

**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: **КЛІНІКО-БІОХІМІЧНІ ПОКАЗНИКИ КРОВІ ПРИ  
ГІПОТИРЕОЗІ У ДИНАМІЦІ ЛІКУВАННЯ**

Виконала: студентка 2 курсу, групи 8.0912-б

спеціальності 091 Біологія

освітньої програми Біологія

Л.М.Погорелова

Керівник к.б.н., доц. Н.В. Новосад

Рецензент к.б.н., доц. С.Ю.Гороховський

Запоріжжя – 2023

**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

Освітня програма Біологія

ЗАТВЕРДЖУЮ

Зав. кафедри \_\_\_\_\_ О.Г.Куш

« \_\_\_\_\_ » \_\_\_\_\_ 2023 р.

**З А В Д А Н Н Я**

**НА КВАЛІФІКАЦІЙНУ РОБОТУ СТУДЕНТЦІ**

Погореловій Любові Михайлівні

1. Тема роботи Клініко-біохімічні показники крові при гіпотиреозі у динаміці лікування

керівник роботи Новосад Наталія Василівна доцент, к.б.н.

затверджені наказом ЗНУ від « 01 » 05 2023 року № 645-с

2. Строк подання студентом роботи грудень 2023 року

3. Вихідні дані до роботи: З метою вивчення клініко-біохімічних показників крові у хворих на гіпотиреоз, дослідженні біохімічні та гематологічні показники у динаміці захворювання

4.Зміст розрахунково-пояснювальної записки (перелік питань, які потрібно розробити): 1) визначити вміст гормонів у динаміці лікування; 2) дослідити стан гематологічних та біохімічних показників крові у хворих протягом лікування; 3) провести аналіз змін досліджуваних показників у хворих на гіпотиреоз

5.Перелік графічного матеріалу: табл. 3.1-3.5

## 6. Консультанти розділів роботи

Розділ	Прізвище, ініціали та посада консультанта	Підпис, дата	
		завдання видав	завдання прийняв
4	Гороховський Є.Ю. к.б.н., доцент		

7. Дата видачі завдання \_\_\_\_\_

**КАЛЕНДАРНИЙ ПЛАН**

№ з/п	Назва етапів кваліфікаційної роботи	Строк виконання етапів роботи	Примітка
1	Підбір групи обстежених	листопад 2022	Виконано
2	Написання глави «Охорона праці»	грудень 2022	Виконано
3	Формування бази даних	листопад 2022 лютий 2023	Виконано
4	Написання літературного огляду	квітень 2023	Виконано
5	Написання глави «Матеріали та методи дослідження»	травень 2023	Виконано
6	Складання списку літератури	червень 2023	Виконано
7	Проведення статистичної обробки результатів дослідження	вересень 2022	Виконано
8	Аналіз отриманих результатів. Складання таблиць, рисунків.	жовтень 2023	Виконано
9	Написання глави «Експериментальна частина», висновків, рекомендацій.	листопад 2023	Виконано
10	Підготовка доповіді і оформлення документів до захисту	листопад 2023	Виконано
11	Попередній захист кваліфікаційної роботи	листопад 2023	Виконано
12	Представлення роботи до захисту	грудень 2023	Виконано

Студент \_\_\_\_\_ Л.М. Погорелова

Керівник роботи \_\_\_\_\_ Н.В. Новосад

**Нормоконтроль пройдено**

Нормоконтролер \_\_\_\_\_ Є.Ю. Гороховський

## РЕФЕРАТ

Робота викладена на 70 сторінках друкованого тексту, містить 5 таблиць. Перелік посилань включає 54 джерела.

Об'єкт дослідження – венозна кров чоловіків та жінок, хворих на гіпотиреоз.

Мета роботи – дослідження рівня гормонів, біохімічних та гематологічних показників у хворих на гіпотиреоз у динаміці лікування.

Методи дослідження – гематологічні, біохімічні та статистичні.

Встановлено, що у хворих підвищується ТТГ при нормальних рівнях Т3 та Т4, що свідчить про субклінічний гіпотиреоз. Спостерігається навантаження на печінку, що відображається у зростанні активності АЛТ та АСТ, зростає вміст холестеролу, знижується з наближенням до нижньої межі фізіологічної норми кількість лейкоцитів та еритроцитів. У 33 % хворих підвищуються тригліцериди, ЛПВШ та ЛПНЩ, у 20 % – коефіцієнт атерогенності. Контроль показників за рік лікування показав повернення їх до меж норми.

Наукова новизна роботи полягає у тому, що вперше проведена оцінка гормонів щитоподібної залози, а також гематологічних та біохімічних показників крові у хворих на гіпотиреоз протягом року лікування у хворих м. Кременчука, що має антропогенне навантаження.

Значимість роботи – результати дослідження поширюють уявлення про вміст гормонів щитоподібної залози, біохімічних та гематологічних показників у крові мешканців м. Кременчук, хворих на гіпотиреоз у динаміці лікування.

Отримані результати можуть бути використані у терапевтичних відділеннях для оцінки ефективності терапії та для своєчасного попередження ускладнень у хворих на гіпотиреоз.

ГІПОТИРЕОЗ, Т3, Т4, ТТГ, ЛІПІДОГРАМА, ЛЕЙКОГРАМА, БІЛІРУБІН, АЛТ, АСТ, ГЕМАТОЛОГІЧНІ ПОКАЗНИКИ

## ABSTRACT

The work is presented on 70 pages of printed text, contains 5 tables. The list of references includes 54 sources.

The object of the study is the blood of men and women with hypothyroidism.

Purpose - to study the level of hormones, biochemical and hematological parameters in patients with hypothyroidism in the dynamics of treatment.

Research methods - hematological, biochemical and statistical.

It was established that TSH increases in patients with normal levels of T3 and T4, which indicates subclinical hypothyroidism. There is a load on the liver, which is reflected in the increase in the activity of ALT and AST, the cholesterol content increases, and the number of leukocytes and erythrocytes decreases as it approaches the lower limit of the physiological norm. In 33% of patients, triglycerides, HDL, and LDL increase, and in 20%, the atherogenic factor. Control of indicators for a year of treatment showed their return to normal limits.

The scientific novelty of the work is that for the first time the evaluation of thyroid hormones, as well as hematological and biochemical parameters of blood in patients with hypothyroidism during a year of treatment in patients of Kremenchuk, which has anthropogenic load, was carried out.

Significance of the work - the results of the study extend the idea of the content of thyroid hormones, biochemical and hematological parameters in the blood of residents of Kremenchuk, patients with hypothyroidism in the dynamics of treatment.

The results obtained can be used in therapeutic departments to assess the effectiveness of therapy and for the timely prevention of complications in patients with hypothyroidism.

HYPOTHYROIDISM, T3, T4, TTG, LIPIDOGRAM, LEUKOGRAM, BILIRUBIN, ALT, AST, HEMATOLOGICAL PARAMETERS

## ЗМІСТ

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ ПОЗНАЧЕНЬ, СИМВОЛІВ, ОДИНИЦЬ, СКОРОЧЕНЬ І ТЕРМІНІВ .....	8
ВСТУП .....	9
1 ОГЛЯД НАУКОВОЇ ЛІТЕРАТУРИ .....	11
1.1 Етіологія, патогенез та клінічні ознаки гіпотиреозу.....	11
1.2 Клінічні та біохімічні показники крові при гіпотиреозі.....	15
1.3 Функціональні зміни в організмі при гіпотиреозі.....	16
1.4 Загальні принципи лікування.....	19
2 МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ .....	20
2.1 Об'єкт дослідження .....	20
2.2. Методи дослідження .....	20
2.2.1 Визначення печінкових проб в сироватці крові.....	20
2.2.1.1 Визначення загального та прямого білірубіну в сироватці крові.....	20
2.2.1.2 Визначення активності аланін амінотрансферази в сироватці крові.....	21
2.2.1.3 Визначення активності аспартатамінотрансферази в сироватці крові.....	22
2.2.2 Визначення ліпідограми в сироватці крові .....	23
2.2.2.1 Визначення загального холестерину в сироватці крові.....	23
2.2.2.2 Визначення тригліцеридів в сироватці крові.....	24
2.2.2.3 Визначення ліпопротеїдів високої щільності в сироватці крові.....	25
2.2.2.4 Визначення ліпопротеїдів низької щільності в сироватці крові.....	26
2.2.2.5 Визначення коефіцієнту атерогенності в сироватці крові.....	27
2.2.3. Визначення ТТГ та гормонів щитоподібної залози Т3, Т4.....	27
2.2.3.1 Визначення тиреотропного гормону.....	27
2.2.3.2 Визначення Т3 (вільного трийодтироніну) гормону.....	30
2.2.3.3 Визначення Т4 (вільного тироксину) гормону.....	32

2.2.4. Визначення гематологічних показників крові.....	34
2.2.5 Статистична обробка отриманих результатів.....	37
3 ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНА ЧАСТИНА .....	39
3.1 Вміст гормонів у хворих на гіпотиреоз .....	39
3.2 Показники функціонального стану печінки у хворих на гіпотиреоз.....	41
3.3 Показники ліпідограми у хворих на гіпотиреоз .....	43
3.4 Гематологічні показники у хворих на гіпотиреоз.....	45
4 ОХОРОНА ПРАЦІ .....	51
ВИСНОВКИ .....	58
ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ .....	60
ПЕРЕЛІК ПОСИЛАНЬ .....	61
ДОДАТКИ.....	68

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ ПОЗНАЧЕНЬ, СИМВОЛІВ, ОДИНИЦЬ, СКОРОЧЕНЬ І  
ТЕРМІНІВ

АЛТ – аланінамінотрансфераза

АСТ – аспартатамінотрансфераза

КП – кольоровий показник

ЛПВЩ – ліпопротеїди високої щільності

ЛПНЩ – ліпопротеїди низької щільності

ПЯН – паличкоядерні

СЯН – сегментоядерні

Т3 – трийодтиронін

Т4 – тироксин

ТТГ – тиреотропний гормон

ШОЕ – швидкість осідання еритроцитів

ЩЗ – щитоподібна залоза



## ВСТУП

Патологія ендокринної системи посідає провідне місце у структурі загальної захворюваності населення. Рівень ендокринологічних захворювань має тенденцію до зростання не тільки у всьому світі, але й в Україні [1]. До них належить захворювання щитоподібної залози (ЩЗ). За даними Всесвітньої організації охорони здоров'я серед ендокринних порушень, захворювання ЩЗ посідають друге місце після цукрового діабету. На дану патологію страждає понад 200 млн людей у світі. За останні роки абсолютний приріст нововиявлених захворювань в економічно розвинених країнах становив 52% серед жінок і 17% серед чоловіків.

Україна належить до країн із недостатнім споживанням йоду, що потрібний організму для утворення гормонів щитоподібної залози. Це призводить до зростання поширеності тиреоїдної патології та високої частоти тимчасової та стійкої непрацездатності. Патологія ЩЗ станом на 01.01.2018 р. становила 46 % від загальної ендокринологічної захворюваності [1].

Фактори довкілля – фізичні, біологічні та хімічні речовини природного та техногенного походження, що різко відрізняються за своїми якісними та кількісними параметрами, призводять до змін функції щитоподібної залози неспецифічного характеру, спрямовану на адаптацію організму до умов середовища [2]. Місто Кременчук має підвищене антропогенне навантаження через наявність багатьох промислових підприємств, таких як машинобудування, металургія, нафтохімія, енергетика, будівельна індустрія, легка та харчова промисловості та ін. В результаті страждає якість питної води та повітря, а в наслідок багаторічних викидів забруднюючих речовин у атмосферне повітря міста у ньому сформувалися зони істотного забруднення ґрунтового покриву [3]. Все це призводить до погіршення компенсаторних можливостей щитоподібної залози. Відповідно до звіту Програми ООН з навколишнього середовища (ЮНЕП) і ВООЗ, багато синтетичних хімічних речовин,

неперевіраних на руйнівний вплив на гормональну систему, можуть мати значні наслідки для здоров'я [4]. На даний час, у період війни, стрес також є фактором впливу на функціонування щитоподібної залози.

Метою роботи було дослідження рівня гормонів, біохімічних та гематологічних показників у мешканців м. Кременчук, хворих на гіпотиреоз у динаміці лікування.

Для досягнення поставленої мети необхідно було вирішити наступні завдання:

- 1) визначити вміст гормонів у динаміці лікування;
- 2) дослідити стан біохімічних показників крові у хворих протягом лікування;
- 3) дослідити стан гематологічних показників крові у хворих протягом лікування;
- 4) провести аналіз змін досліджуваних показників у хворих на гіпотиреоз.

Об'єкт дослідження: венозна кров чоловіків і жінок, хворих на гіпотиреоз.

Предмет дослідження: гормони щитоподібної залози, гематологічні та біохімічні показники крові.

Наукова новизна роботи полягає у тому, що вперше проведена оцінка гормонів щитоподібної залози, а також гематологічних та біохімічних показників крові у хворих на гіпотиреоз протягом року лікування у хворих м. Кременчука, що має антропогенне навантаження.

Практична значущість роботи полягає у тому, що отримані результати можуть бути використані у терапевтичних відділеннях для оцінки ефективності терапії та для своєчасного попередження ускладнень у хворих на гіпотиреоз.

Матеріали роботи були представлені на III Міжнародній науково-практичній конференції «CURRENT CHALLENGES OF SCIENCE AND EDUCATION» (13-15.11.2023 року) м.Берлін, Німеччина.

## 1 ОГЛЯД НАУКОВОЇ ЛІТЕРАТУРИ

### 1.1 Етіологія, патогенез та клінічні ознаки гіпотиреозу

Після Чорнобильської катастрофи 1986 року патологія щитоподібної залози (ЩЗ) посідає перше місце серед ендокринопатій в Україні. Більшість населення країни зазнає впливу йодної недостатності в довкіллі.

Гіпотиреоз – це стан, при якому виникає часткове або повне зниження функції щитоподібної залози переважно у жінок та чоловіків 30-60 років. Це патологія ендокринної системи, що викликана дефіцитом тиреоїдних гормонів або зниженням їх біологічного ефекту на тканинному рівні. Поширеність цього захворювання серед населення постійно збільшується і спостерігається поступове зростання [5].

У 95% хворих на гіпотиреоз є первинним. Він може бути природженим або набутиим [6].

Природжений гіпотиреоз розвивається при аплазії або гіпоплазії щитоподібної залози, яке виникає частіше всього при порушеннях внутрішньоутробного розвитку або як результат генетичних дефектів синтезу тиреоїдних гормонів.

Первинний набутий гіпотиреоз може виникати за такими причинами:

- внаслідок хронічного аутоімунного тиреоїдиту (відбувається зростання титру циркулюючих аутоантитіл до тканини щитоподібної залози, відбувається реакція з клітинними антигенами із подальшим розвитком деструктивних і проліферативних процесів, що призводить до зниження продукції тиреоїдних гормонів;
- ускладнення лікувальних заходів після оперативного лікування (субтотальної або тотальної резекції щитоподібної залози), лікування дифузного токсичного зобу радіоактивним йодом, погано контрольованого неадекватного або тривалого

лікування тиростатиками (мерказолілом, препаратами літію), використання надмірних доз йодвміщуючих препаратів, зокрема рентгенконтрастних засобів, променевої терапії злоякісних новоутворень органів, які розташовані на шиї, тривалого прийому гормональних препаратів (глюкокортикоїдів, статевих гормонів) або сульфаніламідів;

- деструктивні ураження щитоподібної залози: доброякісні та злоякісні пухлини, гострі та хронічні інфекції (тиреїдит, абсцес, туберкульоз, бруцельоз, токсоплазмоз, актиномікоз, саркоїдоз);

- внаслідок недостатнього надходження в організм йоду.

При даному захворюванні відбувається пригнічення багатьох обмінних процесів в організмі та утилізація кисню тканинами, гальмуються окислювальні реакції і знижується активність різних ферментних систем, газообмін і основний обмін, порушується терморегуляція. Відбувається ураження нервової системи: нервово-м'язові порушення (гіпотиреоїдна міопатія та міотонічний феномен) та ураження периферичних нервів. Хронічна гіпотиреоїдна енцефалопатія найчастіше проявляється емоційними порушеннями [7].

Головний мозок надзвичайно чутливий до дефіциту тиреоїдних гормонів в організмі. Такий стан характеризується пригніченим настроєм, вираженою депресією, відчуттям туги, яку неможливо пояснити. При гіпотиреозі знижується пізнавальна функція, погіршується пам'ять та увага, знижується інтелект (явно чи приховано).

Патологічну сонливість не можна вважати класичним симптомом гіпотиреозу (страждають процеси гальмування). Тому може розвиватись дисомнічний синдром, що проявляється безсонням, переривчастим сном, утрудненим засинанням та іншими розладами сну. Неодноразово трапляються так звані апное уві сні, пов'язані з набряком м'яких тканин шиї, голосових зв'язок, язика, що проявляються численними епізодами зупинки дихання більше ніж на 10 с та зазвичай супроводжуються хропінням [8].

Неврологічним проявом гіпотиреозу є синдром вегетативної дистонії. Вегетосудинно-трофічний синдром проявляється зниженням секреції сальних та потових залоз, сухістю та блідістю шкіри, ламкістю, сухістю та порідінням волосся на голові, ламкістю нігтів, відсутністю лабільності вегетативних реакцій [9].

Психовегетативний синдром нерідко проявляється нападами, подібними до панічних атак. Простежуються виражені порушення за типом симпатоадреналових кризів: тахікардія, артеріальна гіпертензія, відчуття нестачі повітря, інспіраторна задуха, блідість шкірних покривів. Наведена симптоматика має виражений емоційний прояв, що характеризується підвищеною тривожністю, відчуттям туги, страху

Захворювання може розвиватися повільно. На початку прояви хвороби можуть бути з мізерною і неспецифічною симптоматикою, тому хворі можуть тривало і безуспішно лікувати різні захворювання серцево-судинної або нервової системи [10].

Недостатність тиреоїдних гормонів проявляється такими симптомами: непереносимість холоду, зниження температури тіла, сухість шкіри та волосся, огрубіння голосу, одутлість і блідість обличчя, специфічний мукоїдний набряк, жирова інфільтрація тканин (у тому числі міокарда), брадикардія, гіпотензія, підвищення судинної проникності, гіпоксія, сонливість, прибавка маси тіла (за рахунок затримки рідини), уповільнення рефлексів, закрепи, позитивний баланс азоту, гіперліпідемія, гіперурикемія, підвищення концентрацій креатинфосфокінази, аспартаттрансамінази, лактатдегідрогенази, диспротеїнемія, електролітний дисбаланс (депонування Na в тканинах), зміна УЗД-ознак щитоподібної залози, зниження рівнів гормонів щитоподібної залози T3 і T4 та підвищення ТТГ [11].

Гіпотиреоз проявляється рядом клінічних порушень.

Так, з боку кардіологічних порушень – діастолічна гіпертензія, дисліпідемія, гідро перикард [12, 13].

З боку терапевтичних порушень – поліартрит, полісерозит, ІХС, нейроциркуляторна дистонія, міокардит, гіпертонічна хвороба, гломерулонефрит, пієлонефрит, гепатит, гіпокінезія сечового міхура і кишечника [14, 15].

З боку гастроентерологічних порушень – ураження органів травної системи (гепатит, хронічні закрепи, дискінезія жовчовивідних шляхів, жовчнокам'яна хвороба, панкреатична та ентеральна недостатність, втрата маси тіла) [16]

З боку психоневрологічної системи – емоційна бідність, порушення пам'яті, сну, ознаки депресії, типові неврологічні тунельні синдроми – карпального каналу, малогомілкового нерва [17].

З боку респіраторної системи – хронічні ларингіти, часті бронхіти, синдром апное уві сні, плевральний випіт.

Гематологічні порушення крові – резистентна до лікування препаратами заліза гіпсохромна анемія.

Гінекологічні порушення – одна з найпоширеніших у жінок, проявляється аменореєю, поліменореєю, менорагією, дисфункціональними матковими кровотечами, безпліддям.

Ревматоїдні порушення – поліартрити дрібних суглобів, прогресуючі остеоартрози, синовіїти.

Обмінно-гіпотермічні порушення – характеризується постійним відчуттям холоду незалежно від температури навколишнього повітря, сухістю шкіри, набряком підшкірної клітковини.

Дерматологічні порушення – випадіння та прорідження волосся на голові, повіках, гіперкератоз шкіри кистей, стоп і, особливо ліктів [18].

## 1.2 Клінічні та біохімічні показники крові при гіпотиреозі

У хворих спостерігаються нормохромні, нормоцитарні або макроцитарні анемії з незначним анізоцитозом і пойкилоцитозом. Число лейкоцитів буває значно понижене або не змінюється, визначається відносний лімфоцитоз, збільшення ШОЕ [19].

При гіпотиреозі порушуються білковий, вуглеводний, жировий обміни. Синтез білка і його розпад при гіпотиреозі знижені, тому в крові визначається зменшення вмісту загального білка і диспротеїнемія за рахунок збільшення вмісту гамма-глобулінів. Підвищується рівень вільного фібриногена і підвищується толерантність плазми до гепарину, що може викликати синдром гіперкоагуляції, відбувається порушення обміну глікозаміногліканів, накопичення в тканинах глікопротеїду муцина, гіалуронової та хондроїтинсірчаної кислот. Їх надлишок змінює колоїдну структуру сполучної тканини, збільшує її гідрофільність і зв'язує натрій, що в умовах утрудненого лімфовідтоку формує мікседему. На механізм затримки в тканинах води і натрію може також впливати надлишок вазопресину, продукція якого гальмується тиреоїдними гормонами.

Цукор крові натщесерце частіше нормальний, іноді знижений внаслідок уповільнення всмоктування глюкози в кишечнику. При проведенні глюкозотолерантного тесту глікемічна крива сплюснена внаслідок зниження швидкості обміну глюкози. Гіпотиреоз рідко поєднується із цукровим діабетом - при декомпенсованому гіпотиреозі потреба в інсуліні знижується.

Характерне підвищення синтезу холестерину і зниження його катаболізму - рівень холестерину може підвищуватись до (до 8-10 ммоль/л). Підвищений вміст загальних ліпідів, загальних тригліцеридів і атерогенних фракцій ліпопротеїдів - ліпопротеїдів низької щільності. Знижена концентрація неестерифікованих жирних кислот (НЕЖК) і антиатерогенних фракцій ліпопротеїдів високої

щільності (ЛПВЩ, альфа-ліпопротеїдів). Разом з тим у деяких хворих ліпідний спектр істотно не порушується.

Підвищуються концентрації креатинфосфокінази, аспартаттрансамінази, лактатдегідрогенази, диспротеїнемія, електролітний дисбаланс (депонування Na в тканинах) [20].

Найбільш точним методом дослідження функції щитоподібної залози є радіоімунологічне визначення тироксина і трийодтироніна у крові. Для гіпотиреозу характерне падіння рівня загального тироксина нижче 70 нмоль/л і трийодтироніна нижче 1,1 нмоль/л.

Дефіцит тиреоїдних гормонів гальмує розвиток тканин мозку і пригнічує вищу нервову діяльність. Розвивається гіпотиреоїдна енцефалопатія, при якій знижується інтелект і психічна активність, ослаблюється умовна і безумовна рефлекторна діяльність.

Знижується активність інших залоз внутрішньої секреції (зокрема, кора наднирників в умовах гіпотермії). Порушується і периферичний метаболізм гормонів ендокринних залоз (кортикостероїдів і статевих гормонів).

### 1.3 Функціональні зміни в організмі при гіпотиреозі

При первинному гіпотиреозі відбувається пригнічення всіх видів обмінних процесів в організмі, утилізація кисню тканинами, знижується активність різних ферментних систем, газообмін і основний обмін. Досліджено, що у серці, легенях, нирках, серозних порожнинах відбувається збільшення периферійного судинного опору; розвивається гіперхолестеринемія, гіперліпідемія, функціональні порушення центральної нервової системи [21].



Негативно відображаються втрата кісткової тканини, зниження мінеральної щільності кістки, остеопороз на тканинах пародонта [22].

На гіпотиреоз хворіють переважно жінки близько 8,4% та чоловіки 2,6% з серцево-судинними захворюваннями. З цього слідує, що патологія серцево-судинної системи, розвиток атеросклерозу судин, з проявом «мікседематозного серця» є серйозним ускладненням гіпотиреозу. Тиреоїдні гормони регулюють важливі етапи всіх метаболічних процесів в організмі [23].

У тяжкохворих на гіпотиреоз відмічається потовщення стінок міокарду лівого шлуночка, що може призвести до зміни геометрії серця у бік розвитку гіпертрофії міокарда лівого шлуночка. Також на ранніх етапах хвороби можуть виникати зміни в вегетативній нервовій системі, напруження в роботі центральної гемодинаміки [24].

У чоловіків спостерігається синдром дефіциту тестостерону пов'язаний зі збільшенням віку чоловіків. Це синдром, який проявляється клінічними симптомами й біохімічними ознаками зниження рівня тестостерону нижче від референтних значень. Відомо, що після 30-річного віку в чоловіків спостерігається поступове (приблизно на 1–3 % на рік) зниження рівнів загального й вільного тестостерону в крові з підвищенням вірогідності появи клінічних ознак андрогенного дефіциту. Терміни розвитку й вираженість симптомів залежать від індивідуальних особливостей секреції й метаболізму тестостерону. Одночасно зі зростанням частоти гіпотиреозу в чоловіків спостерігається прогресивне зростання захворюваності на серцево-судинну патологію, а один із загальних патофізіологічних механізмів пов'язаний із дефіцитом чоловічих статевих гормонів (андрогенний дефіцит), що претендує на роль нового важливого компонента метаболічного синдрому в чоловіків [25].

Порушується функціональний стан печінки, яка в свою чергу виконує специфічні функції, пов'язані з транспортом і метаболізмом тиреоїдних гормонів. Реалізація ефектів тиреоїдних гормонів залежить від функції печінки, а також від

периферичного порушення їх дії (зв'язування гормонів з рецепторами, резистентність рецепторів, пострецепторна патологія). Периферичний тканинний дефіцит тиреоїдних гормонів грає провідну роль в розбіжності між клінічною картиною захворювання і лабораторними тестами [26].

Зниження функції ЩЗ може впливати на структуру і функцію печінки. Інколи при гіпотиреозі відзначають холестатичну жовтяницю, обумовлену зниженням екскреції білірубину і жовчі. При цьому зустрічається патологія печінки двох типів: гепатитна та холестатична. Патогенетичним механізмом гепатитного порушення є відносна перівенулярна гіпоксія, обумовлена збільшенням потреби печінки в кисні без підвищення печінкового кровотоку. Можливе прогресуюче ураження печінки в умовах вираженої гіпоксії. Печінка регулює кількість тиреоїдних гормонів і за допомогою ентерогепатичної циркуляції. Печінці належить центральна роль в дейодидуванні тиреоїдних гормонів з утворенням їх активних або інактивованих форм. Відомо, що в кишківнику не лише всмоктується йод, що міститься в їжі, але і відбувається повторне всмоктування йоду, що звільняється в печінці в результаті дейодидування тиреоїдних гормонів і що виділяється з жовчю в дванадцятипалу кишку. У результаті 80-90% йоду, що міститься в організмі, реутилізується і використовується в повторному біосинтезі тиреоїдних гормонів. Розлад діяльності гепатобіліарної системи може позначитися на метаболізмі цих гормонів і привести до ослаблення реутилізації йоду і розвитку відносної йодної недостатності. А це особливо важливо ще і тому, що збільшення патології ЩЗ пов'язане з дефіцитом йоду – найважливішого компоненту молекули головного гормону ЩЗ – тироксину [ 27, 28].

## 1.4 Загальні принципи лікування

Хворим на гіпотиреоз призначають замісну терапію гормональними препаратами – це L-тироксин (еутирокс). Лікування хворих зрілого та похилого віку слід починати з добової дози 25 мкг, збільшуючи її на 25-50 мкг кожні 2-3 тижні до досягнення еутиреοїдного стану. При появі тахікардії, гіпертензії, больового синдрому слід повернутися до попередньої дози. При тахікардії можна також призначити β-блокатори. Особам молодого й середнього віку зазвичай призначають 100-150 мкг L-тироксин на добу ( 1,6 мкг/кг ідеальної маси тіла). Критерієм компенсації / клінічний стан і рівень ТТГ у сироватці крові. Зниження ТТГ нижче від норми свідчить про передозування.

Під час вагітності потреба в тироксині зростає, тому слід збільшити дозу під контролем ТТГ.

Вроджений або набутий гіпотиреоз у дітей лікують максимально переносимими дозами L-тироксину. Необхідний регулярний рентгенологічний контроль за розвитком скелета.

При вторинному гіпотиреозі, що часто перебігає в поєднанні з гіпокортицизмом, а також при синдромі Шмідта, перед початком лікування тиреоїдними гормонами необхідно компенсувати виражену надниркову недостатність. При цьому доза глюкокортикоїдів може збільшитися, оскільки при призначенні L-тироксину при гіпокортицизмі може викликати розвиток гострої надниркової недостатності. Прогноз при своєчасному лікуванні сприятливий [29, 30].

## 2 МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ

### 2.1 Об'єкт дослідження

Об'єктом дослідження була кров чоловіків та жінок, хворих на гіпотиреоз. Показники отримували з історії хвороб хворих, що знаходились на амбулаторному та стаціонарному лікуванні у комунальному медичному підприємстві «Лікарня Придніпровська» м. Кременчук Полтавської області у 2023 році.

Хворі, вік яких склав від 27 до 50 років, були поділені на 4 груп:

- перша група хворих з гіпотиреозом на початку лікування – 15 історій;
- друга група хворих через 1 місяць після лікування – 15 історій;
- третя група хворих через 3 місяці після лікування – 15 історій;
- четверта група хворих через 1 рік після лікування – 15 історій;

У хворих венозну кров брали на початку лікування, через місяць, через 3 місяці та через один рік після лікування. В плазмі визначали рівень ТТГ, Т3, Т4, ліпідограму, білірубін загальний та прямий, активність АЛТ та АСТ, кількість еритроцитів, лейкоцитів, лейкограму, рівень гемоглобіну, ШОЕ, кольоровий показник. Всі методики визначення біохімічних показників проводилися на автоматичному біохімічному аналізаторі LabAnalyt-8210 (додаток А).

### 2.2 Методи дослідження

#### 2.2.1 Визначення печінкових проб в сироватці крові

##### 2.2.1.1 Визначення загального та прямого білірубіну в сироватці крові

Визначення білірубіну проводиться за колориметричним методом. Білірубін перетворюється у кольоровий комплекс азобілірубіну під впливом

діазотованоїсульфанілової кислоти у кислому середовищі. З двох фракцій, представлених у сироватці крові, білірубін-глюкоромід і вільний білірубін, які тісно пов'язані з альбуміном, у цій реакції, безпосередньо у водному розчині, приймає участь тільки прямий білірубін, в той час як вільний білірубін потрібно розчинити з диметілсульфоксидом. При визначенні непрямого білірубину визначається також і прямий, результати відповідають загальному білірубину. Інтенсивність кольору пропорційна концентрації білірубину у зразку [31].

В склад набору входить:

Реагент 1 (Р1). Сульфанілова кислота – 30 ммоль/л; соляна кислота – 50 ммоль/л; ДМСО – 7 моль/л.

Реагент 2 (Р2). Сульфанілова кислота – 30 ммоль/л; соляна кислота – 150 ммоль/л.

Реагент 3 (Р3). Нітрат натрію – 29 ммоль/л.

Калібратор Білірубину постачається окремо.

Використовують спектрофотометр або колориметр з довжиною хвилі 555 нм та відповідні кювети з товщиною оптичного шару 1 см.

Для визначення налаштовують прилад на нуль відносно дистильованої води. Пробірки для холостого та дослідного зразка наповнюють 1,5 мл реактивом Р1, потім в дослідний додають 50 мкл Р3 та по 100 мкл Р2. Перемішати, інкубувати протягом 5 хв при температурі 15-25°C та провести вимірювання.

Нормальний рівень загального білірубину в сироватці крові до 18,81 ммоль/л, прямого білірубину – до 4.27 ммоль/л.

#### 2.2.1.2 Визначення активності аланінамінотрансферази в сироватці крові

Принцип методу. Під дією ферменту аланінамінотрансферази (АЛТ) в результаті переамінування відбувається перенос аміногрупи з аланіну на  $\alpha$  – кетоглутарат. Утворений в даній реакції піруват за участю ферменту лактатдегідрогенази і коферменту НАДН<sub>2</sub> перетворюється в лактат.

Швидкість окислення НАДН<sub>2</sub> визначається за зменшенням оптичної щільності реакційного середовища при 340 нм і вона пропорційна активності АЛТ, що міститься у зразку і вимірюється на фотометрі [31].

В склад набору входить:

Реагент 1. Буфер: трис рН 7.8-100 ммоль/л; ЛДГ-1200 Од/л; L-аланін-500 ммоль/л

Реагент 2. Субстрат: NADH -0.18 ммоль/л;  $\alpha$  – кетоглутарат – 15 ммоль/л.

Використовують спектрофотометр або колориметр з довжиною хвилі 340 нм та відповідні кювети з товщиною оптичного шару 1 см.

Проведення аналізу. Підготувати реагенти шляхом приготування робочого реагенту РР: змішати 4 об'єми Р1 (буфер) та 1 об'єм Р2 (субстрат). РР стабільний 7 доб при 2-8°C або 24 год при кімнатній температурі 15-25°C. Налаштувати прилад на нуль відносно дистильованої води. Внести 1 мл реагенту РР в кювету та додати 100 мкл зразка, перемішати та інкубувати протягом 1 хв.

Нормальні референтні інтервали: чоловіки до 40 Од/л, жінки до 32 Од/л.

### 2.2.1.3 Визначення активності аспартатамінотрансферази в сироватці крові

Принцип методу. Під дією ферменту аспартатамінотрансферази (АСТ) в результаті переамінування відбувається перенос аміногрупи з аспартату на  $\alpha$ -кетоглутарат. Утворений в даній реакції оксалоацетат за участю ферменту малатдегідрогенази (МДГ) і коферменту НАДН<sub>2</sub> перетворюється на малат.

Швидкість окиснення НФДН<sub>2</sub> в ході другої реакції визначається за зменшенням оптичної щільності реакційного середовища при 340 нм і пропорційна активність АСТ, що міститься у зразку і вимірюється на фотометрі [31].

До складу набору входить:

Реагент 1. Буфер: трис рН 7.8-8.0 ммоль/л; ЛДГ-800 Од/л; МДГ- 600 ммоль/л; L-аспартат- 200 ммоль/л.

Реагент 2. Субстрат: NADH -0.18 ммоль/л;  $\alpha$  – кетоглутарат – 15 ммоль/л.

Використовують спектрофотометр або колориметр з довжиною хвилі 340 нм та відповідні кювети з товщиною оптичного шару 1 см.

Проведення аналізу: підготувати реагенти шляхом приготування робочого реагенту РР: змішати 4 об'єми Р1 (буфер) та 1 об'єм Р2 (субстрат). РР стабільний 7 діб при 2-8°C або 24 год при кімнатній температурі 15-25°C. Налаштувати прилад на нуль відносно дистильованої води. Внести 1 мл реагенту РР та додати 100 мкл зразка, перемішати та інкубувати протягом 1 хв.

Нормальні референтні інтервали: чоловіки до 38 Од/л, жінки до 31 Од/л.

## 2.2.2. Визначення ліпідограми в сироватці крові

### 2.2.2.1 Визначення загального холестерину в сироватці крові

Принцип методу. Загальний холестерин крові утворює кольоровий комплекс, інтенсивність забарвлення якого прямо пропорційна концентрації холестерину у зразку [32].

В склад набору входить:

Реагент 1. PIPES рН 6,9-9.0 ммоль/л

Стандарт. Розчин холестерину-5,2 ммоль/л.

Використовують спектрофотометр або колориметр з довжиною хвилі 505 нм та відповідні кювети з товщиною оптичного шару 1 см.

Прилад налаштовують на нуль відносно дистильованої води. По 1 мл вносять Р1 в холостий, стандартний та дослідний зразок. Потім в стандартний додати 10 мкл стандартрозчин, а в дослідний – 10 мкл зразка. Перемішують, інкубують протягом 5 хв. при 37°C або 10 хвилин при 15-25°C.

Нормальні референтні інтервали: менше 5,2 ммоль/л – нормальне значення, 5,2-6,2 ммоль/л – прикордонне, більш 6,2 ммоль/л – високе.

#### 2.2.2.2 Визначення тригліцеридів в сироватці крові

Принцип методу. При інкубації зразка тригліцеридів з ліпопротеїніпазою (ЛПЛ) відбувається реакція з утворенням вільного гліцерину та вільних жирних кислот. Гліцерин та АТФ, в присутності гліцеролкунази перетворюються в гліцерин-3-фосфат (ГЗФ) і аденозин-5-дифосфат (АДФ). Гліцерин-3-фосфат (ГЗФ) потім окислюється в присутності гліцеринфосфатдегідрогенази (ГФД, GPO) в дегідроксиацетонфосфат (ДАФ) і пероксид водню ( $H_2O_2$ ). В основній реакції, перекис водню ( $H_2O_2$ ) реагує з 4-амінофеназоном (4-АФ) і р-хлорфенолом в присутності пероксидази (ПОД, POD) з утворенням забарвленого продукту (червоного кольору). Інтенсивність забарвлення прямо пропорційна концентрації тригліцеридів в пробі [32].

До складу набору входить:

Реагент 1. GOOD рН 6,3-50 ммоль/л; р-хлорофенол – 2 ммоль/л;

ЛПЛ-150000Од/л; гліцеролкіназа – 500 Од/л; гліцерил-3-оксидаза-3500 Од/л; 4-АФ-0,1 ммоль/л; АТФ-0,1 ммоль/л.

Стандарт. Розчин тригліцеридів -2,25 ммоль/л.



Використовують спектрофотометр або колориметр з довжиною хвилі 505 нм та відповідні кювети з товщиною оптичного шару 1 см.

Прилад налаштовують на нуль відносно дистильованої води. Вносять 1 мл Р1 в холостий, стандартний та дослідний зразок. Потім в стандартний додаємо 10 мкл стандартного розчину, а в дослідний зразок 10 мкл зразка. Перемішують, інкубують протягом 5 хв. при 37°C або 10 хвилин при 15-25°C.

Нормальний рівень тригліцеридів в сироватці крові становить у чоловіків 0,45-1,8 ммоль/л, у жінки – 0,4-1,5 ммоль/л

### 2.2.2.3 Визначення ліпопротеїдів високої щільності в сироватці крові

Принцип методу. Аналіз проводиться в два етапи: ферментативний гідроліз та окиснення (реакція Триндера): гідроліз ефірів холестерину за допомогою холестеролестерази, окиснення 4-аміноантипірину під дією перекису водню та пероксидази з утворенням індикатору хіноні міму. Інтенсивність забарвлення пропорційна концентрації холестерину ЛПВЩ у зразку[32].

До складу набору входить:

Реагент 1. Буфер: N, N-біс (2-гідроксиетил)-2-аміноетансульфо кислота – 100 ммоль/л; HDAOS -0.7 ммоль/л; холестеринестераза  $\geq 800$  Од/л; холестериноксидаза  $\geq 500$  Од/л; каталаза  $\geq 8300$  КОд/л; оксидаза аскорбінової кислоти  $\geq 3000$  Од/л.

Реагент 2. Буфер: N, N-біс (2-гідроксиетил)-2-аміноетансульфо кислота – 100 ммоль/л; 4-аміноантипірін (4-АА) – 4 ммоль/л; пероксидаза  $\geq 30500$  Од/л.

Використовують спектрофотометр або колориметр з довжиною хвилі 550-650 нм та відповідні кювети з товщиною оптичного шару 1 см.

Прилад налаштовують на нуль відносно дистильованої води. Вносять по 300 мкл Р1 в холостий, стандартний та дослідний зразок. Потім в стандартний додають 3 мкл стандартного розчину, а в дослідний зразок 3 мкл зразка. Перемішують та інкубують протягом 5 хв при 37°C на водяній бані. Далі додати Р2 по 100 мкл в холостий, стандартний та дослідний зразок, знов перемішати та інкубувати протягом 5 хв. при 37°C на водяній бані. Провести вимірювання.

Нормальний рівень ЛПВЩ в сироватці крові у чоловіків становить 0,9065-1,295 ммоль/л, у жінок – 1,1655-1,554 ммоль/л.

#### 2.2.2.4 Визначення ліпопротеїдів низької щільності в сироватці крові

Пряме визначення ЛПНЩ не вимагає бідь-якої попередньої обробки або центрифугування. Аналіз проводиться в два етапи: ферментативний гідроліз та окиснення (реакція Триндера): гідроліз ефірів холестерину за допомогою холестеролестерази, окиснення 4-аміноантипірину під дією перекису водню та пероксидази з утворенням індикатора хіноні міму. Інтенсивність забарвлення пропорційна концентрації холестерину ЛПНЩ у зразку [32].

До складу набору входить:

Реагент 1. Буфер: PIPES – 50 ммоль/л; холестеринестераза  $\geq 600$  Од/л; холестериноксидаза  $\geq 500$  Од/л; каталаза  $\geq 600$  Од/л; N-етил-N-(2-гідрокси-3-сульфопропіл)-3- сетилаланін (TOOS) – 2 ммоль/л.

Реагент 2. Буфер: PIPES – 50 ммоль/л; 4- аміноантипурін (4-АА) – 4 ммоль/л; пероксидаза  $\geq 4000$  Од/л.

Використовують спектрофотометр або колориметр з довжиною хвилі 600 нм та відповідні кювети з товщиною оптичного шару 1 см.

Прилад налаштовують на нуль відносно дистильованої води. В холостий, стандартний та дослідний зразок вносять по 300 мкл Р1, потім в стандартний додати 4 мкл стандартного розчину, а в дослідний 4 мкл плазми. Перемішують та інкубують протягом 5 хв при 37°C на водяній бані. Додають по 100 мкл Р2 в холостий, стандартний та дослідний зразок та знов перемішати та інкубувати протягом 5 хв. при 37°C на водяній бані. Провести вимірювання.

Нормальний рівень ЛПНЩ в сироватці крові повинний бути < 2,59 ммоль/л.

### 2.2.2.5 Визначення коефіцієнту атерогенності в сироватці крові

Коефіцієнт атерогенності (КА) – співвідношення між атерогенними (ЛПНГ та ЛПДНГ) та антиатерогенними ліпідами (ЛПВГ) (ЛПНГ + ЛПДНГ / ЛПВГ). Розраховується КА за А.М.Клімовим [32] за формулою (2.1):

$$КА = \frac{ЗХС - ЛПВЩ}{ЛПВЩ} \quad (2.1)$$

В нормі  $КА \leq 3$ . Якщо коефіцієнт атерогенності більш ніж як 3, то в крові багато «поганого» холестерину, і є загроза розвитку атеросклерозу та ішемічної хвороби серця. Показник у межах від 3 до 4 свідчить про помірний ризик, вище 4 – високий ризик.

### 2.2.3. Визначення ТТГ та гормонів щитоподібної залози Т3, Т4

#### 2.2.3.1 Визначення тиреотропного гормону

Принцип методу. Основні реагенти, необхідні для проведення ІФА, це у надлишку високоафінні та специфічні антитіла (мічені ферментом та іммобілізовані) з різним і чітким розпізнаванням епітопів та нативний антиген. У цьому способі калібратори ТТГ, зразки пацієнтів та контроль, що містить 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, неконкурентна та без стеричних перешкод, утворюючи розчинний сандвіч-комплекс (додаток Б).

Одночасно комплекс осідає в лунку завдяки реакції високої афінності стрептавідину та біотинільованого антитіла.

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 антигену. 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 [33].

Реактиви:

Калібратори 7 рівнів

Контроль: концентрація контролю визначається у сертифікаті аналізу.

Кон'югат: ТТГ, кон'югований з пероксидазою хрому

Мікропланшет з нанесеними стрептавідином

ТМБ субстрат:  $\text{H}_2\text{O}_2$ -ТМБ 0,26 г/л

Стоп-розчин: сірчана кислота 0,15 моль/л

50x конц. миючий розчин: NaCl 45 г/л, Tween-20 55г/л

Дистильована вода

Обладнання: мікропланшетний Рідер LabAnalyt M201, комп'ютер, центрифуга ОПН-3-3000об, холодильник, кінцівники, дозатори напівавтоматичні 10-100нм, 5-50нм.

Виконання методики:

1) Підготовка калібраторів (C<sub>0</sub>... C<sub>6</sub>). Калібратори готові до використання, калібрують відносно до Міжнародного стандарту ВООЗ. IRP 80/558 і мають таку концентрацію:

	C <sub>0</sub>	C <sub>1</sub>	C <sub>2</sub>	C <sub>3</sub>	C <sub>4</sub>	C <sub>5</sub>	C <sub>6</sub>
ММО/л	0	0,2	0,5	2,5	5,0	10	20

2) Приготування промивного розчину. Розбавити вміст кожного флакона «50X конц. промивний розчин» дистильованою водою до кінцевого об'єму 1000 мл перед використанням. Для менших об'ємів дотримуватися коефіцієнта розведення 1:50.

Проведення аналізу

Реагент	Калібратор	Зразок/Контроль	Холоста проба
Калібратор C <sub>0</sub> -C <sub>6</sub>	50 мкл		
Зразок/Контроль		50 мкл	
Кон'югат	100 мкл	100 мкл	

3) Інкубувати при кімнатній температурі (22-28°C) протягом 1 години. Видалити вміст кожної лунки. Для підвищення чутливості зчитують поглинання після 120 хв інкубації. Промити лунки 3 рази 300 мкл розведеного промивного розчину. Під час кожної промивки обережно струшувати мікропланшет протягом 5 секунд і видаляти зайвий розчин, натискаючи перевернутий мікропланшет на

фільтрувальний паперовий рушник. Якщо використовується автоматичний промивач роблять 5 етапів промивок.

ТМВ Субстрат	100 мкл	100 мкл	100 мкл
Інкубувати при кімнатній температурі (22-28°C) протягом 20 хвилин у темряві.			
Стоп розчин	100 мкл	100 мкл	100 мкл

Обережно струсити мікропланшет. Визначити поглинання (E) при 450 нм при довжині хвилі 620-630 нм або проти Холостої проби протягом 5 хвилин.

Нормальні референтні інтервали або межі прийняття клінічних рішень: 0,39-6,16 мМО/л.

### 2.2.3.2 Визначення Т3 (вільного трийодтироніну) гормону

Принцип методу. Вільний Т3 у зразку конкурує з антигенним Т3, конюгованим з пероксидазою хрому (HRP) за зв'язування з обмеженою кількістю антитіл до Т3 нанесених на мікропланшет (тверда фаза).

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 вільного Т3 у зразку. Концентрація вільного Т3 у зразку розраховується за допомогою калібрувальної кривої [33].

Реактиви:

Калібратори 6 рівнів

Кон'югат: вільний Т3, конюгований з пероксидазою хрому

Мікропланшет з нанесеними стрептавідином

ТМБ субстрат:  $\text{H}_2\text{O}_2$ -ТМБ 0,26 г/л

Стоп-розчин: сірчана кислота 0,15 моль/л

50х конц. Миючий розчин: NaCl 45 г/л, Tween-20 55г/л

Дистильована вода

Обладнання: Мікропланшетний Рідер LabAnalyt M201, комп'ютер, центрифуга ОПН-3-3000об, холодильник, кінцівники, дозатори напівавтоматичні 10-100нм, 5-50нм.

Виконання методики:

1) Підготовка калібраторів ( $C_0 \dots C_5$ ). Калібратори готові до використання, калібрують відносно до Міжнародного стандарту WHO. IRP 84/500 і мають таку концентрацію:

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

Для одиниць SI: 1 пг/мл \* 1,536= пмоль/л

2) Приготування промивного розчину. Розбавити вміст кожного флакона «50X конц. Промивний розчин» дистильованою водою до кінцевого об'єму 1000мл перед використанням. Для менших обсягів дотримуватися коефіцієнта розведення 1:50. Розведений промивний розчин стабільний протягом 30 днів при 2-8°C.

Проведення аналізу

Реагент	Калібратор	Зразок/Контроль	Холоста проба
Калібратор $C_0$ - $C_5$	50 мкл		
Зразок/Контроль		50 мкл	
Кон'югат	100 мкл	100 мкл	

Акуратно струсити мікроплашку протягом 20-30 секунд, щоб перемішати і накрити кришкою.

3) Інкубувати при кімнатній температурі (22-28°C) протягом 1 години. Видалити вміст кожної лунки. Для підвищення чутливості зчитують поглинання після 120 хв інкубації. Промити лунки 3 рази 300 мкл розведеного промивного розчину. Під час кожної промивки обережно струшувати мікропланшет протягом 5 секунд і видаляти зайвий розчин, натискаючи перевернутий мікропланшет на фільтрувальний паперовий рушник. При використанні автоматичного промивача робити 5 етапів промивок.

ТМВ Субстрат	100 мкл	100 мкл	100 мкл
Інкубувати при кімнатній температурі (22-28°C) протягом 15 хвилин у темряві.			
Стоп розчин	100 мкл	100 мкл	100 мкл

Акуратно струсити мікропланшет. Прочитати поглинання (E) при 450 нм при довжені хвилі 620-630 нм або проти Холостої проби протягом 5 хвилин.

Норма: 1,4-4,2 пг/мл

### 2.2.3.3 Визначення Т4 (вільного тироксину) гормону

Принцип методу. Вільний Т4 у зразку конкурує з антигенним Т4, коньюгованим з пероксидазою хрому (HRP) за зв'язування з обмеженою кількістю антитіл до Т4 нанесених на мікропланшет (тверда фаза) .

Після інкубації проводиться розділення зв'язаної/вільної фракції простим твердо фазним промиванням. Потім фермент-HRP у зв'язаній фракції взаємодіє із



субстратом ( $\text{H}_2\text{O}_2$ ) та субстратом ТМБ і утворюється синій колір, який змінюється на жовтий при додаванні стоп-розчину ( $\text{H}_2\text{SO}_4$ ). Інтенсивність кольору обернено пропорційна концентрації вільного Т4 у зразку. Концентрація вільного Т4 у зразку розраховується за допомогою калібрувальної кривої [33].

Реактиви:

Калібратори 6 рівнів

Кон'югат: вільний Т4, кон'югований з пероксидазою хрому

Мікропланшет з нанесеними стрептавідином

ТМБ субстрат:  $\text{H}_2\text{O}_2$ -ТМБ 0,26 г/л

Стоп-розчин: сірчана кислота 0,15 моль/л

50х конц. Миючий розчин: NaCl 45 г/л, Tween-20 55г/л

Дистильована вода

Обладнання: Мікропланшетний Рідер LabAnalyt M201, комп'ютер, центрифуга ОПН-3-3000об, холодильник, кінцівники, дозатори напівавтоматичні 10-100нм, 5-50нм.

Виконання методики:

#### 1. Підготовка калібраторів (C0... C6)

Калібратори готові до використання, калібрують відносно до Міжнародного стандарту ВООЗ. IRP 84/500 і мають таку концентрацію:

	C <sub>0</sub>	C <sub>1</sub>	C <sub>2</sub>	C <sub>3</sub>	C <sub>4</sub>	C <sub>5</sub>
пг/мл	0	0,3	0,9	2,1	3,6	7,0

2) Приготування промивного розчину. Розбавте вміст кожного флакона «50X конц. Промивний розчин» дистильованою водою до кінцевого об'єму 1000мл перед використанням. Для менших обсягів дотримуйтесь коефіцієнта розведення 1:50. Розведений промивний розчин стабільний протягом 30 днів при 2-8<sup>0</sup>С.

Реагент	Калібратор	Зразок/Контроль	Холоста проба
Калібратор C <sub>0</sub> -C <sub>5</sub>	50 мкл		
Зразок/Контроль		50 мкл	
Кон'югат	100 мкл	100 мкл	

Акуратно струсіть мікропланшет протягом 20-30 секунд, щоб перемішати і накрийте кришкою.

3)Інкубувати при кімнатній температурі (22-28°C) протягом 1 години. Видаліть вміст кожної лунки. Промийте лунки 3 рази 300 мкл розведеного промивного розчину. Під час кожної промивки обережно струшуйте мікропланшет протягом 5 секунд і видаляйте зайвий розчин, натискаючи перевернутий мікропланшет на фільтрувальний паперовий рушник. При використанні автоматичного промивача роблять 5 етапів промивок.

ТМВ Субстрат	100 мкл	100 мкл	100 мкл
Інкубуйте при кімнатній температурі (22-28°C) протягом 15 хвилин у темряві.			
Стоп розчин	100 мкл	100 мкл	100 мкл

Акуратно струсіть мікропланшет.

Визначити поглинання (E) при 450 нм при довжині хвилі 620-630 нм або проти Холостої проби протягом 5 хвилин.

Референтні інтервали: 0,8-2,0 пг/мл.

#### 2.2.4. Визначення гематологічних показників крові

Для визначення ШОЕ використовують метод Вестергрена. В готові спеціальні вакуумні пробірки з наповнювачем цитратом натрію 3,8% додається венозна кров у співвідношенні 4:1. Під дією антикоагулянту кров не може згорнутися і розшаровується на 2 шари: верхній (прозора плазма) і нижній (власне, осіли еритроцити). Швидкість осідання еритроцитів оцінюється по висоті шару плазми і рахується в мм за 1 годину, не пізніше 2 год з початку забору крові. Для оцінки швидкості осідання еритроцитів існує спеціальна шкала на 200 мм.

Для підрахунку лейкоцитарної формули краплю крові розмістити на предметне скло (0.5-1см. від краю). Предметне скло тримати лівою рукою, правою приставити шліфувальне скло з лівою сторінки краплі крові під кутом  $45^\circ$  і виждати поки кров розпливеться по всьому ребру стекла, потім ретельно провести його з право наліво. Мазок підсушити, зафіксувати в 96% спирті 20 хв. або в фарбі Май- Грюнвальда 1-3 хв. і пофарбувати фарбою Романовського 30 хв. Під мікроскопом провести підрахунок лейко формули [34].

Для визначення кількості формених елементів крові та гемоглобіну цільну кров піднести до автоматичного гематологічного аналізатору LabAnalyt- 5160-Part-Diff та провести визначення (додаток В).

Принцип аналізу лейкоцитів (WBC): WBC класифікуються за розподілом імпульсних сигналів та графіком розсіювання. Диференціювання лейкоцитів відбувається за принципом технології багатокутної лазерної розсіювальної проточної цитометрії при проходженні лічильної камери WBC

Принцип аналізу еритроцитів (RBC): базується на підрахунку числа електричних імпульсів. Клітини проходять через камеру з рідиною, опір апертури змінюється і створюють відповідні імпульси. Аналізатор може визначати як загальну кількість клітин, так і середній об'єм еритроцитів в залежності від розміру і висоти імпульсу.

Колориметричний метод визначення гемоглобіну (HGB). 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. Прилад проводить аналіз автоматично і надає розраховану величину HGB.

Нормальні референтні інтервали або межі прийняття клінічних рішень

Параметри	Референтний діапазон
1	2
WBC Лейкоцити	3,5.0-9,0 *10 <sup>9</sup> /L
LYM% Лімфоцити (відсоток)	20,0-40,0 %
MID% Моноцити( відсоток)	1,0-15,0 %
GRAN% Гранулоцити( відсоток)	50,0-70,0 %
LYM# Лімфоцити	0,6-4,1*10 <sup>9</sup> /L
MID# Моноцити	0,1-1,8 *10 <sup>9</sup> /L
RBC Еритроцити	3,5-5,0 *10 <sup>12</sup> /L
HGB Гемоглобін	120-150 g/l
HCT Гематокрит	36,0-48,0 %
MCV Середній об'єм еритроцитів	80,0-99,0 fl
MCHC Середня концентрація гемоглобіну в еритроциті	320-360 g/L
RDW CV Ширина розподілу еритроцитів за об'ємом CV	11,5-14,5 %
RDW SD Ширина розподілу еритроцитів за об'ємом SD	39,0-46,0 fl
PLT Тромбоцити	180-320 *10 <sup>9</sup> /L
MPV Середній об'єм тромбоцитів	7,4-10,4 fl
PDW Ширина розподілу еритроцитів за об'ємом	10,0-14,0 fl
PCT Тромбокрит	0,10-0,28 %

PLCR Ставлення великих тромбоцитів	10-38 %
PLCC Великі тромбоцити	10-114 *10 <sup>9</sup> /L

### 2.2.5 Статистична обробка отриманих результатів

Статистичну обробку результатів проводили за допомогою комп'ютерної програми SPSS методом обчислення середньої арифметичної, помилки середньої арифметичної, середнього квадратичного відхилення [35, 36].

Основним показником, що характеризує сукупність за величиною ознаки, яка вивчається, є середня арифметична ( $\bar{X}$ ). Прямий спосіб її обчислення полягає в складанні усіх варіантів ( $X_1 + X_2 + \dots + X_N$ ) з наступним діленням суми на число варіантів сукупності ( $n$ ) (2.2):

$$\bar{x} = \frac{\sum x_i}{n} \quad (2.2)$$

де  $\sum x_i$  – сума варіант,  $n$  – число варіант у виборці.

Далі підраховували відхилення кожного з отриманих результатів від середньої арифметичної  $x_i - \bar{x}$ ,  $(x_i - \bar{x})^2$ , після чого розраховували середнє квадратичне відхилення за формулою (2.3):

$$S = \sqrt{\frac{\sum (x_s - \bar{x})^2}{n - 1}} \quad (2.3)$$

Потім знаходили величину середньої помилки ( $S\bar{x}$ ), яка прямо пропорційна середньому квадратичному відхиленню та обернено пропорційна числу проведених досліджень (2.4):

$$S\bar{x} = \frac{S}{\sqrt{n-1}} \quad (2.4)$$

При порівнянні більше як двох незалежних вибірок використовували однофакторний дисперсний аналіз (One-Way ANOVA).

## 3 ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНА ЧАСТИНА

### 3.1 Вміст гормонів у хворих на гіпотиреоз

Результати дослідження у хворих вмісту гормонів на гіпотиреоз представлені в табл. 3.1.

Як показали результати досліджень, рівень ТТГ у хворих при гіпотиреозі зростає у 2 рази порівняно з фізіологічною нормою (0,39-4,0 мМО/мл) і складає  $8,17 \pm 1,06$  мМО/мл. Лікування призводить до поступового зниження рівня ТТГ до  $3,16 \pm 0,12$  мМО/мл ( $p \leq 0,001$ ), що входить у межі фізіологічної норми. Таким чином при лікуванні рівень ТТГ знизився у 2,6 разів.

Що стосується Т3 вільного та Т4 вільного, то їх кількості на початку лікування були у межах норми, що свідчить про субклінічний гіпотиреоз при підвищеному ТТГ. Між тим слід зазначити, що показник Т4 мав зрушення у бік фізіологічного мінімуму і складав  $0,97 \pm 0,058$  пг/мл. При лікуванні хворих поряд із поступовим зниженням ТТГ спостерігається поступове підвищення Т4, вміст якого через рік від початку лікування становить  $1,45 \pm 0,047$  пг/мл.

Вміст вільного Т3 поступово знижується у динаміці лікування, але перебуває в межах норми ( $p < 0,001$ ).

Т3 та Т4 необхідні для нормального розвитку, росту та функціонування органів. Ці гормони регулюють метаболізм всіх клітин, у тому числі й гепатоцитів, що впливає на функціонування печінки. Зі свого боку печінка метаболізує тиреоїдні гормони, регулюючи, таким чином їх системні ендокринні ефекти. Порушення функцій щитовидної залози може призводити до змін функції печінки, а при захворюваннях печінки можуть виникати відхилення в метаболізмі гормонів щитовидної залози.

Таблиця 3.1 – Вміст тиреотропного гормону та тиреоїдних гормонів у хворих на гіпотиреоз у динаміці лікування

Показник	Етап	№	Середнє значення	Середньоквадратичне відхилення	Середньоквадратична похибка	95% довірчий інтервал для середнього		Мінімум	Максимум
						нижня межа	верхня межа		
ТТГ, ммоль/л	1	15	8,17	4,134	1,067	5,884	10,46	4,0	18,2
	2	15	6,74	2,899	0,749	5,135	8,347	3,6	14,4
	3	15	5,04**	1,54	0,398	4,188	5,894	3,0	8,7
	4	15	3,16***	0,482	0,124	2,889	3,423	2,6	4,1
Т3 вільн., пг/мл	1	15	3,813	0,383	0,099	3,601	4,026	3,1	4,7
	2	15	3,27***	0,348	0,089	3,074	3,459	2,7	3,8
	3	15	2,75***	0,25	0,065	2,608	2,885	2,2	3,2
	4	15	2,27***	0,249	0,065	2,128	2,405	1,9	2,6
Т4 вільн., пг/мл	1	15	0,97***	0,225	0,058	0,845	1,094	0,60	1,30
	2	15	1,21***	0,274	0,071	1,053	1,357	0,80	1,60
	3	15	1,35***	0,239	0,062	1,215	1,480	0,96	1,66
	4	15	1,45***	0,184	0,047	1,352	1,555	1,10	1,80

Примітки:

- 1) 1 етап – хворі із дебютом захворювання, 2 етап – хворі через місяць після лікування, 3 етап – хворі через 3 місяці після лікування, 4 етап – хворі через один рік після лікування;
- 2) \*\* –  $p < 0,01$  відносно 1 етапу,
- 3) \*\*\* –  $p < 0,001$  відносно 1 етапу.



Тож дослідження взаємовідносин між щитовидною залозою та печінкою при гіпотиреозі представляло також інтерес.

### 3.2 Показники функціонального стану печінки у хворих на гіпотиреоз

Результати дослідження функціонального стану печінки представлені в табл. 3.2.

Таблиця 3.2 – Показники функціонального стану печінки у хворих на гіпотиреоз

Показник	Етап	№	Середнє значення	Середньоквадратичне відхилення	Середньоквадратична похибка	95% довірчий інтервал для середнього		Мінімум	Максимум
						нижня межа	верхня межа		
1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
Білірубін заг., мкмоль/л	1	15	15,59	2,863	0,739	14,01	17,17	11,8	22,7
	2	15	14,34	2,322	0,599	13,05	15,62	10,6	20,4
	3	15	13,91*	1,795	0,463	12,91	14,90	11,4	18,6
	4	15	13,09**	0,923	0,238	12,58	13,59	12,3	14,8
Білірубін пр., мкмоль/л	1	15	5,26	1,017	0,262	4,69	5,822	4,10	8,1
	2	15	4,83	0,787	0,203	4,39	5,263	3,80	7,1
	3	15	4,66*	0,574	0,148	4,339	4,975	3,80	6,2
	4	15	4,41**	0,311	0,080	4,241	4,586	4,10	4,9

Продовження табл. 3.2

1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
АЛТ, Од/л	1	15	36,82	3,888	1,004	34,67	38,97	30,6	46,8
	2	15	34,13	4,675	1,207	31,54	36,72	28,4	46,4
	3	15	31,53***	4,156	1,073	29,23	33,83	26,2	42,8
	4	15	29,47***	3,514	0,907	27,52	31,41	26,3	38,6
АСТ, Од/л	1	15	34,75	3,863	0,997	32,61	36,89	28,2	44,3
	2	15	32,28	4,580	1,183	29,74	34,82	26,2	44,0
	3	15	29,52***	4,043	1,044	27,28	31,76	24,8	40,6
	4	15	27,35***	3,505	0,905	25,41	29,29	24,2	36,2

## Примітки:

- 1) 1 етап – хворі із дебютом захворювання, 2 етап – хворі через місяць після лікування, 3 етап – хворі через 3 місяці після лікування, 4 етап – хворі через один рік після лікування;
- 2) \* –  $p < 0,05$  відносно 1 етапу,
- 3) \*\* –  $p < 0,01$  відносно 1 етапу,
- 4) \*\*\* –  $p < 0,001$  відносно 1 етапу.

У хворих рівень загального білірубіну був у межах норми – до 20,5 мкмоль/л, протягом усіх етапів дослідження. Спостерігалось незначне підвищення рівня прямого білірубіну на 1 етапі дослідження, який складав  $5,26 \pm 0,262$  мкмоль/л, при нормі 2,2-5,13 мкмоль/л. Лікування призводило до зниження даних показників у межах референтних значень ( $p < 0,001$ ).

У 91,6 % та у 83,3 % жінок активності АЛТ та АСТ, відповідно, були вищими на початку лікування за фізіологічну норму. Так, для АЛТ для чоловіків активність складає до 40 од/л, а для жінок – до 32 од/л. Для АСТ, відповідно, до

38 од/л та до 31 од/л. Серед трьох чоловіків тільки в одного ці показники виходили за верхні межі фізіологічної норми. Лікування призводило до поступового зниження кількості осіб з підвищеною активністю даних ферментів і вже через рік активності АЛТ та АСТ досягали референтних значень і складали, відповідно,  $29,47 \pm 0,907$  та  $27,35 \pm 0,905$  Од/л.

Таким чином, при гіпотиреозі спостерігається навантаження на печінку, що відображається у зростанні активності АЛТ та АСТ.

### 3.3 Показники ліпідограми у хворих на гіпотиреоз

Результати дослідження ліпідограми у хворих на гіпотиреоз представлені в табл. 3.3.

Таблиця 3.3 – Показники ліпідограми у хворих на гіпотиреоз

Показник	Етап	№	Середнє значення	Середньоквадратичне відхилення	Середньоквадратична похибка	95% довірчий інтервал для середнього		Мінімум	Максимум
						нижня межа	верхня межа		
1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
Холестерол, ммоль/л	1	15	6,92	1,142	0,295	6,290	7,556	4,92	8,70
	2	15	6,08**	0,791	0,204	5,646	6,523	4,67	7,70
	3	15	5,48***	0,424	0,109	5,243	5,713	4,62	6,10
	4	15	4,89***	0,249	0,064	4,758	5,035	4,56	5,30

Продовження табл. 3.3

1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
Григліцериди, ммоль/л	1	15	2,13	0,349	0,090	1,933	2,321	1,12	2,57
	2	15	1,87*	0,274	0,07	1,714	2,018	1,18	2,27
	3	15	1,67***	0,250	0,065	1,533	1,811	1,16	1,96
	4	15	1,52***	0,249	0,064	1,386	1,663	1,18	1,96
ЛПВЩ, ммоль/л	1	15	1,89	0,296	0,076	1,727	2,055	1,26	2,28
	2	15	1,77	0,199	0,051	1,661	1,881	1,32	2,16
	3	15	1,67**	0,174	0,044	1,578	1,771	1,28	1,98
	4	15	1,59***	0,213	0,055	1,473	1,709	1,26	1,88
ЛПНЩ, ммоль/л	1	15	4,09	0,892	0,230	3,604	4,591	2,91	5,70
	2	15	3,48**	0,654	0,169	3,115	3,839	2,71	4,83
	3	15	3,03***	0,375	0,097	2,825	3,241	2,46	3,68
	4	15	2,63***	0,363	0,094	2,427	2,83	2,01	3,24
Коефіцієнт АТ	1	15	2,96	1,176	0,304	2,313	3,615	2,10	6,80
	2	15	2,76	0,973	0,251	2,222	3,300	1,88	5,70
	3	15	2,54	0,762	0,197	2,122	2,966	1,90	4,80
	4	15	2,23*	0,545	0,141	1,932	2,536	1,60	3,58

Примітки:

- 1) 1 етап – хворі із дебютом захворювання, 2 етап – хворі через місяць після лікування, 3 етап – хворі через 3 місяці після лікування, 4 етап – хворі через один рік після лікування;
- 2) \* –  $p < 0,05$  відносно 1 етапу,
- 3) \*\* –  $p < 0,01$  відносно 1 етапу,
- 4) \*\*\* –  $p < 0,001$  відносно 1 етапу.

Дослідження показників ліпідограми показало, що у хворих на гіпотиреоз відбувається підвищення рівня холестеролу до  $6,92 \pm 0,295$  ммоль/л при нормі до 5,2 ммоль/л. Зростання рівня холестеролу було у 93 % хворих. Всі інші середні показники – тригліцериди, ЛПВЩ, ЛПНЩ, коефіцієнт атерогенності – були в межах референтних значень. Проте у 33 % хворих спостерігалось підвищення кількості тригліцеридів, ЛПВШ та ЛПНЩ, а у 20 % – коефіцієнту атерогенності.

Печінка є основним органом, який метаболізує холестерин та тригліцериди. Велику роль в печінковому гомеостазі ліпідів відіграють тиреоїдині гормони, які підвищують експресію рецепторів ЛПНЩ на гепатоцитах та підсилюють активність ліпідзнижуючих печінкових ферментів, що призводить до зниження рівня ЛПНЩ. Тиреоїдні гормони також підсилюють експресію аполіпопротеїну А1, основного компонента ЛПВЩ. Вказані ефекти тиреоїдних гормонів могли б бути сприятливими в плані затримки розвитку атеросклерозу, якби вони не супроводжувалися також негативними ефектами на серце, наприклад передсердна аритмія.

Через три місяці лікування рівень холестеролу ще залишався підвищеним у тих же самих хворих і вже через рік кількість таких осіб знижувалася і складала 20 %. Всі інші показники приходили до норми, починаючи з другого етапу.

Таким чином, лікування призводило до значного зниження рівня холестеролу у всіх хворих, а всі інші показники ліпідограми у 93 % хворих ставали у межах норми.

### 3.4 Гематологічні показники у хворих на гіпотиреоз

Результати дослідження гематологічних показників у хворих на гіпотиреоз представлені в табл. 3.4.

У дослідженні гематологічних показників рівень гемоглобіну склав  $122,27 \pm 2,44$  г/л. 60 % хворих мали зниження його вмісту поза меж фізіологічної норми, яка у чоловіків складає 130-160 г/л, а у жінок – 120-140 г/л.

Таблиця 3.4 – Гематологічні показники у хворих на гіпотиреоз

Показник	Етап	№	Середнє значення	Середньоквадратичне відхилення	Середньоквадратична похибка	95% довірчий інтервал для середнього		Мінімум	Максимум
						нижня межа	верхня межа		
1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
Гемоглобін, г/л	1	15	122,27	9,44	2,44	117,0	127,5	110	140
	2	15	124,73	8,84	2,28	119,8	129,6	110	142
	3	15	128,60*	8,03	2,07	124,1	133,1	118	146
	4	15	131,67**	6,59	1,70	128,0	135,3	126	145
Еритроцити, $\times 10^{12}$	1	15	4,12	0,342	0,09	3,93	4,31	3,55	4,80
	2	15	4,20	0,28	0,07	4,05	4,358	3,62	4,78
	3	15	4,32	0,27	0,07	4,17	4,478	3,86	4,98
	4	15	4,43*	0,24	0,06	4,30	4,567	4,16	4,93
КП	1	15	0,87	0,02	0,01	0,857	0,884	0,81	0,90
	2	15	0,88	0,018	0,004	0,871	0,891	0,85	0,90
	3	15	0,88	0,017	0,004	0,869	0,888	0,86	0,90
	4	15	0,88	0,019	0,005	0,871	0,892	0,85	0,90

Продовження табл. 3.4

1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
ШОЕ,мм/год	1	15	10,40	3,56	0,92	8,43	12,37	6	20
	2	15	9,53	2,33	0,60	8,25	10,82	5	15
	3	15	8,73	2,31	0,59	7,45	10,01	4	12
	4	15	8,47*	1,77	0,46	7,49	9,45	5	11

Примітки:

1) 1 етап – хворі із дебютом захворювання, 2 етап – хворі через місяць після лікування, 3 етап – хворі через 3 місяці після лікування, 4 етап – хворі через один рік після лікування;

2) \* –  $p < 0,05$  відносно 1 етапу,

3) \*\* –  $p < 0,01$  відносно 1 етапу,

Через три місяці лікування спостерігалось зростання гемоглобіну до  $128,60 \pm 2,07$  г/л (33 % мали знижений його вміст) та через рік після лікування вміст гемоглобіну у всіх хворих був у межах норми.

В цілому кількість еритроцитів була в межах норми на початку лікування. Незначна кількість жінок мала знижену кількість еритроцитів. Через рік після лікування середній показник кількості еритроцитів достовірно зростав та у всіх хворих знаходився у межах норми.

Кольоровий показник та ШОЕ на всіх етапах були в межах норми.

Таким чином при гіпотиреозі спостерігається незначне зниження рівня гемоглобіну, а всі інші показники перебувають в межах норми.

Результати дослідження лейкограми та загальної кількості лейкоцитів у хворих на гіпотиреоз представлені в табл. 3.5.

Таблиця 3.5 – Показники лейкограми та загальної кількості лейкоцитів у хворих на гіпотиреоз

Показник	Етап	№	Середнє значення	Середньоквадратичне відхилення	Середньоквадратична похибка	95% довірчий інтервал для середнього		Мінімум	Максимум
						нижня межа	верхня межа		
1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
Лейкоцити, x 10	1	15	4,43	0,674	0,174	4,060	4,806	3,5	5,8
	2	15	4,9	0,889	0,229	4,408	5,392	3,6	6,8
	3	15	5,19**	0,643	0,166	4,831	5,542	3,8	6,3
	4	15	5,53***	0,635	0,164	5,176	5,878	3,8	6,7
Еозінофіли, %	1	15	1,20	0,775	0,200	0,77	1,63	1	4
	2	15	1,00	0,000	0,000	1,00	1,00	1	1
	3	15	1,00	0,000	0,000	1,00	1,00	1	1
	4	15	1,00	0,000	0,000	1,00	1,00	1	1
ПЯН,%	1	15	1,07	0,258	0,067	0,92	1,21	1	2
	2	15	1,00	0,000	0,000	1,00	1,00	1	1
	3	15	1,00	0,000	0,000	1,00	1,00	1	1
	4	15	1,00	0,000	0,000	1,00	1,00	1	1
СЯН,%	1	15	64,60	2,197	0,567	63,38	65,82	62	70
	2	15	65,67	1,496	0,386	64,84	66,50	62	67
	3	15	65,13	1,552	0,401	64,27	65,99	63	67
	4	15	65,47	1,922	0,496	64,40	66,53	62	68



Продовження табл. 3.5

1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
Моноцити,%	1	15	5,13	1,187	0,307	4,48	5,79	4	8
	2	15	4,00**	1,000	0,258	3,45	4,55	3	6
	3	15	4,33*	1,047	0,270	3,75	4,91	3	6
	4	15	4,60	1,056	0,273	4,02	5,18	3	7
Лімфоцити, %	1	15	27,87	2,066	0,533	26,72	29,01	23	30
	2	15	28,33	0,900	0,232	27,84	28,83	27	31
	3	15	28,53	0,834	0,215	28,07	29,00	28	31
	4	15	27,93	1,100	0,284	27,32	28,54	26	29

Примітки:

- 1) 1 етап – хворі із дебютом захворювання, 2 етап – хворі через місяць після лікування, 3 етап – хворі через 3 місяці після лікування, 4 етап – хворі через один рік після лікування;
- 2) \* –  $p < 0,05$  відносно 1 етапу,
- 3) \*\* –  $p < 0,01$  відносно 1 етапу,
- 4) \*\*\* –  $p < 0,001$  відносно 1 етапу.

Загальна кількість лейкоцитів протягом усіх етапів дослідження була у межах норми. Проте, при захворюванні їх кількість наближалася до нижньої межі фізіологічної норми і складала  $4,43 \pm 0,174 \cdot 10^9$ , при нормі  $4-9 \cdot 10^9$ .

Серед хворих 27% мали кількість лейкоцитів, що була менша за нижню межу фізіологічної норми. На другому етапі дослідження таких хворих було 20%. Лікування призводило до достовірного зростання загальної кількості лейкоцитів, яка через рік склала  $5,53 \pm 0,164 \cdot 10^9$ .

Що стосується лейкограми крові, то всі показники були в межах норми на усіх етапах дослідження.

Таким чином у хворих на гіпотиреоз при зниженні загальної кількості лейкоцитів в межах норми на початку захворювання спостерігаються нормальні показники відносної кількості різних форм лейкоцитів, які протягом лікування мали незначні коливання.

## 4 ОХОРОНА ПРАЦІ

Охорона праці – це система правових, соціально-економічних, організаційно-технічних, санітарно-гігієнічних і лікувально-профілактичних заходів та засобів, спрямованих на збереження життя, здоров'я і працездатності людини у процесі трудової діяльності.

Цей розділ включає в себе систему актів та заходів, що регулюються законом України, він, в свою чергу допомагає громадянам країни визначати їх права та обов'язки.

Законодавство про охорону праці регулюється Законом України про працю, затверджений Верховною Радою України. Закону України "Про загальнообов'язкове державне соціальне страхування від нещасного випадку на виробництві та професійного захворювання, які спричинили втрату працездатності", Закон України «Про охорону здоров'я», України «Про забезпечення санітарного та епідеміологічного благополуччя населення», Закон України «Про пожежну безпеку» зі змінами внесеними згідно законів та прийнятих відповідно до них правових актів.

Метою даного розділу є вміння показати застосування теоретичних знань при виконанні кваліфікаційної роботи на тему «Клініко-біохімічні показники крові при гіпотиреозі у динаміці лікування». Експериментальна частина роботи проводилася на базі КМП «Лікарні Придніпровська» та складалася з кількох етапів: перший – дослідження клінічних та біохімічних показників крові хворих на гіпотиреоз, другий етап – графічний аналіз отриманих даних за допомогою комп'ютера.

Перед початком роботи з працівником повинен бути проведений інструктаж з охорони праці за Інструкціями з Охорони праці та з Пожежної безпеки. Інструктаж з Охорони праці проводиться первинно та потім 1 раз на 6 місяців, з

Пожежної безпеки проводиться первинно та потім 1 раз на рік. Підтвердженням перерахованих Інструктажів повинен бути підпис у журналі реєстрації інструктажів при роботі в лабораторії.

Для безпечної роботи в лабораторії повинно дотримуватися санітарно-гігієнічного режиму згідно встановлених норм. У робочому приміщенні повинні дотримуватися визначені параметри температури, вологості, освітлення, швидкості переміщення повітря, що відповідають вимогам ДСН 3.3.6.042-99 [30].

У приміщенні не повинен створюватися застій повітря. Якість повітря та концентрація небезпечних речовин в повітрі повинні відповідати нормам. Температура повітря повинна бути 18°-20°С. Відносна вологість та атмосферний тиск повітря повинні відповідати навколишньому середовищу [37].

Приміщення в лабораторії під час роботи повинно провітрюватися. Це необхідно для відновлення концентрації кисню в повітрі в закритому приміщенні та для зниження концентрації вуглекислого газу.

У приміщенні повинна бути оптимальна швидкість руху повітря – 0,2-50,3 м/с. Повинен бути постійний рух повітря шляхом відкриття вікон. При використанні отруйних та неприємно пахучих речовин використання проточної витяжної вентиляції, що відповідають ДБН В.2.5-67:2013[37].

Рівень виробничого шуму та вібрацій в приміщенні повинен відповідати ДСН 3.3.6.037-99 та 3.3.6.039-99 відповідно [38-42].

Особлива увага повинна приділятися нормальному освітленні робочого місця. Освітленість створюється сонячним світлом та за допомогою ламп накаливання та люмінесцентних ламп. Природне і штучне освітлення в лабораторії повинно відповідати вимогам ДБН В.2.5-28-2018[43].

В приміщенні лабораторії повинен бути обладнаний водопровод з гарячою та холодною водою та каналізацією відповідно до ДБН 2.5-64-2012 [44].

Під час роботи з хімічними речовинами та реактивами, працівник повинен бути одягнений в спеціальний одяг (халат з бавовняної тканини), згідно Кодексу

законів про працю України [45].

Під час проведення у лабораторії дослідів застосовується хімічний посуд, зокрема мірний. Також використовуються пробірки. Пробірка під час роботи не повинна бути наповнена до країв, щоб уникнути вихлюпування і попадання рідини на шкіру та одяг робітника. Не можна закривати пробірку пальцем і перемішувати її таким чином, оскільки можна зашкодити шкірі пальця. Під час миття скляного посуду треба стежити за тим, щоб йорж не вдарявся об дно і стінки посуду, тому що можна пробити дно чи проломити стінку і поранитися. Концентровані розчини кислот і лугів, які сильно пахнуть, не можна виливати і викидати у раковину. Їх треба попередньо розбавити, щоб уникнути руйнування каналізації відповідно до наказу № 1192 від 11.09.2012 [46].

Під час роботи над даною темою я працювала із електроприладами. Усі мої дії підпорядковувалися вимогам ДНАОП 0.00-1.210-98 «Правила безпечної експлуатації електроустановок споживачів» З електроприладами я працювала дотримуючись інструкції та паспорту заводу-виробника. Перед початком роботи всі прилади перевірялися на справність, після закінчення дослідів прилад відключався від електромережі[47].

У даній роботі для проведення аналізів бралися зразки крові, що передбачає дотримання низки правил, які відповідають ДСП 9.9.5.-080-02[48].

При підготовці даної роботи обробка результатів проводилась за допомогою комп'ютерної техніки.

До роботи з комп'ютером допускаються працівники, з якими був проведений вступний інструктаж та первинний інструктаж з питань охорони праці, техніки безпеки, пожежної безпеки та був зроблений запис про їх проведення у журналі інструктажів. Працівник під час роботи з комп'ютером повинен дотримуватися вимог техніки безпеки, пожежної безпеки та повинен знати прийом надання першої долікарської допомоги при ураженні електричним струмом.

Площа, що надається на одного працівника з дисплеєм, повинна бути не менше 6,0 м<sup>2</sup>. Відстань між робочими місцями повинна бути не менше 1,5 м в ряду, і не менше 1,25 м між рядками. Допустимі рівні температури повітря +22... + 24 С і швидкість руху повітря не менше 0,2 м/с.

Освітлення робочого місця в горизонтальній площині на рівні 0,8 м від підлоги повинно бути не менше 400 лк. Для штучного освітлення використовують люмінесцентні лампи типу ЛБ.

В приміщенні з дисплеєм повинно проводитися вологе прибирання і регулярне провітрювання протягом робочого часу.

Відстань від очей користувача до екрану дисплея повинна бути 50-70 см, кут зору 1-020°, але не більше 40°. Переважним є розташування екрану перпендикулярно до лінії зору користувача.

Необхідно проводити перерви, регулярні заняття гімнастикою, рівномірний розподіл завдань. Для робіт з великим навантаженням рекомендується проводити перерви 10-15 хв, через кожні 2 години.

Після закінчення роботи апаратуру необхідно від'єднати від електромережі[49].

Пожежна безпека об'єкту регламентується Законом України «Про пожежну безпеку» від 17.12.1993 року, Правилами пожежної безпеки України – 2015, затвердженими 30.12.2015 року наказом №1417 МВС України. Пожежна безпека повинна бути забезпечена системою запобігання та системою пожежного захисту[50].

В лабораторії повинні бути справні первинні засоби пожежогасіння: вогнегасники вуглекислотні, пінні або порошкові, які розміщують безпосередньо в лабораторії, ящик або відро з піском (об'ємом близько 0,01 м<sup>3</sup>) і совком; покривало з вогнетривкого матеріалу. До них повинен забезпечений вільний доступ.

У разі виникнення пожежі необхідно: повідомити пожежну охорону; вжити

заходів щодо евакуації людей з приміщення; вимкнути електромережу.

Легкозаймисті та горючі рідини і електропроводку необхідно гасити піском, вогнетривким покривалом, порошковим вогнегасником; знеструмлену електропроводку можна гасити водою або вогнегасниками. Загорання у витяжній шафі ліквідується вогнегасником після вимкнення вентилятора.

При першій допомозі потерпілого необхідно винести на свіже повітря. Якщо є кисневий апарат або балон з киснем, то потрібно забезпечити дихання чистим киснем.

Якщо він не дихає самостійно, то починають штучне дихання, у разі зупинки кровообігу і непрямий масаж серця [50, 51].

Під час проведення дослідження можуть трапитися нещасні випадки. Це пов'язано з недотриманням правил техніки безпеки при використанні реактивів для визначення біохімічних показників, при використанні апаратів і при роботі з комп'ютером.

До нещасних випадків відносяться: термічні і хімічні опіки, електротравми, потрапляння біологічної рідини на одяг, шкіру та слизові оболонки, а також виникнення ядухи при роботі у лабораторії з неполадженими витяжками. Тому важливо знати принципи надання долікарняної допомоги при цих випадках[52].

Електротравми можуть виникати при доторканні до проводу, який знаходиться під напругою.

Перша медична допомога потерпілому у разі електротравми повинна починатися з звільнення його від джерела струму. Для зупинення дії струму краще всього повернути вимикач, вимкнути рубильник, вивернути пробки. Якщо це з яких то причин не можливо, треба звільнити потерпілого від електропроводу. Для цього потрібно одягти гумові рукавички або обмотати руки шматком шовкової тканини й користуватися сухою дерев'яною палкою. Не можна доторкатися до потерпілого голими руками. При відсутності ознак життя після звільнення потерпілого від струму потрібно почати проводити реанімаційні

заходи. Якщо потерпілий прийшов до тями, необхідно накласти асептичні пов'язки на «мітки струму», які є опіками, і відвезти у лікарню [53].

Термічні опіки виникають під дією високої температури. При термічних опіках першою допомогою є припинення дії високої температури. Для цього потрібно місце опіку у потерпілого облили холодною водою.

Якщо на потерпілому горить одяг, його потрібно повалити на землю і накрити ковдрою, брезентом, пальтом, щоб припинити доступ повітря до полум'я, а потім облили водою тлінний одяг.

Після того як зняли одяг, шкіри навколо опіку треба очистити теплою водою з милом, чистим бензином або спиртом, а уражені ділянки обробити аерозольним засобом проти опіків (пантенол), потім накласти асептичну пов'язку, змочену розчином марганцівки. Після цього потерпілого треба доставити в опікове відділення.

Хімічні опіки виникають при потраплянні на шкіру розчинів сильних кислот (соляної, азотної, сірчаної), лугів і солей деяких важких металів. При виникненні такої ситуації, по-перше, одяг, промочений хімічною речовиною, негайно видалити, при цьому рятівник повинен працювати в гумових рукавицях. По-друге, уражену ділянку треба полити великою кількістю проточної води протягом 10-15 хвилин. По-третє, обмив уражену ділянку шкіри, приступають до нейтралізації: при опіках кислотою використовують 4%-ний розчин соди, а при опіках лугом – слабкий розчин оцтової або лимонної кислоти, котрим змочують серветки, які накладають на опікову поверхню.

При роботі з сироваткою крові можливе її потрапляння на шкіру, одяг, слизові оболонки. Всі біологічні рідини треба сприймати як потенційно заражені ВІЛ-інфекцією, тому згідно наказу №120 МОЗ України від 25.05.2000 розроблена перша допомога при цих випадках [54].

При потраплянні сироватки на одяг, потрібно його зняти і замочити у дезінфікуючому розчині на 1 годину. Таким розчином може бути 0,5% р-н



хлорантоїну, 0,5% р-н дезактину, 0,05M р-н бактоліну.

При потраплянні сироватки на шкіру, потрібно обробити уражену ділянку одним із дезінфектантів – це може бути 70° спирт, 3% розчин перекису водню, 5% розчин йоду. Потім промити шкіру двократно під проточною водою з милом, висушити стерильним рушником і знову обробити дезінфектантом.

При потраплянні сироватки на слизові оболонки очей потрібно промити очі великою кількістю води і закапати 30% розчином альбуциду. Якщо сироватка потрапила на слизові оболонки ротової порожнини, потрібно прополоскати рот 70° спиртом. Про всі випадки аварії потрібно повідомити керівництво [54].

Таким чином, для того, щоб звести до мінімуму всі ризики появи будь-якої травми при проведенні біохімічних, імунологічних та гематологічних досліджень, що були необхідні для виконання кваліфікаційної роботи, треба знати всі основні заходи безпеки при роботі та використанні комп'ютерної техніки в лабораторії.

## ВИСНОВКИ

1. При гіпотиреозі у хворих м. Кременчука рівент ТТГ складає  $8,17 \pm 1,06$  мМО/мл, що у 2 рази перевищує показник верхньої межі фізіологічної норми. Кількості Т3 та Т4 на початку лікування були у межах норми, що свідчить про субклінічний гіпотиреоз при підвищеному ТТГ. Лікування призводило до поступового зниження рівня ТТГ до  $3,16 \pm 0,12$  мМО/мл ( $p < 0,001$ ). Вміст Т3 також поступово знижувався, а Т4 зростав ( $p < 0,001$ ). Вказані зміни Т3 і Т4 були у межах фізіологічної норми.

2. У показниках печінкових проб найбільших змін при захворюванні зазнавали активності АЛТ і АСТ: їх активність була вищою за норму у 85 % пацієнтів. Лікування призводить до поступового зниження кількості осіб з підвищеною активністю даних ферментів і вже через рік активності АЛТ та АСТ досягають референтних значень і складають, відповідно,  $29,47 \pm 0,907$  та  $27,35 \pm 0,905$  Од/л. Рівень загального білірубіну знаходиться в межах референтних значень протягом усіх етапів дослідження. Незначно на початку захворювання підвищений до  $5,26 \pm 0,262$  мкмоль/л рівень прямого білірубіну.

3. При гіпотиреозі спостерігається незначне зниження рівня гемоглобіну, середнє значення якого складало  $122,27 \pm 2,44$  г/л. Проведене лікування призводило до поступового його підвищення до  $131,67 \pm 1,70$  г/л. Загальні кількості еритроцитів, лейкоцитів та кольоровий показник були в межах фізіологічної норми протягом усіх етапів дослідження. Проте, 27% хворих мали кількість лейкоцитів, що була менша за нижню межу фізіологічної норми. На другому етапі дослідження кількість таких хворих була 20% і у подальшому загальна кількість лейкоцитів зростала і через рік склала  $5,53 \pm 0,164 \cdot 10^9$  ( $p < 0,001$ ). Всі показники лейкограми крові були в межах норми на усіх етапах дослідження.

4. У всіх хворих з гіпотиреозом на початку лікування відбувається зростання рівня загального холестеролу до  $6,92 \pm 0,295$  ммоль/л. Також у 33 % хворих спостерігається зростання тригліцеридів, ЛПВШ та ЛПНЩ а у 20 % – коефіцієнту атерогенності. Через три місяці після лікування рівень холестеролу залишається ще підвищеним і вже через рік після початку лікування кількість таких осіб знижується і складає 20 %. Всі інші показники приходять до норми, починаючи з другого етапу дослідження.

## ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ

1. Отримані дані можуть бути використані в сучасній діагностиці для оцінювання стану хворих на гіпотиреоз та підвищення результативності лікування.

2. Отримані результати кваліфікаційної роботи можна використовувати в курсах «Клінічної біохімії» та «Методах лабораторної (клінічної) імунології».

## ПЕРЕЛІК ПОСИЛАНЬ

1. Чукур О. О. Динаміка захворюваності й поширеності патології щитоподібної залози серед дорослого населення України. *Вісник соціальної гігієни та організації охорони здоров'я України*. 2018. № 4 (78). С. 19-25.
2. Антоненко А. М., Коршун М. М. Фактори навколишнього середовища як чинники ризику патології щитоподібної залози (аналітичний огляд літератури, друге повідомлення). *Довкілля та здоров'я*. 2017. №1. С.59-64.
3. Звіт про стратегічну екологічну оцінку програми охорони довкілля кременчуцької міської територіальної громади на період 2021–2025 роки («Довкілля – 2025»). Кременчук, 2020. 94 с.
4. World Health organization. Effects of human exposure to hormone-disrupting chemicals examined in landmark UN report. World Health Organization. Switzerland, Geneva: WHO Press; 2013. 57 p.
5. Ткаченко В. І., Максимець Я. А., Видиборець Н. В., Коваленко О. Ф. Аналіз поширеності тиреоїдної патології та захворюваності на неї серед населення Київської області та України за 2007–2017 рр. *Міжнародний ендокринологічний журнал*. 2018. № 3 (14). С. 272–277.
6. Ляшук П.М., Пашковська Н.В., Ляшук Р.П. Актуальні питання первинного гіпотиреозу. *Міжнародний ендокринологічний журнал*. 2013. № 6 (54). С.111-112.
7. Кравченко В.І., Постол С.В. Динаміка захворюваності на патологію щитоподібної залози в Україні. *Міжнародний ендокринологічний журнал*. 2011. № 3 (35). С. 10–14.
8. Thyroid examination in highly radiationexposed workers after the Chernobyl accident / В. О. Boehm et al. *Eur. J. Endocrinol.* 2009. № 4. P. 625–630.

9. Полонська С.Г., Ткач С.М. Неврологічні маніфестації ендокринної патології. *Український науково-практичний центр ендокринної хірургії, трансплантації ендокринних органів і тканин МОЗ України*. Київ. 2016. С.7-17.
10. Терапевтичні маски гіпотиреозу / В.С.Вернигородський та ін.. *Міжнародний ендокринологічний журнал*. Наукова стаття. 2018. № 14 (5). С.503-507.
11. Саган Н.І., Попадинець О.Г., Дубина Н.М. Вплив йододефіциту і гіпотиреозу на різні органи. ДВНЗ Івано-Франківський національний медичний університет. *Вісник проблем біології і медицини*. 2016. С.296-300.
12. Городинська О.Ю. Синдром гіпотиреозу як фактор ризику розвитку патології серцево-судинної системи. *Міжнародний ендокринологічний журнал*. 2017. №7 (13). С.47-49.
13. Vadiveloo T., Donnan P.T., Murphy M.J. Age- and gender-specific TSH reference intervals in people with no obvious thyroid disease in Tayside, Scotland: the Thyroid Epidemiology, Audit, and Research Study (TEARS) *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2013. № 98. P. 1147–1153.
14. Городинська О.Ю., Бобирьова Л.Є. Функціонально-адаптивний стан серцево-судинної системи при гіпотиреозі, ішемічній хворобі серця та в умовах коморбідності. *Вісник Української медичної стоматологічної академії: Актуальні проблеми сучасної медицини*. 2018. Т. 18, № 2 (62). С.16-20.
15. Hyperthyroidism and pulmonary hypertension: an important association. / Vallabhajosula S. and others. *Am J Med Sci*. 2011. Vol. 342. № 6: P.507-512.
16. Паньків В.І. Корекція показників ліпідного спектра крові і функціонального стану печінки у хворих на гіпотиреоз. *Міжнародний ендокринологічний журнал*. 2018. Т. 14. С.91-95.
17. Білоус І.І., Павлович Л.Б. Особливості ураження нервової системи при первинному гіпотиреозі. *Міжнародний ендокринологічний журнал*. 2018. Т.14 (2). С.168-172.

18. Приступюк О.М. Гіпотиреоз: ушкодження органів та систем. *Міжнародний ендокринологічний журнал*. Донецьк. 2011. Т.4 (36). С.104-109.
19. Урбанович А.М., Юськів М.В. Особливості перебігу анемічного синдрому при дисфункції щитоподібної залози. *Міжнародний ендокринологічний журнал*. 2023. Т.19. С.391-397. <https://doi.org/10.22141/2224-0721.19.5.2023.1304>
20. Москва Х.А., Лаповець Л.Є., Кіхтяк О.П. Особливості кореляційних зв'язків показників інсулінорезистентності, вуглеводного та ліпідного обміну у хворих на гіпотиреоз. *Клінічна та експериментальна медицина*. 2013. С. 211-214.
21. Репецька О.М. Функціональні зміни в організмі при гіпотиреозі. *Український журнал медицини, біологія та спорту*. 2018. Т.1 (17). С.35-40.
22. Шекера О. Г., Панасенко М. С. Сучасний погляд на проблему остеоартрозу. Національна медична академія післядипломної освіти імені П. Л. Шупика, Україна. *Здоров'я суспільства*. 2017. Т. 1-2. С.118-119.
23. Пірятінська Н.Є., Сапричова Л.В., Вдовіченко В.Ю., Ключко Н.І. Кардіологічні маски гіпотиреозу. *Медицина сьогодні і завтра*. 2019. Т. 84, № 3. С. 38–42.
24. Global epidemiology of hyperthyroidism and hypothyroidism / P. N Taylor et al. *Nat Rev. Endocrinol*. 2018. № 14 (5). P. 301–316.
25. Крицький Т.І. Вплив гіпотиреозу в чоловіків на андрогенну функцію. *Міжнародний ендокринологічний журнал*. 2018. № 14 (8). С. 730-733.
26. Скрипник Н.В., Вацеба Т.В. Патогенетичне обґрунтування гепатопротекторної терапії у хворих з патологією щитоподібної залози. *Прикарпатський вісник НТШ. Пульс*. 2013. № 4 (24). С. 41-48.
27. Бобро М.С., Нечипуренко К.О, Ковалькова Г.О. Розповсюдженість патології печінки у хворих з ендокринними захворюваннями. Збірник статей. 2012. Вип.16. Т.3. С. 37-42.
28. Day С.Р., James О.Ф. Steatohepatitis: a tale of two «hits»? *Gastroenterology*. 2008. № 114 (4). P. 842-845.

29. Пашковська Н.В. Лікування гіпотиреозу згідно із сучасними клінічними настановами. *Міжнародний ендокринологічний журнал*. 2016. № 6 (78). С.48-58.
30. ETA Guidline: Management of Subclinical Hypothyroidism / Simon H. S. et al. *Eur. Thyroid J.* 2013. Vol. 2. P. 215-228.
31. Клінічна лабораторна діагностика: підручник / Г.Б.Лебедь та ін.; за ред. Л.Є.Лаповець. 2-ге вид. Київ: «Медицина», 2021. 472 с.
32. Клінічна лабораторна діагностика: навч.посіб. для ВНЗ III-IV р.а. /Б.Д. Луцик та ін.; за ред. Б.Д.Луцика. 2-ге вид. 2018. 288 с.
33. Ліпкан Г.М., В'юницька Л.В. Клінічна біохімія : підручник: у 3 т. за ред. Г. Г. Луньової. Львів : *ПП «Магнолія 2006»*. 2021. Т. 1. 316 с.
34. Клінічні лабораторні дослідження: підручник для ВНЗ I-III р.а. / Т.І.Бойко. 2-ге вид., переробл. і допов. Київ: «Медицина». 2015. 352 с.
35. Фетісов В.С. Пакет статистичного аналізу даних STATISTICA: навч. посіб. 2018. 107 с.
36. Лупан І.В., Авраменко О.В. Комп'ютерні статистичні пакети. Навчально – методичний посібник. 2010. 216 с.
37. ДСН 3.3.6.042-99. Санітарні норми мікроклімату виробничих приміщень. [Чинний від 1999-12-01]. Офіц. вид. Київ. МОЗ України. 1999. 90 с.
38. ДБН В.2.5-67:2013. Опалення, вентиляція та кондиціонування. [Чинний від 01.01.2014]. Офіц. вид. Київ. Держкоммістобудування України. 2014.
39. Даценко І.І. Гігієна праці і виробнича санітарія. Київ. Здоров'я, 2002. 382 с.
40. Трахтенберг І.М., Коршун О.В., Чебанова О.В. Гігієна праці і виробнича санітарія. Київ. Вища школа. 1997. 464 с.
41. ДСН 3.3.6.037-99. Санітарні норми виробничого шуму, ультразвуку та інфразвуку. Офіц. вид. Київ. МОЗ України 1999. 24 с.



42. ДСН 3.3.6.039-99. Державні санітарні норми виробничої загальної та локальної вібрації. Офіц. вид. Київ. МОЗ України. 1999. 39 с.
43. ДБН В.2.5-28-2018. Природне і штучне освітлення. Офіц. вид. Київ. Мінбуд України 2018. 128 с. (На заміну ДБН В.2.5-28:2006)
44. ДБН 2.5-64-2012. Будівельні норми і правила внутрішнього водопроводу і каналізації будівель. Офіц. вид. Київ. Затверджено наказом Міністерства регіонального розвитку будівництва та житлово-комунального господарства України 2012. 113 с.
45. Кодекс законів про працю України: станом на 22 квітня 2008 р. Верховна Рада України. Офіц. вид. Київ. Парлам. вид-во, 2008. 75 с. (Бібліотека офіційних видань).
46. Закон України про затвердження Правил охорони праці під час роботи в хімічних лабораторіях: станом на 11 вересня 2012. Верховна Рада України. Офіц. Вид. Київ. Парлам. вид-во. 2012. № 1192. 31 с.
47. ДНАОП 0.00-1.21.-98. Правила безпеки експлуатації електроустановок споживачів. Затверджено наказом держнадзорохоронпраці. 1998. 20 с.
48. ДСП 9.9.5-080-02. Правила влаштування і безпеки роботи в лабораторіях (відділах, відділеннях) мікробіологічного профілю. Офіц. Вид. Київ. МОЗ України. 2002. 7 с.
49. ДСанПН 3.3.2.-007-98. Гігієнічні вимоги до організації роботи з візуальними дисплейними терміналами електронно-обчислювальних машин. Затверджено Постановою Головного державного санітарного лікаря України 10 грудня 1998. № 7. 55 с.
50. НАПБ А.01.001-14. Правила пожежної безпеки України 2015. Офіц. вид. Київ. Затверджено наказом 30.12.2014 № 1417.19 с.
51. Закон України про забезпечення санітарного та епідеміологічного благополуччя населення. Відомості Верховної Ради України. 1994. № 27. 218 с.

52. ДНАОП 2.1.20-1.03-99. Правила охорони праці в лабораторіях. Офіц. вид. Київ. Затверджено наказом 20.04.1999 № 67. 80 с.
53. Охорона праці та промислова безпека .: навч. посіб. / К.Н.Ткачук та ін.. за ред. Ткачука К.Н. і Халімовського М.О.. 2-ге вид. доп. Київ. Основа. 2006. 448 с.
54. Наказ МОЗ України Про вдосконалення організації медичної допомоги хворим на ВІЛ-інфекцію (СНІД). Офіц. вид. Київ. Затверджено наказом 25.05.2000 № 120 . 8 с.

## ДОДАТКИ

### Додаток А

Автоматичний біохімічний аналізатор LabAnalyt-8210.





Додаток Б

Імуноферментний аналізатор для визначення гормонів щитоподібної залози

Рідер LabAnalyt M201



Додаток В  
Гематологічний аналізатор - LabAnalyt- 5160- Part-Diff

