МІНІСТЕРСТВО ОСВІТИ І НАУКИ УКРАЇНИ
ЗАПОРІЗЬКИЙ НАЦІОНАЛЬНИЙ УНІВЕРСИТЕТ

Біологічний факультет

Кафедра фізіології, імунології і біохімії з курсом цивільного захисту та медицини

Кваліфікаційна робота

магістра

на тему: ОСОБЛИВОСТІ ФІЗІОЛОГО-БІОХІМІЧНИХ ПОКАЗНИКІВ КРОВІ ЖІНОК З АУТОІМУННИМ ТИРЕОЇДИТОМ В ДИНАМІЦІ ЛІКУВАННЯ

Виконала: студентка 2 курсу, 8.0913-з-дн групи
спеціальності 091 Біологія та біохімія
освітньої програми Біологія

Коробко О. І.

Керівник доцент, к.б.н. Григорова Н. В.

Рецензент доцент, к.б.н. Новосад Н. В.

Запоріжжя – 2025 року

МІНІСТЕРСТВО ОСВІТИ І НАУКИ УКРАЇНИ

ЗАПОРІЗЬКИЙ НАЦІОНАЛЬНИЙ УНІВЕРСИТЕТ

Факультет біологічний

Кафедра фізіології, імунології і біохімії з курсом цивільного захисту та медицини

Рівень вищої освіти магістр

Спеціальність 091 Біологія та біохімія

Освітня програма Біологія

ЗАТВЕРДЖУЮ

Зав. кафедрою Кущ О. Г.

_____

« 5 » грудня 2023 року

ЗАВДАННЯ

НА КВАЛІФІКАЦІЙНУ РОБОТУ СТУДЕНТЦІ

Коробко Олені Іванівні

1. Тема роботи Особливості фізіолого-біохімічних показників крові жінок з аутоімунним тиреоїдитом в динаміці лікування Physiological and Biochemical Features Blood Parameters of Women with Autoimmune Thyroiditis in the Dynamics of Treatment

керівник роботи Григорова Наталя Володимирівна, к.б.н., доцент

затверджена наказом ЗНУ від « 26 » березня 2024 р. № 519-с

2. Строк подання студентом роботи лютий 2025 року

3. Вихідні дані до роботи Фізіолого-біохімічні показники крові у жінок з аутоімунним тиреоїдитом в динаміці лікування

4. Зміст розрахунково-пояснювальної записки (перелік питань, які потрібно розробити): 1) визначити рівень антитіл до тиреоїдної пероксидази, концентрації тиреотропного гормону, вільних трийодтироніну та тироксину, глюкози, загального холестерину та β-ліпопротеїдів у сироватці крові хворих осіб; 2) визначити загальну кількість еритроцитів, лейкоцитів, показники лейкоцитарної формули, ШОЕ і рівень гемоглобіну в крові хворих осіб.

5. Перелік графічного матеріалу (з точним зазначенням обов'язкових креслень):

Табл. 3.1-3.4 – Показники тиреоїдного статусу в динаміці лікування хворих осіб;

Табл. 3.5 і 3.6 – Показники червоної крові в динаміці лікування хворих осіб;

Табл. 3.7 і 3.8 – Показники білої крові в динаміці лікування хворих осіб;

Табл. 3.9 – Показники ШОЕ в динаміці лікування хворих осіб;

Табл. 3.10 – Концентрація глюкози в крові в динаміці лікування хворих осіб;

Табл. 3.11 і 3.12 – Показання ліпідного обміну в крові в динаміці лікування осіб.

6. Консультанти розділів роботи

Розділ	Консультант	Підпис, дата	
		завдання видав	завдання прийняв
4	Гороховський Є. Ю., к.б.н., доцент		

7. Дата видачі завдання 5 грудня 2023 року

КАЛЕНДАРНИЙ ПЛАН

№ з/п	Назва етапів кваліфікаційної роботи	Строк виконання етапів роботи	Примітки
1.	Поповнення джерел літератури за темою кваліфікаційної роботи	Грудень 2023	виконано
2.	Формування розділу «Огляд літератури», «Матеріали та методи дослідження»	Лютий 2024	виконано
3.	Аналіз гематологічних та біохімічних показників крові	Квітень 2024	виконано
4.	Формування бази даних результатів експериментальних досліджень	Вересень 2024	виконано
5.	Статистичний аналіз експериментальних даних	Листопад 2024	виконано
6.	Формування експериментальної частини, оформлення кваліфікаційної роботи	Грудень 2024	виконано
7.	Оформлення матеріалів до захисту, попередній захист кваліфікаційної роботи	Лютий 2025	виконано

Студентка _____ О. І. Коробко

Керівник роботи _____ Н. В. Григорова

Нормоконтроль пройдено

Нормоконтролер _____ Є. Ю. Гороховський

РЕФЕРАТ

Дана робота викладена на 95 сторінках друкованого тексту, містить 24 таблиці та 8 рисунків. Список літератури включає 77 джерел, в тому числі, 32 джерела латиницею.

Об’єкт дослідження – кров жінок з аутоімунним тиреоїдитом у динаміці лікування.

Мета роботи – вивчити гематологічні та біохімічні показники крові в дінамиці лікування у жінок з аутоімунним тиреоїдитом.

Методи дослідження: гематологічні, біохімічні, статистичні.

У результаті роботи встановлено було проаналізовано та з’ясовано патогенетичні аспекти розвитку даного захворювання за фізіолого-біохімічними показниками крові.

Наукова новизна роботи полягає в тому, що вперше проведені гематологічні та біохімічні дослідження крові в дінамиці лікування у жінок з аутоімунним тиреоїдитом м. Кременчук.

Значущість роботи – результати дослідження поширюють уявлення про механізми розвитку аутоімунного тиреоїдиту.

Отримані результати сприяють проведенню заходів профілактики, діагностики та патогенетичного лікування аутоімунного тиреоїдиту.

АУТОІМУННИЙ ТИРЕОЇДИТ, ДИНАМІКА ЛІКУВАННЯ, ТИРЕОЇДНИЙ СТАТУС, ПОКАЗНИКИ КРОВІ

ABSTRACT

This work is presented on 95 pages of printed text, contains 24 tables and 8 figures. The list of references includes 77 sources, including 32 sources in Latin.

The object of the study is the blood of women with autoimmune thyroiditis in the dynamics of treatment.

The purpose of the work is to study the hematological and biochemical parameters of the blood in the dynamics of treatment in women with autoimmune thyroiditis.

Research methods: hematological, biochemical, statistical.

As a result of the work, the pathogenetic aspects of the development of this disease were established, analyzed and clarified with physiological and biochemical blood parameters.

The scientific novelty of the work lies in the fact that for the first time hematological and biochemical blood tests were conducted in the dynamics of treatment in women with autoimmune thyroiditis in Kremenchuk.

The significance of the work – the results of the study expand the understanding of the mechanisms of the development of autoimmune thyroiditis.

The obtained results contribute to the implementation of preventive measures, diagnostics and pathogenetic treatment of autoimmune thyroiditis.

AUTOIMMUNE THYROIDITIS, TREATMENT DYNAMICS, THYROID STATUS, BLOOD INDICATORS

ЗМІСТ

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ ПОЗНАЧЕНЬ, СИМВОЛІВ, ОДИНИЦЬ, СКОРОЧЕНЬ І ТЕРМІНІВ 8
ВСТУП 9
1 ОГЛЯД НАУКОВОЇ ЛІТЕРАТУРИ…… 12
1.1 Будова щитоподібної залози……...12
1.2 Функції щитоподібної залози…….14
1.3 Гормони щитоподібної залоз..……..…..15
1.4 Патологія щитоподібної залози 17
1.5 Типи тиреоїдиту 19
1.5.1 Аутоімунний тиреоїдит 21
1.5.2 Перебіг хвороби Хашимото 22
1.5.3 Діагностика та тести 23
1.5.4 Управління рівнем гормонів 25
2 МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ 27
2.1 Умови проведення дослідження 27
2.2 Гематологічні методи досліджень……..…….28
2.2.1 Визначення показників лейкоцитарної формули… 28
2.2.2 Визначення рівня гемоглобіну, еритроцитів і лейкоцитів у крові..... 30
2.2.3 Визначення швидкості осідання еритроцитів за методом Панченкова…..34
2.3 Біохімічні методи досліджень..... 35
2.3.1 Визначення концентрації цукру в сироватці крові 35
2.3.2 Визначення концентрації загального холестерину в сироватці крові 36
2.3.3 Визначення концентрації β-ліпопротеїдів у сироватці крові 38
2.3.4 Визначення вільного трийодтироніну в сироватці крові……..39
2.3.5 Визначення концентрації вільного тироксину в сироватці крові……45
2.3.6 Визначення рівня тиреотропного гормону в сироватці крові……..49
2.3.7 Визначення аутоантитіл проти тиреопероксидази в сироватці крові…….53

2.4 Статистична обробка експериментальних даних…….56
3 ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНА ЧАСТИНА..... .59
4 ОХОРОНА ПРАЦІ 79
ВИСНОВКИ..... 85
ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ 87
ПЕРЕЛІК ПОСИЛАНЬ..... 88

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ ПОЗНАЧЕНЬ, СИМВОЛІВ, ОДИНИЦЬ, СКОРОЧЕНЬ І ТЕРМІНІВ

АДГ – антидіуретичний гормон

АІТ – аутоімунний тиреоїдит

АТТ ПО – антитіла до тиреоїдної пероксидазі

ЕФТ – ефективний фільтраційний тиск

ЗСШ – запалення сечовивідних шляхів

КТ – комп’ютерна томографія

ЛП ВЩ – ліпопротеїди високої щільності

ЛПНЩ − ліпопротеїди низької щільності

Т3 – трийодтиронін

Т4 – тироксин

ТТГ – тиреотропний гормон

УЗД – ультразвукове дослідження

ЩЗ – щитоподібна залоза

ШОЕ − швидкість осідання еритроцитів

ВСТУП

Аутоімунний тиреоїдит (АІТ) – це запальне захворювання щитоподібної залози, при якому відбувається пошкодження та/або руйнація фолікулів і фолікулярних клітин органу [1, 2]. Захворювання зазвичай має хронічний характер і становить 3% від загального числа патологій щитоподібної залози. Найчастіше діагностується у жінок, може провокувати розвиток важких наслідків за відсутності лікування [3–5].

Це захворювання має генетичну етіологію, також часто виявляється в сімейно-спадковій формі та може комбінуватися з іншими аутоімунними хворобами. Симптоми та лікування цього захворювання давно та добре відомі, тому діагностика і лікування утруднень не викликають [6, 7].

До причин розвитку захворювання відносяться: надмірна кількість йоду, хлору та фтору у харчових продуктах; тривалий вплив радіації та УФ-випромінювання; гострі респіраторні захворювання в анамнезі, особливо ті, що перебігали з ускладненнями; наявність в організмі хронічних інфекцій; постійні стреси, психоемоційні навантаження; спадкові фактори, існують певні генетичні маркери, які можуть підвищувати схильність до аутоімунних процесів [7, 8].

АІТ, як правило, виявляється вже на пізніх стадіях свого розвитку, через довгий безсимптомний період. Обов’язково потрібно проводити томографію щитоподібної залози, УЗД і контролювати аналізи клінічної крові, що дозволить точно діагностувати захворювання (добре можна навіть диференціювати вузловий тиреоїдит від інших типів). Гормони відразу виявляються в крові, що також добре дозволить ефективне диференціювання захворювання. При безсимптомному перебігу захворювання особливу увагу треба надавати вивченню клінічного аналізу крові та ультразвуковому дослідженню [9, 10].

У сучасній ендокринології проблема ранньої діагностики та ефективного лікування АІТ є найбільш актуальною [10, 11]. Завдяки проведенню нових

досліджень, появі сучасних технологій і методів лікування, що сприяють покращенню здоров'я людей з АІТ, тому сфера лікування цього захворювання змінюється. І в цьому плані є дуже важливим проведення клінічних лабораторних досліджень крові, які допомагають розширити розуміння патогенетичних механізмів розвитку АІТ.

Об'єкт дослідження – кров жінок, хворих на АІТ.

Предмет дослідження – гематологічні та біохімічні показники крові в дінамиці лікування у жінок з АІТ.

Мета роботи – вивчити гематологічні та біохімічні показники крові в динаміці лікування у жінок з АІТ.

Для досягнення поставленої мети вирішувалися наступні завдання:

1) визначити концентрацію тиреотропного гормону в крові хворих осіб;

2) визначити концентрації вільних трийодтироніну та тироксину в крові хворих осіб;

3) визначити рівень антитіл до тиреоїдної пероксидази в крові хворих осіб;

4) визначити концентрацію глюкози в крові хворих осіб;

5) визначити концентрацію загального холестерину та β-ліпопротеїдів у крові хворих осіб.

6) визначити загальну кількість еритроцитів і рівень гемоглобіну в крові хворих осіб;

7) визначити загальну кількість лейкоцитів і показники лейкоцитарної формули в крові хворих осіб;

8) визначити ШОЕ в крові хворих осіб.

Наукова новизна роботи. Вперше проведені гематологічні та біохімічні дослідження крові в дінамиці лікування у жінок з АІТ м. Кременчук.

Теоретичне значення роботи – розширення уявлень про механізми розвитку АІТ.

Практичне значення роботи – отримані дані сприяють проведенню заходів профілактики, діагностики та патогенетичного лікування АІТ.

Апробація результатів та публікації. Результати дослідження були представлені для заочної участі в VII Міжнародній науково-практичній конференції «Сучасні проблеми біології, екології та хімії» (м. Запоріжжя, Україна, 25-27 квітня 2024 року), за підсумками проведення якої були опубліковані в збірнику тез цієї конференції.

1 ОГЛЯД НАУКОВОЇ ЛІТЕРАТУРИ

1.1 Будова щитоподібної залози

Щитоподібна залоза (ЩЗ) – це орган ендокринної системи організму людини, який знаходиться на передній поверхні шиї, попереду щитоподібного хряща та трахеї. Складається з двох бічних часток і перешийка.

Ендокринним називається орган, який виділяє в кров біологічно активні речовини, гормони, за допомогою яких організм контролює обмінні процеси в усіх органах (рис. 1.1) [12, 13].

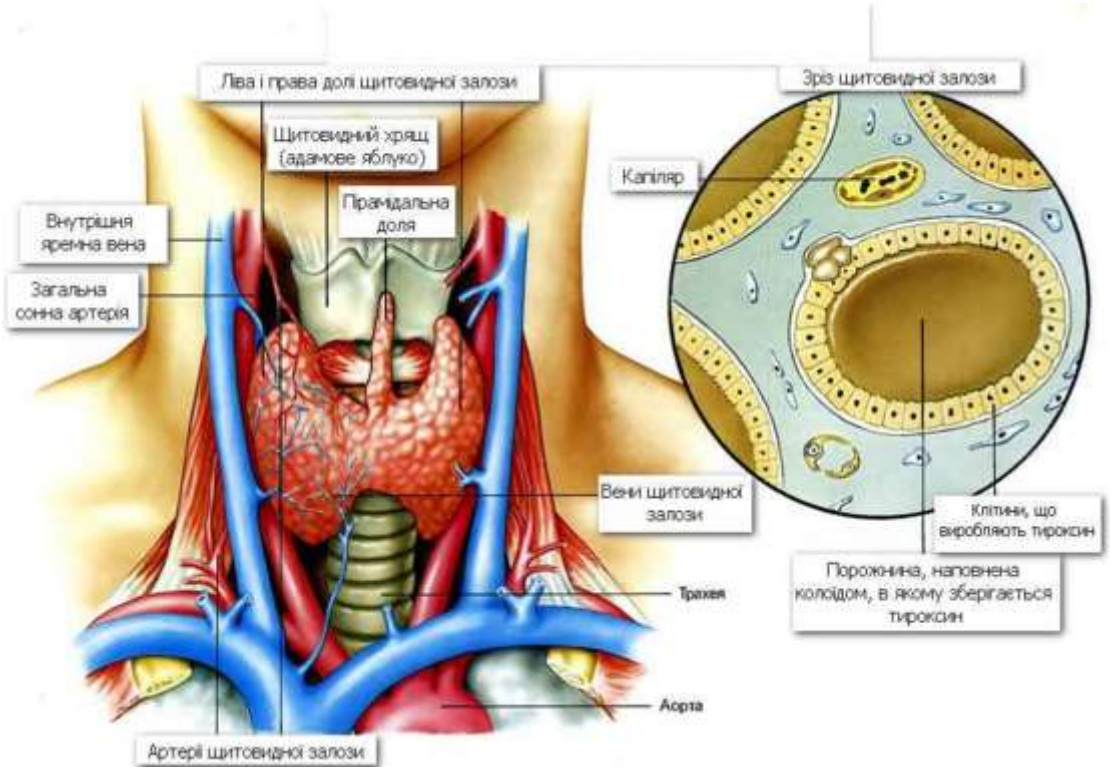


Рисунок 1.1 – Макро- та мікроскопічна будова щитоподібної залози [13]

ЩЗ має капсулу – фіброзну оболонку, яка формує внутрішній і зовнішній листки, між якими знаходиться жирова клітковина, в якій проходять позаорганні судини, вени, та гілочки зворотних нервів. Зовнішній шар спереду сформований претрахеальною пластинкою фасції шиї, яка переходить в каротидну пластинку ззаду та латерально [12].

Спереду ЩЗ прикривають грудинно-щитоподібний і під’язиково-щитоподібний м’язи. Латерально – грудинно-ключично-соскоподібний м’яз.

На задній поверхні ЩЗ фіксована до перснеподібного хряща, кілець трахеї та до нижнього констриктора глотки – підвішуючою зв’язкою.

Завдяки сполученню з гортанню ЩЗ піднімається й опускається при ковтанні, зміщується в бік – при повороті голови. Іннервується залоза симпатичними нервовими волокнами (вони походять від верхніх шийних симпатичних вузлів, стимуляція цих волокон призводить до звуження кровоносних судин щитоподібної залози та зниження секреції гормонів), парасимпатичними (які походять від блукаючого нерва, їх активація призводить до розширення кровоносних судин залози та посилення секреції гормонів), і соматичними нервовими гілками, які забезпечують чутливу іннервацію залози.

ЩЗ зовні покрита сполучнотканинною капсулою, від якої всередину органу відходять перегородки, що ділять її на часточки. Строму часточки складає пухка волокниста сполучна тканина, в якій міститься густа сітка гемокапілярів синусоїдного типу [12].

Структурно-функціональна одиниця ЩЗ – фолікул, порожнина якого заповнена щільною та в’язкою, жовтуватого кольору, масою – колоїдом, основним компонентом якого є тиреоглобулін.

У колоїді є також мукополісахариди та нуклепротеїди – протеолітичні ферменти, які належать до катепсинів, та інші речовини. Виробляється колоїд епітеліальними клітинами фолікулів і безперервно надходить у їх порожнину, де накопичується. Кількість колоїду та його консистенція залежать від фази секреторної діяльності та можуть бути різними в різних фолікулах. Паренхіму часточок складають ендокринні клітини (тиреоцити) двох типів:

1) фолікулярні – утворюють фолікули;

2) інтерфолікулярні – утворюють невеликі острівці епітелію, що лежать між фолікулами – ці клітини є малодиференційованими та слугують джерелом утворення нових фолікулів ЩЗ [12–14].

Структура та функція тиреоцитів:

Форма: тиреоцити мають кубічну або циліндричну форму та розташовуються у вигляді одного шару, що утворює фолікули – структурні одиниці ЩЗ.

Ядро: крупне ядро містить генетичну інформацію, необхідну для синтезу білків, що приймають участь у виробництві гормонів.

Цитоплазма: містить мітохондрії, ендоплазматичний ретикулум, апарат Гольджі і секреторні гранули. Ці органели забезпечують енергетичні процеси, синтез білків та упаковку гормонів.

Апікальна мембрана: повернута у просвіт фолікула та містить мікроворсинки, які збільшують площу поверхні для поглинання йоду.

Базальна мембрана: прилягає до кровоносних капілярів і забезпечує обмін речовин між тиреоцитами та кров'ю [12].

1.2 Функції щитоподібної залози

Основні гормони, що виділяє ЩЗ є:

1) тироксин (Т4);

2) трийодтиронін (Т3);

3) кальцитоніну [14].

Жінки з доброякісними новоутвореннями у гіпофізі – пролактиномами – часто мають схильність до аутоімунного гіпотиреозу. Патогенетичним механізмом слугує селективна імуномодулююча дія пролактину (як правило, на клітинний аутоімунітет, активацію комплементу та антитілозалежну цитотоксичність), що викликає більш ранній і більш прогресуючий тиреоїдит Хашимото у осіб, що генетично схильні [15, 16].

ЩЗ виконує ряд важливих регуляторних функцій:

а) регуляція інтенсивності обміну речовин у всіх органах і тканинах людини;

б) бере участь у механізмі регуляції обміну кальцію;

в) допомагає підтримувати оптимальну терморегуляцію тіла;

г) впливає на частоту серцевих скорочень та артеріальний тиск;

д) впливає на функціонування нервової системи, включаючи настрій, пам’ять і концентрацію уваги;

є) також має великий вплив на систему травлення та силу і тонус м’язів.

Головним ендокринним органом вважається гіпофіз, що розташований у головному мозку та відповідає за роботу всіх ендокринних органів, у тому числі і ЩЗ.

Регуляція відбувається за принципом зворотного зв’язку: рівень тиреоїдних гормонів Т3 і Т4, що виробляє ЩЗ під впливом ТТГ, впливає на секрецію самого ТТГ. При високій концентрації Т3 і Т4 гіпофіз «розуміє», що ЩЗ працює дуже активно та у відповідь гіпофіз зменшує секрецію ТТГ і це нормалізує активність залози.

Відповідно, при зниженні гормонів Т3 і Т4 гіпофіз сприймає це як сигнал недостатньої активності ЩЗ, збільшує секрецію ТТГ і стимулює її виробляти тиреоїдні гормони.

Таким чином, кількість гормонів ЩЗ у крові постійно контролюють нормальну роботу всіх систем організму [12, 14, 15].

1.3 Гормони щитоподібної залози

ЩЗ є важливішим органів в організмі. Вона виробляє багато гормонів, найважливіший з них – тироксин (Т4) і трийодтиронін (Т3). Гормони ці впливають на майже всі клітини та органи людського організму. Вони відповідають за швидкість метаболізму, рівень енергії, відчуття тепла та холоду, частоту серцевих скорочень. Важливі для нормального розвитку та мозку у дітей. Відповідають за вагу людини [12, 14, 15].

Без достатньої кількості гормонів ЩЗ неможливі:

а) нормальний обмін речовин;

б) зростання, дозрівання тканин, органів і кісткового апарату;

в) енергетичне харчування клітин і всього організму в цілому.

Трийодтиронін вільний (Т3) – це не пов'язана з білками плазми крові біологічно активна частина трийодтироніну, він регулює швидкість основного обміну, росту тканин, відповідає за обмін білків, вуглеводів, ліпідів, кальцію, та діяльність серцево-судинної, травної, дихальної, репродуктивної та нервової систем.

Тироксин вільний (Т4) – один з двох головних гормонів ЩЗ, який регулює енергетичний і пластичний обмін в організмі. Вільний тироксин – біологічно активна частина загального тироксину [12, 14, 15].

Тиреотропний гормон (ТТГ) – основний регулятор функції ЩЗ, що синтезується гіпофізом. Основна його функція – підтримання постійної концентрації тиреоїдних гормонів, які регулюють процеси утворення енергії в організмі. Коли їх вміст у крові знижується, гіпоталамус вивільнює гормон, що викликає секрецію ТТГ гіпофізом.

Дисфункція гіпофіза може характеризуватися як підвищенням, так і зниженням рівня ТТГ.

Підвищення його концентрації сприяє виділенню тиреоїдних гормонів у кров в аномальних кількостях, викликаючи стан гіпертиреозу.

Зниження концентрації призводить до зниження вироблення тиреоїдних гормонів і розвивається гіпотиреоз.

Причини порушення вироблення ТТГ:

а) захворювання гіпоталамуса, який починає продукувати підвищену або знижену кількість тиреоліберину – регулятора секреції ТТГ гіпофізом;

б) захворювання ЩЗ, що супроводжуються порушенням секреції тиреоїдних гормонів, опосередковано впливають (за механізмом зворотного зв'язку) на секрецію ТТГ, що призводить до зниження або підвищення його концентрації у крові [12, 13, 15].

Кальцитонін – пептидний гормон, який відповідає за обмін кальцію та фосфору, оновлення кісткової тканини і впливає на проходження імпульсів у нервових і м’язових тканинах [12, 15].

1.4 Патологія щитоподібної залози

Основними з них є:

1) ендемічний зоб – збільшується розмір залози, викликається нестачею йоду;

2) дифузний токсичний зоб – зміна структури органу, що приводе до надмірної секреції гормонів;

3) аутоімунний тиреоїдит – це запальний процес у тканинах ЩЗ;

4) пухлинні захворювання – виникають доброякісні або злоякісні новоутворення залози.

При ендемічному зобі і аутоімунному захворюванню гормональний баланс може зберігатися в нормі. Пацієнта для цього в обов’язковому порядку направляють на лабораторні аналізи, які дозволяють визначити вміст вільного Т4 і ТТГ.

Тяжкі патології ЩЗ викликані порушенням її функції. При тривалій нестачі гормонів у пацієнта може розвинутися мікседема, яка викликає порушення білкового обміну та відбувається набряк тканин організму. За відсутності своєчасного лікування хвороба може призвести до летального ускладнення – гіпотиреоїдної коми [16–18].

У дітей вроджений гіпотиреоз призводить до розвитку кретинізму, при цьому захворюванню характерне відставання у фізичному та розумовому розвитку [7, 12, 13].

Надлишкове вироблення гормонів внаслідок дифузно-токсичного зобу провокує важку форму гіпертиреозу – тиреотоксикоз, який призводить до

неврологічних порушень, негативних змін у роботі серця, органів шлунково-кишкового тракту, у жінок спостерігається порушення менструального циклу [19–21].

При підозрі на захворювання ЩЗ необхідно:

а) звернутися до ендокринолога для візуального огляду;

б) провести УЗД-діагностику;

в) виконати біохімічні та клінічні аналізи крові;

г) провести аналізи на гормони ЩЗ;

д) при виявленні патології додатково призначається тонкоголкова біопсія.

Ворогом ЩЗ є стреси, іонізуюче опромінення, шкідливі звички – паління та алкоголь, незбалансоване харчування та механічні травми шиї [8, 22, 23].

Для уникання патології необхідно отримувати достатню кількість йоду з їжею, врегулювати режим сну, відмовитися від шкідливих звичок. Один раз на рік рекомендується проходити профілактичне ультразвукове дослідження ЩЗ і здавати аналізи на гормони [22–24].

Тироксин і трийодтиронін є йодованими тиреоїдними гормонами, молекули яких містять атоми йоду, які при надходженні в організм поглинаються клітинами залози та накопичується в ній [12, 14, 15].

Тиреоїдит включає групу окремих станів, які викликають запалення ЩЗ, але мають різні причини та симптоми. Тиреоїдит може призвести до надмірного або недостатнього вироблення гормонів щитовидної залози.

При тиреоїдиті виділяють три фази, що включають:

1. Тиреотоксична, гіпертиреоїдна фаза: в результаті запалення ЩЗ руйнується та виділяє багато гормонів, викликаючи тимчасовий тиреотоксикоз.

2. Гіпотиреоїдна фаза: запалення та надмірне виділення гормонів ЩЗ приводять до зниження функції – ЩЗ не матиме достатньо гормонів для вивільнення. Це в свою чергу, викликає нестачу гормонів ЩЗ або гіпотиреоз. Тиреоїдит Хашимото та радіаційний тиреоїдит зазвичай постійно перебувають у гіпотиреоїдній фазі [12, 23, 24].

3. Еутиреоїдна фаза: під час еутиреоїдної фази рівень гормонів ЩЗ у

нормі. Для неї характерна відсутність виражених симптомів, оскільки функція ЩЗ у нормі. Ця фаза може настати тимчасово після тиреотоксичної фази перед тим, як перейти до гіпотиреоїдної фази, або вона може настати після того, як ЩЗ відновиться від запалення і зможе підтримувати нормальний рівень гормонів [12, 23, 24].

1.5 Типи тиреоїдиту

1. Тиреоїдит Хашимото: аутоімунне захворювання, яке називається хронічним лімфоцитарним тиреоїдитом, викликається антитиреоїдними антитілами. Є найпоширенішою формою тиреоїдиту та найчастіша причина гіпотиреозу.

2. Аутоімунний тиреоїдит: безболісне запалення щитоподібної залози, пов’язане з антитілами до тиреопероксидази (АТПО) і – дуже часто – до тиреоглобуліну (анти-ТГ), а також з лімфоцитарними інфільтратами в ЩЗ, у результаті чого повільно розвивається гіпотиреоз.

3. Післяпологовий тиреоїдит: аутоімунний стан, який викликаний антитиреоїдними антитілами, та може виникнути протягом одного року після пологів. Трапляється відносно рідко.

4. Радіаційно-індукований тиреоїдит: це стан, після променевої терапією, яка використовується для лікування певних видів раку, або радіоактивним йодом, який використовується для лікування гіпертиреозу .

5. Підгострий тиреоїдит або тиреоїдит де Кервена – зазвичай виникає після вірусних інфекцій верхніх дихальних шляхів.

6. Гострий інфекційний тиреоїдит: виникає відносно рідко, звичайно після запалення, яке спричинено вірусами або бактеріями.

7. Медикаментозний тиреоїдит: це стан, спричинений прийомом деяких ліків. Характерний невисокий відсоток випадків [24–26].

8. Тиреоїдит Ріделя: відносно рідкісне захворювання, що викликане хронічним запаленням і наступним фіброзом ЩЗ [12, 22, 24].

1.5.1 Аутоімунний тиреоїдит

Аутоімунний тиреоїдит, або АІТ, – хронічна запальна патологія щитоподібної залози аутоімунного походження, для якої характерна атака власної імунної системи та поступова руйнація паренхіми щитоподібної залози внаслідок хронічної прогресуючої лімфоїдної інфільтрації. Захворювання відоме як тиреоїдит Хашимото (рис. 1.2) [25, 26].

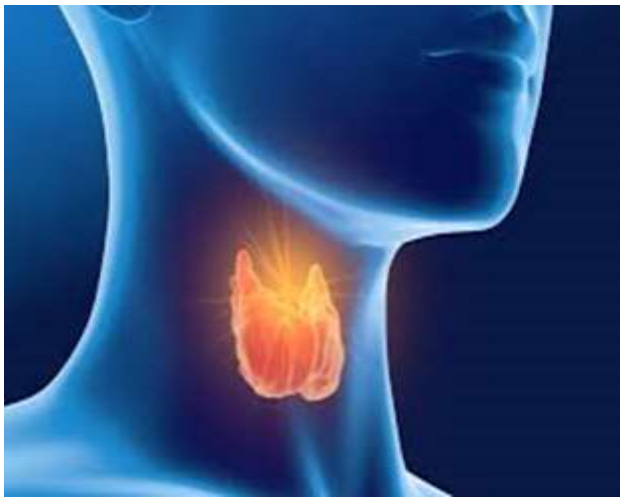


Рисунок 1.2 – Тиреоїдит Хашимото [11]

Патологія приблизно діагностується у 3-4% населення всієї планети. Найчастіше захворювання діагностується у жінок, ніж у чоловіків, та у осіб старше 60 років, ніж у молодих. У дітей ця патологія зустрічається рідко. Часто виникає, як спадкове захворювання, або супроводжується іншими аутоімунними захворюваннями, такими як цукровий діабет 1 типу, ревматоїдний артрит, СЧВ, хвороба Адісона та ін. Як наслідок, веде до

гіпотиреозу (зниженої роботи ЩЗ) [27–29].

Перебіг хвороби загалом хронічний. Симптоми характерні для зниженої функції ЩЗ – підвищена втома, чутливість до холоду, випадіння волосся, запор, сухість шкіри, збільшення ваги та ін.

Захворювання названо на честь доктора Хакару Хашимото, який ідентифікував його в 1912 році. Також, інші назви хвороби Хашимото: тиреоїдит Хашимото, хронічний аутоімунний тиреоїдит, лімфоцитарний тиреоїдит.

Патогенетична картина при цій патології викликається наступними чинниками:

1. Імунна система виробляє антитіла, які атакують тканину ЩЗ з невідомих причин.

2. Велика кількість лейкоцитів (зокрема, лімфоцитів) накопичується у ЩЗ.

3. Це накопичення викликає запалення (тиреоїдит) і пошкоджує залозу [30–32].

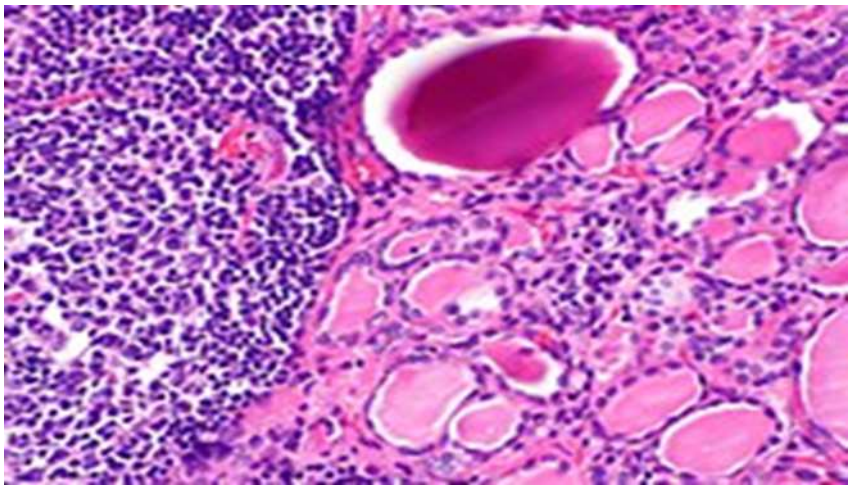


Рисунок 1.3 – Сильне збільшення показує лімфоцитарну інфільтрацію ЩЗ при аутоімунному тиреоїдиті [11]

1.5.2 Перебіг хвороби Хашимото

Характерно повільне прогресування хвороби. Іноді, деякі люди з хворобою Хашимото можуть спочатку не мати жодних симптомів. Згодом, щитоподібна залоза збільшується (стан називається зобом). Зоб є поширеною першою ознакою хвороби Хашимото. У пацієнтів це створює відчуття повноти в нижній частині шиї. Через це передня частина шиї може виглядати набряклою та збільшеною [14, 33, 34].

Хвороба Хашимото може призводити до гіпотиреозу, викликаючи такі симптоми:

1. Втома, млявість і надмірний сон.
2. Легке збільшення ваги.
3. Запор.
4. Відчуття холоду.
5. Уповільнення частоти серцевих скорочень (брадикардія).
6. Скутість суглобів і м’язовий біль.
7. Суха шкіра. Сухе, ламке волосся; повільний ріст, або випадіння волосся.
8. Знижений або депресивний настрій.
9. Опухлі очі та обличчя.
10. Проблеми з пам’яттю або труднощі з концентрацією.
11. Порушення менструального циклу.
12. Зниження лібідо (статевий потяг).
13. Жіноче або чоловіче безпліддя [34–36].

1.5.3 Діагностика та тести

1. Симптоми захворювання.

2. Історія хвороби.

3. Проведення фізичного обстеження, включаючи обстеження ЩЗ.

Після цієї оцінки призначають аналізи крові для підтвердження діагнозу, зокрема:

- тест на ТТГ: високий рівень ТТГ найчастіше означає, що ваша ЩЗ не виробляє достатньо гормону тироксину (Т4). Цей результат зазвичай означає, що у вас гіпотиреоз або субклінічний гіпотиреоз;

- тест на Т4: низький рівень Т4 свідчить про гіпотиреоз;

- рівень Т3: низький рівень Т3 і високий рівень зворотного Т3 можуть допомогти в діагностиці нетиреоїдних захворювань;

- тест на антитиреоїдні антитіла: якщо у вас є певні аутоантитіла в крові, це зазвичай вказує на хворобу Хашимото як причину гіпотиреозу, на відміну від чогось іншого, наприклад дефіциту йоду [37–39].

Наступні тести не є необхідними для діагностики первинного гіпотиреозу, але можуть бути використані для оцінки ускладнень гіпотиреозу у деяких пацієнтів, як зазначено:

1. Загальний аналіз крові: анемія у 30-40% пацієнтів з гіпотиреозом.

2. При хронічному аутоімунному тиреоїдиті зазвичай підвищені лімфоцити.

3. Загальний і фракціонований ліпідний профіль: можливе підвищення рівня загального холестерину і ліпопротеїдів низької щільності (ЛПНЩ) при гіпотиреозі [40–43].

4. Основна метаболічна панель: зниження швидкості клубочкової фільтрації, ниркового плазмопотоку та ниркового очищення вільної води при гіпотиреозі; може призвести до гіпонатріємії.

5. Рівні креатинкінази: часто підвищені при тяжкому гіпотиреозі [44–46].

Також, треба проводити ультразвукове дослідження ЩЗ (тест візуалізації), щоб перевірити розмір залози та переконатися у відсутності вузлів (наростів) на ЩЗ (рис. 1.4) [47–49].



Рисунок 1.4 – УЗД щитоподібної залози показує тиреоїдит Хашимото [37]

Якщо пацієнти мають нормальні лабораторні показники, але мають симптоми аутоімунного тиреоїдиту, ультразвукове дослідження відіграє важливу роль у диференційній діагностиці. За допомогою зображень, отриманих при ультразвуковому дослідженні, можливо оцінити розмір ЩЗ та підтвердити діагноз аутоімунного тиреоїдиту, виявити наявність вузлів або надати можливість для діагностики інших захворювань цієї залози [50–52].

1.5.4 Управління рівнем гормонів

Гіпотиреоз, спричинений тиреоїдитом Хашимото, лікують замісними препаратами, які заміщують тиреоїдні гормони, наприклад, левотироксин, трийодтиронін або висушений екстракт ЩЗ. Лікування, як правило, проводиться пожиттєво [53, 54].

Деяким пацієнтам призначають комбіновану терапію як левотироксином, так і ліотироніном, який є синтетичним Т3, однак дані за цією формою лікування недостатні (рис. 1.5).

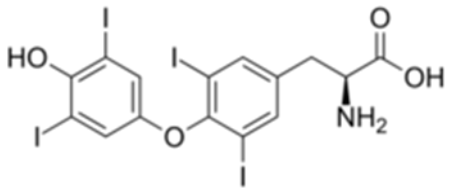


Рисунок 1.5 – Молекулярна структура левотироксину [11]

Основним методом терапії гіпотиреозу є заміщення гормонів ЩЗ. Препаратом вибору є титрований левотироксин натрію, прийом всередину. Період напіврозпаду становить 7 днів, однак, його можна застосовувати й щодня. Найкраще прийом левотироксину слід проводити рано – вранці натщесерце для оптимального засвоєння. Його не слід призначати з добавками заліза або кальцію, гідроксидом алюмінію та інгібіторами протонної помпи, для уникнення субоптимального засвоєння.

Стандартна доза прийому становить 1,6-1,8 мкг/кг на добу. Підбор дози проводиться індивідуально. Пацієнти віком до 50 років повинні починати лікування стандартною повною дозою; при цьому пацієнтам старшого віку з супутніми серцево-судинними захворюваннями призначають менші дози. Серед пацієнтів старше 50 років рекомендована початкова доза становить 25 мкг/добу з повторним переглядом через 6-8 тижнів. Вагітним дозу тироксину збільшують на 30%, також, пацієнтам із синдромом короткої кишки для підтримки еутиреоїдного стану призначаються збільшені дози левотироксину. о

Регулярний контроль рівня ТТГ (тиреотропного гормону) в крові є важливим для корекції дози левотироксину та оцінки ефективності лікування. Періодичність контролю визначається лікарем індивідуально [55, 56].

Останнім часом поширюється теорія аутоімунної / протизапальної дієти. Припускають, що при ураженні «негерметичної кишки» слизова стає більш

проникнена для різного роду білків, які молекулярно мімікрують під власні ферменти, зокрема, під тиреоїдну пероксидазу, що в свою чергу, викликає антитільну реакцію та аутоімунну відповідь. Деяким пацієнтам може бути рекомендовано обмеження споживання продуктів, що містять велику кількість йоду. Правильно подібрана дієта – виключення запальних продуктів – глютену, цукру, молочних продуктів, цитрусових та ін., та збільшення в раціоні антиоксидантів та свіжих або приготованих на пару / запечених продуктів – може покращити стан пацієнтів.

АІТ може поєднуватися з іншими аутоімунними захворюваннями, такими як цукровий діабет 1 типу, вітіліго, ревматоїдний артрит та інші. Часто при дослідженнях відзначається зв’язок між аутоімунними захворюваннями щитовидної залози та шлунка. Наявність залізодефіцитної анемії, гастрити та проблеми з всмоктуванням тироксину повинні дати поштовх до подальшого діагностичного обстеження. Лікування супутніх захворювань проводиться відповідно до клінічних рекомендацій для кожного захворювання [55–57].

Тиреоїдит Хашимото – це довічне захворювання. Найголовніше у терапії – стеження за рівнем гормонів ЩЗ. Доволі часто відзначаються побічні ефекти при гормонотерапії, тому треба проводити регулярний контроль лікарем для своєчасного виявлення та коригування можливих побічних ефектів. АІТ може супроводжуватися емоційними розладами, такими як депресія, тривожність та ін. Психологічна допомога та підтримка можуть бути корисними для пацієнтів з АІТ. Також регулярна помірна фізична активність сприяє покращенню загального стану здоров'я та може допомогти зменшити деякі симптоми АІТ [58–60].

2 МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ

2.1 Умови проведення дослідження

Для дослідження фізіолого-біохімічних показників крові використовували венозну кров 24 жінок. Першу (контрольну) групу складали 12 жінок, які були практично здоровими. До другої групи відносилися жінки з АІТ.

Фізикальний огляд і лабораторні дослідження проводили чотирьохкратно: на початковому етапі, через 3 місяці, півроку, а також через рік. Вік жінок, що обстежувались, – 36-55 років.

Кров для гематологічних досліджень брали уранці з 7-ї до10-ї години, натщесерце після 8-10 годинного голодування. Аналіз проводився якомога швидше, щоб уникнути труднощів в інтерпретації.

Кров для біохімічних досліджень брали з ліктьової вени за загально прийнятою методикою. Проби крові використовували для: визначення формених елементів крові – загальної кількості лейкоцитів, лімфоцитів, рівня гемоглобіну та швидкості осідання крові (ШОЕ), вміст цукру, холестерину і β-ліпопротеїдів, а також визначення концентрації ТТГ, Т3 і Т4, рівня АТ-ТПО.

Для підрахування та аналізу отриманих зразків крові застосовували як класичні мануальні мікроскопічні методи, так і сучасні гематологічні лічильники різного рівня автоматизації. Електронні лічильники на принципі проточної цитометрії визначали не лише кількість клітин, а й інші гематологічні показники, швидко аналізували багато показників отриманих проб крові, при цьому технічні помилки, типові для мануальних підрахунків, були мінімізовані. Статистичну обробку проводилась за допомогою параметричного методу (з використанням t-критерію Стьюдента).

2.2 Гематологічні методи досліджень

2.2.1 Визначення показників лейкоцитарної формули

Лейкоцитарна формула крові (формула крові, лейкограма) – це відсоткове співвідношення різних видів лейкоцитів. Підрахунок лейкоцитарної формули проводять за допомогою сучасних автоматизованих гематологічних лічильників та під мікроскопом, коли продивляються пофарбовані мазки за Романовським. Рахують не менше 100 клітин, а потім виводять відсоткове співвідношення окремих видів лейкоцитів. Таким чином враховується не абсолютна, а відносна кількість окремих лейкоцитів. Тому, за результатами лейкоцитарної формули неможливо судити про загальну кількість лейкоцитів у крові. Так, при підвищених лейкоцитах (вище 10×10^9/л) співвідношення між ними можуть залишатися в межах норми, а при зміненій лейкоцитарній формулі, кількість лейкоцитів може бути повністю у нормі. Саме тому важливою є оцінка двох показників одночасно – кількості лейкоцитів і лейкоцитарної формули.

Лейкограма (лейкоцитарна формула) – це співвідношення, в якому знаходяться різні види білих клітин у крові. Визначаються показники у відсотках. Тому, відсоткова частина різних видів лейкоцитів змінюється при підвищенні або зниженні рівня інших клітин. Лейкограма характеризує хід патологічного процесу, появу ускладнень і може давати прогноз про результат хвороби. Дані лейкограми звичайно корелюють з клінічними проявами хвороби.

Лейкоцити в залежності від щільності розподіляються в мазках нерівномірно: нейтрофіли, базофіли, еозинофіли – лежать периферично, моноцити, лімфоцити – ближче до середини [61].

Підрахування лейкоцитів проводять за методами Шилінга, Філіпченко або за методом підрахування середини мазка. За Шилінгом використовується чотирипільний метод, при цьому в мазку підраховується 100-200 клітин. Метод Філіпченко – трипільний метод – початкова ділянка мазка, середина та кінцева ділянка. Рахують по прямій лінії поперек мазка від одного краю до іншого.

У кожній частині підраховують однакову кількість клітин. Всього підраховується 100-200 лейкоцитів (рис. 2.1) [61].



Рисунок 2.1 – Клітини крові [61]

Лімфоцити – один з головних клітинних елементів імунної системи, зустрічаючись з чужорідним організмом (антигеном), основними їх функціями є: розпізнавання чужорідних агентів, запуск імунної відповіді та формування імунологічної пам’яті. Лімфоцити приймають активну участь в інфекційних, лімфопроліферативних, онкологічних захворюваннях, алергії, трансплантаційних конфліктах та аутоімунних реакціях (табл. 2.1) [62].

Таблиця 2.1 – Лейкоцитарна формула дорослої людини

Загальна кількість лейкоцитів	Типи лейкоцитів та їх кількість,%					
	Нейтрофіли		Еозинофіли	Базофіли	Моноцити	Лимфоцити
	Паличкоядерні	Сегментоядерні				
$4\text{-}9\times10^9$	2-5	55-70	2-5	до 1	6-8	25-30

2.2.2 Визначення рівня гемоглобіну, еритроцитів і лейкоцитів у крові

Гемоглобін – це унікальний білок, який відрізняється двома особливостями. По-перше, він містить у собі атоми заліза, а по-друге – завдяки цьому гемоглобін надає крові її кольору – червоного. Атоми заліза у гемоглобіні, це переносники, що транспортують кисень від легень до всіх інших органів і тканин тіла. Вони вступають із киснем у реакцію, а потім, потрапляючи до органів з низьким вмістом кисню, вивільняють цей, такий необхідний для тканин елемент. Чим більше кисню утримує залізо – тим більш насичений червоний колір має кров.

Підтримка гомеостазу є важливою складовою здоров'я. Гемоглобін виконує важливу газотранспортну дихальну функцію. Для синтезу гемоглобіну бажано забезпечити організму отримання гемового та негемового виду феруму.

Норма гемоглобіну: для дітей до 1 року – 100-140 г/л; 1-6 років – 110-145 г/л; 6-16 років – 115-150 г/л; для чоловіків – 130-160 г/л; жінок – 120-140 г/л [61].

Аналізатор LabAnalyt-5160 для оцінки та аналізу гемоглобіну використовує фотоелектричний колориметричний метод. У розбавлений зразок проби додається лізуючий розчин, в результаті чого відбувається руйнування еритроцитів і утворення гемоглобіну. Коли гемоглобін перемішується з лізуючим розчином, утворюється єдина метаглобінова форма. Отриманий розчин висвітлюють монохроматичним світлом на довжині хвилі 540 нм і вимірюють поглинання розчину [62].

1. Прилад проводить аналіз автоматично і надає розраховану величину (2.1):

$$HGB = K * \left(\frac{E_b}{E_s}\right) \quad (2.1),$$

де K – константа;

E_b – інтенсивність пропускного світлового потоку

E_s – інтенсивність світла, що проходить через зразок.

Розрахунок параметрів.

Всі надані приладом параметри можуть бути розділені на три групи:

1) параметри, безпосередньо вимірювані приладом: MBC, RBC, PLT, HGB, MCV;

2) параметри, що надаються гістограмами: LYM%, MID%, GRAN%, HCT, RDW_CV, RDW_SD, MPV, PDW, P_LCR, P_LCC;

3) параметри, що розраховані на основі формул: HCT, MCH, MCHC, PCT, LYM%, MID%,GRAN%.

Принцип і метод, що є основою методики досліджень.

1. Лазерний та електричний імпендансний для підрахунку кількості визначення об’єму клітин крові (еритроцитів, лейкоцитів, тромбоцитів).

2. Колориметричний метод для визначення концентрації гемоглобіну.

3. Розрахунковий метод для аналізу індексів еритроцитів.

4. На основі гістограм ширина розподілу еритроцитів і тромбоцитів.

5. Агрегації і седиментації еритроцитів для визначення ШОЕ [63].

Функціональні характеристики.

Відомості про лінійність наведені в таблиці 2.2.

Таблиця 2.2 – Лінійність

Параметри	Діапазон лінійності	Допустимі межі
1	2	3
WBC	0×10^9/L-$10,0\times10^9$/L	$\pm0,5\times10^9$
	$10,1\times10^9$//L -$99,9\times10^{9/}$/L	±5%
RBC	$0,1\times10^{12-}$/L-$1,00\times10^{12}$/L	$\pm0,05\times10^{12}$
	$1,01\times10^{12}$/L-$8,00\times10^{12}$/L	±5%

Продовження таблиці 2.2

1	2	3
HGB	0g/L-70g/L	±2g/L
	71g/L-250/L	±2%
PLT	$0x10^9$/L-100×10^9/L	$\pm10\times10^9$
	101×10^9/L-999×10^9/L	±8%

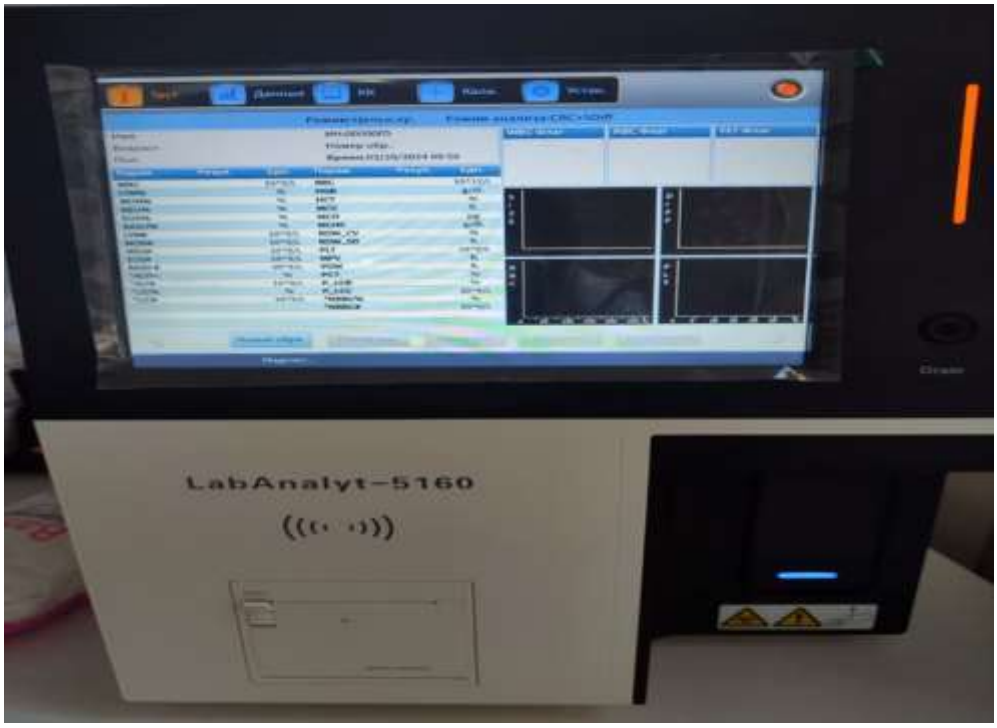


Рисунок 2.2 – Автоматичний гематологічний аналізатор – LabAnalyt- 5160 виробництва КНР (власне фото)

Таблиця 2.3 – Прецизійність

Параметри	Допустиме значення (CV%)	Діапазон прецизійності
1	2	3
WBC	≤2,0%	$4,0\times10^{12}$/L-$15,0\times10^{12}$/L
RBC	≤1,5%	$3,00\times10^{12}$/L -$6,00\times10^{12}$/L

Продовження таблиці 2.3

1	2	3
HGB	≤1,5%	100g/L-180g/L
HCT	≤2%	35%-50%
MCV	≤1%	76fl-110fl
PLT	≤4%	100×10^9/L-500×10^9/L

Таблиця 2.4 – Точність

Параметр	Діапазон точності	Допустимі межі (%)
WBC	$3,5\times10^9$/L-$9,5\times10^9$/L	≤±8,0%
RBC	$3,8\times10^{12}$/L-$5,8\times10^{12}$/L	≤±4,0%
HGB	115г/л-175г/л	≤±4%
MCV	80 fl-100 fl	≤±3%
HCT	35%-50%	≤±5%
PLT	125×10^9/L -359×10^9/L	≤±10,0%
	150×10^9/L -500×10^9/L	≤±4,0%

Тип проби: цільна кров –10 мкм.

Таблиця 2.5 – Клінічна інтерпретація лабораторних показників [62]

Параметри	Підвищення	Зниження
1	2	3
Лейкоцити	Запальні, інфекційні захворювання	Імунодефіцит, вірусні захворювання, онкологічні хвороби

Продовження таблиці 2.5

1	2	3
Еритроцити	Захворювання серця і легень	Анемія
Гемоглобін	Нестача кисню в клітинах, опікова хвороба, перитоніт	Анемія
Тромбоцити	Порушення в системі кровотворення, травми	Вагітність, інфекції, захворювання крові, аутоімунні, онкологічні процеси
Гематокрит	Поліцитемія	Прийом антикоагулянтів, внутрішньовенні інфузії

2.2.3 Визначення швидкості осідання еритроцитів за методом Панченкова

Швидкість осідання еритроцитів (ШОЕ) – це неспецифічний лабораторний показник крові, який відображає співвідношення фракцій білків плазми крові; зміна ШОЕ може слугувати непрямою ознакою поточного запального або іншого патологічного процесу. Проба ґрунтується на здатності еритроцитів у позбавленій можливості згортання крові осідати під дією гравітації.

Капіляр Панченкова, який градуйований на 100 поділів, наповнюють до мітки «Р» 5% розчином цитрату натрію і виливають на годинникове скло. Далі цим же капіляром двічі набирають кров, яка теж видувається на годинникове скло. Ретельно перемішують з розчином цитрату натрію та знову набирають у капіляр до мітки «К». Далі капіляр переноситься до штативу у вертикальному положенні. ШОЕ оцінюється через 1 год та виражається у міліметрах на годину [61].

У методі Панченкова використовується цитрат натрію в якості антикоагулянта ($Na_3C_6H_5O_7$), тобто 2,5 мкл цитрату набирають у капіляр і потім у нього додають 7,5 мкл крові, або також до завчасно внесеного у пробірку цитрату доливають 7,5 мкл крові, та перемішують безпосередньо в пробірці, знову набирають у капіляр та встановлюють в штатив на 1 год [61].

Нормальними показниками ШОЕ для чоловіків є 2-10 мм/год; для жінок – 2-15 мм/год [62].

2.3 Біохімічні методи дослідження крові

2.3.1 Визначення концентрації цукру в сироватці крові

Принцип і метод, що є основою методики досліджень.

Глюкозооксидаза (ГОД, GOD) каталізує окислення глюкози до глюконової кислоти. Утворений пероксид водню (H_2O_2) реагує з фенолом та 4-амінофеназоном (4-АР) в присутності пероксидази (ПОД, POD) і утворює хіноновий комплекс червоного кольору.

β-D-люкоза+O_2+H_2 O □(→┴Год) Глюконова кислота+ H_2O_2

H_2 O_2+Фенол+4-АР□(→┴ПОД) Хінон + H_2 O

Інтенсивність забарвлення комплексу пропорційна концентрації глюкози в зразку.

Функціональні характеристики.

Лінійність вимірювального діапазону: 1-30 ммоль/л.

Відхилення від лінійності не перевищує 5%. Якщо отримані результати були більше, ніж межі лінійності, розведіть зразки 1:1 (в два рази) NaCl 9 g/l (г/л) та помножте результат на два.

Чутливість не менш 0,5 ммоль/л.

Коефіцієнт варіації результатів визначень – не більш 5% [64].

2.3.2 Визначення концентрації загального холестерину в сироватці крові

Визначення холестерину.

A_0: Середнє значення поглинання в 1-3, перш ніж додати S або R1 холостий зразок.

L: поправочний коефіцієнт об'єму.

Обчислення поправочного коефіцієнт об'єму.

Коефіцієнт корекції включає в себе об'єм R1 (2.2):

$$L1 = \frac{\mathrm{VR1}}{\mathrm{VR1+VS}} \quad (2.2),$$

де VR1 – об'єм для першого реагенту;

VS – об'єм тестового зразка.

Біологічні референтні інтервали або межі прийняття клінічних рішень.

Менш 5,2 ммоль/л – нормальне значення;

5,2-6,2 ммоль/л – прикордонне;

більш 6,2 ммоль/л – високе.

Ферментативний метод.

Загальний холестерин крові утворює кольоровий комплекс, інтенсивність забарвлення якого прямо пропорціональна концентрації холестерину у зразку.

Функціональні характеристики.

- лінійність вимірювального діапазону: 0,25-20,0 ммоль/л. Відхилення від лінійності не перевищує 5%;

- чутливість не менш 0,1 ммоль/л;

- коефіцієнт варіації результатів визначень – не більш 5%.

Калібрування потрібно тільки для забезпечення стандартної речовини.

Можна безпосередньо вводити фактор (вхідне значення F=1/K) замість калібрування [65].

Розрахунок концентрації (2.3):

$$C = \frac{\text{A}}{\text{K}} \text{ або ж C = A × F} \quad (2.3),$$

де K – параметр калібрування;

F – введіть число фактора;

S – додавання зразка;

A – абсорбція контрольної точки старту;

B – абсорбція тесту кінцевої точки.

R1: Додавання першого реагенту 1 до 3: Порожній тест абсорбції точки для реагенту 1. Система буде реєструвати зміну поглинання з моменту додавання R1, до кінця найдовшого часу реакції.

Параметри реагенту:

S до a: Інкубація час першого реагенту.

A до b: Контрольні точки.

Розрахунок реагенту (2.4):

$$\text{C} = (A_1 - LA_0) * K \quad (2.4),$$

де C – концентрація реагенту;

K – розрахунковий коефіцієнт;

A_1 – середня оптична щільність від a до b.

Етапи виконання методики:

- сироватку переглянути на наявність гемолізу, хільозу, жовтянці і т. д.;

- додати сироватку в чашу для зразка;

- встановити карусель з реактивами у аналізатор;

- вибрати відповідну позицію зразка для того, щоб виконати тест зразка [65].

2.3.3 Визначення концентрації β-ліпопротеїдів у сироватці крові

Концентрація β-ліпопротеїдів у сироватці крові визначалася прямим методом за допомогою набору «ХОЛЕСТЕРИН-LDL Ф».

Принцип методу полягає в тому, що маскуючий реагент захищає холестерин з ліпопротеїдів низької щільності (ЛПНЩ) (LDL) від дії холестеринестерази та холестериноксидази. Після реакції з іншими формами ліпопротеїдів перекис водню розщеплюється каталазою. На другій стадії холестерин вивільняється з ЛПНЩ і вступає в реакції, які призводять до утворення забарвленого комплексу. Абсорбція, виміряна при довжині хвилі 600 нм, є пропорційною концентрації холестерину LDL.

Ефіри холестерину $<^{\text{холестеринестераза}}>$ холестерин + вільні жирні кислоті.

Холестерин + O_2 $<^{\text{холестериноксидаза}}>$ холестен-3-ОН + H_2O_2.

$2H_2O_2$ + 4-амінофеназон + хромоген $<^{\text{пероксидаза}}>$ хінонімін + 4 H_2O.

Для зразку аналізу використовується свіжа або гепаринізована плазма крові. Всі розчини готові до роботи [66].

Аналіз проводять відповідно за схемою, представленою в таблиці 2.6.

Таблиця 2.6 – Визначення концентрації ліпопротеїдів у крові з використанням монореагенту

Відміряти в кювету, мл	Дослідна проба	Калібрувальна проба	Холоста проба
Аналізуємий розчин	0,024	—	—
Маскуючий реагент LDL	2,400	2,400	2,400
Реагент на холестерин LDL	0,600	0,600	0,600
Калібрувальний розчин холестерину	—	0,024	—

Перемішати, витримати 5 хв при температурі +37 °С, вимірювати оптичну щільність дослідної ($Е_{досл1}$) і калібрувальної ($Е_{кал1}$) проб проти холостої проби, додати реагент на холестерин LDL та калібрувальний розчин холестерину.

Розчин ретельно перемішують і витримують у термостаті при температурі +37 °С протягом 5 хв. Вимірюють оптичну щільність дослідної проби ($Е_{дос2}$) і калібрувальної проби ($Е_{кал2}$) проти холостої проби. Остаточне забарвлення стабільне протягом 5 хв після закінчення інкубації за умови запобігання від улучення прямого сонячного світла. Фотометрують.

Розрахунок ведуть за формулами (2.5) і (2.6):

$$\Delta E = (E_2 - E_1) \quad (2.5).$$

$$C = (\Delta E_{досл.} : \Delta E_{кал.}) \times 5{,}17 \text{ ммоль/л}, \quad (2.6),$$

де С – концентрація холестерину LDL у дослідній пробі, ммоль/л;

$\Delta E_{дос}$ – різниця оптичних щільностей дослідної проби, од. оптичної щільності;

$\Delta E_{кал}$ – різниця оптичних щільностей калібрувальної проби, од. оптичної щільності;

5,17 – концентрація калібратора, ммоль/л.

Перерахунок одиниць: мг/100 мл × 0,02585 = ммоль/л.

Концентрація β-ліпопротеїдів у сироватці крові: 1,9-2,99 ммоль/л [66].

2.3.4 Визначення вільного трийодтироніну в сироватці крові

Принцип і метод, що є основою методики досліджень.

Вільний Т3 у зразку конкурує з антигенним Т3, кон’югованим з пероксидазою хрону (HRP) за зв’язування з обмеженою кількістю антитіл до

Т3, нанесених на мікроплашку (тверда фаза) (кон'югат ферменту не повинен мати вимірюваного зв'язку з сироватковими білками, особливо TGB та альбуміном).

Взаємодія проілюстрована наступним рівнянням (2.7):

$$^{Enz}Ag + Ag + Ab_{cw} \leftrightarrow {}_{k-a}^{ka}AgAb_{cw} + {}^{Enz}AgAb_{cw} \qquad (2.7),$$

де Ab_{cw} – моноспецифічне іммобілізоване антитіло (постійна кількість);

Ag – антитіла, мічені ферментом (надлишкова кількість);

^{Enz}Ag – антитіла, мічені ферментом (надлишкова кількість);

$AgAb_{cw}$ – комплекс антиген-антитіло;

$^{Enz}AgAb_{cw}$ – комплекс антиген-HRP-антитіло;

Ka – константа швидкості асоціації;

K-a – константа швидкості дисоціації.

Після інкубації проводиться розділення зв'язаної/вільної фракції простим твердофазним промиванням. Потім фермент-HRP у зв'язаній фракції взаємодіє із субстратом (H_2O_2) та субстратом ТМБ і утворюється синій колір, який змінюється на жовтий при додаванні стоп-розчину (H_2SO_4). Інтенсивність кольору обернено пропорційна концентрації ВТ3 у зразку. Концентрація ВТ3 у зразку розраховується за допомогою калібрувальної кривої.

Функціональні характеристики.

Внутрішньосерійне відхилення визначалося шляхом повторного (24×) вимірювання трьох різних контрольних сироваток в одному аналізі. Внутрішньосерійне відхилення ≤4,94%.

Міжсерійне відхилення визначається шляхом повторного (12×) вимірювання трьох різних контрольних сироваток в одному аналізі. Міжсерійне відхилення ≤13,19%.

Мінімальна виявлена концентрація ВТ3, яку можна відрізнити від калібратора 0, становить 0,05 пг/мл.

Методи калі бровки [66].

Калібратори готові до використання, калібруються відповідно до Міжнародного стандарту ВООЗ IS 84/500.

Результати калібраторів вносяться до графіку та будується калібрувальний графік.

Етапи виконання методики.

Підготовка калібраторів (C_0… C_6)

Калібратори готові до використання, калібрують відносно до Міжнародного стандарту ВООЗ 3rd 84/500 і мають таку концентрацію (табл. 2.7):

Таблиця 2.7 – Концентрація калібраторів відносно до Міжнародного стандарту ВООЗ 3rd 84/500

Калібратори	C_0	C_1	C_2	C_3	C_4	C_5
пг/мл	0	0,4	1,2	4,5	8,0	18,0

Для одиниць SI: 1 пг/мл × 1,536 = пмоль/л.

Проведення аналізу.

Приготування промивного розчину.

Розбавте вміст кожного флакона «50 × конц. промивний розчин» дистильованою водою до кінцевого об’єму 1000 мл перед використанням. Для менших обсягів дотримуйтесь коефіцієнта розведення 1:50. Розведений промивний розчин стабільний протягом 30 днів при 2-8 °C.

У концентрованому розчині можна спостерігати наявність кристалів; у цьому випадку перемішайте при кімнатній температурі до повного розчинення кристалів; для більшої точності розведіть всю пляшечку концентрованого миючого розчину до 500 мл, дбаючи про повне перенесення кристалів, потім перемішайте до повного розчинення кристалів [66].

Акуратно струсіть мікроплашку протягом 20-30 секунд, щоб перемішати та накрийте кришкою. Інкубувати при кімнатній температурі (22-28 °C) протягом 1 год (рис. 2.3).

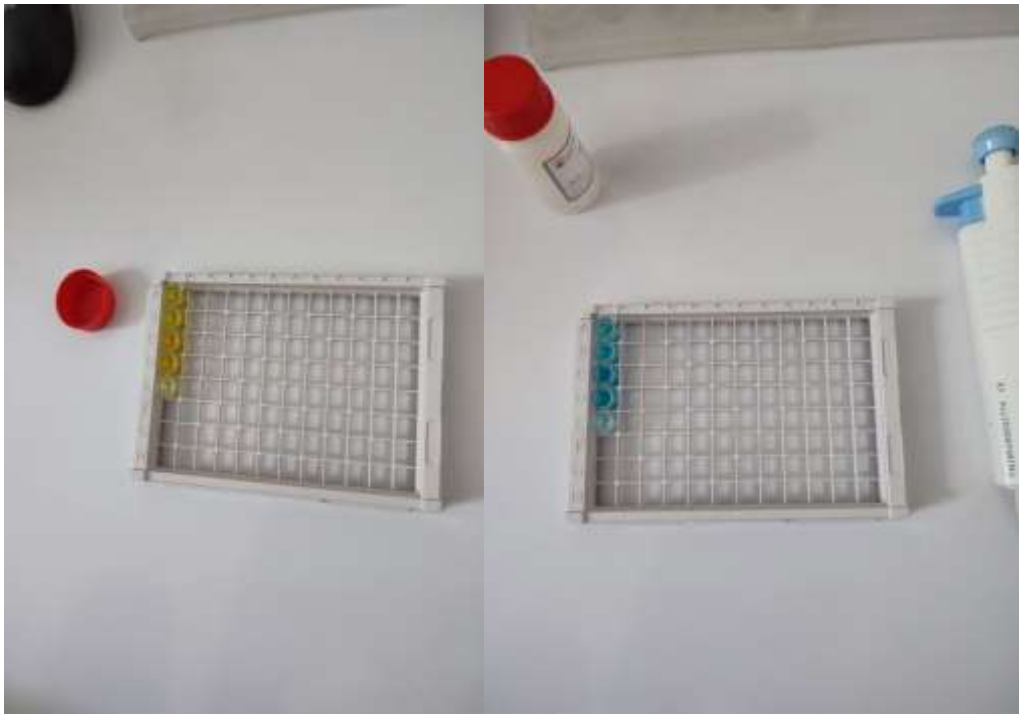


Рисунок 2.3 – Мікропланшети (власне фото)

Видаліть вміст кожної лунки. Для підвищення чутливості зчитують поглинання після 120 хв інкубації. Промийте лунки 3 рази 300 мкл розведеного промивного розчину.

Важлива примітка: під час кожної промивки обережно струшуйте плашку протягом 5 с і видаляйте зайвий розчин, натискаючи перевернуту плашку на фільтрувальний паперовий рушник.

Автоматичний промивач: якщо ви використовуєте автоматичний промивач, треба зробити 5 етапів промивок. Інкубуйте при кімнатній температурі (22-28 °C) протягом 15 хв у темряві.

Акуратно струсіть мікроплашку [66].

Прочитайте поглинання (E) при 450 нм при довжині хвилі 620-630 нм.

Процедури контролю якості.

Контрольні сироватки проходять вимірювання так само як зразки пацієнтів, при кожному вимірюванні.

Чинники інтерференції : ліпідні, гемолітичні, мутні зразки.

Принцип, що лежить в основі методики обчислення результатів, охоплює невизначеність вимірювань значень вимірювання показника.

Середнє поглинання: обчисліть середнє значення поглинання для кожної точки калібрувальної кривої та кожного зразка [66].

Калібрувальна крива:

Накресліть середнє значення поглинання калібраторів проти концентрації. Накресліть найкращу криву через накреслені точки.

Розрахунок результатів: Інтерполюйте значення зразків на калібрувальну криву для отримання відповідних значень концентрацій, виражених у пг/мл (табл. 2.8).

Таблиця 2.8 – Аналіз зразків концентрацій сироватки крові

Реагент	Калібратор	Зразок / Контроль	Бланк
Калібратор C_0-C_5	50 мкл		
Зразок / Контроль		50 мкл	
Кон'югат	100 мкл	100 мкл	
ТМВ Субстрат	100 мкл	100 мкл	100 мкл
С -- Стоп розчин	100 мкл	100 мкл	100 мкл

Біологічні референтні інтервали або межі прийняття клінічних рішень.

Для визначення очікуваних значень для набору ІФА ВТ3 було проведено дослідження еутиреоїдної дорослої популяції: дорослі – 1,4-4,2 пг/мл; вагітні – 1,8-4,2 пг/мл (рис. 2.4).

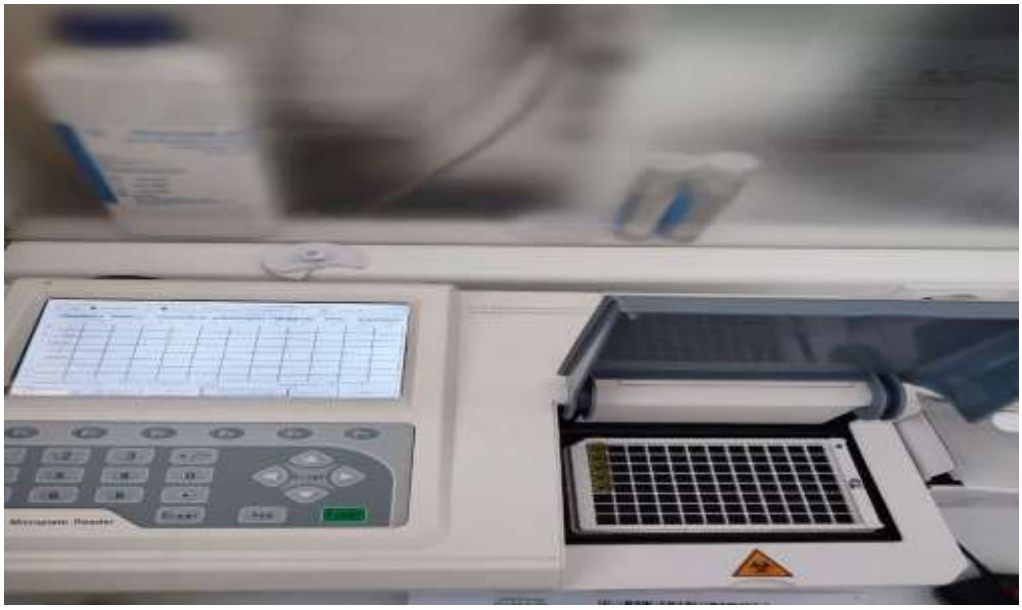


Рисунок 2.4 – Мікрорідер, виробництво КНР (власне фото)

Клінічна інтерпретація результатів.

Підвищення рівня:

- тиреоїдит;

- Т3-тиреотоксикоз;

- ендемічний зоб;

- синдром Пендреда;

- рак ЩЗ;

- при йоддефіциті або в процесі лікування препаратами радіоактивного йоду;

- може спостерігатися при важких станах, не пов'язаних з ЩЗ: гемодіалізі, хронічних хворобах печінки і нефротичному синдромі.

Зниження рівня при:

- гіпотиреозі;

- тиреоїдиті;

- процесі реабілітації після операцій або одужання після важких хвороб;

- спостерігається у жінок, що вдаються до важких фізичних навантажень;

- при дієті з низьким вмістом білка незалежно від статі [66].

2.3.5 Визначення концентрації вільного тироксину в сироватці крові

Принцип і метод, що є основою методики досліджень.

Вільний Т4 у зразку конкурує з антигенним Т4, кон'югованим з пероксидазою хрону (HRP) за зв'язування з обмеженою кількістю антитіл до Т4, нанесених на мікроплашку (тверда фаза).

Взаємодія проілюстрована наступним рівнянням (2.8):

$$^{Enz}Ag + Ag + Ab_{cw} \leftrightarrow {}_{k-a}^{ka}AgAb_{cw} + {}^{Enz}AgAb_{cw} \quad (2.8),$$

де Abcw – моноспецифічне іммобілізоване антитіло (постійна кількість);

Ag – антитіла, мічені ферментом (надлишкова кількість);

EnzAg – антитіла, мічені ферментом (надлишкова кількість);

$AgAb_{cw}$ – комплекс антиген-антитіло;

$^{Enz}AgAb_{cw}$ – комплекс антиген-HRP-антитіло;

Ka – константа швидкості асоціації;

K-a – константа швидкості дисоціації.

Після інкубації проводиться розділення зв'язаної/вільної фракції простим твердо фазним промиванням. Потім фермент-HRP у зв'язаній фракції взаємодіє із субстратом (H_2O_2) та субстратом ТМБ і утворюється синій колір, який змінюється на жовтий при додаванні стоп-розчину (H_2SO_4). Інтенсивність кольору обернено пропорційна концентрації ВТ4 у зразку. Концентрація ВТ4 у зразку розраховується за допомогою калібрувальної кривої.

Функціональні характеристики.

Внутрішньосерійне відхилення визначалося шляхом повторного (20×) вимірювання трьох різних контрольних сироваток в одному аналізі. Внутрішньосерійне відхилення ≤10,98% [66].

Міжсерійне відхилення визначається шляхом повторного (10×) вимірювання трьох різних контрольних сироваток в одному аналізі. Міжсерійне відхилення ≤10,81%.

Мінімальна виявлена концентрація ВТ4, яку можна відрізнити від калібратора 0, становить 0,05 нг/дл.

Методи калібровки.

Калібратори готові до використання, калібрують ся відповідно до Міжнародного стандарту ВООЗ IS 84/500.

Результати калібраторів вносяться до графіку та будується калібрувальний графік.

Етапи виконання методики.

Підготовка калібраторів (C_0… C_6):

Калібратори готові до використання, калібрують відносно до Міжнародного стандарту ВООЗ 3^{rd} 84/500 і мають наступну концентрацію (табл. 2. 9).

Таблиця 2.9 – Концентрація калібраторів відносно до Міжнародного стандарту ВООЗ 3^{rd} 84/500

Калібратори	C_0	C_1	C_2	C_3	C_4	C_5
пг/мл	0	0,3	0,9	2,1	3,6	7,0

Калібратори стабільні до моменту закінчення терміну придатності, надрукованого на етикетці. Після відкриття стандарти стабільні півроку при температурі 2-8 °С.

Приготування промивного розчину [66].

Розбавте вміст кожного флакона «50× конц. Промивний розчин» дистильованою водою до кінцевого об’єму 1000 мл перед використанням. Для

менших обсягів дотримуйтесь коефіцієнта розведення 1:50. Розведений промивний розчин стабільний протягом 30 днів при 2-8 °С. У концентрованому розчині можна спостерігати наявність кристалів; у цьому випадку перемішайте при кімнатній температурі до повного розчинення кристалів; для більшої точності розведіть всю пляшечку концентрованого миючого розчину до 500 мл, дбаючи про повне перенесення кристалів, потім перемішайте до повного розчинення кристалів (табл. 2.10).

Таблиця 2.10 – Етапи проведення аналізу

Реагент	Калібратор	Зразок / Контроль	Бланк
Калібратор C_0-C_5	50 мкл		
Зразок / Контроль		50 мкл	
Кон'югат	100 мкл	100 мкл	
ТМВ Субстрат	100 мкл	100 мкл	100 мкл
Інкубуйте при кімнатній температурі (22-28 °С) 15 хвилин у темряві			
С - Стоп розчин	100 мкл	100 мкл	100 мкл

Акуратно струсіть мікроплашку протягом 20-30 секунд, щоб перемішати і накрийте кришкою. Інкубувати при кімнатній температурі (22-28 °С) протягом 1 год.

Видаліть вміст кожної лунки. Промийте лунки 3 рази 300 мкл розведеного промивного розчину.

Акуратно струсіть мікроплашку.

Прочитайте поглинання (Е) при 450 нм при довжині хвилі 620-630 нм або протягом 5 хв.

Автоматичний промивач: якщо ви використовуєте автоматичний промивач, треба зробити 5 етапів промивок [66].

Принцип, що лежить в основі методики обчислення результатів, охоплює невизначеність вимірювань значень вимірювання показника.

Середнє поглинання: обчисліть середнє значення поглинання для кожної точки калібрувальної кривої та кожного зразка.

Калібрувальна крива: накресліть середнє значення поглинання калібраторів проти концентрації. Накресліть найкращу криву через накреслені точки.

Розрахунок результатів: інтерполюйте значення зразків на калібрувальну криву для отримання відповідних значень концентрацій, виражених у нг/дл.

Біологічні референтні інтервали або межі прийняття клінічних рішень.

Для визначення очікуваних значень для набору ІФА ВТ4 було проведено дослідження еутироїдної дорослої популяції: дорослі – 0,8-2,0; вагітні – 0,8-2,2 нг/дл.

Підвищеня рівня:

- тиреоїдит;
- дифузний токсичний зоб;
- аденома ЩЗ або її післяпологова дисфункція;
- хвороби нирок і печінки (наприклад, при гепатиті або цирозі);
- через ожиріння;
- прийом аспірину, фуросеміду, левотироксину, гепарину і ряду інших препаратів також провокує зростання Т4.

Зниження рівня:

- первинний гіпотиреоз;
- ендемічний зоб;
- тиреоїдит Хашимото;
- тиреотропіном і йододефіцит;
- виснаження;
- запалення гіпофіза або гіпоталамуса;
- отруєння свинцем [66];

- вживання оральних контрацептивів, анаболічних стероїдів, карбамазепіну, препаратів літію і тиреостатиків також знижує рівень Т4 [66].

2.3.6 Визначення рівня тиреотропного гормону в сироватці крові

Основні реагенти, необхідні для проведення ІФА, це у надлишку високо афінні та специфічні антитіла (мічені ферментом та іммобілізовані) з різним і чітким розпізнаванням епітопів та нативний антиген.

У цьому способі калібратори ТТГ, зразки пацієнтів та/або контролі, що містять нативний антиген, спочатку додаються до лунок, покритих стрептавідином. Додають біотинільовані моноклональні антитіла, мічені ферментами, і їх змішують: ці антитіла мають високу спорідненість та специфічність і виявляються на різні епітопи ТТГ. Між різними антитілами до ТТГ та нативним ТТГ в мікролунках відбувається реакція, утворюючи розчинний сандвіч-комплекс.

Взаємодія проілюстрована наступним рівнянням (2.9):

$$^{Enz}Ab + Ag_{TSH} + {}^{Btn}Ab(m) \underset{k-a}{\overset{ka}{\longleftrightarrow}} {}^{Enz}Ab - Ag_{TSH} - {}^{Btn}Ab(m) \qquad (2.9),$$

де BtnAb(m) – біотинільовані моноклональні антитіла (надлишкова кількість);

AgTSH – нативний антиген (змінна кількість);

EnzAb – антитіла, мічені ферментом (надлишкова кількість);

EnzAb-AgTSH-BtnAb(m) – сандвіч-комплекс антиген-антитіла;

Ka – константа швидкості асоціації;

K-a – константа швидкості дисоціації [66].

Одночасно комплекс осідає в лунку завдяки реакції високої афінності стрептавідину та біотинільованого антитіла. Ця взаємодія проілюстрована нижче (2.10):

$$EnzAb - AgTSH - Btb(m) + StreptavidinC.W \Rightarrow Immobilized\ complex \quad (2.10),$$

де Streptavidin C.W – стрептавідин, іммобілізований на лунці;

Immobilized complex – антитіло-антиген-сендвіч комплекс.

Після досягнення рівноваги фракцію, зв'язану з антитілом, відокремлюють від незв'язаного антигену на стадії промивання. Активність ферменту у фракції, зв'язаній з антитілом, прямо пропорційна концентрації нативного атигену. Активність ферменту, присутнього на поверхні лунки, визначаються реакцією з відповідним субстратом для отримання кольору. За допомогою декількох різних калібраторів з відомими значеннями антигену може бути створена стандартна крива реакції, за допомогою якої можна визначити концентрацію невідомого антигену.

Функціональні характеристики.

Внутрішньо-серійне відхилення визначалося шляхом повторного (16×) вимірювання трьох різних контрольних сироваток в одному аналізі. Внутрішньосерійне відхилення ≤4,6%.

Міжсерійне відхилення визначається шляхом повторного (12×) вимірювання трьох різних контрольних сироваток в одному аналізі. Міжсерійне відхилення ≤10,8%.

Мінімальна виявлена концентрація ТТГ, яку можна відрізнити від калібратора 0, становить 0,01 мМО/л

Методи калібровки.

Калібратори готові до використання, калібруються відповідно до Міжнародного стандарту ВООЗ IS 84/500.

Результати калібраторів вносяться до графіку та будується калібрувальний графік [66].

Етапи виконання методики.

Підготовка калібраторів (C_0… C_6).

Калібратори готові до використання, калібрують відносно до Міжнародного стандарту ВООЗ IRP 80/558 і мають таку концентрацію (табл. 2.11):

Таблиця 2.11 – Концентрація калібраторів відносно до Міжнародного стандарту ВООЗ IRP 80/558

Калібратор	C_0	C_1	C_2	C_3	C_4	C_5	C_6
мМО/л	0	0,2	0,5	2,5	5,0	10	20

Калібратори стабільні до моменту закінчення терміну придатності, надрукованого на етикетці. Після відкриття стандарти стабільні півроку при температурі 2-8 °С.

Приготування промивного розчину.

Розбавте вміст кожного флакона «50× конц. Промивний розчин» дистильованою водою до кінцевого об’єму 1000 мл перед використанням. Для менших обсягів дотримуйтесь коефіцієнта розведення 1:50. Розведений промивний розчин стабільний протягом 30 днів при 2-8 °С [66].

У концентрованому розчині можна спостерігати наявність кристалів; у цьому випадку перемішайте при кімнатній температурі до повного розчинення кристалів; для більшої точності розведіть всю пляшечку концентрованого миючого розчину до 500 мл, дбаючи про повне перенесення кристалів, потім перемішайте до повного розчинення кристалів (табл. 2.12).

Таблиця 2.12 – Етапи проведення аналізу

Реагент	Калібратор	Зразок / Контроль	Бланк
Калібратор C_0-C_6	50 мкл		
Зразок / Контроль		50 мкл	
Кон'югат	100 мкл	100 мкл	
ТМВ Субстрат	100 мкл	100 мкл	100 мкл
Інкубуйте при кімнатній температурі (22-28 °C) протягом 20 хв у темряві			
С - Стоп розчин	100 мкл	100 мкл	100 мкл

Інкубувати при кімнатній температурі (22-28 °C) протягом 1 години.

Видаліть вміст кожної лунки. Для підвищення чутливості зчитують поглинання після 120 хв інкубації. Промийте лунки 3 рази 300 мкл розведеного промивного розчину.

Автоматичний промивач: якщо ви використовуєте автоматичний промивач, треба зробити 5 етапів промивок.

Акуратно струсіть мікроплашку.

Прочитайте поглинання (Е) при 450 нм при довжині хвилі 620-630 нм протягом 5 хв.

Чинники інтерференції.

Ліпідні, гемолітичні, мутні зразки.

Принцип, що лежить в основі методики обчислення результатів, охоплює невизначеність вимірювань значень вимірювання показника.

Середнє поглинання: обчисліть середнє значення поглинання для кожної точки калібрувальної кривої та кожного зразка.

Калібрувальна крива: накресліть середнє значення поглинання калібраторів проти концентрації. Накресліть найкращу криву через накреслені точки [66].

Розрахунок результатів: інтерполюйте значення зразків на калібрувальну криву для отримання відповідних значень концентрацій, виражених у мМО/л.

Біологічні референтні інтервали або межі прийняття клінічних рішень.

Зразки сироватки, ймовірно, здорових жінок і чоловіків аналізували за допомогою тесту ТТГ ІФА, і отримали наступні результати: 0,39-6,16 мМО/л.

Підвищення рівня:

- первинний або вторинний гіпотиреоз;
- аутоімуний тиреоїдит;
- пухлини гіпофізу;
- недостатність наднирників;
- прееклампсию;
- психічні хвороби і отруєння свинцем;
- прийом мотіліуму, морфіну, преднізолону, кальцитоніну, фуросеміду, рифампіцину і ряду інших препаратів може спровокувати появу підвищених показників ТТГ;
- може бути підвищений на третьому триместрі вагітності.

Зниження рівня:

– дифузний токсичний зоб;
– гіпертиреоз вагітних;
– хвороба Пламмера;
– кахексія і хвороби психіки [66].

2.3.7 Визначення аутоантитіл проти тиреопероксидази в сироватці крові

Етапи виконання методики.

Приготування розчину для відмивання.

Вміст флакона з концентратом розчину для відмивання (22 мл), перенести в мірний циліндр об’ємом 1000 мл, додати 550 мл дистильованої води та ретельно перемішати. У разі часткового використання набору слід відібрати необхідну кількість концентрату розчину для відмивання та розвести

дистильованою водою в 26 разів (до 1 мл концентрату розчину для відмивання додати 25 мл дистильованої води).

Проведення аналізу.

Помістіть в рамку необхідну кількість стрипів – із розрахунку на кількість досліджуваних зразків у двох повторах та 12 лунок для калібрувальних проб і контрольної сироватки.

Розведіть зразки сироватки (плазми) крові в 101 раз, використовуючи ІФА-буфер. Наприклад: 5 мкл зразка + 500 мкл ІФА-буфера. Не розводьте калібрувальні проби та контрольну сироватку.

1. Якщо концентрація АТ-ТПО в досліджуваному зразку перевищує 1000 МО/мл, його слід додатково розвести, використовуючи ІФА-буфер.

2. Використання інших буферів чи реагентів для розведення зразків може призвести до помилкових результатів.

3. Примітка: для отримання надійних результатів рекомендуємо використовувати декілька послідовних розведень досліджуваного зразка сироватки (плазми) крові.

4. Обережно перемішайте вміст планшета круговими рухами по горизонтальній поверхні, заклейте планшет плівкою для заклеювання планшета. Інкубуйте планшет протягом 30 хвилин при температурі +37 °С.

5. Після закінчення інкубації видаліть вміст лунок і відмийте лунки 3 рази. При кожному відмиванні додайте у всі лунки по 250 мкл розчину для відмивання, струшуйте планшет круговими рухами по горизонтальній поверхні, а потім видаляйте рідину з лунок за допомогою вакууму або декантуванням. По закінченні відмивання необхідно ретельно видалити залишки рідини з лунок на фільтрувальний папір.

5. Внесіть у всі лунки по 100 мкл кон'югату.

6. Заклейте планшет плівкою для заклеювання планшета та інкубуйте його протягом 30 хв при температурі +37 °С.

7. Після закінчення інкубації видаліть вміст лунок і відмийте лунки 5 разів [66].

8. Внесіть у всі лунки по 100 мкл розчину субстрату тетраметилбензидину. Внесення розчину субстрату тетраметилбензидину в лунки необхідно здійснити протягом 2-3 хв. Інкубуйте планшет в темряві при кімнатній температурі (+18...+25 °С) протягом 10-20 хв у залежності від швидкості розвитку синього забарвлення.

9. Внесіть у всі лунки з тією ж швидкістю і в тій же послідовності, як і розчин субстрату тетраметилбензидину, по 100 мкл стоп-реагенту, при цьому вміст лунок забарвлюється в яскраво-жовтий колір.

10. Визначте величину оптичної густини (ОГ) вмісту лунок планшета.

11. За допомогою планшетного фотометра при довжині хвилі 450 нм.

12. Вимірювання ОГ вмісту лунок планшета необхідно провести протягом 15 хв після внесення стоп-реагенту. Бланк фотометра виставляйте за калібрувальною пробою С1 або за повітрям.

Принцип, що лежить в основі методики обчислення результатів, охоплює невизначеність вимірювань значень вимірювання показника.

Побудуйте в лінійних координатах калібрувальний графік: вісь абсцис (х) – концентрація АТ- ТПО в калібрувальних пробах (МО/мл), вісь ординат (у) – оптична густина калібрувальних проб (ОГ 450 нм).

Для алгоритму обчислення (апроксимації) калібрувального графіка використовуйте інтервальний (відрізково-лінійний, «від точки до точки») метод.

Визначте за калібрувальним графіком вміст АТ-ТПО в досліджуваних зразках. У разі попереднього розведення досліджуваних зразків, отриманий результат необхідно домножити на фактор розведення.

Біологічні референтні інтервали або межі прийняття клінічних рішень: чоловіки – 30 МО/мл; жінки – 30 МО/мл; старше 50 років – 50 МО/мл [66].

Показання до призначення аналізу на АТПО:

- аутоімунний тиреоїдит (тиреоїдит Хашимото);
- базедова хвороба (дифузний токсичний зоб);
- ідіопатичний гіпотиреоз;

- аденома щитовидної залози;
- рак щитовидної залози;
- аутоімунна недостатність надниркових залоз;
- ревматоїдний артрит;
- системний червоний вовчак;
- системний аутоімунний васкуліт;
- післяпологовий тиреоїдит;
- дисфункція щитовидної залози;
- невдалі спроби штучного запліднення;
- передчасних пологів;
- прееклампсії;
- викидні.

Потенційні джерела варіацій.

1. Біологічна варіація, яка властива організму.

2. Ятрогенні варіації викликають діагностичні і лікувальні заходи.

3. Преаналітичні варіації залежать від підготовки, забору, зберігання, транспортування біологічного матеріалу.

4. Аналітичні варіації залежать від роботи обладнання, якості реагентів, контрольного, калібрувального матеріалу, якості біологічного матеріалу, якості роботи лаборантів [66].

2.4 Статистична обробка експериментальних даних

Більшість експериментальних лабораторних робіт у фізіології мають порівняльний характер, і аналіз отриманих даних часто обмежується простим порівнянням середніх значень. У той же час багато робіт вимагають доказів надійності, відмінності та кореляції, визначення котрих необхідно для переконання, що виявлені закономірності не випадкові, а скоріше реальні [67].

Статистична обробка включає визначення наступних показників: n – загальне число спостережень (випадків); $\overline{X}$ – середня арифметична величина; σ – середнє квадратичне відхилення; m – помилка середньої; t_d – критерій достовірності відмінностей Ст'юдента.

Середнє арифметичне значення ($\overline{X}$) визначається за формулою (2.11):

$$\overline{X} = \sum \frac{Xi}{n} \qquad (2.11),$$

де n – кількість випадків;

Σ – сума варіант;

Xi – варіанта.

Середнє арифметичне є важливою характеристикою ознаки. Однак при однаковому середньому значенні ступінь відхилення від нього може значно різнитися. Тому під час аналізу експериментальних даних доцільно враховувати показник варіабельності ознаки. Таким показником є середнє квадратичне відхилення (σ), яке обчислювали за формулою (2.12):

$$\sigma = \pm \sqrt{\sum \frac{(x - x)^2}{(n - 1)}} \qquad (2.12),$$

де в чисельнику – сума квадратів відхилень значень від середньої арифметичної; у знаменнику − число ступенів свободи, яке дорівнює числу спостережень без одного [67].

Після отримання середніх арифметичних значень і квадратичних відхилень визначається достовірність відмінностей між двома дослідженими групами, застосовуючи t-критерій Ст'юдента. Для цього використовували формулу (2.13):

$$t_d = \frac{(\overline{X}_1 - \overline{X}_2)}{\sqrt{m_1^2 + m_2^2}} \quad (2.13),$$

де $\overline{X}$ – середня арифметична величина;

m – похибка середнього арифметичного значення, яку розраховують за формулою (2.14):

$$m = \frac{\sigma}{\sqrt{n-1}} \quad (2.14).$$

Достовірність різниці (t_d) визначають за формулою (2.15):

$$t_d = \frac{\overline{X}_1 - \overline{X}_2}{\sqrt{m_{\overline{X}_1}^2 + m_{\overline{X}_2}^2}} \quad (2.15)$$

У більшості біологічних досліджень достовірність вважається підтвердженою при рівні значущості 95%. Це означає, що ймовірність того, що відмінності середніх значень зумовлені недостатньою кількістю спостережень, становить менше 5%. У таких випадках зазначають, що ймовірність помилки (p) менша за 5%, тобто $p<0,05$. Показник вірогідності відшукують на підставі даних (t_d), використовуючи спеціальну таблицю з граничними значеннями t-критерію Ст'юдента [67].

3 ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНА ЧАСТИНА

У таблицю 3.1 зведені результати досліджень концентрації ТТГ у крові хворих жінок.

Таблиця 3.1 – Концентрація тиреотропного гормону в сироватці крові в динаміці лікування жінок, хворих на аутоімунний тиреоїдит (мМО/л)

Реєстраційний номер	Контроль	Початок захворювання	Через 3 місяці від початку захворювання на тлі лікування	Через 6 місяців від початку захворювання на тлі лікування	Через 1 рік від початку захворювання на тлі лікування
1	2	3	4	5	6
1	0,68	5,3	4,1	3,3	2,8
2	1,22	4,5	3,2	3,1	3,3
3	2,63	3,5	3,2	2,6	2,1
4	0,78	7,62	4,8	3,4	3,2
5	1,12	8,0	6,2	4,8	3,5
6	1,57	4,7	3,8	2,5	1,7
7	1,25	19,0	4,6	3,8	2,2
8	1,42	12,0	6,8	5,2	1,7
9	1,73	5,7	3,8	2,3	1,5
10	0,90	4,9	2,9	2,7	2,6
11	2,12	15,0	5,6	3,5	2,6

Продовження таблиці 3.1

1	2	3	4	5	6
12	0,53	3,8	3,5	2,1	0,9
$\overline{X}$	1,33	7,84	4,38	3,27	2,34
σ	± 0,662	±4,945	±1,257	±0,951	±0,799
m	0,199	1,491	0,379	0,287	0,241
td		4,328	7,125	5,559	3,277
p		<0,001	<0,001	<0,001	<0,01

Встановлено, що у жінок контрольної групи рівень гормону в крові дорівнював у середньому 1,33±0,199 мМО/л, що відповідає референтним значенням (0,2-4,0 мМО/л). Концентрація ТТГ у крові перевищувала норму та збільшувалася в 5,89 разів (7,84±0,491 мМО/л) на початку захворювання, 3,29 разів (4,38±0,379 мМО/л) – через 3 місяці від початку захворювання на тлі призначення терапевтичного лікування.

На тлі лікування значення досліджуваного показника було високодостовірно більше порівняно з контролем у 2,46 разів (3,27±0,287 мМО/л) через 6 місяців, на 76% (2,34±0,241 мМО/л) – через 1 рік від початку захворювання, але не виходили за межі референтних значень.

Таким чином, концентрація ТТГ у крові жінок, хворих на АІТ, суттєво підвищувалася на початку хвороби, що можна пояснити активацією секреторної активності передньої частки гіпофіза – місця продукції цього гормону. Проходження відповідного лікування хворими особами впродовж року обумовлювало поступове наближення значень досліджуваного показника до контрольних величин.

Про характер змін у крові концентрації вільного Т3 можна робити висновки на підставі даних таблиці 3.2.

Таблиця 3.2 – Концентрація вільного трийодтироніну в сироватці крові в динаміці лікування жінок, хворих на аутоімунний тиреоїдит (пг/мл)

Реєстраційний номер	Контроль	Початок захворювання	Через 3 місяці від початку захворювання на тлі лікування	Через 6 місяців від початку захворювання на тлі лікування	Через 1 рік від початку захворювання на тлі лікування
1	2,5	1,3	1,3	1,4	1,5
2	2,2	1,5	1,4	1,3	1,3
3	2,0	3,5	2,2	2,0	1,8
4	1,8	1,8	1,5	1,3	1,2
5	2,1	3,8	2,6	2,2	1,8
6	1,8	2,5	2,8	2,6	2,4
7	2,3	5,5	3,8	2,9	2,0
8	1,9	4,8	2,6	2,3	1,9
9	2,4	2,6	2,5	2,5	2,5
10	2,1	4,5	3,2	3,1	3,2
11	2,0	6,6	4,2	2,7	1,6
12	1,9	2,9	1,5	1,8	2,2
$\overline{X}$	2,08	3,44	2,47	2,18	1,95
σ	±0,215	±1,658	±0,949	±0,552	±0,563
m	0,065	0,450	0,286	0,166	0,170
td		2,750	1,330	0,565	0,489
p		<0,05	>0,05	>0,05	>0,05

Отримані результати свідчать про те, що в осіб контрольної групи

концентрація вільного Т3 у сироватці крові відповідала нормальним показникам (1,4-4,2 пг/мл) і складала в середньому 2,08±0,065 пг/мл. На початку захворювання відзначалося достовірне підвищення в крові рівня гормону на 65% (3,44±0,45 пг/мл) порівняно з контролем, але показник не виходив за межі референтних значень. У період лікування спостерігалася поступова нормалізація показника, причому у всіх випадках отримані цифри суттєво не відрізнялися від контролю та відповідали нормі. На тлі лікування концентрація вільного Т3 була більше контролю на 19% (2,47±0,286 пг/мл) через 3 місяця, на 5% (2,18±0,166 пг/мл) – через 6 місяців та менше контролю на 7% (1,95±0,17 пг/мл) – через 1 рік від початку захворювання.

Таким чином, при АІТ концентрація вільного Т3 у крові жінок достовірно зростала на початку хвороби, що можна пояснити підсиленням секреторної функції щитоподібної залози, де відбувається синтез гормону. Впродовж річного курсу лікування у крові хворих осіб спостерігалися недостовірні відмінності від контролю значень досліджуваного показника та їх відповідність нормі.

Подібні зміни встановлені при визначенні у жінок з АІТ концентрації вільного Т4 у крові. У осіб контрольної групи рівень гормону в крові дорівнював у середньому 9,38±0,203 пмоль/л, що знаходилося в межах референтних значень (9-19 пмоль/л). На початку захворювання концентрація вільного Т4 у крові достовірно збільшувалася в 1,28 разів (12,0±0,73 пмоль/л). У разі лікування збільшення показника від контрольних величин носило несуттєвий характер, причому від початку захворювання через 3 місяці на 14% (10,7±0,937 пмоль/л), 6 місяців – на 7% (10,08±0,657 пмоль/л), 1 рік – 5% (9,81±0,863 пмоль/л). У всіх випадках значення отриманого показника не виходили за межі референтних значень (табл. 3.3).

Таким чином, у жінок, хворих на АІТ, концентрація вільного Т4 у крові була достовірно збільшеною на початку захворювання та недостовірно у разі лікування, причому середнє її значення поступово наближалося до контрольних величин.

Таблиця 3.3 – Концентрація вільного тироксину в сироватці крові в динаміці лікування жінок, хворих на аутоімунний тиреоїдит (пмоль/л)

Реєстраційний номер	Контроль	Початок захворювання	Через 3 місяці від початку захворювання на тлі лікування	Через 6 місяців від початку захворювання на тлі лікування	Через 1 рік від початку захворювання на тлі лікування
1	9,4	7,7	7,8	8,0	8,8
2	8,2	9,0	8,5	7,9	7,3
3	10,3	10,2	5,9	6,7	8,2
4	8,8	12,0	10,1	8,3	7,5
5	9,1	17,6	15,7	13,4	12,6
6	10,2	9,8	7,9	7,1	6,8
7	9,3	18	12,7	10,5	6,8
8	8,9	12,8	13,3	12,9	12,6
9	10,4	7,9	8,2	8,0	7,9
10	9,1	12,9	11,9	11,7	11,4
11	8,5	9,2	11,5	12,6	14,8
12	10,3	16,9	14,9	13,8	13,0
$\overline{X}$	9,38	12,0	10,7	10,08	9,81
σ	±0,675	±1,658	±3,107	±2,178	±2,863
m	0,203	1,730	0,937	0,657	0,863
td		2,231	1,373	1,019	0,485
p		<0,05	>0,05	>0,05	>0,05

У таблиці 3.4 наведено результати вимірювань рівня АТ ПО в сироватці крові хворих жінок.

Таблиця 3.4 – Рівень антитіл до тиреоїдної пероксидази в сироватці крові в динаміці лікування жінок, хворих на аутоімунний тиреоїдит (МО/мл)

Реєстра-ційний номер	Контроль	Початок захворю-вання	Через 3 місяці від початку захворю-вання на тлі лікування	Через 6 місяців від початку захворю-вання на тлі лікування	Через 1 рік від початку захворю-вання на тлі лікування
1	2	3	4	5	6
1	10,2	150	80	70	60
2	14,3	58	40	38	35
3	7,1	240	100	94	85
4	12,5	30,5	25	22	20
5	10,4	580	256	187	140
6	10,8	220	140	112	85
7	12,1	1000,7	560	406	245
8	10,5	800	220	167	100
9	12,3	20	22	22	22
10	11,9	60	45	38	30
11	8,7	25	30	29	28
12	11,6	100	70	75	80
$\overline{X}$	10,7	273,68	165,03	105	77,5
σ	±2,209	±72,703	±49,752	±36,593	±27,384

Продовження таблиці 3.4

1	2	3	4	5	6
m	0,67	21,918	14,583	11,032	8,256
td		11,997	8,532	8,361	8,248
p		<0,001	<0,001	<0,001	<0,001

Отримані результати свідчать про те, що рівень АТ ПО в крові жінок, що входили до складу контрольної групи, складав у середньому 10,7±0,67 МО/мл і відповідав референтним значенням (до 30 МО/мл). Значення показника як на початку захворювання, так і впродовж періоду лікування значно перевищували контрольні та референтні величини. Рівень АТ ПО у крові жінок з АІТ високодостовірно зростав на початку захворювання в 25,58 разів (273,68±21,918 МО/мл), на тлі лікування через 3 місяці – 15,42 разів (165,03±14,583 МО/мл), 6 місяців – 9,81 разів (105±11,032 МО/мл), 1 рік – 7,24 разів (77,5±8,256 МО/мл).

Таким чином, у жінок перебіг АІТ на тлі лікування супроводжується високим рівнем у крові АТ ПО.

Про зміни в крові загальної кількості еритроцитів у крові можна робити висновки на підставі даних таблиці 3.5. У жінок контрольної групи цей показник дорівнював у середньому 4,29±0,069×10^{12}/л і відповідав референтним значенням (3,7-4,7×10^{12}/л). Впродовж всього періоду спостереження за хворими особами загальна кількість еритроцитів у крові знаходилася в межах норми, але була нижче контролю (p<0,01): на початку захворювання на 10% (3,87±0,099×10^{12}/л), на тлі лікування через 3 місяці – 9% (3,92±0,089×10^{12}/л), 6 місяців і 1 рік – 8% (3,93±0,098×10^{12}/л і 3,96±0,087×10^{12}/л).

Таким чином, у осіб, хворих на АІТ, спостерігалося зниження загальної кількості еритроцитів у крові, але зміни цього показника відповідали референтним значенням.

Таблиця 3.5 – Загальна кількість еритроцитів у крові в динаміці лікування жінок, хворих на аутоімунний тиреоїдит ($\times 10^{12}$/л)

Реєстраційний номер	Контроль	Початок захворювання	Через 3 місяці від початку захворювання на тлі лікування	Через 6 місяців від початку захворювання на тлі лікування	Через 1 рік від початку захворювання на тлі лікування
1	3,9	3,6	3,7	3,72	4,0
2	4,5	4,2	4,0	4,22	3,78
3	4,2	4,25	4,0	3,9	3,6
4	4,0	4,26	4,3	3,92	3,9
5	4,4	3,7	4,2	4,32	4,0
6	4,3	3,72	3,92	4,0	4,2
7	4,1	3,6	3,62	3,7	3,71
8	4,4	3,65	3,7	3,27	6,8
9	4,2	3,75	3,8	3,8	4,2
10	4,3	3,62	3,6	3,75	3,72
11	4,7	4,5	4,52	4,5	4,65
12	4,5	3,6	3,68	4,0	4,0
$\overline{X}$	4,29	3,87	3,92	3,93	3,96
σ	±0,228	±0,330	±0,295	±0,324	±0,287
m	0,069	0,099	0,089	0,098	0,087
t_d		3,5	3,303	3,010	2,973
p		<0,01	<0,01	<0,01	<0,01

Подібні зміни спостерігалися при дослідженні гемоглобіну (табл. 3.6).

Таблиця 3.6 – Рівень гемоглобіну в крові в динаміці лікування жінок, хворих на аутоімунний тиреоїдит (г/л)

Реєстраційний номер	Контроль	Початок захворювання	Через 3 місяці від початку захворювання на тлі лікування	Через 6 місяців від початку захворювання на тлі лікування	Через 1 рік від початку захворювання на тлі лікування
1	139	108	115	117	125
2	128	120	125	124	130
3	141	128	132	135	130
4	135	118	120	120	119
5	126	115	120	125	128
6	133	131	128	125	132
7	145	100	110	115	117
8	130	98	118	117	120
9	134	122	125	125	134
10	141	120	124	125	123
11	128	135	130	132	132
12	117	115	118	120	122
$\overline{X}$	133,1	117,5	122,1	123,3	126
σ	±7,845	±11,366	±6,431	±5,990	±5,752
m	2,37	3,43	1,94	1,81	1,73
t_d		3,742	3,592	3,286	2,420
p		<0,01	<0,01	<0,01	<0,05

Рівень гемоглобіну в крові у жінок контрольної групи дорівнював у

середньому 133,1±2,37 г/л, що відповідає значенням норми (120-145 г/л).

На початку захворювання у хворих осіб спостерігалося зниження концентрації гемоглобіну в крові на 12% порівняно з контролем, що в середньому складало 117,5±3,43 г/л. Відмінність від контрольних величин була високодостовірною ($p<0,01$). Середнє арифметичне значення цього показника виходило за нижню межу референтних значень, що свідчить про ймовірність прояву у цих осіб симптомів анемії. На тлі лікування у жінок з АІТ рівень гемоглобіну в крові не виходив за межі референтних значень та зменшувався на 8% (122,1±1,94 г/л; $p<0,01$) через 3 місяці, 7% (123,3±1,81 г/л; $p<0,01$) – 6 місяців, 5% (126±1,81 г/л; $p<0,05$) – через 1 рік.

Отже, рівень гемоглобіну в крові жінок з АІТ порівняно з контролем був найнижчим на початку захворювання, причому середній показник був менше відносно норми, що може вказувати на наявність анемічних проявів при цьому захворюванні. Призначення лікування хворим особам обумовлювало нормалізацію показника.

Результати визначення загальної кількості лейкоцитів у крові жінок у динаміці лікування АІТ наведені в таблиці 3.7. Встановлено, що в крові осіб контрольної групи загальна кількість лейкоцитів у середньому дорівнювала 5,0±0,21×109/л, що відповідає нормальним показникам (4-9×10^9/л).

На всіх етапах обстеження хворих осіб величина цього показника не виходила за межі референтних значень і була недостовірно вищою порівняно з контролем, але з тенденцією до повернення до початкових значень: на початку захворювання та на тлі лікування через 3 місяці від її початку на 16% (5,8±0,53×10^9/л і 5,8±0,53×10^9/л відповідно), через 6 місяців – 14% (5,7±0,48×10^9/л), 1 рік – 10% (5,5±0,32×10^9/л).

Таким чином, на початку захворювання на АІТ і на тлі його лікування у крові жінок не спостерігалося суттєвих змін загальної кількості лейкоцитів.

Таблиця 3.7 – Загальна кількість лейкоцитів у крові в динаміці лікування жінок, хворих на аутоімунний тиреоїдит ($\times 10^9$/л)

Реєстраційний номер	Контроль	Початок захворювання	Через 3 місяці від початку захворювання на тлі лікування	Через 6 місяців від початку захворювання на тлі лікування	Через 1 рік від початку захворювання на тлі лікування
1	4,7	4,6	4,5	5,6	5,4
2	5,3	3,6	3,7	3,6	5,8
3	5,6	4,4	4,3	4,4	4,4
4	4,9	4,6	4,5	4,4	4,6
5	3,8	10,4	10,3	8,3	6,2
6	5,2	5,1	5,2	5,1	5,1
7	3,9	5,5	5,5	5,5	5,5
8	6,1	9,8	9,9	8,8	7,8
9	4,6	4,7	4,7	4,7	4,8
10	5,4	4,5	4,6	4,5	4,5
11	5,0	4,0	3,9	5,0	4,0
12	5,7	7,9	8,0	7,9	7,9
$\overline{X}$	5,0	5,8	5,8	5,7	5,5
σ	±0,706	±1,766	±2,025	±1,595	±1,073
m	0,21	0,53	0,61	0,48	0,32
t_d		1,403	1,922	1,336	1,306
p		>0,05	>0,05	>0,05	>0,05

На відміну від загальної кількості лейкоцитів у крові відмічаються

достовірні зміни лейкоцитарного профілю хворих жінок (табл. 3.8).

Таблиця 3.8 – Показники лейкоцитарної формули крові в динаміці лікування жінок, хворих на аутоімунний тиреоїдит (%)

Статистичні показники	Група обстежених осіб (n=12)				
	Контроль	Початок захво-рювання	Через 3 місяці від початку захворю-вання на тлі лікування	Через 6 місяців від початку захворю-вання на тлі лікування	Через 1 рік від початку захворю-вання на тлі лікування
1	2	3	4	5	6
Еозинофіли, %					
$\overline{X}$	2,3	2,6	2,4	2,2	2,4
σ	±0,816	±0,957	±1,016	±0,739	±0,856
$m_{\overline{X}}$	0,25	0,29	0,31	0,22	0,26
t_d		0,784	0,251	0,300	0,120
p		>0,05	>0,05	>0,05	>0,05
Паличкоядерні нейтрофіли, %					
$\overline{X}$	1,9	1,6	1,7	1,8	1,8
σ	±0,932	±0,762	±1,236	±0,693	±1,072
$m_{\overline{X}}$	0,28	0,23	0,37	0,21	0,32
t_d		0,658	0,431	0,816	0,554
p		>0,05	>0,05	>0,05	>0,05

Продовження таблиці 3.8

1	2	3	4	5	6
Сегментоядерні нейтрофіли, %					
$\bar{X}$	60,5	53,7	56,4	58,3	58,7
σ	±18,175	±13,963	±17,545	±20,364	±21,857
$m_{\bar{X}}$	5,48	4,21	5,29	6,14	6,59
t_d		0,984	0,538	0,267	0,210
p		>0,05	>0,05	>0,05	>0,05
Лімфоцити, %					
$\bar{X}$	29,5	35,7	33,3	31,6	31,2
σ	±7,077	±4,599	±3,864	±3,704	±3,271
$m_{\bar{X}}$	2,13	1,39	1,17	1,12	1,12
t_d		2,438	1,564	0,873	0,706
p		<0,05	>0,05	>0,05	>0,05
Моноцити, %					
$\bar{X}$	5,8	6,4	6,2	6,1	5,9
σ	±0,613	±0,805	±0,768	±1,204	±0,492
$m_{\bar{X}}$	0,19	0,24	0,23	0,36	0,15
t_d		1,960	1,341	0,737	0,413
p		>0,05	>0,05	>0,05	>0,05

З таблиці видно, що у жінок контрольної групи лейкоцитарна формула в крові мала наступний вигляд: еозинофіли – 2,3±0,25%, паличкоядерні нейтрофіли – 1,9±0,28%, сегментоядерні нейтрофіли – 60,5±5,48%, лімфоцити – 28,5±2,13%, моноцити – 5,8±0,19%. Ці цифри відповідають референтним значенням: еозинофіли – 0-5%, паличкоядерні нейтрофіли – 1-6%,

сегментоядерні нейтрофіли – 47-72%, лімфоцити – 18-40%, моноцити – 2-9%. Тільки на початку захворювання відносний вміст лімфоцитів достовірно був підвищений відносно контролю на 21% (35,7±1,39%), але знаходився в межах референтних значень. Після призначення лікування спостерігалася тенденція до нормалізації цього показника, його значення достовірно не відрізнялися від контролю. При цьому від початку захворювання на тлі лікування в середньому процентний вміст лімфоцитів був вище контрольних величин на 13% (33,3±1,17%) через 3 місяці від початку захворювання, 7% (31,6±1,12%) – 6 місяців, 6% (31,2±1,12%) – 1 рік. В інші періоди лікування хвороби показники відносного вмісту еозинофілів, паличкоядерних і сегментоядерних нейтрофілів і моноцитів суттєво не відрізнялися від контрольних величин і відповідали значенням норми.

Таким чином, у лейкоцитарній формулі крові жінок на початку захворювання відмічалося достовірне зростання відносно контролю процентного вмісту лімфоцитів, який у період лікування нормалізувався. На всіх етапах обстеження хворих відсоток клітин інших фракцій у лейкограмі суттєво не змінювався.

У таблицю 3.9 зібрані результати визначення швидкості осідання еритроцитів (ШОЕ) в крові при АІТ. Встановлено, що в крові жінок на початку захворювання величина ШОЕ (8,4±1,81 мм/год) достовірно перевищували контрольні цифри (4,0±0,36 мм/год) у 2,1 рази, але знаходилися в межах референтних значень (2-15 мм/год). ШОЕ була вища порівняно з контролем на тлі лікування від початку захворювання через 3 місяці в 2 рази (8,0±1,15 мм/год), 6 місяців – 1,98 рази (7,9±1,58 мм/год), 1 рік – 1,9 рази (7,6±0,32 мм/год). У всіх випадках отримані результати відповідають показникам норми.

Таким чином, розвиток АІТ у жінок супроводжується достовірним підвищенням порівняно з контролем ШОЕ, величина якої після призначення лікування дещо знижувалася. Встановлені зміни показника відбувалися в межах норми.

Таблиця 3.9 – Швидкість осідання еритроцитів у крові в динаміці лікування жінок, хворих на аутоімунний тиреоїдит (мм/год)

Реєстраційний номер	Контроль	Початок захворювання	Через 3 місяці від початку захворювання на тлі лікування	Через 6 місяців від початку захворювання на тлі лікування	Через 1 рік від початку захворювання на тлі лікування
1	2,0	3,0	5,0	4,0	5,0
2	3,0	3,0	5,0	4,0	5,0
3	5,0	7,0	6,0	4,0	6,0
4	6,0	2,0	4,0	5,0	3,0
5	3,0	18,0	10,0	12,0	17,0
6	5,0	3,0	5,0	5,0	3,0
7	3,0	4,0	7,0	6,0	5,0
8	4,0	18,0	13,0	15,0	13,0
9	5,0	14,0	15,0	10,0	14,0
10	3,0	10,0	8,0	5,0	4,0
11	4,0	6,0	5,0	5,0	5,0
12	5,0	13,0	13,0	20,0	13,0
$\overline{X}$	4,0	8,4	8,0	7,9	7,6
σ	±1,207	±5,992	±3,814	±5,23	±1,073
m	0,36	1,81	1,15	1,58	0,32
t_d		2,384	3,319	2,407	7,474
p		<0,05	<0,01	<0,05	<0,001

В окремій серії досліджень встановлювали біохімічні показники крові при

АІТ. У таблиці 3.10 містяться результати визначення глікемії.

Таблиця 3.10 – Концентрація глюкози в крові в динаміці лікування жінок, хворих на аутоімунний тиреоїдит (ммоль/л)

Реєстраційний номер	Контроль	Початок захворювання	Через 3 місяці від початку захворювання на тлі лікування	Через 6 місяців від початку захворювання на тлі лікування	Через 1 рік від початку захворювання на тлі лікування
1	4,2	3,5	3,4	3,7	4,2
2	5,1	4,2	4,7	4,5	3,5
3	4,3	4,1	4,2	3,7	4,5
4	5,5	5,2	4,5	4,7	5,1
5	4,7	3,7	3,8	3,5	4,2
6	5,2	4,5	4,2	4,3	4,0
7	4,8	4,7	5,2	4,5	4,4
8	4,4	4,2	4,5	4,3	4,4
9	5,0	5,2	4,7	5,5	5,0
10	4,3	4,7	4,5	5,0	4,5
11	4,9	3,8	4,2	4,5	4,7
12	4,5	5,0	5,2	4,9	5,0
$\overline{X}$	4,7	4,4	4,4	4,4	4,5
σ	±0,412	±0,577	±0,519	±0,583	±0,46
m	0,12	0,17	0,16	0,18	0,14
t_d		1,442	1,5	1,387	1,085
p		>0,05	>0,05	>0,05	>0,05

Цифри цієї таблиці вказують на те, що загальна концентрація глюкози в крові жінок контрольної групи в середньому складала 4,7±0,12 ммоль/л, що відповідає нормальним величинам (4,1-5,9 ммоль/л). На початку хвороби достовірних відмінностей змін рівня глюкози в крові від контролю не встановлено, при цьому показник був нижчий на 6% (4,4±0,17 ммоль/л). Процес лікування АІТ також суттєво не вплинув на глікемію, середні значення показника в порівнянні з попередніми залишилися практично незмінними через 3 місяці та пів року: 4,4±0,15 і 4,4±0,18 ммоль/л відповідно, а через рік були менше за контрольні на 4% (4,5±0,14 ммоль/л; p>0,05).

Отже, в динаміці лікування хворих на АІТ не встановлено порушення вуглеводного обміну, що підтверджується недостовірними змінами рівня цукру в крові відносно показників контролю та норми.

Аналізували також показники ліпідного обміну в крові в динаміці лікування АІТ. Про зміни рівня загального холестерину в сироватці крові можна робити висновки на підставі даних таблиці 3.11.

З таблиці видно, що в осіб, які входили до складу контрольної групи, цей показник складав у середньому 4,5±0,13 ммоль/л та відповідав нормальним величинам (4,1-8,5 ммоль/л). У жінок на початку захворювання на АІТ загальна концентрація холестерину була більше лише на 4% та дорівнював 4,6±0,17 ммоль/л. Отримані його середні значення відповідають нормі. Відмінність від контрольних величин носила несуттєвий характер (p>0,05).

На тлі лікування через 3 місяці від початку захворювання спостерігалося досліджений показник практично не відрізнявся від контролю (4,5±0,4 ммоль/л; p>0,05). Зменшення загальної концентрації холестерину порівняно з контролем встановлено на тлі лікування у хворих з АІТ на 4% (4,3±0,35 ммоль/л; p>0,05) через пів року, 7% (4,2±0,14 ммоль/л; p>0,05) – 1 рік. В усіх випадках отримані показники не виходили за межі референтних значень.

Таким чином, концентрація загального холестерину в крові жінок з АІТ суттєво не змінювалася як на початку захворювання, так і впродовж року після призначення їм лікування.

Таблиця 3.11 – Концентрація загального холестерину в крові в динаміці лікування жінок, хворих на аутоімунний тиреоїдит (ммоль/л)

Реєстраційний номер	Контроль	Початок захворювання	Через 3 місяці від початку захворювання на тлі лікування	Через 6 місяців від початку захворювання на тлі лікування	Через 1 рік від початку захворювання на тлі лікування
1	4,2	3,5	2,8	3,2	3,7
2	5,3	3,2	3,0	2,8	3,5
3	4,4	4,2	4,8	3,8	3,3
4	4,1	5,1	5,0	4,5	4,8
5	4,3	3,2	3,5	3,3	3,6
6	5,2	4,9	4,8	4,2	3,7
7	4,1	6,5	6,2	6,2	6,0
8	4,7	5,4	5,5	4,8	5,2
9	4,2	2,8	2,7	3,2	3,4
10	4,5	7,2	6,8	6,5	5,4
11	5,1	5,0	4,8	4,5	3,8
12	4,3	4,5	4,2	4,5	3,9
$\overline{X}$	4,5	4,6	4,5	4,3	4,2
σ	±0,438	±1,350	±1,32	±1,158	±0,46
m	0,13	0,17	0,4	0,35	0,14
t_d		0,467	0	0,536	1,570
p		>0,05	>0,05	>0,05	>0,05

На підставі даних таблиці 3.12 можна робити висновки про зміни

концентрація β-ліпопротеїдів в крові хворих на АІТ жінок.

Таблиця 3.12 – Концентрація β-ліпопротеїдів у крові в динаміці лікування жінок, хворих на аутоімунний тиреоїдит (ммоль/л)

Реєстра-ційний номер	Контроль	Початок захво-рювання	Через 3 місяці від початку захворю-вання на тлі лікування	Через 6 місяців від початку захворю-вання на тлі лікування	Через 1 рік від початку захворю-вання на тлі лікування
1	1,4	2,2	1,6	2,3	2,5
2	2,6	2,0	2,8	2,5	2,5
3	2,1	3,2	3,5	3,4	3,4
4	2,7	3,2	2,9	3,5	3,3
5	2,5	3,3	3,2	3,2	3,0
6	2,2	3,5	3,7	3,0	4,2
7	2,4	5,3	5,2	5,2	5,3
8	1,0	4,7	4,5	4,0	4,5
9	2,0	2,1	1,8	2,4	2,0
10	1,9	6,1	6,0	5,0	5,8
11	2,2	3,5	3,1	2,8	3,2
12	1,7	3,0	2,0	2,7	2,5
$\overline{X}$	2,1	3,5	3,4	3,3	3,2
σ	±0,525	±1,272	±1,286	±0,962	±1,193
m	0,16	0,38	0,39	0,29	0,36
t_d		3,153	3,084	3,623	2,792
p		<0,01	<0,01	<0,01	<0,01

Як видно з таблиці, у жінок контрольної групи концентрація β-ліпопротеїдів у крові осіб дорівнювала в середньому 2,1±0,16 ммоль/л, що входить до інтервального проміжку норми (1,6-4,5 ммоль/л).

На початку захворювання в осіб з АІТ встановлено збільшення показника на 67% порівняно з контролем, що в середньому складало 3,5±0,38 ммоль/л ($p<0,01$). Після призначення лікування спостерігалося поступове зниження концентрації β-ліпопротеїдів у крові жінок, при цьому відносно контрольної величини отримані цифри були більші на 62% (3,4±0,39 ммоль/л; $p<0,01$) через 3 місяці, 57% (3,3±0,29 ммоль/л; $p<0,01$) – пів року, 52% (3,2±0,36 ммоль/л; $p<0,01$) – через рік після початку хвороби. У всіх випадках отримані результати знаходяться в межах референтних значень.

Отже, концентрація β-ліпопротеїдів у крові жінок з АІТ зростала порівняно з контролем на початку захворювання та поступово знижувалася у період лікування впродовж року. Зміни дослідженого показника не виходили за межі норми.

4 ОХОРОНА ПРАЦІ

Охорона праці є одним з найважливіших питань при організації та проведенні лабораторних досліджень. Правила з охорони праці спрямовані на запобігання ризиків при роботі, розвитку професійних захворювань, травм, смерті у наслідок нещасних випадків [68]. Охорона праці відіграє ключову роль при виконані дипломної роботи на тему: «Особливості фізіолого-біохімічних показників крові жінок з аутоімунним тиреоїдитом в динаміці лікування». Слід зазначити, що біобезпека та біозахист, незважаючи на відмінність у цілях, часто розглядаються комплексно, особливо коли ресурси обмежені. В основі практики охорони праці лежить широка та надійна система міжнародних, регіональних і національних нормативно-правових актів, а також інструкцій, що стосуються поводження, зберігання, заходів стримування, утилізації, транспортування, пакування та маркування біологічних організмів, зокрема ГМО, за умови їх використання в закритому режимі. Все це спрямовано на забезпечення захисту здоров'я людей, тварин, рослин та збереження навколишнього середовища.

Заходи з біобезпеки, розроблені для гарантування безпеки працівників лабораторій, передбачають використання різноманітних первинних і вторинних бар'єрів, багато з яких з’явилися завдяки прогресу в матеріалознавстві та інженерії. Враховуючи особливості роботи з біологічними матеріалами, для мікробіологічних та біомедичних лабораторій розроблено багаторівневу систему біобезпеки. Ця система не тільки підвищує рівень підготовки персоналу, але й мінімізує ризики для навколишнього середовища. Дослідження, що сприяли розвитку цієї системи, були підтримані грантом Національного фонду досліджень України (2020.01/0464), спрямованим на розробку концепції підготовки та підвищення кваліфікації фахівців у сфері біобезпеки та біозахисту [69].

Перед початком роботи зі мною був проведений інструктаж моїм науковим керівником Григоровою Н. В. за інструкцією № 276 з Охорони праці

та № 2, 62 з пожежної безпеки. Неуважне поводження з легкозаймистими матеріалами, недостатнє ознайомлення з правилами безпеки при проведенні робіт можуть призвести до нещасного випадку. Основними небезпечними факторами при роботі в лабораторії – є електроприлади, хімічні і заразні біологічні матеріали, а також легкозаймисті й пожежонебезпечні реактиви та матеріали. За правилами техніки безпеки заборонено працювати в лабораторії самій, тому всі дослідження потрібно проводити в присутності лікаря-лаборанта або лаборанта [68].

Виконання практичної частини дипломної роботи передбачає перебування в лабораторії. Тому, перш за все, перед початком роботи був проведений інструктаж науковим керівником Григоровою Н. В. за інструкцією № 276 з Охорони праці та № 2, 62 з пожежної безпеки.

На всі види робіт, що являють собою потенційну небезпеку повинна бути підготовлена документація, яка узгоджується завідувачем лабораторії. Для запобігання виникнення нещасних випадків, пожеж і вибухів працівникам слід вивчити і чітко виконувати правила з техніки безпеки, виробничої санітарії й пожежної профілактики. Всі експерименти треба проводити акуратно та уважно. Лікарі, лаборанти та інші працівники лабораторії повинні бути в спец. одязі (халат, окуляри, маска, рукавички) в залежності від виду роботи. Працівникам не дозволяється знаходитись та виконувати будь-які роботи в лабораторії у верхньому одязі. Треба постійно перевіряти наявність захисного заземлення (занулення) на приладах, котрі постійно використовуються у роботі. В лабораторії повинна бути наявність засобів гасіння вогню і засобів для надання першої допомоги [70].

Небезпечним є використання в лабораторії кислот, горючих рідин і газів. В лабораторії заборонено палити. Для забезпечення нормального освітлення в лабораторії для продуктивної праці використовується природне та штучне освітлення. Відповідно до норми освітлення повинно бути 400 Лк. Припустимі мікрокліматичні умови не повинні порушувати стан здоров’я людини. Правила роботи з електроприладами повинні бути вивішені на належному місці. Згідно з

цими правилами, не можна самостійно розкривати електрообладнання, також не можна користуватися електроприладами з ушкодженою ізоляцією, а також працювати з незаземленим обладнанням. Після закінчення досліджень прилад потрібно відключити від електромережі. Користуватися можна лише діючими приладами, що пройшли обов'язковий профілактичний огляд та перевірку. Електричні світильники повинні бути обладнані захисними прозорими розсіювачами світла. Всі електроприлади дозволяється включати в мережу за допомогою штепсельних з'єднань промислового виробництва. Вони повинні мати захист від струму короткого замикання, що може привести до пожежі. Переносні електросвітильники мають бути напругою не вище за 36 В та виконані з дотриманням правил електробезпеки

Якщо виникає напруга на корпусах на обладнанні, що використовується в лабораторії, треба вимкнути прилад з мережі. При виникненні пожежі, треба знати місце знаходження засобів пожежогасіння та вміти використовувати вуглекислотний або порошковий вогнегасник і різні підручні засоби. У всіх випадках виникнення екстремальних ситуацій працівник лабораторії повинен вміти надати першу долікарську допомогу. При виникненні пожежі дії працівників повинні бути спрямовані на забезпечення безпеки та евакуації людей. Необхідно вимкнути від енергопостачання прилади та обладнання та приступити до гасіння пожежі, а при не можливості цього, треба вийти з приміщення, щільно зачинити за собою двері та вікна, щоб запобігти притоку повітря. Потрібно негайно викликати пожежну охорону [71].

У лабораторіях та кабінетах необхідно розміщати тільки необхідні для забезпечення робочого процесу меблі, а також прилади, обладнання, речі та інше, які повинні зберігатись на стаціонарно установлених стійках. Після закінчення роботи все пожежонебезпечні та вибухонебезпечні обладнання і матеріали повинні бути прибрані в спеціально відведені і обладнані приміщення.

Співробітники повинні знати пожежну безпеку хімічних речовин та матеріалів, що використовуються в робочому процесі, способи їх гасіння і 76

правила безпеки при користуванні ними. Забороняється користуватись прироботі в лабораторії відкритим вогнем. Всі роботи, пов’язані з можливістю виділення токсичних і пожежовибухонебезпечних пару і газу, повинні проводитись тільки в витяжних шафах, обладнаних вентиляцією. Відпрацьовані ЛЗР і ГР збирається в спеціальну герметичну тару, що в кінці роботи виноситься з лабораторії для утилізації. Виходячи з приміщення треба виключати освітлення, електроприлади з мережі, перевіряти відсутність диму чи запаху горілого, закривати приміщення на замок.

Лабораторія – це окреме приміщення, в ньому формується свій мікроклімат, який впливає на здоров’я людини. Під оптимальними мікрокліматичними умовами розуміють такі сполучення характеристик мікроклімату, які забезпечують при систематичній дії нормальне функціонування організму, не напружуючи механізм терморегуляції. При роботі в лабораторії потрібно дотримуватися нормальних мікрокрокліматичних умов. Це: відносна вологість, температура, швидкість руху повітря, атмосферний тиск та освітлення. Важливу роль при роботі в лабораторії має провітрювання. Склад повітря: кисень – 20,93%; вуглекислий газ – 0,04%; азот – 78%; інертні гази – 0,94%. Провітрювання необхідно для відновлення концентрації кисню в повітрі закритого приміщення та для зниження концентрації вуглекислого газу [72].

При отриманні поверхневих відкритих ран на виробництві треба знати та вміти надавати першу допомогу – будь-яку рану очищують від забруднення, змазують краї настойкою йоду (рану промивати водою не можна), її дезінфікують 3% розчином перекису водню, накладають стерильну пов’язку. Допомога при термічних опіках 1-го, 2-го ступеня: зняти обгорілі куски одягу, обробити обпечену поверхню 70% спиртом та накласти пов’язку з протиопіковою маззю або аерозолем. Необхідні матеріали повинні зберігатися у аптечках первинної допомоги. При роботі з хімічними реактивами обов’язковий спецодяг (халат з бавовняної тканини) [73, 74].

При проведенні досліджень у лабораторії застосовується скляний та пластіковий хімічний посуд: мірний, загального і спеціального призначення.

Неприпустимо наповнювати пробірки була до країв, задля уникнення розхлюпування і попадання рідин на шкіру та в очі працівника. Не можна закривати пробірку пальцем і струшувати її. При нагріванні скляного посуду відкритий кінець пробірки повинен бути звернений убік від працюючого і від сусідів по столу, щоб уникнути попадання на шкіру чи в очі досліджувальної рідини. Не можна виливати у раковину і викидати концентровані розчини кислот і лугів, та отруйні речовини і т. п. Концентровані кислоти і луги необхідно попередньо сильно розбавляти чи нейтралізувати, щоб уникнути руйнування каналізаційної мережі. Всі легкозаймисті й пожежонебезпечні реактиви та матеріали повинні бути підписані та зберігатися у герметичній шафі. Легкі рідини повинні міститися у хімічному посуді, що щільно закривається. При проведенні дослідження працювати слід у гумових рукавичках [75].

З метою уникнення перевантаження очей, що може привести до погіршення гостроти зору, треба уникати тривалого контакту з мікроскопом та екраном монітору комп'ютера. Після підрахунку кожної проби необхідно робити короткочасні перерви для відпочинку та зорової гімнастики. У разі виникнення екстремальної ситуації треба негайно повідомити керівника лабораторії [76].

При попаданні їдких та отруйних речовин шкіру, обличчя, в очі необхідно мати в лабораторії в постійній готовності речовини для нейтралізації речовин, уражену ділянку промити великою кількістю проточної води. При цьому потрібно пам'ятати, що органічні речовини, які мають у своєму складі алюміній при з'єднанні з водою запалюються. Тому їх змивати водою не можна. При опіках кислотою використовують 4 %-ий розчин соди, а при опіках лугом – слабким розчином оцтової або лимонної кислоти. Вмикання комп'ютерів до електричної мережі здійснюється тільки через спеціально встановлені електричні розетки або вилки із заземленням [73, 74].

Площа, що припадає на працюючого з дисплеєм, повинна бути не менше 6,0 $м^2$, відстань між робочими місцями повинна бути не менше 1,50 м у ряду, і

не менше 1,25 м між рядками. У приміщеннях, обладнаних відеотерміналом, стіни слід фарбувати фарбами пастельних тонів. Фарбованим поверхням слід придавати матову фактуру. Допустимі рівні температури повітря в дисплейних залах +22 оС – +24 ^{o}С і швидкості руху повітря не менше 0,2 м/с. Для запобігання впливу шкідливих променів, відстань між екраном та працівником має бути не менше, ніж 50–70 см. Після закінчення робіт необхідно від’єднати апаратуру від електромережі [77].

Підсумуючи викладене вище, потрібно сказати, що обізнаність працівників лабораторії з правилами надання першої медичної допомоги та готовність до дій згідно затверджених інструкцій у разі надзвичайної ситуації є запорукою збереження їх життя та здоров’я.

ВИСНОВКИ

1. Концентрація тиреотропного гормону в крові в крові жінок, хворих на АІТ, високодостовірно підвищувалася порівняно з контролем на початку захворювання в 5,89 разів, на тлі лікування через 3 місяці від початку захворювання – в 3,29 разів, через 6 місяців – у 2,46 разів, через 1 рік – на 76%, при цьому в останніх двох випадках середні величини показника не виходили за межі референтних значень.

2. На початку захворювання концентрації вільних трийодтироніну та тироксину в крові жінок з АІТ збільшувалися відповідно на 65 % і 1,28 разів ($p<0,05$), а впродовж річного курсу лікування постерігалися недостовірні від контролю відмінності значень досліджуваного показника та їх відповідність нормі.

3. Рівень антитіл до тиреоїдної пероксидази у крові хворих осіб зростав на початку захворювання в 25,58 разів, на тлі лікування через 3 місяці – 15,42 разів, 6 місяців – 9,81 разів, 1 рік – 7,24 разів ($p<0,001$), що вказує на значне перевищення контрольних і референтних величин.

4. У динаміці лікування хворих на АІТ не встановлено порушення вуглеводного обміну, що підтверджується недостовірними змінами рівня цукру в крові відносно показників контролю та норми.

5. У крові жінок з АІТ концентрація загального холестерину суттєво не змінювалася як на початку захворювання, так і впродовж року після призначення їм лікування, а концентрація β-ліпопротеїдів знаходилася в межах референтних значень і була більше порівняно з контролем ($p<0,01$) на початку захворювання на 67%, після призначення лікування на 62% через 3 місяці, 57% – пів року, 52% – рік після початку хвороби.

6. На початку захворювання у жінок з АІТ спостерігалися симптоми анемії, про що свідчить зменшення відносно контрольних величин загальної кількості еритроцитів і рівня гемоглобіну на 10 і 12% ($p<0,01$) відповідно, а на тлі лікування значення досліджених показників відповідали нормі та були нижче контролю відповідно на 8 і 9% ($p<0,01$) через 3 місяці, 7 і 8% ($p<0,01$) – пів року, 5% ($p<0,05$) і 8% ($p<0,01$) – 1 рік.

7. Загальна кількість лейкоцитів у крові жінок при АІТ суттєво не змінювалася впродовж всього періоду обстеження, а у лейкоцитарній формулі крові на початку захворювання відмічалося достовірне зростання порівняно з контролем відносного вмісту лімфоцитів на 21% ($p<0,01$), який у період лікування нормалізувався.

8. Значення ШОЕ у крові жінок при АІТ знаходилися в межах референтних значень, але перевищували контрольні цифри на початку захворювання в 2,1 рази ($p<0,05$), на тлі лікування через 3 місяці – в 2 рази ($p<0,01$), 6 місяців – 1,98 рази ($p<0,05$), 1 рік – 1,9 рази ($p<0,001$).

ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ

При спостереженні за пацієнтами з АІТ важливо проводити клінічні лабораторні дослідження крові не лише для визначення тиреоїдного статусу, але й для моніторингу інших показників, таких як концентрації глюкози в крові, загального холестерину, β-ліпопротеїдів, а також показників лейкоцитарної формули, загальної кількості еритроцитів, лейкоцитів і рівня ШОЕ. Це необхідно для своєчасної діагностики потенційних ускладнень, які можуть виникати на фоні захворювання. Використані в роботі методи можуть бути впроваджені в навчальні курси «Гематологія» та «Біохімічні методи лабораторної діагностики».

Теоретичні відомості, наведені в роботі, та отримані результати можна використовувати при вивченні наступних навчальних дисциплін: «Фізіологія людини та тварини», «Біохімія», «Патологічна фізіологія» і «Гематологія».

ПЕРЕЛІК ПОСИЛАНЬ

1. Внутрішні хвороби : у 2 ч. / Л. В. Глушко та ін. 2-е вид. Київ : Медицина, 2022. Ч. 1 : Розділи 1-8. 680 с.

2. Внутрішні хвороби : у 2 ч. / Л. В. Глушко та ін. 2-е вид. Київ : Медицина, 2022. Ч. 2 : Розділи 9-24. 584 с.

3. Кравченко В. І., Товкай О. А., Раков О. В. Епідеміологія автоімунного тиреоїдиту. *Міжнародний ендокринологічний журнал*. 2021. Т. 17, № 2. С. 136–144.

4. Шкала Л., Шкала О. Поширеність захворювань щитоподібної залози та алгоритм діагностики тиреоїдної дисфункції. *Сімейна медицина*. 2021. № 1. С. 32–38.

5. Чукур О. О. Динаміка захворюваності й поширеності патології щитоподібної залози серед дорослого населення України. *Вісник соціальної гігієни та організації охорони здоров'я України*. 2019. № 4. С. 19–25.

6. Мостовий Ю. М. Сучасні класифікації та стандарти лікування захворювань внутрішніх органів. Невідкладні стани в терапії. Аналізи: нормативні показники, трактування змін. 29-е вид. Вінниця : Видавець Костюшин В. В., 2023. 800 с.

7. Зелінська Н. Б., Ларін О. С. Патологія щитоподібної залози у дитячого населення України. *Клінічна ендокринологія та ендокринна хірургія*. 2016. Т. 55, № 3. С. 76–81.

8. Гурський А. Й., Каськів М. В. Екологічні та соціальні проблеми як наслідок розвитку ендокринної патології. *Вісник Національного університету водного господарства та природокористування*. 2021. Т. 95, № 3. С. 47–57.

9. Підченко Н. С. Тиреотоксикоз. Клінічні рекомендації з діагностики та лікування. Частина І. *Український радіологічний та онкологічний журнал*. 2020. Т. 28, № 2. С. 154–163.

10. Kahaly G. J., Bartalena L., Hegedüs L. 2018 European Thyroid Association Guideline for the Management of Graves' Hyperthyroidism. *Eur. Thyroid. J.* 2018. Vol. 7, No 4. P. 167–186.

11. Свінціцький А. С., Гаєвські П. Внутрішні хвороби. Підручник, заснований на принципах доказової медицини 2018/19. Краків : Практична Медицина, 2018. 1632 с.

12. Ендокринологія : підручник / за ред. Ю. І. Комісаренко, Г. П. Михальчишин. 5-е вид., перероб. та доп. Вінниця : Нова Книга, 2020. 536 с.

13. Вільям Е. Секрети щитоподібної залози. Що приховують її хвороби та як від них зцілитися. Київ : BookChef, 2024. 320 с.

14. Фізіологія людини : підручник / за ред. С. М. Білаша. Херсон : ОЛДІ-ПЛЮС, 2024. 463 с.

15. Ліщук Г. І., Суслик О. В., Сафонова Б. Ф. Сучасні погляди на основні метаболічні та регуляторні ефекти тиреоїдних гормонів. *Здобутки клінічної і експериментальної медицини*. 2021. № 1. С. 52–61.

16. Кравченко В. І., Товкай О. А., Раков О. В., Тронько М. Д. Епідеміологія автоімунного тиреоїдиту. *International Journal of Endocrinology*. 2021. Vol. 17, Iss. 2. P. 136.

17. Vukovic R., Zeljkovic A., Bufan B. Hashimoto thyroiditis and dyslipidemia in childhood: a review. *Front Endocrinol. (Lausanne)*. 2019. Vol. 10, No 10. P. 868–870.

18. Основи внутрішньої медицини : посіб. / за ред. М. І. Шведа. Тернопіль : Укрмедкнига, 2020. 828 с.

19. Jeppesen R., Benros M. E. Autoimmune Diseases and Psychotic Disorders. *Front Psychiatry*. 2019. Vol. 20, No 3. P. 131–137.

20. Sliwinska A., Fumuso P., Stringer B. Hashimoto encephalopathy with status epilepticus. *Cureus*. 2020. Vol. 12, No 2. P. 11857–11863.

21. Хижняк О. О., Ніколаєв Р. С., Манська К. Г. Захворювання щитоподібної залози та целіакія: огляд літератури та власні дослідження.

Проблеми ендокринної патології. 2023. № 1. С. 73–81.

22. Бобирьова Л. Є., Муравльова О. В., Городинська О. Ю. Автоімунний тиреоїдит: особливості клінічного перебігу та принципи диференційованої терапії. *Міжнародний ендокринологічний журнал*. 2014. Т. 57, № 1. С. 17–24.

23. Camilla Schalin-Jäntti, Булдигіна Ю. В., Паньків В. І. Діагностика й лікування тиреотоксикозу під час вагітності й у післяпологовому періоді. Фрагмент матеріалів Клінічних рекомендацій Американської тиреоїдної асоціації щодо діагностики й лікування захворювань щитоподібної залози під час вагітності й у післяпологовому періоді 2017 року. *Міжнародний ендокринологічний журнал*. 2019. Т. 15, № 2. P. 165–177.

24. Alexander E. K., Pearce E. N., Brent G. A. 2017 Guidelines of the American thyroid association for the diagnosis and management of thyroid disease during pregnancy and the postpartum. *Thyroid*. 2017. Vol. 27, No 3. P. 315-389.

25. Caturegli P., De Remigis A., Rose N. R. Hashimoto thyroid-142. *International Journal of Endocrinology*. 2021. Vol. 17, No 2. P. 124–133.

26. Ragusa F., Fallahi P., Elia G. Hashimotos' thyroiditis: epidemiology, pathogenesis, clinic and therapy. Best Pract. Res. *Clin. Endocrinol. Metab.* 2019. Vol. 33, No 6. P. 159–167.

27. Głowinska-Olszewska B., Borysewicz-Sańczyk H., Sawicka B. Does Hashimoto’s Thyroiditis Increase the Risk of Cardiovascular Disease in Young Type 1 Diabetic Patients? *Front Endocrinol. (Lausanne).* 2020. Vol. 24, No 7. P. 431–439.

28. Hwang G. B., Yoon J. S., Park K. J. Prevalence of autoimmune thyroiditis in patients with type 1 diabetes: a long-term follow-up study. *Ann. Pediatr. Endocrinol. Metab.* 2018. Vol. 23, No 1. P. 33–37.

29. Thomsen H., Li X., Sundquist K. Familial risks between Graves disease and Hashimoto thyroiditis and other autoimmune diseases in the population of Sweden. *J. Transl. Autoimmun.* 2020. Vol. 5, No 6. P. 214–223.

30. Hamous J., Dvořák J., Bušovský I. Hashimotos thyroiditis. *Rozhl. Chir*. 2021. Vol. 100, No 3. P. 110–112.

31. Захарченко Т., Кравченко В. Автоімунні захворювання щитоподібної залози та основні маркери їх патогенезу і діагностики. *Ендокринологія*. 2021. Т. 26, № 4. P. 366–375.

32. Kalyouncu D., Urganci N. Antithyroid antibodies and thyroid function in pediatric patients with celiac disease. *Int. J. Endocrinol*. 2015. Vol. 3, No 6. P. 47–53.

33. Шідловський В. О., Шідловський О. В., Кравців В. В. Вплив автоімунного тиреоїдиту на органи й системи організму. *Міжнародний ендокринологічний журнал*. 2021. Т. 17, Вип. 84. С. 145.

34. Roy A., Laszkowska M., Sundström J. Prevalence of celiac disease in patients with autoimmune thyroid disease: a meta-analysis. *Thyroid*. 2016. Vol. 26. P. 880–890.

35. Andersen S. L., Olsen J. Early pregnancy thyroid function test abnormalities in biobank sera from women clinically diagnosed with thyroid dysfunction before or after pregnancy. *Thyroid*. 2017. Vol. 27, No 3. P. 451-459.

36. Payenok O. S., Vdovychenko Yu. P., Pankiv V. I. Thyroid pathology and pregnancy. Lviv : LSUOPC, 2020. 264 p.

37. Сиволап В. Д., Гура Е. Ю. Основи діагностики захворювань щитоподібної залози : навч. посіб. Запоріжжя : ЗДМУ, 2018. 91с.

38. Kravchenko V. I., Andrusyshyna I. M., Luzanchuk I. A. Association between thyroid hormone status and trace elements in serum of patients with nodular goiter. *Biol. Trace Elem. Res*. 2020. Vol. 196, No 2. P. 393–399.

39. Dhillon-Smith R. K., Middleton L. J., Sunner K. K. Levothy-roxine in women with thyroid peroxidase antibodies before conception. *N. Engl. J. Med.* 2019. Vol. 380, No 14. P. 1316–1325.

40. Unal E., Akın A., Yıldırım R. Association of subclinical hypothyroidism with dyslipidemia and increased carotid intima-media thickness in children. *J. Clin. Res. Pediatr. Endocrinol.* 2017. Vol. 9, No 2. P. 144–149.

41. Pankiv V. I., Yuzvenko T. Yu., Pankiv I. V. Type 2 diabetes mellitus and subclinical hypothyroidism: focusing on the role of cholecalciferol. *Problems of*

Endocrine Pathology. 2019. No 2. P. 46–51.

42. Rostami R., Nourooz-Zadeh S., Mohammadi A. Serum selenium status and its interrelationship with serum biomarkers of thyroid function and antioxidant defense in Hashimoto's thyroiditis. *Antioxidants (Basel)*. 2020. Vol. 9, No 11. P. 1070–1078.

43. Ząbczyńska M., Polak K., Kozłowska K. The contribution of IgG glycosylation to antibody-dependent cellmediated cytotoxicity (ADCC) and complement-dependent cytotoxicity (CDC) in Hashimoto’s thyroiditis: an in vitro model of thyroid autoimmunity. *Biomolecules*. 2020. Vol. 171, No 2. P. 83–97.

44. Zakharchenko T. F., Kravchenko V. I. Peculiarities of innate and adaptive immunity in the pathogenesis of thyroid autoimmune diseases. Immunocorrection (part 1). *International Journal of Endocrinology*. 2020. Vol. 16, No 7. P. 564–576.

45. Mehl S., Sun Q., Görlich C. L Cross-sectional analysis of trace element tatus in thyroid disease. *J. Trace Elem. Med. Biol*. 2020. Vol. 58, No 4. P. 72–84.

46. Luzanchuk A., Kravchenko V. I., Polumbryk M. O., Tarachenko Y. M. Thyroid status, major and trace elements content in patients with autoimmune 85 thyroiditis living in Chernobyl-affected areas of Zhytomyr region. *Problems of Endocrine Pathology.* 2020. No 3. P. 54–62.

47. Klubo-Gwiezdzinska J., Pol L. Hashimoto thyroiditis: an evidence-based guide to etiology, diagnosis and treatment. *Arch. Intern. Med*. 2022. Vol. 132, No 3. P. 162–169.

48. Ali S. Z, Baloch Z. W., Cochand-Priollet B. The 2023 Bethesda system for reporting thyroid 192. Original researches cytopathology. *Thyroid*. 2023. Vol. 33, No. 9. P. 1039–1044.

49. Abu Attieh H, Neves DT, Guedes M, et al. A Scalable pseudonymization tool for rapid deployment in large biomedical research networks: development and evaluation study. *JMIR Med. Inform*. 2024. Vol. 23. P. 12–25.

50. Тронько М. Д., Коваленко А. Є., Тараценко Ю. М. Хірургічні аспекти тиреотоксикозу та хронічного аутоімунного тиреоїдиту. *Журнал НАМН України*.

2018. Т. 24, № 3–4. С. 258–267.

51. Rodríguez Y., Rojas M., Monsalve D. M. Latent autoimmune thyroid disease. *J. Transl. Autoimmun*. 2020. Vol. 8, No 3. P. 138–146.

52. Bliddal S., Nielsen C. H., Feldt-Rasmussen U. Recent advances in understanding autoimmune thyroid disease: the tallest tree in the forest of polyautoimmunity. *F1000Res.* 2017. Vol. 28, No 6. P. 1776–1781.

53. Стандарти надання медичної допомогти хворим з патологічними станами щитоподібної та прищитоподібних залоз в умовах дії негативних чинників довкілля : вид. третє, розшир. / за ред. О. В. Камінського. Харків : Юрайт, 2017. 312 с.

54. Petnehazy E., Buchinger W. Hashimoto thyroiditis, therapeuti c options and extrathyroidal options-an up-to-date overview. *Wien Me. d. Wochenschr*. 2020. Vol. 170, No 1–2. P. 26–34.

55. Shidlovskyy O. V., Shidlovskyy V. O., Sheremet M. I. Pathogenetic mechanisms, clinical signs and consequences of the autoimmune thyroiditis impact on body systems (a literature review). *International journal of endocrinology*. 2022. Vol. 18, No 1. P. 89–103.

56. Михайловська Н. С. Алгоритм діяльності сімейного лікаря при основних ендокринних захворюваннях : навч.-метод. посіб. Запоріжжя : ЗДМУ, 2019. 148 с.

57. Коц С., Коц В., Зейдан А. Профілактика низького рівня гемоглобіну. *Modernization of science and its influence on global processes* : proceedings of the intern. scie. and pract. conf., Bern, October 8-10, 2023. Bern, 2023. P. 52–54.

58. Kyritsi E. M., Kanaka-Gantenbein C. Autoimmune thyroid disease in specific genetic syndromes in childhood and adolescence. *Front Endocrinol. (Lausanne)*. 2020. Vol. 19, No 11. P. 543–552.

59. Шмакова І. П. Ведення хворого з тиреотоксичним кризом. Ведення хворого з гострою надниркoвою недостатністю : метод. посіб. Одеса : ОДМУ, 2021. 50 с.

60. Безруков В. В., Дубилей Т. А., Рушкевич Ю. Е. Емоційні зони

гіпоталамусу: можливі механізми впливи на тривалість життя. *Українська школа ендокринології* : матеріали 56-ої наук.-практ. конф. з міжнар. участю, м. Харків, 17-18 трав. 2012 р. Харків, 2012. С. 5–21.

61. Клінічна лабораторна діагностика / під ред. Л. Є. Лаповець. Київ : Медицина, 2021. 504 с.

62. Бринза М. С., Карнаух Е. В., Прохорова О. С., Богун Н. Ю. Основи діагностики захворювань системи крові : ваші питання – наші відповіді : навч. посіб. для здобувачів вищої медичної освіти 3-го року навчання з дисципліни «Пропедевтика внутрішньої медицини». Харків : ФОП Бровін О. В. «Стиль-Издат», 2022. 163 с.

63. Інструкція з експлуатації аналізатора біохімічного автоматичного LabAnalyt-8210. URL: https://chemtest.com.ua/ua/avtomatichniy-bohmchniy-analzatorlabanalyt8210?srsltid=AfmBOoolaeRibm3XQ6twR1DMAAcXgadSzgRsyj2jaWaERjXQNRD3Jj8f.

64. Інструкція для визначення глюкози у біологічних рідинах глюкооксидазним методом. URL: https://micromed.ua/wp-content/uploads//2021/04/Glyukoza-F.pdf.

65. Клінічна лабораторна діагностика. Клінічна біохімія : підручник / В. Г. Хоперія та ін. Київ : ВПЦ «Київський університет», 2022. 600 с.

66. Інструкція до набору реактивів для визначення LDL холестерину у сироватці і плазмі крові прямим методом. URL: http://felicit.com.ua/wp-content/uploads/2018/11/%D0%A5%D0%BE%D0%BB%D0%B5%D1%81%D1%82%D0%B5%D1%80%D0%B8%D0%BD-LDL-%D0%A4.pdf.

67. Чепур С. С. Біометрія : навч. посіб. Ужгород : Вид-во УжНУ «Говерла», 2023. 196 с.

68. Пожарова О. В. Охорона праці : навч. посіб. Одеса : Національний університет «Одеська юридична академія», 2022. 86 с.

69. Про державну систему біобезпеки при створенні, випробуванні, транспортуванні та використанні генетичномодифікованих організмів : Закон України від 31.05.2007. Дата оновлення: 28.09.2017. URL: (дата звернення:

21.01.2025).

70. Організація роботи лабораторій при дослідженні матеріалу, що містить біологічні патогенні агенти I-IV груп патогенності молекулярногенетичними методами : ДСНП від 21.08.2008. URL: https://zakon.rada.gov.ua/laws/show/z0088-08#Text/.

71. Правила пожежної безпеки в Україні. Державний реєстр нормативних актів з питань пожежної безпеки (Реєстр НАПБ). Київ : Пожежінформтехніка, 2001. 238 с.

72. Настанова. Лікарські засоби. Належна виробнича практика. СТ-Н МОЗУ 42-4.0:2015 від 14.12.2001. № 506. URL: http://ir.librarynmu.com/bitstream/123456789/4625/1/%D0%9C%D0%B5%D1%82%D0%BE%D0%B4%20%D1%80%D0%B5%D0%BA%20%E2%84%961%20GPP-1.pdf.

73. Зозуля І. С., Волосовець А. О. Медицина невідкладних станів. Екстрена (швидка) медична допомога : підручник. 5-те видання. Київ : Медицина, 2022. 560 с.

74. Григус І. М., Романишин М. Я. Перша медична допомога. Львів : Новий Світ-2000, 2023. 176 с.

75. Серіков Я. О., Халмурадов Б. Д. Основи охорони праці. Київ : ЦУЛ, 2024. 250 с.

76. Крюковська О. А., Левчук К. О. Охорона праці в галузі (для хімічних спеціальностей) : навч. посіб. / за ред. А. О. Толока. Дніпродзержинськ : ДТУ, 2011. 230 с.

77. Охорона праці : навч. посіб. / В. С. Хмельовський та ін. Київ : Центр навчальної літератури, 2021. 594 с.