellu, A., Paliogiannis, P., Sotgiu, E., Mellino, S., Fois, A. G., Carru, C., & Mangoni, A. A. (2021). Platelet Count and Platelet Indices in Patients with Stable and Acute Exacerbation of Chronic Obstructive Pulmonary Disease: A Systematic Review and Meta-Analysis. *COPD: Journal of Chronic Obstructive Pulmonary Disease*, 18(2), 231–245. <https://doi.org/10.1080/15412555.2021.1898578>

21. Hamidullah, Ali, S., Ashraf, Imranullah, & Ahmad, I. (2025). Investigating fibrinogen levels as a biomarker for immune inflammation severity in COPD patients across GOLD stages. *JPM. The Journal of the Pakistan Medical Association*, 75(4), 556–563. <https://doi.org/10.47391/JPM.11531>

22. van der Vorm, L. N., Li, L., Huskens, D., Hulstein, J. J. J., Roest, M., de Groot, P. G., Ten Cate, H., de Laat, B., Remijn, J. A., & Simons, S. O. (2020). Acute exacerbations of COPD are associated with a prothrombotic state through platelet-monocyte complexes, endothelial activation and increased thrombin generation. *Respiratory medicine*, 171, 106094. <https://doi.org/10.1016/j.rmed.2020.106094>

23. Elkholy, A., Efat, A., Shoeib, S., Salah, A., Tahooun, M., & Badr, H. R. (2025). Platelet Indices and RDW to Assess Inflammatory Milieu in Subclinical Hashimoto's Thyroiditis. *Clinical medicine insights. Endocrinology and diabetes*, 18, 11795514251349337. <https://doi.org/10.1177/11795514251349337>

24. Lupoli, R., Di Minno, M. N., Tortora, A., Scaravilli, A., Cacciapuoti, M., Barba, L., Di Minno, A., Ambrosino, P., Lupoli, G. A., & Lupoli, G. (2015). Primary and Secondary Hemostasis in Patients With Subclinical Hypothyroidism: Effect of Levothyroxine Treatment. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*, 100(7), 2659–2665. <https://doi.org/10.1210/jc.2015-1726>

25. Komarytsia, O. Y., Kondratiuk, M. O., & Radchenko, O. M. (2024). Proiavy syndromy endohennoi intoksykatsii zalezno vid yoho aktyvnosti za rivnem molekul serednoii masy. [Manifestations of endogenous intoxication syndrome depending on its activity according the level of medium-mass molecules]. *Bukovinian Medical Herald (Chernivtsi, Ukraine)*, 28(2), 8–14. <https://doi.org/10.24061/2413-0737.28.2.110.2024.2> [In Ukrainian].

26. Ministry of Health of Ukraine. (2024). Nakaz MOZ «Pro zatverdzhennia Unifikovanoho klinichnoho protokolu pervynnoi, spetsializovanoi ta ekstrenoi medychnoi dopomohy «Khronichne obstruktyvne zakhvoriuvannia lehen»» vid 20.09.2024 № 1610 [Order of the Ministry of Health «On approval of the Unified Clinical Protocol for Primary, Specialized and Emergency Medical Care «Chronic Obstructive Pulmonary Disease»» dated September 20, 2024. № 1610]. Retrieved from URL: https://www.dec.gov.ua/wp-content/uploads/2024/09/ykpm1610_hozl.pdf [In Ukrainian].

27. National Institute for Health and Care Excellence (NICE) (2019). Thyroid disease: assessment and management. Retrieved from URL: <https://www.nice.org.uk/guidance/ng145/resources/thyroid-disease-assessment-and-managementpdf-66141781496773>

28. Hu, B., Yang, X. R., Xu, Y., Sun, Y. F., Sun, C., Guo, W., Zhang, X., Wang, W. M., Qiu, S. J., Zhou, J., & Fan, J. (2014). Systemic immune-inflammation index predicts prognosis of patients after curative resection for hepatocellular carcinoma. *Clinical cancer research : an official journal of the American Association for Cancer Research*, 20(23), 6212–6222. <https://doi.org/10.1158/1078-0432.CCR-14-0442>

29. Pishak, V. P., & Yarmolchuk, S. H. (2006). Aktyvnist tseruloplazminu ta vidstrochenyi sposib kilkisnoho vyznachennia yii u syrovattsi krovi. [The activity of ceruloplasmin and a delayed method of its quantitative evaluation in the blood serum] *Bukovinian Medical Herald (Chernivtsi, Ukraine)*, 10(2), 105–107. Retrieved from URL: <https://dspace.bsmu.edu.ua/bitstream/123456789/4500/1/Sc505.pdf>. [In Ukrainian].
30. Undas A. (2025). Laboratory Testing for Fibrinogen Disorders: From Routine Investigations to Research Studies. *Seminars in thrombosis and hemostasis*, 51(6), 651–659. <https://doi.org/10.1055/s-0044-1787725>
31. Hozhenko, A. I., Filipets, N. D., Filipets, O. O., Shukhtin, V. V., Dzetsiukh, T. I., & Shukhtina, I. M. (2016). Vplyv aktyvizatsii ATP-zaleznykh kaliievykh kanaliv flokalinom na stan proteolizu i fibrynolizu v umovakh eksperymentalnoho khronichnoho poshkodzhennia nyrok. *Likarska sprava (Kyiv, Ukraine)*, (5–6), 132–137. [https://doi.org/10.31640/LS-2016\(5-6\)24](https://doi.org/10.31640/LS-2016(5-6)24). [In Ukrainian].
32. Syniacheko, O. V., Yermolaieva, M. V., Liventsova, K. V., Verzilov, S. M., Aliieva, T. Yu., Potapov, Yu. O., Pylypenko, V. V., Fedorov, D. M. (2021). The place of medium molecular compounds in the clinical pathogenetic structures of rheumatoid arthritis. *Ukrainian Journal of Rheumatology*, 1(83), 11–18. <https://doi.org/10.32471/rheumatology.2707-6970.83.15913>
33. Tong, M., Ren, K., Chen, L., & Zhao, G. J. (2020). Statin ameliorates adipose inflammation via NLRP3 suppression. *International journal of cardiology*, 301, 154. <https://doi.org/10.1016/j.ijcard.2019.10.016>
34. Liberale, L., Carbone, F., Montecucco, F., & Sahebkar, A. (2020). Statins reduce vascular inflammation in atherogenesis: A review of underlying molecular mechanisms. *The international journal of biochemistry & cell biology*, 122, 105735. <https://doi.org/10.1016/j.biocel.2020.105735>
35. Claesen, K., Sim, Y., Basir, S., De Belder, S., van den Keybus, T., Van Edom, G., Stoffelen, H., De Keulenaer, G. W., Bosmans, J., Bringmans, T., De Meester, I., & Hendriks, D. (2023). Atorvastatin downregulates plasma procaryboxypeptidase U concentrations and improves fibrinolytic potential dose-dependently in hyperlipidemic individuals. *Journal of thrombosis and haemostasis : JTH*, 21(5), 1266–1273. <https://doi.org/10.1016/j.jtha.2023.01.029>
36. Deng, R., Ma, X., Zhang, H., Chen, J., Liu, M., Chen, L., & Xu, H. (2024). Role of HIF-1 α in hypercoagulable state of COPD in rats. *Archives of biochemistry and biophysics*, 753, 109903. <https://doi.org/10.1016/j.abb.2024.109903>
37. Sabit, R., Thomas, P., Shale, D. J., Collins, P., & Linnane, S. J. (2010). The effects of hypoxia on markers of coagulation and systemic inflammation in patients with COPD. *Chest*, 138(1), 47–51. <https://doi.org/10.1378/chest.09-2764>
38. Schmaier A. H. (2008). The elusive physiologic role of Factor XII. *The Journal of clinical investigation*, 118(9), 3006–3009. <https://doi.org/10.1172/JCI36617>
39. Wilner, G. D., Nossel, H. L., & LeRoy, E. C. (1968). Activation of Hageman factor by collagen. *The Journal of clinical investigation*, 47(12), 2608–2615. <https://doi.org/10.1172/JCI105943>
40. Schumann, D. M., Leeming, D., Papakonstantinou, E., Blasi, F., Kostikas, K., Boersma, W., Louis, R., Milenkovic, B., Aerts, J., Sand, J. M. B., Wouters, E. F. M., Rohde, G., Prat, C., Torres, A., Welte, T., Tamm, M., Karsdal, M., & Stolz, D. (2018). Collagen Degradation and Formation Are Elevated in Exacerbated COPD Compared With Stable Disease. *Chest*, 154(4), 798–807. <https://doi.org/10.1016/j.chest.2018.06.028>
41. Wu, J., Lv, T., Liu, Y., Liu, Y., Han, Y., Liu, X., Peng, X., Tang, F., & Cai, J. (2024). The role of quercetin in NLRP3-associated inflammation. *Inflammopharmacology*, 32(6), 3585–3610. <https://doi.org/10.1007/s10787-024-01566-0>
42. Tripathi, A., Kumar, B., & Sagi, S. S. K. (2021). Hypoxia-mediated alterations in pulmonary surfactant protein expressions: Beneficial effects of quercetin prophylaxis. *Respiratory physiology & neurobiology*, 291, 103695. <https://doi.org/10.1016/j.resp.2021.103695>
43. Han, M. K., Barreto, T. A., Martinez, F. J., Comstock, A. T., & Sajjan, U. S. (2020). Randomised clinical trial to determine the safety of quercetin supplementation in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *BMJ open respiratory research*, 7(1), e000392. <https://doi.org/10.1136/bmjresp-2018-000392>