# Облікова картка дисертації

## I. Загальні відомості

**Державний обліковий номер:** 0821U101813

**Особливі позначки:** відкрита

**Дата реєстрації:** 17-06-2021

**Статус:** Захищена

**Реквізити наказу МОН / наказу закладу:**

## II. Відомості про здобувача

**Власне Прізвище Ім'я По-батькові:**

1. Гречаник Марія Михайлівна
2. Hrechanyk Mariia M

**Кваліфікація:**

**Ідентифікатор ORCID ID:** Не застосовується

**Вид дисертації:** доктор філософії

**Аспірантура/Докторантура:** ні

**Шифр наукової спеціальності:** 222

**Назва наукової спеціальності:** Медицина

**Галузь / галузі знань:**

**Освітньо-наукова програма зі спеціальності:** Не застосовується

**Дата захисту:** 21-05-2021

**Спеціальність за освітою:** лікувальна справа

**Місце роботи здобувача:** Дніпровський державний медичний університет

**Код за ЄДРПОУ:** 02010681

**Місцезнаходження:** вул. Володимира Вернадського, буд. 9, м. Дніпро, Дніпровський р-н., Дніпропетровська обл., 49044, Україна

**Форма власності:**

**Сфера управління:** Міністерство охорони здоров`я України

**Ідентифікатор ROR:** Не застосовується

## III. Відомості про організацію, де відбувся захист

**Шифр спеціалізованої вченої ради (разової спеціалізованої вченої ради):** ДФ 08.601.027

**Повне найменування юридичної особи:** Дніпровський державний медичний університет

**Код за ЄДРПОУ:** 02010681

**Місцезнаходження:** вул. Володимира Вернадського, буд. 9, м. Дніпро, Дніпровський р-н., Дніпропетровська обл., 49044, Україна

**Форма власності:**

**Сфера управління:** Міністерство охорони здоров`я України

**Ідентифікатор ROR:** Не застосовується

## IV. Відомості про підприємство, установу, організацію, в якій було виконано дисертацію

**Повне найменування юридичної особи:** Дніпровський державний медичний університет

**Код за ЄДРПОУ:** 02010681

**Місцезнаходження:** вул. Володимира Вернадського, буд. 9, м. Дніпро, Дніпровський р-н., Дніпропетровська обл., 49044, Україна

**Форма власності:**

**Сфера управління:** Міністерство охорони здоров`я України

**Ідентифікатор ROR:** Не застосовується

## V. Відомості про дисертацію

**Мова дисертації:**

**Коди тематичних рубрик:** 76.29.29

**Тема дисертації:**

1. Ліпідний обмін, інсулінорезистентність та стан магістральних артерій при ішемічній хворобі серця в поєднанні з неалкогольним стеатозом печінки

2. Lipid metabolism, insulin resistance and the state of the main arteries in coronary artery disease in combination with non-alcoholic fatty liver disease

**Реферат:**

1. Дисертацію присвячено актуальній задачі внутрішньої медицині – удосконаленню виявлення порушень ліпідного обміну, інсулінорезистентності (ІР) та стану магістральних артерій голови у хворих на ІХС в поєднанні з НАСП та підвищення ефективності лікування дисліпідемій у цієї категорії хворих на підставі диференційованого вибору медикаментозного засобу. Сучасним напрямом розвитку клініки внутрішніх хвороб є ведення пацієнтів з коморбідними станами. Діагностика та лікування хворих на ішемічну хворобу серця (ІХС) в поєднанні з неалкогольним стеатозом печінки (НАСП) продовжує залишатися однією зі складних і невирішених проблем внутрішньої медицини. Встановлено, що захворювання серцево-судинної системи є головною причиною смерті пацієнтів з НАЖХП. Дисертаційне дослідження проходило в декількох

напрямках. В першій частині проспективного дослідження проведено повне клініко-інструментальне обстеження 81 хворого на ІХС. Згідно з дизайном дослідження хворі були розподілені на 2 групи: група 1 – пацієнти з ІХС в поєднанні з НАСП (n=61), група 2 (група порівняння) – пацієнти з ІХС без НАСП (n=20). Хворі групи 1 були розподілені в залежності від індексу маси тіла (ІМТ) на групу з надлишковою масою тіла (ІМТ 25-29,9 кг/м2), групу з ожирінням 1 ступеню (ІМТ 30-34,9 кг/м2) та групу з ожирінням 2 ступеню (ІМТ 35-39,9 кг/м2). За результатами проспективного аналізу було встановлено, що коморбідний перебіг ІХС та НАСП в 95% супроводжувався дисліпідемію. У пацієнтів з ІХС в поєднанні з НАСП зафіксовано вірогідно вищий рівень лептину (на 87%) в порівнянні з групою пацієнтів з ІХС без НАСП. 82 % хворих з ІХС та НАСП були інсулінорезистентними. Індекс HOMA1-IR при ожирінні 2 ступеню – 3,4 в порівнянні з групою хворих з ожирінням 1 ступеню – 2,35 та з надмірною масою тіла – 2,26, відповідно. За результатами ROC – аналізу значущими предикторами стеатозу печінки в групі хворих на ІХС були рівень лептину, ТГ, індекс маси тіла та об'єм талії. Значущими предикторами ІР за індексами HOMA1-IR були рівень ТГ, ІМТ та окружність талії. Частота нестабільних атеросклеротичних бляшок каротидних артерій в групі з ІХС та НАСП була вище (34%) на відміну від хворих з ІХС без НАСП (5%). Ендотеліальна дисфункція виявлена у 90% хворих з ІХС та НАСП, що вірогідно вище, ніж у хворих з ІХС без НАСП 47% (p<0,05). В другій частині дослідження хворі на ІХС в поєднанні з НАСП були додатково розподілені на 3 групи в залежності від призначеного лікування. На тлі терапії пітавастатином зафіксовано помірної інтенсивності зниження рівня ХС ЛПНЩ (≥30%) у 60% хворих та високої інтенсивності (≥50%) – у 38% хворих. Терапія омега-3 поліненасиченими жирними кислотами сприяє корекції дисліпідемії, а саме досягненню цільового рівня ТГ у 42% хворих. Використання УДХК сприяє вірогідному зниженню рівня ТГ, ХС ЛПНЩ, ХС ЛПДНЩ, покращує функцію ендотелію без впливу на показники інсулінорезистентності. Новизна дослідження та одержаних результатів. У дисертаційній роботі продемонстровано, що поєднання ІХС та НАСП здатне потенціювати дисбаланс у ліпідному профілі, суттєво погіршувати стан інсулінорезистентності залежно від ІМТ та чинити негативний вплив на розвиток ендотеліальної дисфункції, посилювати ризик атеросклеротичного ураження магістральних судин. Вперше запропоновано використання післяпрандіальної гіпертригліцеридемії та рівня лептину, як додаткових маркерів прогнозування прогресування атеросклерозу у хворих на ІХС в поєднанні з НАСП в залежності від ІМТ. Вперше показано, що за умов поєднаного перебігу ІХС зі стеатозом печінки збільшення маси тіла асоціюється зі зниженою реакцією післяпрандіального рівня ТГ при підвищенні рівня лептину та показників ІР. Практичне значення отриманих результатів. Запропоновано хворим на ІХС: стабільну стенокардію напруження 2-3 ФК обов'язкове проведення УЗД печінки, визначення АлАТ, АсАТ з метою верифікації НАСП. Продемонстровано необхідність проведення оцінки післяпрандіального рівня тригліцеридів та рівня лептину у хворих на ІХС в поєднанні з НАСП. Продемонстровано, що у хворих на ІХС в поєднанні з НАСП при наявності непереносимості статинів в анамнезі рекомендовано призначення низьких доз пітавастатину (2 мг на добу). Використання альтернативної терапії омега-3 поліненасиченими жирними кислотами (ейкозапентаєнової та докозагексаєнової кислоти) в дозі 2000 мг на добу рекомендовано при неможливості призначення статинів. Терапія препаратами урсодезоксіхолієвої кислоти в дозі 10 мг/кг маси тіла може розглядатись як доповнення до основної терапії при ІХС в поєднанні з НАСП. Ключові слова: ішемічна хвороба серця, неалкогольний стеатоз печінки, стан магістральних артерій голови, ліпідний обмін, інсулінорезистентність

2. The dissertation is devoted to the actual task of internal medicine – improvement in the detection of lipid metabolism disorders, insulin resistance (IR) and the state of the main arteries of the head in patients with CAD in combination with NALS and increasing the effectiveness of treatment of dyslipidemia in this category of patients on the basis of differentiated choice of medication. The modern direction of the clinic of internal diseases development is the management of patients with comorbidities. Diagnosis and treatment of patients with coronary artery disease (CAD) in combination with non-alcoholic liver steatosis (NALS) continues to be one of the complex and unresolved problems of internal medicine. It was established that cardiovascular disease is the main cause of death of patients with NAFLD. The dissertation was conducted in several directions. In the first part of the prospective study, a full clinical and instrumental examination of 81 patients with CAD was carried out. According

to the study design, patients were divided into 2 groups: group 1 – patients with CAD in combination with NALS (n=61), group 2 (comparison group) – patients with CAD without NASP (n=20). Patients of the first group were divided depending on body mass index (BMI) per group with excess body weight (BMI 25-29.9 kg/m2), class 1 obesity (BMI 30-34.9 kg/m2) and class 2 obesity (BMI 35-39.9 kg/m2). According to the results of the prospective analysis, it was found that the comorbid course of CAD and NALS in 95% accompanied by dyslipidemia. Reliably higher levels of leptin (by 87%) was detected in patients with CAD in combination with NALS, compared to a group of patients with CAD without NALS. 82% of patients with CAD and NALS had insulin resistance (IR). HOMA1-IR index in patients with 2 class obesity was 3.4 compared to the group of patients with 1 class obesity – 2.35 and overweight patients – 2.26, respectively. According to the results of ROC analysis of significant predictors of liver steatosis in the group of patients with CAD were levels of leptin, TG, BMI and waist circumference. TG level, BMI and waist circumference were significant predictors of IR by HOMA1-IR index. The incidence of unstable atherosclerotic plaques of carotid arteries in the group with CAD and NALS was higher (34%) unlike patients with CAD without NALS (5%). Endothelial dysfunction was detected in 90% of patients with CAD and NALS, which is reliably higher than in patients without NALS 47% ($p<0.05$). In the second part of the study, patients with CAD in combination with NALS were additionally divided into 3 groups, depending on the prescribed treatment. After therapy with pitavastatin a moderate intensity of decrease in LDL (≥ 30%) in 60% of patients and high intensity (≥ 50%) – in 38% of patients was detected. Therapy with omega-3 polyunsaturated fatty acids contributes to the correction of dyslipidemia, namely the achievement of the target level of TG in 42% of patients. The use of UDCA contributes to a probable decrease in TG levels, LDL, VLDL, improves endothelial function without affecting insulin resistance indicators. The novelty of the study and of the results. It was demonstrated that the combination of CAD and NALS is able to potentiate the imbalance in the lipid profile, significantly worsen the state of insulin resistance depending on BMI and have a negative impact on the development of endothelial dysfunction, increase the risk of atherosclerotic damage to the main vessels. For the first time, the use of postprandial TG and leptin levels was proposed as additional markers for predicting the progression of atherosclerosis in CAD patients in combination with NALS, depending on BMI. It has been shown for the first time that under the conditions of the combined course of CAD with liver steatosis, an increase in body weight is associated with a reduced reaction of postprandial TG levels with an increase in leptin levels and IR indicators. The practical significance of the results. It is recommended to patients with CAD: stable angina 2-3 FC to conduct mandatory examination: liver ultrasound, determination of ALT, AST in order to detect NALS. The importance of evaluation of postprandial triglycerides and leptin levels in patients with CAD in combination with NALS was demonstrated. It was found that the appointment of low doses of pitavastatin (2 mg per day) is recommended for patients with CAD and NALS in the presence of intolerance to statins in the history. The use of alternative therapy of omega-3 polyunsaturated fatty acids (eicosapentaenoic and docosahexaenoic acid) at a dose of 2000 mg per day is recommended if statins cannot be prescribed. Therapy with ursodeoxicicholic acid at a dose of 10 mg/kg of body weight can be considered as an addition to the main therapy for CAD. Key words: coronary artery disease, nonalcoholic liver steatosis, state of the main arteries of the head, lipid metabolism, insulin resistance.

**Державний реєстраційний номер ДіР:**

**Пріоритетний напрям розвитку науки і техніки:**

**Стратегічний пріоритетний напрям інноваційної діяльності:**

**Підсумки дослідження:**

**Публікації:**

**Наукова (науково-технічна) продукція:**

**Соціально-економічна спрямованість:**

**Охоронні документи на ОПІВ:**

**Впровадження результатів дисертації:**

**Зв'язок з науковими темами:**

## VI. Відомості про наукового керівника/керівників (консультанта)

**Власне Прізвище Ім'я По-батькові:**

1. Курята Олександр Вікторович
2. Kuryata Oleksandr Viktorovich

**Кваліфікація:** д.мед.н., 14.01.12

**Ідентифікатор ORCID ID:** Не застосовується

**Додаткова інформація:**

**Повне найменування юридичної особи:**

**Код за ЄДРПОУ:**

**Місцезнаходження:**

**Форма власності:**

**Сфера управління:**

**Ідентифікатор ROR:** Не застосовується

## VII. Відомості про офіційних опонентів та рецензентів

**Офіційні опоненти**

**Власне Прізвище Ім'я По-батькові:**

1. Сиволап Віталій Вікторович
2. Syvolap Vitaliy Victorovich

**Кваліфікація:** д.мед.н., 14.01.11

**Ідентифікатор ORCID ID:** Не застосовується

**Додаткова інформація:**

**Повне найменування юридичної особи:**

**Код за ЄДРПОУ:**

**Місцезнаходження:**

**Форма власності:**

**Сфера управління:**

**Ідентифікатор ROR:** Не застосовується

**Власне Прізвище Ім'я По-батькові:**

1. Колеснікова Олена Вадимівна

2. Kolesnikova Olena

**Кваліфікація:** д. мед. н., 14.01.02

**Ідентифікатор ORCID ID:** Не застосовується

**Додаткова інформація:**

**Повне найменування юридичної особи:**

**Код за ЄДРПОУ:**

**Місцезнаходження:**

**Форма власності:**

**Сфера управління:**

**Ідентифікатор ROR:** Не застосовується

**Рецензенти**

**Власне Прізвище Ім'я По-батькові:**

1. Коваль Олена Акіндінівна

2. Koval Olena A

**Кваліфікація:** д.мед.н., 14.01.02

**Ідентифікатор ORCID ID:** Не застосовується

**Додаткова інформація:**

**Повне найменування юридичної особи:**

**Код за ЄДРПОУ:**

**Місцезнаходження:**

**Форма власності:**

**Сфера управління:**

**Ідентифікатор ROR:** Не застосовується

**Власне Прізвище Ім'я По-батькові:**

1. Колесник Тетяна Володимірівна

2. Kolesnyk Tetyana V.

**Кваліфікація:** д. мед. н., 14.01.11, 14.01.11

**Ідентифікатор ORCID ID:** Не застосовується

**Додаткова інформація:**

**Повне найменування юридичної особи:**

**Код за ЄДРПОУ:**

**Місцезнаходження:**

**Форма власності:**

**Сфера управління:**

**Ідентифікатор ROR:** Не застосовується

## VIII. Заключні відомості

| | |
|---|---|
| **Власне Прізвище Ім'я По-батькові голови ради** | Жилюк Володимир Іванович |
| **Власне Прізвище Ім'я По-батькові головуючого на засіданні** | Жилюк Володимир Іванович |
| **Відповідальний за підготовку облікових документів** | |
| **Реєстратор** | |
| **Керівник відділу УкрІНТЕІ, що є відповідальним за реєстрацію наукової діяльності** | Юрченко Т.А. |