

## ВІДГУК ОФІЦІЙНОГО ОПОНЕНТА

доктора медичних наук, професора,  
завідувача кафедри педіатрії післядипломної освіти  
Національного медичного університету імені О.О. Богомольця  
Марушка Юрія Володимировича

на дисертаційну роботу Титуси Андрія Васильовича «Субклінічний дефіцит кальцію у дітей раннього шкільного віку: шляхи формування та корекції», яка представлена у спеціалізовану вчену раду ДФ 35.600.068 у Львівському національному медичному університеті імені Данила Галицького МОЗ України, на здобуття наукового ступеня доктора філософії в галузі знань 22 «Охорона здоров'я» за спеціальністю 228 «Педіатрія»

**Актуальність роботи.** Актуальність обраної теми не викликає сумнівів. У теперішній час раціональне харчування, забезпечення усіма необхідними нутрієнтами – надзвичайно важливий чинник розвитку дітей і формування їхнього оптимального здоров'я. На сьогодні практично половина населення земної кулі, страждає від неповноцінного харчування – як від надлишкового, так і недостатнього.

У світлі збільшення тривалості життя та високого рівня поширеності хронічних захворювань, а також негативних змін у харчових звичках та способі життя, отримання та підтримка оптимальних концентрацій вітаміну D в організмі стали важливими аспектами політики, орієнтованої на здоров'я. Загалом, дефіцит вітаміну D визнаний глобальною проблемою охорони здоров'я, оскільки на нього страждає більшість світового населення.

Вітамін D є найпопулярнішим вітаміном сьогодення завдяки стрімкому зростанню кількості наукових досліджень, які доводять його різноспрямовану активність в організмі. Важлива роль вітаміну D полягає в регуляції кальцій-фосфорного обміну та кісткового метаболізму. Достатній рівень вітаміну D забезпечує зростання кісток і процес кісткового ремоделювання та запобігає розвитку рахіту, гіпокальціємічній тетанії в дітей та остеомалаяції в дорослих. Завдяки науковим дослідженням останніх років відбувається еволюція наших поглядів на роль вітаміну D в організмі людини. Кальцитріол (1,25(OH)<sub>2</sub>D) є стероїдним гормоном і виконує свою біологічну дію після зв'язування зі

специфічними рецепторами мішенями. На сьогодні доведено, що мішенями активних метаболітів вітаміну D є рецептори вітаміну D3 (VDR — vitamin D receptor), наявні в понад 38 органах та тканинах організму (кишечник, нирки, кістки, імунні клітини, шкіра, серце та мозок). Нещодавно дефіцит вітаміну D виявився потенційним фактором ризику, який дає схильність до розвитку COVID19. Отже, адекватне споживання вітаміну D і кальцію в дитинстві може зменшити ризик розвитку остеопорозу, а також інших хвороб, пов'язаних із дефіцитом вітаміну D у дорослих.

Враховуючи вище наведене, наукова робота, що виконана під керівництвом професора Няньковського С.Л. і спрямована на підвищення ефективності діагностики та своєчасної корекції субклінічного дефіциту кальцію у дітей молодшого шкільного віку шляхом - є актуальною.

**Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами, грантами.** Дисертаційна робота є фрагментом комплексних науково-дослідних робіт кафедри педіатрії № 1 ЛНМУ ім. Данила Галицького: «Розробка і впровадження методів профілактики, лікування та укріплення здоров'я дітей різних вікових груп» (державний реєстраційний номер 0117U001079).

**Наукова новизна дослідження та отриманих результатів** полягає в тому, що вперше проведено комплексне дослідження харчування школярів початкової школи великого міста за сучасних умов, визначені особливості їх харчової поведінки, денного споживання нутрієнтів, ризику розвитку харчових дефіцитів, в тому числі дефіциту денного споживання кальцію та вітаміну D. Показано, , що в цій віковій групі мають місце порушення харчової поведінки. Частина дітей не обідають у школі, віддають перевагу їжі швидкого приготування, знаходяться на різноманітних дієтах.

Автором вперше досліджено, що майже у третини школярів початкової школи є дефіцит денного споживання різноманітних нутрієнтів: білків, жирів, вуглеводів, енергії, харчових волокон, жирних кислот. У більшості школярів визначений добовий дефіцит споживання мінералів та вітамінів.

В роботі визначено, що серед дітей із зниженим добовим споживанням кальцію та вітаміну D у 42,9 % дітей був зменшений вміст загального та /або іонізованого кальцію у крові, а у 53,6% таких дітей – у волоссі.

Вперше була проведена порівняльна оцінка ефективності визначення дефіциту кальцію у школярів за допомогою інвазивного методу в сироватці крові та неінвазивного методу визначення кальцію у волоссі дитини. Доведена можливість і доцільність використання саме неінвазивного методу визначення кальцію у волоссі дитини, що дозволяє як визначити дефіцит кальцію в організмі дитини, так і контролювати процес його відновлення.

Доведена недостатня ефективність дієтичної корекції дефіциту кальцію в організмі дітей раннього шкільного віку, що потребувало застосовувати призначення препаратів кальцію з вітаміном D, поєднуючи це з персоналізованою модифікацією дієти із збільшенням харчових продуктів, які містять необхідні нутрієнти.

### **Практичне значення отриманих результатів**

В практику охорони здоров'я впроваджено комплексний метод оцінки харчової поведінки, денного нутритивного забезпечення школярів 1-4 класів за допомогою спеціально розробленої анкети, харчового щоденника та застосування комп'ютерної програми Dietplan 7, що дозволяє з достатньою точністю визначити індивідуальне добове споживання усіх нутрієнтів, надати персоналізовані рекомендації дітям, у яких були визначені дефіцити споживання тих чи інших нутрієнтів.

Для дітей з доведеним добовим дефіцитом споживання кальцію та вітаміну D запропоновано та впроваджено в практику неінвазивний скринінговий метод оцінки рівня кальцію шляхом визначення вмісту кальцію у волоссі, що дозволяє визначити як дефіцит цього мікроелементу так і контролювати його нормалізацію під впливом корекції харчування та призначення лікувальних препаратів.

Впроваджені в практику охорони здоров'я рекомендації харчової корекції недостатнього добового споживання кальцію та вітаміну D із збільшенням споживання продуктів, багатих на кальцій та вітамін D: молока, кисломолочних

продуктів, йогуртів та сиру, квасолі і бобів, шпинату, броколі, іншої листової зелені, проростків пшениці, горіхів, кунжутного насіння, риби, сухофруктів ті інших.

Для практичного використання розроблена і впроваджена комп'ютерна програма визначення ризику розвитку дефіциту кальцію у дітей початкової школи.

Для дітей з доведеним дефіцитом кальцію впроваджено ефективний метод корекції, який включає в себе модифікацію дієти із збільшенням кількості споживання продуктів, які містять кальцій та вітамін D, з одночасним призначення комплексного препарату кальцію та вітаміну D протягом 3 місяців.

**Ступінь обґрунтованості наукових положень, висновків і рекомендацій, сформульованих у дисертації, їх достовірність і новизна**

Робота базується на детальному аналізі літературних джерел за темою роботи, коректно визначених мети та постановці задач дослідження, використанні апробованих методів клінічних та лабораторних досліджень з подальшим співставленням отриманих результатів, коректному формулюванні висновків дисертації.

Дослідження проведені на високому рівні, їхня вірогідність та інформативність не викликають сумнівів. Сучасні та інформативні методи дослідження та обробки інформації, які були використані, дозволили в повному обсязі вирішити мету та завдання роботи. Лабораторні дослідження виконані в сертифікованих лабораторіях.

Дисертаційна робота виконана на достатньому обсязі клінічних спостережень. Це достатньо для отримання обґрунтованих висновків та розробки рекомендацій. Фактів, які би свідчили про неправдивість отриманих результатів дослідження не виявлено. Здобувачем особисто визначено напрямок наукового дослідження, самостійно сформульовано мету та завдання дослідження, розроблено дизайн на обсяг роботи, обрано методи для досягнення мети дослідження.

Дослідження проведено з урахуванням основних принципів Гельсінкської декларації з біомедичних досліджень та положень GCH ICH, згідно з

біоетичними нормами, наявний витяг з протоколу №1 засідання комісії з питань біоетики ЛНМУ імені Данила Галицького від 31 січня 2018 р.

### **Повнота викладу основних результатів дисертації в опублікованих працях**

Основні положення дисертації опубліковано у 7 наукових роботах, з них 4 статті у фахових наукових виданнях України, 1 стаття у міжнародних фахових видання, що індексуються у Scopus, 1 стаття у в медичній газеті України та 1 тези доповідей у наукових матеріалах іноземної конференції. Матеріал, що викладений в наукових публікаціях, відповідає виконаній дисертаційній роботі та повністю відображає її зміст. Обсяг друкованих робіт та їх кількість відповідають існуючим вимогам МОН України

### **Оцінка структури дисертаційної роботи**

Дисертаційна робота викладена українською мовою на 189 сторінках друкованого тексту. Дисертація складається з анотацій українською та англійською мовами, вступу, огляду літератури, трьох розділів власних досліджень, аналізу та узагальнення отриманих результатів, висновків та практичних рекомендацій, списку використаної літератури та додатків. Робота ілюстрована 47 таблицями та 39 рисунками. У списку літератури використано 340 джерел. Структура дисертації відповідає чинним вимогам.

Вступ має класичний вигляд де обґрунтована актуальність проблеми, показана мета та завдання роботи, відображена наукова новизна та практичне значення одержаних результатів, вказаний особистий внесок здобувача, апробація результатів дисертації та інформація про публікації.

У першому розділі дисертації міститься аналітичний огляд наукової літератури за обраною темою. Він складається з чотирьох підрозділів. У першому підрозділі розглядається харчування – як основний чинник збереження здоров'я дітей, роль харчування дитячого організму. У другому підрозділі висвітлено проблему дефіцитних станів у дітей, їх вплив на стан здоров'я дитини. У третьому підрозділі охарактеризовано аліментарний дефіцит кальцію та вітаміну D у дітей. У четвертому підрозділі проаналізовано сучасні підходи

щодо корекції дефіцитних станів у дітей, зокрема дефіциту кальцію та вітаміну D.

Другий розділ складається з декількох підрозділів: загальної характеристики груп дослідження, анкетного опитування, методів оцінки фізичного розвитку, методів оцінки харчового раціону, методів оцінки дефіциту кальцію та вітаміну D у крові та дефіциту кальцію у волоссі, аналітично-статистичний аналіз результатів обстеження. Всі ці методи обстеження добре відображають джерела дисертаційного дослідження за розділами дисертації та покроковий алгоритм виконання експериментальної частини дисертаційної роботи. Основні методи дисертаційної роботи належно обґрунтовані, окрім цього подано дані анонімних анкетних опитувань із зазначенням характеристики респондентів, граничної похибки, терміну проведення і формату опитування.

Третій розділ дисертаційної роботи складається з двох підрозділів та описує результати анкетного опитування школярів початкових класів двох шкіл м. Львова. Аналіз результатів опитування вказує що майже у третини школярів є дефіцит денного споживання білків, жирів, вуглеводів та енергії, у половини школярів – дефіцит споживання кількості харчових волокон, поліненасичених жирних кислот та мононенасичених жирних кислот. Окрім цього у більшості школярів є добовий дефіцит споживання йоду, магнію, селену та заліза, вітаміну E, біотину, ретинолу, вітаміну C, каротину, пантотенату. Потребує уваги також й те, що у значної частини учнів молодших класів виявлено дефіцит споживання кальцію та вітаміну D.

Четвертий розділ складається з трьох підрозділів, які висвітлюють визначення основних показників кальцієвого обміну, особливості взаємозв'язку аліментарного надходження кальцію та вітаміну D, їхніх рівнів у сироватці крові та у волоссі та прогнозування впливу аліментарних факторів на значення рівнів кальцію і вітаміну D у сироватці крові та кальцію у волоссі дітей молодшого шкільного віку. У 42,9 % дітей визначено знижений вміст загального та /або іонізованого кальцію у крові, а у 53,6% дітей цієї групи – у волоссі, 48,2% дітей було визначено знижений рівень вітаміну D у крові. Визначено взаємозв'язок рівнів кальцію у крові та волоссі, вітаміну D у крові від фактичного вмісту

певних нутрієнтів у харчовому раціоні дітей молодшого шкільного віку. Розроблено рівняння лінійної регресії, які служать моделями розрахунку залежності рівня кальцію у крові та волоссі, а також рівня вітаміну D у сироватці крові від ряду аліментарних факторів.

П'ятий розділ присвячений корекції дефіциту кальцію та вітаміну D у дітей молодшого шкільного віку. Автором було розроблено комп'ютерну програму, суть якої полягає у автоматизованому способі розрахунку лікарем очікуваного рівня кальцію у волоссі конкретної дитини на основі введення необхідної первинної інформації. У 30 дітей, у яких визначався низький рівень кальцію у волоссі, було розділено на дві групи – основну (протягом 3 міс. отримували препарат кальцію та вітаміну D + модифікація дієти) та контрольну (модифікація дієти).

У шостому розділі автор провів аналіз та узагальнення отриманих результатів дисертаційної роботи. Дисертантом проаналізовано, що клінічні особливості дефіциту вітаміну D та кальцію у дітей молодшого шкільного віку вивчені недостатньо, адже більшість досліджень охоплюють дітей раннього або дошкільного віку. Автором розроблені рівняння лінійної регресії, які служать моделями розрахунку залежності рівня кальцію у крові та волоссі, а також рівня вітаміну D у сироватці крові від ряду аліментарних факторів, внаслідок чого можна спрогнозувати достовірні результати цих показників без додаткових втручань, у тому числі і інвазивних.

Висновки (7) відповідають меті і задачам дослідження, впливають з суті роботи, мають вагоме теоретичне та практичне значення. Запропоновані практичні рекомендації мають цінність для практичної охорони здоров'я. Вони чіткі, конкретні.

Ознак порушення принципів академічної доброчесності, виявлення академічного плагіату, фабрикації та фальсифікації не було виявлено. Первинна експертиза на наявність плагіату в дисертаційній роботі була проведена за допомогою програмного забезпечення та засвідчила оригінальність тексту. Можна стверджувати про відсутність фальсифікацій, академічного плагіату та інших порушень академічної доброчесності.

Усі положення та ідеї, викладені у дисертаційній роботі Титуси А.В. належать автору.

### **Зауваження та недоліки дисертаційної роботи щодо змісту та оформлення**

**Серед недоліків:** окремі таблиці дублюють цифровий матеріал, який наводиться в текстовій частині таблиця 3.2 ст.64, таб.3.4 ст.69., таб.3.5 ст.70, таб.3.6 ст.71,

Оцінюючи дисертаційну роботу позитивно хотілось би отримати відповіді дисертанта на наступні запитання:

1. У значної кількості дітей вами виявлено недостатнє споживання основних макронутрієнтів, зокрема протеїнів, які є основним пластичним матеріалом для організму, що росте. Чи проводили ви якісь втручання з цього приводу?

2. Під час наукових досліджень Вами встановлено, що низький рівень кальцію у крові супроводжувався високим рівнем споживання цинку. Як ви можете це пояснити?

3. Чому у дітей, в яких був діагностований дефіцит вітаміну D, не використовувались лікувальні дози вітаміну?

4. Недостатнє споживання кальцію є фактором ризику розвитку багатьох захворювань у дорослому віці. Яких саме?

### **Висновок**

Дисертаційна робота Титуси Андрія Васильовича на тему «Субклінічний дефіцит кальцію у дітей раннього шкільного віку: шляхи формування та корекції», що представлена на здобуття наукового ступеня доктора філософії є завершеною науковою працею, яка має суттєве значення для педіатричної науки і практики, містить науково обґрунтовані результати, які у сукупності розв'язують важливу науково-практичну задачу сучасної педіатрії щодо підвищення ефективності діагностики та своєчасної корекції субклінічного дефіциту кальцію у дітей молодшого шкільного віку на основі впровадження сучасних методів оцінки нутритивного забезпечення, ефективної корекції дефіциту кальцію та вітаміну D.



За актуальністю теми, обсягом проведених досліджень, методичним рівнем, науковою новизною, обґрунтованими висновками і практичною цінністю робота відповідає вимогам наказу МОН України № 40 від 12.01.2017 р. «Про затвердження Вимог до оформлення дисертації» та вимогам «Порядку присудження ступеня доктора філософії та скасування рішення разової спеціалізованої вченої ради закладу вищої освіти, наукової установи про присудження ступеня доктора філософії», затвердженого Постановою Кабінету Міністрів України від 12 січня 2022 р. №44, а її автор Титуса Андрій Васильович заслуговує на присудження ступеня доктора філософії за спеціальністю 228 Педіатрія, галузь знань 22 – Охорона здоров'я.

**Офіційний опонент**

**завідувач кафедри педіатрії післядипломної освіти**

**Національного медичного університету**

**імені О.О. Богомольця**

**доктор медичних наук, професор**

**Юрій МАРУШКО**

