

## Кількісне ультразвукове оцінювання стану кісткової тканини в недоношених новонароджених близнюків

А. Ю. Цимбал \*<sup>B,C,D</sup>, Ю. В. Котлова <sup>A,E,F</sup>

Запорізький державний медичний університет, Україна

A – концепція та дизайн дослідження; B – збір даних; C – аналіз та інтерпретація даних; D – написання статті; E – редагування статті; F – остаточне затвердження статті

Багатоплідна вагітність пов'язана з високим ризиком народження недоношених новонароджених близнюків (ННБ) та формуванням у них зменшеної кісткової маси. Визначення стану кісткової тканини (КТ) після народження важливе для розуміння динаміки її змін у зростанні ННБ.

**Мета роботи** – проаналізувати результати кількісного ультразвукового оцінювання стану кісткової тканини у ННБ.

**Матеріали та методи.** Обстежили 24 пари близнюків раннього неонатального віку, а також 39 дітей від одноплідної вагітності (ОВ) в гестаційному віці (ГВ) народження 30–36 тижнів. Залучали пари близнюків з різницею в масі тіла 5 % і більше. Стан КТ визначали ультразвуковим денситометром «Sunlight Omnisense 9000», вимірюючи швидкість проходження ультразвуку (SOS, м/с).

**Результати.** У ГВ до 34 тижнів формування КТ за SOS у близнюків не відрізнялися ні між собою, ні від новонароджених від ОВ відповідного ГВ. У ННБ, починаючи з 34 тижня гестації та більше, SOS збільшувався ( $p < 0,05$ ) у сибсів із меншою масою тіла проти більших за масою тіла – 2925 (2887; 3036) м/с та 2866 (2801; 2895) м/с відповідно. За кореляційними зв'язками масу тіла ННБ не визначили як суттєвий фактор, що впливав на стан КТ. SOS у ННБ мав слабку позитивну кореляційну залежність ( $R = 0,29$ ,  $p < 0,05$ ) від їхнього ГВ, а в новонароджених від ОВ виявили сильний прямий кореляційний зв'язок ( $R = 0,78$ ,  $p < 0,05$ ).

Серед чинників, що впливали на стан КТ за SOS у ННБ, визначили зворотні середні кореляційні зв'язки з фактором збільшення кількості вагітностей ( $R = -0,59$ ,  $p < 0,05$ ) та з народженням від монохоріальної багатоплідної вагітності ( $R = -0,57$ ,  $p < 0,05$ ).

**Висновки.** SOS у дітей, народжених у ГВ 34 тижні та більше, становив 2925 (2887; 3036) м/с у ННБ, менших за масою тіла в парах. Цей показник вищий ( $p < 0,05$ ), ніж у більших за масою тіла сибсів і ННБ, народжених у ГВ менше ніж 34 тижні. SOS у ННБ мав слабкий кореляційний зв'язок ( $p < 0,05$ ) із їхнім ГВ на відміну від дітей, народжених у тому самому ГВ від ОВ, і не мав кореляційного зв'язку з масою тіла близнюків. Виявили середній кореляційний зв'язок ( $p < 0,05$ ) між низьким SOS у ННБ і кількістю попередніх вагітностей, а також із народженням від монохоріальної багатоплідної вагітності.

### Ключові слова:

недоношені новонароджені, близнюки, ультразвукова денситометрія.

Патологія. 2022.  
Т. 19, № 1(54).  
С. 53-57

### \*E-mail:

[annatsimbal26@gmail.com](mailto:annatsimbal26@gmail.com)

## Quantitative ultrasound assessment of bone tissue in premature newborn twins

A. Yu. Tsybal, Yu. V. Kotlova

Multiple pregnancy is associated with a high risk premature newborn twins (PNT) birth and the formation of low bone mass. Determining the state of bone tissue (BT) after birth is important for understanding the dynamics of its changes in the PNTs' growth.

**Aim:** to conduct and analyze the results of quantitative ultrasound assessment of BT in PNT.

**Materials and methods.** In the early neonatal age, 24 pairs of twins and 39 children from singleton pregnancies (SP) born at gestational age (GA) of 30–36 weeks were examined. Pair of twins with a difference in body weight of 5% or more were involved. BT status was determined with an ultrasonic densitometer “Sunlight Omnisense 9000”, measuring SOS, m/s.

**Results.** In GA up to 34 weeks SOS of BT in both twins did not differ from each other or from newborns from SP of the corresponding GA. In PNT, from 34 weeks of gestation and more, SOS increased ( $P < 0.05$ ) in siblings with lower body weight compared to bigger one – 2925 (2887; 3036) m/s and 2866 (2801; 2895) m/s, respectively. According to correlations, the body weight of PNT was not determined as a significant factor influencing the state of BT. SOS in PNT had a weak positive correlation ( $R = 0.29$ ,  $P < 0.05$ ) with their GA in contrast to the strong direct correlation ( $R = 0.78$ ,  $P < 0.05$ ) in newborns from SP.

Among the factors influencing the state of BT according to SOS in PNT, the inverse correlations with the factor of increasing the number of pregnancies ( $R = -0.59$ ,  $P < 0.05$ ) and with birth from monochorionic multiple pregnancies ( $R = -0.57$ ,  $P < 0.05$ ) were determined.

**Conclusions.** SOS in children born in GA of 34 weeks and older was 2925 (2887; 3036) m/s in PNT with lower body weight in pairs. This value was higher ( $P < 0.05$ ) than in bigger siblings and PNT born in GA less than 34 weeks. SOS in PNT had a weak correlation ( $P < 0.05$ ) with their GA in contrast to children born in the same GA from SP and had no correlation with the body weight of twins. The average correlation ( $P < 0.05$ ) between low SOS in PNT and the number of previous pregnancies, as well as with birth from monochorionic multiple pregnancies.

### Key words:

premature infants, twins, ultrasonic densitometry.

### Pathologia

2022; 19 (1), 53-57

В останні десятиліття майже вдвічі збільшилася поширеність багатоплідних вагітностей, що становить 3–4 % від усіх вагітностей завдяки розвитку допоміжних репродуктивних технологій і, ймовірно, пізнього материнства [1,2,4]. Порівняно з одноплідною вагітністю багатоплідна пов'язана з істотно вищим ризиком недоношеності, а отже несприятливими перинатальними результатами, що пов'язані з недоношеністю, як-от із розвитком остеопенії в передчасно народжених дітей [3,5].

У науковій літературі висвітлено закономірності формування кісткової маси у недоношених новонароджених. Виявили, що збільшення кісткової маси прямо пропорційне лінійному збільшенню маси тіла плода зі збільшенням терміну гестації [6–8]. Але немає достатньо наукових даних щодо формування кісткової маси в передчасно народжених дітей при багатоплідних вагітностях, хоча саме у таких сибсів можна очікувати особливості мінералізації кісток і у зв'язку з передчасним народженням, і внаслідок внутрішньоутробного формування кількох організмів одночасно.

## Мета роботи

Проаналізувати результати кількісного ультразвукового оцінювання стану кісткової тканини у недоношених новонароджених близнюків.

## Матеріали і методи дослідження

Когортне дослідження здійснили на базі КНП «Обласний перинатальний центр» ЗОР (м. Запоріжжя) у відділенні реанімації та інтенсивної терапії новонароджених, постінтенсивного догляду та виходжування новонароджених у січні – грудні 2020 р.

Публікація матеріалів погоджена Комісією з біоетики Запорізького державного медичного університету. Дослідження здійснили після отримання письмової інформативної згоди батьків пацієнта та відповідно до принципів Гельсінської декларації.

У дослідження залучали недоношених дітей у гестаційному віці 30–36 тижнів, народжених від багато- та одноплідної вагітності, різниця маси між сибсами в парах близнюків – більша за 5 %; обов'язкова наявність письмової згоди батьків пацієнта на участь.

Критерії виключення – ЗВУР у плода, народження в терміні 37 тижнів і більше, вади розвитку, судомний синдром, діагностовані патології ендокринних залоз, захворювання печінки, гіпербілірубінемія понад 200 мкмоль/л, НЕК, синдром мальабсорбції, наявність в анамнезі матерів захворювань опорно-кісткового апарату, ендокринопатій, аутоімунних захворювань; незгода батьків пацієнта брати участь у дослідженні з будь-якої причини.

Загалом у дослідження залучили 87 передчасно народжених дітей неонатального віку: 24 пари передчасно народжених близнюків (n = 48) (67 % дівчат і 33 % хлопців) і 39 дітей від одноплідних вагітностей (43 % дівчат і 57 % хлопців).

У групу А включили 10 пар близнюків (20 дітей), які народжені в гестаційному віці менше ніж 34 тижні (32 (31; 33) тижні). Новонароджені з меншою масою тіла

(1750 (1370; 1860) г) сформували групу А-1, з більшою масою (1880 (1800; 1970) г) – групу А-2.

У групу В залучили 14 пар близнюків (28 дітей) із гестаційним віком  $\geq 34$  тижні (35 (34; 36) тижнів). Дітей із меншою масою тіла з-поміж двох близнюків (1970 (1880; 2200) г) включили в групу В-1, дітей із більшою масою (2315 (2070; 2530) г) – у групу В-2.

У групу С (група порівняння) включили 39 передчасно народжених дітей від одноплідних вагітностей. Групу СА сформували 19 новонароджених із гестаційним віком  $< 34$  тижні (32 (31; 33) тижні), народжені з масою тіла 1600 (1300; 1820) г; групу СВ (n = 20) – діти, народжені в гестаційному віці  $\geq 34$  тижні (35 (34; 36) тижнів), маса тіла – 2280 (1800; 2600) г.

Антропометричні показники розвитку оцінювали одразу після народження за таблицями Т. R. Fenton, J. H. Kim (2013) [9].

Усі діти групи А (100 %) народжені від других і більше пологів, вік більшості матерів (n = 7, 70 %) – понад 31 рік. У групі В 7 (50 %) пар близнюків народжені від других пологів, вік більшості матерів (n = 8, 57 %) не перевищував 30 років (p > 0,05). Розвиток монохоріальних багатоплідних вагітностей спостерігали у 6 (60 %) жінок групи А та 10 (71 %) осіб групи В (p > 0,05). Екстрагенітальні патології (хронічні захворювання серцево-судинної системи, шлунково-кишкового тракту, ЛОР-органів) діагностували в матерів і групи А (40 %), і групи В (64 %), гестози діагностували в 50 % матерів груп А та В (p > 0,05).

Кількісне ультразвукове оцінювання стану кісткової тканини у недоношених новонароджених близнюків здійснювали за показником швидкості проходження ультразвуку (SOS, м/с) через діафіз великогомілкової кістки. Ультразвуковий зонд СS (контактна поверхня 2,5 × 1,0 см) сонометра «Sunlight Omnisense 9000» (Ізраїль), який затверджений FDA США та сертифікований для використання в Україні (UA 1.001.020758-19), розташовували на медіальному боці середньої частини діафізу великогомілкової кістки. Використовували абсолютне значення SOS (м/с). Дослідження здійснили в перші 7 днів життя для отримання вимірювань, максимально наближених до внутрішньоутробної мінералізації кістки, що найменше змінені післяпологовим впливом харчування та/або хвороби.

Результати статистично опрацювали за допомогою програмного забезпечення Statistica 13.0 (StatSoft Inc., № JPZ804I382130ARCN10-J). Після перевірки на відповідність закону нормального розподілу Гауса за критерієм Шапіро–Вілка використали непараметричні методи: описові (числові дані наведені як медіана (Me), межі квартильних відрізків (Q25 %; Q75%), категоріальні змінні – як абсолютна кількість випадків (n) у групі та частота у відсотках (%)), порівняння кількісних ознак у непов'язаних вибірках здійснили за допомогою критерію Манна–Вітні (U-Test), оцінювання взаємозв'язків між показниками – методом рангової кореляції Спірмена (R). Зв'язок між двома параметрами оцінювали як сильний при R, що перевищував 0,7, середній – 0,3–0,7, слабкий – 0,2–0,3. Статистично значуща різниця – при p < 0,05.

## Результати

Показники швидкості ультразвуку в передчасно народжених дітей наведені на *рис. 1*.

У новонароджених групи А встановили кількісні показники SOS, що не мали статистично значущої різниці ( $p > 0,05$ ) ні між сибсами груп А1 (2836 (2697; 2908) м/с) і А2 (2804 (2731; 2898) м/с), ні між ними та групою порівняння СА (2797 (2713; 2845) м/с).

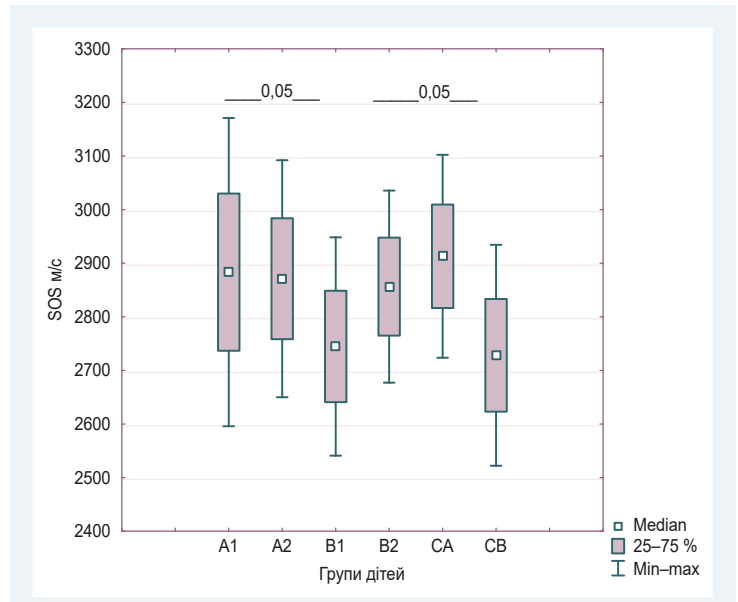
У сибсів групи В визначили статистично значущу відмінність ( $p < 0,05$ ) кількісного показника SOS у дітей груп В1 (2925 (2887; 3036) м/с) і В2 (2866 (2801; 2895) м/с) на 59 м/с, тобто швидкість проходження ультразвуку через діафіз великогомілкової кістки у дітей меншої маси тіла (група В1) більша, ніж у сибсів із більшою масою тіла при народженні. Водночас кількісний показник SOS у близнюків із меншою масою тіла при народженні (група В1) не мав статистично значущих відмінностей ( $p > 0,05$ ) від показника SOS групи порівняння СВ (2979 (2898; 3000) м/с). Кількісний показник SOS у сибсів більшої маси із пар близнюків (група В2) статистично значущо нижчий ( $p < 0,05$ ), ніж у дітей відповідного гестаційного віку від одноплідних вагітностей (група СВ), не мав статистично значущих відмінностей ( $p > 0,05$ ) від менших за гестаційним віком при народженні малюків від одноплідних вагітностей (група СА).

У дітей-сибсів (групи А та В) визначили слабку статистично значущу кореляційну залежність ( $R = 0,29$ ,  $p < 0,05$ ) кількісного показника SOS від гестаційного віку народження недоношених дітей. У новонароджених груп порівняння (СА та СВ) залежність SOS від гестаційного віку мала сильний прямий статистично значущий кореляційний зв'язок ( $R = 0,78$ ,  $p < 0,05$ ). У них виявили також середній прямий кореляційний зв'язок ( $R = 0,53$ ,  $p < 0,05$ ) між кількісним показником SOS і масою тіла при народженні. Тому аналізували залежність кількісних показників SOS у новонароджених близнюків від маси тіла сибсів при народженні. В жодній із груп близнюків (А1, А2, В1, В2) не виявили значущі кореляційні залежності між кількісним показником SOS і масою тіла дітей ( $R < 0,2$ ,  $p > 0,05$ ).

Проаналізували особливості пренатального розвитку недоношених новонароджених близнюків. Визначили статистично значущі середні кореляційні зв'язки між низькими кількісними показниками SOS і народженням дітей від монохоріальних багатоплідних вагітностей у групі А ( $R = -0,57$ ,  $p < 0,05$ ), між зниженими кількісними показниками SOS і народженням дітей від другої та наступних вагітностей – для немовлят групи В ( $R = -0,59$ ,  $p < 0,05$ ).

## Обговорення

За даними наукової літератури, внутрішньоутробний процес нарощування кісткової маси в плода спостерігають з третього триместру вагітності [10–12]. Недоношені діти позбавлені періоду накопичення мінеральних складових для кісток. Після народження малюки мають період «наздогодного» зростання з підвищеними потребами в використанні мінеральних компонентів і водночас відмінний від внутрішньоутробного шлях надходження мінеральних і поживних речовин, непритаманний природному для цього гестаційного



**Рис. 1.** Порівняння показників швидкості проходження ультразвуку через діафіз великогомілкової кістки в недоношених новонароджених.

віку, тому малюки схильні до розвитку остеопенічних станів від деформації кісток черепа, грудної клітки до переломів трубчатих кісток навіть у неонатальному періоді [10–12]. Коли ж передчасно народжені діти народжуються від багатоплідної вагітності, то ризики зміни формування кісткової тканини непередбачувані [13], тому визначення стартових показників кісткової маси при народженні у близнюків є особливо важливим.

За результатами досліджень M. S. Fewtrell et al., процес формування кісткової маси у передчасно народжених дітей прямопропорційно пов'язаний із гестаційним віком [15]. У результаті нашої роботи підтверджено факт кореляційної залежності кількісного показника SOS у недоношених новонароджених від терміну гестації та характеристики плідності вагітності. Сильний кореляційний зв'язок спостерігали при одноплідній вагітності на відміну від багатоплідної, коли виявили слабку кореляцію між терміном гестації при народженні та показниками SOS; найімовірніше, це зумовлено одночасним остеогенезом плодів.

Виявили також певні особливості формування кісткової маси в дітей від багатоплідної вагітності, народжених у різному гестаційному віці.

У близнюків, народжених у термін до 34 тижнів вагітності, швидкість проходження ультразвуку через діафіз великогомілкової кістки статистично вірогідно не відрізнялася ( $p > 0,05$ ) ні між сибсами, включеними в різні групи залежно від маси тіла при народженні, ні між близнюками та новонародженими відповідного гестаційного віку від одноплідних вагітностей. Зіставні висновки зробили Semra Kara et al., які також визначили: в близнюків у гестаційному віці до 34 тижнів маса тіла при народженні не є значущим фактором, що впливає на кількісний показник SOS [14]. Такі закономірності, імовірно, показують фізіологічний процес внутрішньоутробного формування кісткової маси – повільний темп формування кісткової маси плодів у терміні вагітності до 34 тижнів гестації.

Зі збільшенням терміну внутрішньоутробного розвитку після 34 тижнів гестації кількісний показник SOS статистично вірогідно ( $p < 0,05$ ) вищий, найбільший – у сибсів із меншою масою тіла в парах близнюків; цей показник дорівнював даним новонароджених аналогічного гестаційного віку від одноплідних вагітностей. Після 34 тижнів внутрішньоутробного розвитку у більших за масою тіла дітей із пар близнюків кількісний показник SOS був меншим, ніж у їхніх сибсів, статистично вірогідно не відрізнявся ( $p < 0,05$ ) від показників дітей меншого гестаційного віку, народжених від одноплідної вагітності (група порівняння CA).

Отже, у недоношених новонароджених близнюків визначили різні терміни та темпи формування кісткової маси: починаючи з 34 тижня гестації, у більших за масою дітей із пар близнюків кісткоутворення ставало менш інтенсивним, ніж у менших за масою сибсів. Формування кісткової маси в умовах рівномірного надходження мінеральних речовин із плацентарного кровообігу було ефективнішим у менших за масою тіла дітей із пар близнюків. Саме термін вагітності зумовлював у них більш інтенсивний етап формування кісткової маси.

Більшість науковців, спостерігаючи за формуванням кісткової маси в недоношених дітей, котрі народжені від одноплідних вагітностей, виявили прямі кореляційні зв'язки, асоційовані зі збільшенням маси тіла плодів [6–8]. У нашому дослідженні не виявили значущі кореляційні зв'язки між швидкістю поширення ультразвуку в кістковій тканині великої гомілки та масою тіла саме близнюків. У дітей від одноплідних вагітностей також встановили середні прямі статистично значущі кореляційні зв'язки ( $p < 0,05$ ). Отже, масу тіла при народженні не визначили як істотний фактор, що впливав на внутрішньоутробну мінералізацію кістки у дітей-близнюків.

На процес гальмування формування кісткової тканини у новонароджених впливають фактори внутрішньоутробного розвитку плода, стан здоров'я матері перед і під час вагітності. За даними Semra Kara et al., які досліджували близнюків, найбільш впливовим є факт застосування наркотичних засобів матір'ю під час вагітності [14]. За результатами кореляційного аналізу в нашій когорті дітей-близнюків, нижчі показники швидкості проходження ультразвуку спостерігали при збільшенні кількості попередніх вагітностей у матерів і народження від монохоріальної багатоплідної вагітності. На наш погляд, це може бути зумовлено фетоплацентарними особливостями надходження кальцію та зменшенням його депо в матері, що пов'язано з попередніми вагітностями.

## Висновки

1. Кількісний показник SOS у дітей, народжених у ГВ 34 тижні та більше, становив 2925 (2887; 3036) м/с у близнюків, менших за масою тіла в парах, і статистично вірогідно ( $p < 0,05$ ) не відрізнявся від дітей групи порівняння. Цей показник статистично значущо вищий ( $p < 0,05$ ), ніж у більших за масою тіла сибсів відповідного гестаційного віку та близнюків, народжених у ГВ менше ніж 34 тижні.

2. Кількісний показник SOS у недоношених дітей-близнюків мав слабкий статистично значущий кореляційний зв'язок ( $R = 0,29$ ,  $p < 0,05$ ) із терміном гестації при народженні, на відміну від дітей, народжених від одноплідної вагітності ( $R = 0,78$ ,  $p < 0,05$ ), не мав кореляційного зв'язку з масою тіла близнюків при народженні, на відміну від дітей, народжених від одноплідної вагітності ( $R = 0,53$ ,  $p < 0,05$ ).

3. Встановили статистично значущий середній кореляційний зв'язок між низькими кількісними показниками SOS у недоношених новонароджених близнюків і кількістю попередніх вагітностей у матері ( $R = -0,57$ ,  $p < 0,05$ ), а також із народженням дітей від монохоріальної багатоплідної вагітності ( $R = -0,59$ ,  $p < 0,05$ ).

**Перспективи подальших досліджень.** Отже, науковий пошук і висвітлення особливостей формування кісткової тканини при багатоплідній вагітності, особливо в разі передчасних пологів, – описова складова в розумінні процесів формування кісткової тканини в недоношених новонароджених близнюків, підготовка до виявлення та профілактики в них метаболічних порушень кісткової тканини. Це проблема потребує продовження вивчення.

## Фінансування

Дослідження виконане в рамках НДР Запорізького державного медичного університету «Оптимізація ранньої діагностики остеопенії та оцінювання ризиків її прогресування у передчасно народжених дітей», № держреєстрації 0120U101143.

**Конфлікт інтересів:** відсутній.

**Conflicts of interest:** authors have no conflict of interest to declare.

Надійшла до редакції / Received: 08.02.2022

Після доопрацювання / Revised: 11.03.2022

Прийнято до друку / Accepted: 30.03.2022

## Відомості про авторів:

Цимбал А. Ю., очний аспірант каф. дитячих хвороб, Запорізький державний медичний університет, Україна.

ORCID ID: [0000-0002-6125-2776](https://orcid.org/0000-0002-6125-2776)

Котлова Ю. В., канд. мед. наук, доцент каф. дитячих хвороб, Запорізький державний медичний університет, Україна.

ORCID ID: [0000-0003-2202-0873](https://orcid.org/0000-0003-2202-0873)

## Information about authors:

Tsymbal A. Yu., PhD student of the Department of Pediatric Diseases, Zaporizhzhia State Medical University, Ukraine.

Kotlova Yu. V., MD, PhD, Associate Professor of the Department of Pediatric Diseases, Zaporizhzhia State Medical University, Ukraine.

## Список літератури

- [1] Births: Final Data for 2018 / J. A. Martin, B. E. Hamilton, M. Osterman, A. K. Driscoll. National vital statistics reports : from the Centers for Disease Control and Prevention, National Center for Health Statistics, National Vital Statistics System, 2019. Vol. 68, Iss. 13. P. 1-47.
- [2] Ткаченко А. В. Порівняльний аналіз перебігу вагітності, пологів і стану новонароджених при двійнях з монохоріальним типом плацентажії. Здоров'я жінчини. 2019. № 4. С. 46-49. <https://doi.org/10.15574/hw.2019.140.46>
- [3] The impact of fetal gender on prematurity in dichorionic twin gestations after in vitro fertilization / A. Weghofer, K. Klein, M. Stammler-Safar et al. Reproductive Biology and Endocrinology. 2010. Vol. 8. P. 57. <https://doi.org/10.1186/1477-7827-8-57>

- [4] Intrauterine growth restriction and congenital malformations: a retrospective epidemiological study / G. Puccio, M. Giuffrè, M. Piccione et al. *Italian Journal of Pediatrics*. 2013. Vol. 39, Iss. 1. P. 23. <https://doi.org/10.1186/1824-7288-39-23>
- [5] Tong L., Gopal-Kothandapani J. S., Offiah A. C. Feasibility of quantitative ultrasonography for the detection of metabolic bone disease in preterm infants – systematic review. *Pediatric Radiology*. 2018. Vol. 48, Iss. 11. P. 1537-1549. <https://doi.org/10.1007/s00247-018-4161-5>
- [6] Mihatsch W., Thome U., Saenz de Pipaon M. Update on Calcium and Phosphorus Requirements of Preterm Infants and Recommendations for Enteral Mineral Intake. *Nutrients*. 2021. Vol. 13, Iss. 5. P. 1470. <https://doi.org/10.3390/nu13051470>
- [7] Developmental outcomes in small for gestational age twins using a singleton versus twin birthweight reference in Upstate KIDS / J. L. Gleason, E. Yeung, R. Sundaram et al. *American Journal of Obstetrics & Gynecology MFM*. 2021. Vol. 3, Iss. 6. P. 100465. <https://doi.org/10.1016/j.ajogmf.2021.100465>
- [8] Dichorionic twin trajectories: the NICHD Fetal Growth Studies / K. L. Grantz, J. Grewal, P. S. Albert et al. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*. 2016. Vol. 215, Iss. 2. P. 221.e1-221.e16. <https://doi.org/10.1016/j.ajog.2016.04.044>
- [9] Fenton T. R., Kim J. H. A systematic review and meta-analysis to revise the Fenton growth chart for preterm infants. *BMC pediatrics*. 2013. Vol. 13. P. 59. <https://doi.org/10.1186/1471-2431-13-59>
- [10] Early life vitamin D depletion alters the postnatal response to skeletal loading in growing and mature bone / S. A. Borg, H. Buckley, R. Owen et al. *PLoS one*. 2018. Vol. 13, Iss. 1. P. e0190675. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0190675>
- [11] Intrauterine Growth Restriction in Twin Pregnancies: Incidence and Associated Risk Factors / N. Fox, A. Rebarber, C. Klausner et al. *American Journal of Perinatology*. 2010. Vol. 28, Iss. 04. P. 267–272. <https://doi.org/10.1055/s-0030-1270116>
- [12] Diagnostic accuracy of ultrasound in predicting birth-weight discordance in twin pregnancy: systematic review and meta-analysis / M. Leombroni, M. Liberati, F. Fanfani et al. *Ultrasound in Obstetrics & Gynecology*. 2017. Vol. 50, Iss. 4. P. 442-450. <https://doi.org/10.1002/uog.17348>
- [13] Determinants of bone mineral density through quantitative ultrasound screening of healthy children visiting ambulatory paediatric clinics / A. E. Al-Agha, Y. O. Kabli, M. G. AlBeiruty, A. A. Milyani. *Saudi Medical Journal*. 2019. Vol. 40, Iss. 6. P. 560-567. <https://doi.org/10.15537/smj.2019.6.24234>
- [14] Evaluation of bone metabolism in newborn twins using quantitative ultrasound and biochemical parameters / S. Kara, N. Güzoğlu, E. Göçer et al. *The Journal of Maternal-Fetal & Neonatal Medicine*. 2015. Vol. 29, Iss. 6. P. 944-948. <https://doi.org/10.3109/14767058.2015.1025743>
- [15] Quantitative ultrasound (QUS): a useful tool for monitoring bone health in preterm infants? / M. S. Fewtrell, K. L. Loh, S. Chomtho et al. *Acta Paediatrica*. 2008. Vol. 97, Iss. 12. P. 1625-1630. <https://doi.org/10.1111/j.1651-2227.2008.00992.x>
- [8] Grantz, K. L., Grewal, J., Albert, P. S., Wapner, R., D'Alton, M. E., Sciscione, A., Grobman, W. A., Wing, D. A., Owen, J., Newman, R. B., Chien, E. K., Gore-Langton, R. E., Kim, S., Zhang, C., Buck Louis, G. M., & Hediger, M. L. (2016). Dichorionic twin trajectories: the NICHD Fetal Growth Studies. *American journal of obstetrics and gynecology*, 215(2), 221.e1-221.e16. <https://doi.org/10.1016/j.ajog.2016.04.044>
- [9] Fenton, T. R., & Kim, J. H. (2013). A systematic review and meta-analysis to revise the Fenton growth chart for preterm infants. *BMC pediatrics*, 13, 59. <https://doi.org/10.1186/1471-2431-13-59>
- [10] Borg, S. A., Buckley, H., Owen, R., Marin, A. C., Lu, Y., Eyles, D., La-croix, D., Reilly, G. C., Skerry, T. M., & Bishop, N. J. (2018). Early life vitamin D depletion alters the postnatal response to skeletal loading in growing and mature bone. *PLoS one*, 13(1), e0190675. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0190675>
- [11] Fox, N., Rebarber, A., Klausner, C., Roman, A., & Saltzman, D. (2010). Intrauterine Growth Restriction in Twin Pregnancies: Incidence and Associated Risk Factors. *American Journal Of Perinatology*, 28(04), 267-272. <https://doi.org/10.1055/s-0030-1270116>
- [12] Leombroni, M., Liberati, M., Fanfani, F., Pagani, G., Familiari, A., Buca, D., Manzoli, L., Scambia, G., Rizzo, G., & D'Antonio, F. (2017). Diagnostic accuracy of ultrasound in predicting birth-weight discordance in twin pregnancy: systematic review and meta-analysis. *Ultrasound in obstetrics & gynecology*, 50(4), 442-450. <https://doi.org/10.1002/uog.17348>
- [13] Al-Agha, A. E., Kabli, Y. O., AlBeiruty, M. G., & Milyani, A. A. (2019). Determinants of bone mineral density through quantitative ultrasound screening of healthy children visiting ambulatory paediatric clinics. *Saudi medical journal*, 40(6), 560-567. <https://doi.org/10.15537/smj.2019.6.24234>
- [14] Kara, S., Güzoğlu, N., Göçer, E., Arkan, F. I., Dilmen, U., & Dallar Bilge, Y. (2016). Evaluation of bone metabolism in newborn twins using quantitative ultrasound and biochemical parameters. *The journal of maternal-fetal & neonatal medicine*, 29(6), 944-948. <https://doi.org/10.3109/14767058.2015.1025743>
- [15] Fewtrell, M. S., Loh, K. L., Chomtho, S., Kennedy, K., Hawdon, J., & Khakoo, A. (2008). Quantitative ultrasound (QUS): a useful tool for monitoring bone health in preterm infants?. *Acta paediatrica*, 97(12), 1625-1630. <https://doi.org/10.1111/j.1651-2227.2008.00992.x>

## References

- [1] Martin, J. A., Hamilton, B. E., Osterman, M., & Driscoll, A. K. (2019). Births: Final Data for 2018. National vital statistics reports : from the Centers for Disease Control and Prevention, National Center for Health Statistics, National Vital Statistics System, 68(13), 1-47.
- [2] Tkachenko, A. (2019). Porivnialnyi analiz perebihu vahitnosti, polohiv i stanu novonarodzhenykh pry dviirniakh z monokhorialnym typom platsentatsii [Comparative analysis of the pregnancy, labour and condition of newborn twins with monochorionic type of placentation]. *Zdorov'e zhenshchiny – Health of woman*, (4), 46-49. <https://doi.org/10.15574/hw.2019.140.46>
- [3] Weghofer, A., Klein, K., Stammer-Safar, M., Worda, C., Barad, D., Husslein, P., & Gleicher, N. (2010). The impact of fetal gender on prematurity in dichorionic twin gestations after in vitro fertilization. *Reproductive Biology and Endocrinology*, 8(1), 57. <https://doi.org/10.1186/1477-7827-8-57>
- [4] Puccio, G., Giuffrè, M., Piccione, M., Piro, E., Rinaudo, G., & Cor-sello, G. (2013). Intrauterine growth restriction and congenital malformations: a retrospective epidemiological study. *Italian Journal of Pediatrics*, 39(1), 23. <https://doi.org/10.1186/1824-7288-39-23>
- [5] Tong, L., Gopal-Kothandapani, J., & Offiah, A. (2018). Feasibility of quantitative ultrasonography for the detection of metabolic bone disease in preterm infants – systematic review. *Pediatric Radiology*, 48(11), 1537-1549. <https://doi.org/10.1007/s00247-018-4161-5>
- [6] Mihatsch, W., Thome, U., & Saenz de Pipaon, M. (2021). Update on Calcium and Phosphorus Requirements of Preterm Infants and Recommendations for Enteral Mineral Intake. *Nutrients*, 13(5), 1470. <https://doi.org/10.3390/nu13051470>
- [7] Gleason, J. L., Yeung, E., Sundaram, R., Mendola, P., Bell, E. M., Vafai, Y., Robinson, S. L., Putnick, D. L., & Grantz, K. L. (2021). Developmental outcomes in small-for-gestational age twins using a singleton vs twin birthweight reference. *American journal of obstetrics & gynecology MFM*, 3(6), 100465. <https://doi.org/10.1016/j.ajogmf.2021.100465>