

Динаміка змін швидкості поширення ультразвуку в кістковій тканині недоношених дітей за даними ультразвукової денситометрії

А. Ю. Цимбал^{id}*^{B,C,D}, Ю. В. Котлова^{id}^{A,E,F}

Запорізький державний медико-фармацевтичний 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

Ключові слова:
недоношеність,
діти, ультразвукова
денситометрія.

Патологія. 2023.
Т. 20, № 2(58).
С. 154-161

*E-mail:
annatsymbal26@gmail.
com

Відсутність фази активної мінералізації кісток *in utero* у недоношених дітей (НД) змінює остеогенез, змінює швидкість поширення ультразвуку в кістковій тканині (SOS, м/с).

Мета роботи – оцінити та визначити динаміку змін SOS у недоношених дітей при народженні та протягом терміну інтенсивного виходжування за показниками кількісної ультразвукової денситометрії для діагностики неонатальної остеопенії.

Матеріали та методи. Протягом місяця обстежували 70 НД і 20 доношених новонароджених. Оцінювали SOS за критерієм Z-score ультразвукового сонометра «Sunlight Omnisense 9000» (Ізраїль), середній – при $Z \geq -1,0$ SD, низький – при Z від $-1,1$ до $-2,0$ SD, значно низький – при $Z \leq -2,0$ SD.

Результати. Z-score SOS відповідав нормі у 45,7 % НД із 70 при народженні, у решти визначена остеопенія: у 28,6 % НД – низький, у 25,7 % – значно низький Z-score SOS.

Висновки. За перші 4 тижні життя кількість НД з остеопенією збільшилася в 1,4 раза. Найчастіше ($p < 0,05$) збільшення дефіциту кісткової тканини спостерігали в дітей (52,0 %) із нормальними / середніми показниками Z-score SOS. Менший гестаційний вік (ГВ) при народженні підвищує в 3,37 раза шанси остеопенії (OR = 3,37; ДІ 95 % [1,25; 9,09], $p < 0,05$), в 7,50 раза – шанси мати значно низькі показники Z-score (OR = 7,50; ДІ 95 % [1,60; 34,59], $p < 0,05$), в 8,15 раза – шанси залишити значно низькі показники Z-score SOS за перший місяць росту (OR = 8,15; ДІ 95 % [2,23; 29,70], $p < 0,05$), ніж у народжених у пізнішому ГВ. Показники фізичного розвитку НД не дають змоги оцінювати стан мінеральної щільності кісткової тканини та потребують динамічної ультразвукової денситометрії.

Key words:
neonatal
prematurity,
children,
ultrasonography,
densitometry.

Pathologia, 2023. 20(2),
154-161

Dynamics of changes in the velocity of ultrasound propagation in the bone tissue of premature children according to the data of ultrasound densitometry

A. Yu. Tsymbal, Yu. V. Kotlova

All premature babies lack the intrauterine phase of active mineralization of the bones, osteogenesis changes, speed of ultrasound propagation in bone tissue changes.

Aim. The purpose of the article was to determine osteopenia in premature babies (PB) based on ultrasound densitometry at birth and during the period of intensive care.

Materials and methods. 70 premature babies and 20 full-term newborns were studied. The authors determined the bone ultrasound speed (SOS, m/s) and its comparative evaluation (Z-score) with the representative base of the ultrasound sonometer "Sunlight Omnisense 9000" (Israel). SOS was defined as average at $Z \geq -1.0$ SD, as low – at Z from -1.1 to -2.0 SD, and as significantly low – $Z \leq -2.0$ SD.

Results. 54.3 % of PB had osteopenia at birth: low indicators in 28.6 %, significantly low in 25.7 %. Postnatally, an increase in bone tissue deficiency of PB was observed – osteopenia with a low Z was diagnosed in 41.1 %, with a significantly low – in 37.5 % of PB.

Conclusions. The number of PB with osteopenia increased 1.4 times, during the first 4 weeks of life. An increase in bone tissue deficiency was most often ($p < 0.05$) observed among children (52.0 %) with normal / average Z-score SOS indicators. Z-score SOS indicators in children with osteopenia were stable during the first month of life. The odds ratio of having osteopenia were 3.37 times higher for those born in GA of 33 weeks or less (OR = 3.37; CI 95 % [1.25, 9.09], $p < 0.05$), and 7.50 times higher odds of having significantly low Z-scores (OR = 7.50; CI 95 % [1.60, 34.59], $p < 0.05$), and 8.15 times higher odds of having significantly low Z-scores after 1 month of life (OR = 8.15; CI 95 % [2.23; 29.70], $p < 0.05$), than in children with greater GA. Indicators of physical development of premature newborns do not allow assessing the state of bone mineral velocity and require dynamic ultrasonic densitometry, despite the presence of correlations of SOS with indicators of the mass or length of infants depending on the gestational timing of birth.

Неонатальна остеопенія (КВ 61.3 (МКХ-XI)), або неонатальна метаболічна хвороба кісток (НМХК) – терміни, що використовують для опису зниження вмісту мінералів у кістках передчасно народжених дітей. Найчастіше виявляють у цих дітей як наслідок переривання транс-

плацентарного перенесення мінералів у третьому триместрі вагітності. Хоча виникнення неонатальної остеопенії в недоношених дітей – багатфакторний процес, саме недоношеність є найважливішим фактором ризику [1,2]. Тому недоношені діти належать

до групи найбільшого ризику розвитку неонатальної остеопенії, а мінеральна щільність їхньої кісткової тканини (МЩКТ) при народженні – важлива детермінанта формування структури та щільності кісткової тканини протягом усього життя [3].

За даними E. V. Schulz, Galaad Torgó-Ferrero, у дітей із дуже низькою й екстремально низькою масою тіла при народженні частота НМХК становить 16–40 % та 50–54 % відповідно. Неонатальна остеопенія може залишатися клінічно непомітною в дітей, поки їхня МЩКТ не знизиться на 20–40 % від стану, який був сформований за скорочений термін внутрішньоутробного розвитку [4,5].

За чинним наказом МОЗ України від 16.04.2022 року № 650 «Про затвердження Уніфікованого клінічного протоколу вторинної (спеціалізованої) та третинної (високоспеціалізованої) медичної допомоги «Парентеральне харчування новонароджених дітей» та відповідної «Клінічної настанови, заснованої на доказах», метаболічну хворобу кісток у новонароджених визначають за неповною мінералізацією остеїду з проявами від легкого перебігу без клінічних ознак (лише з наявністю остеопенії) до тяжкого перебігу з виникненням переломів кісток [6].

У найближчій перспективі неонатальна остеопенія може погіршити респіраторний статус передчасно народженої дитини, може бути фактором розвитку міопії, що пов'язана з порушенням росту черепа, а в третини дітей зумовлює виникнення спонтанних переломів протягом перших 2 років життя [7,8].

Неонатальна остеопенія залишається серйозним супутнім захворюванням у недоношених дітей, незважаючи на удосконалення методів виходжування: технологій вигодовування з використанням фортифікаторів грудного молока та застосування збагачених мінералами сумішей для недоношених, досягнень у галузі інтенсивної терапії, рекомендацій контролю термінів використання у них стероїдних і діуретичних препаратів [7].

Діагностичні критерії НМХК не є уніфікованими через різні методи, що використовують для скринінгу немовлят, – рентгенологічні чи ультразвукові. Нині дослідження МЩКТ, що застосовують для оцінювання стану й адекватності терапії в немовлят, передбачають двоенергетичну рентгенівську абсорбціометрію (ДРА), кількісну комп'ютерну томографію та кількісне ультразвукове дослідження [9]. Останніми роками використання ультразвукових денситометрів істотно поширилось завдяки швидкому технологічному розвитку ультразвукової візуалізації кісток [10]. Застосування ультразвукової денситометрії простіше та безпечніше для немовлят різних гестаційних термінів народження, виключає вплив артефакту руху немовлят та радіаційне опромінення порівняно з рентгенологічними методами дослідження. Створені еталонні бази даних для стандартизованих за умовами вимірів швидкості поширення ультразвуку (speed of sound, SOS) у кістковій тканині дітей відповідних гестаційних термінів при народженні. Це дає змогу здійснювати кількісне ультразвукове дослідження кісткової тканини у новонароджених, а також оцінювати результати порівняно з еталонними параметрами, спостерігати за ними в динаміці [1,11].

За рекомендаціями International Society for Clinical Densitometry (ISCD) (2019), кількісна ультразвукова денситометрія доцільна для характеристики дефіциту кісткової тканини в дітей, коли є необхідне програмне забезпечення, довідкова база даних показників швидкості ультразвуку в певних локусах кісток у дітей відповідних вікових груп, калібрувальні фантоми, а також коли дотримано протоколи експозиції вимірювань [12]. Найчастіше для оцінювання стану кісткової тканини в дітей і дорослих під час ультразвукової денситометрії рекомендують використовувати середньо-квадратичні відхилення (standard deviation, SD) від вікової норми показника SOS (Z-score) за критеріями ВООЗ. Так, Z-score від -1,0 та більше визначають як нормальні показники стану мінеральної щільності кісткової тканини, показник Z-score в інтервалі від -1,1 до -2,5 – як остеопенічний синдром, менше за -2,5 – як остеопороз [13]. Спеціалісти ISCD при формулюванні офіційної позиції оцінювання кісткової системи в педіатрії (2019) рекомендують уникати висновку остеопороз для дітей, використовуючи для оцінювання лише показник Z-score та термін «діапазон, нижчий за очікуваний для цього віку», коли значення Z-score становлять -2,0 та менше [12].

Верифікація остеопенічного стану в недоношених новонароджених залишається предметом наукових дискусій, досі немає критеріїв діагностики неонатальної остеопенії. Відсутність чітких критеріїв остеопенії саме для недоношених новонароджених потребує диференціювання стану остеопенії та природного остеогенезу в недоношених дітей, що, імовірно, вирізняються різними ступенями дефіциту кісткової маси, показниками МЩКТ [14,15].

Вивчення НМХК – важливий аспект у неонатології у зв'язку зі збільшенням виживаності недоношених немовлят, адже важливим є раннє її виявлення, ретельний періодичний контроль мінерального стану кісток для запобігання формуванню остеопорозу та його тяжких наслідків у старшому віці [3].

Мета роботи

Оцінити та визначити динаміку змін швидкості поширення ультразвуку в кістковій тканині у недоношених дітей при їх народженні та протягом терміну інтенсивного виходжування за показниками кількісної ультразвукової денситометрії для діагностики неонатальної остеопенії.

Матеріали і методи дослідження

Обсерваційне аналітичне короткострокове когортне дослідження здійснили на базі кафедри дитячих хвороб Запорізького державного медико-фармацевтичного університету (завідувач кафедри – к. мед. н., професор Л. М. Боярська) та КНП «Обласний перинатальний центр» ЗОР (директор – О. Д. Кириллюк) із грудня 2019 до грудня 2021 року в відділеннях реанімації та інтенсивної терапії новонароджених, постінтенсивного догляду та виходжування новонароджених. Публікація матеріалів погоджена Комісією з біоетики Запорізького державного медико-фармацевтичного університету.

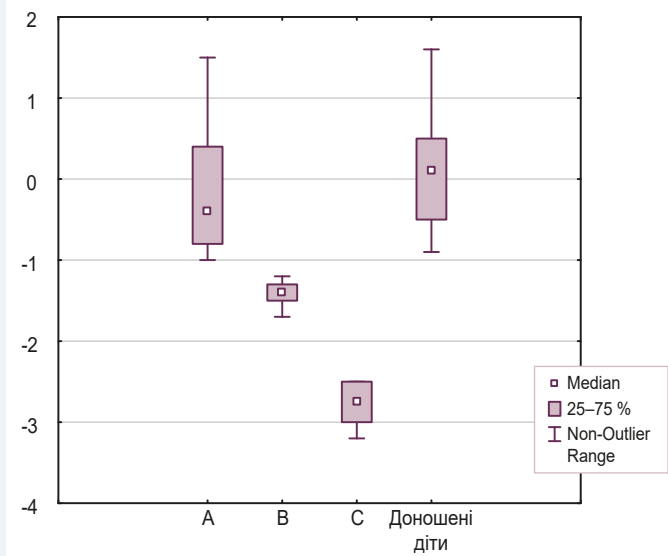


Рис. 1. Показники Z-score SOS_1 у групах спостереження недоношених і доношених новонароджених у перший тиждень життя.

Критерії залучення в дослідження – гестаційний вік (ГВ) недоношених новонароджених від 28 тижнів 0/7 днів до 36 тижнів 6/7 днів, наявність письмової згоди батьків пацієнта на участь у дослідженні. Критерії виключення – діагностована затримка внутрішньоутробного розвитку плода, термін народження 37 тижнів і більше, наявність асфіксії, вад розвитку, судомного синдрому, виявлені патології ендокринних залоз, захворювання печінки, гіпербілірубінемія більше ніж 200 мкмоль/л, некротичний ентероколіт, синдром мальабсорбції, наявність в анамнезі матерів захворювань опорно-кісткового апарату, ендокринопатій, аутоімунних захворювань, незгода батьків пацієнта брати участь у дослідженні з будь-якої причини.

У групу контролю залучили здорових дітей, які народилися в ГВ 37–40 тижнів.

У дослідження залучили 70 (100 %) передчасно народжених дітей у ранньому неонатальному віці: 32 (45,7 %) хлопців і 38 (54,3 %) дівчат, а також 20 доношених новонароджених: 13 (65,0 %) хлопців і 7 (35,0 %) дівчат. За гестаційними термінами народження 33 (47,1 %) дитини із 70 народжені в 33 тижні та менше, 37 (52,9 %) дітей – недоношені, народжені в 34 тижні та пізніше. Обстеження та лікування дітей у стаціонарі тривало $24,8 \pm 3,9$ доби залежно від терміну гестації при народженні та тяжкості стану. Після перших 7 діб життя із дослідження вибули 14 дітей. Під спостереженням залишилися 56 (100,0 %) немовлят: 29 (51,7 %) дітей, чий ГВ був меншим за 34 тижні, та 27 (48,3%) пацієнтів, чий ГВ становив 34 тижні та більше.

Виходжування недоношених новонароджених дітей здійснювали за чинними наказами МОЗ України № 584 від 29.08.2006 р., № 650 від 16.04.2022 р., за якими передбачений ранній старт ентерального годування в перший день життя молоком матері та/або адаптованою сумішшю для недоношених дітей в об'ємах, що збільшуються; забезпечення щоденних потреб немовлят у макро- та мікронутрієнтах, зо-

крема добових доз катіонів кальцію, здійснювали, використовуючи повне / часткове парентеральне харчування в регламентованих вікових дозах.

Характеристику кісткової тканини новонароджених визначали за кількісним показником швидкості поширення ультразвуку в ділянці діафіза великогомілкової кістки (абсолютний показник – SOS , м/с) та його порівняльним оцінюванням з очікуваним значенням вікової норми репрезентативної бази (критерій Z-score) ультразвукового сонометра «Sunlight Omnisense 9000» (Ізраїль), який сертифікований до використання в Україні (UA 1.001.020758 - 19). Швидкість осевого ультразвуку «Sunlight Omnisense 9000» корелює з МЩКТ.

Z-score SOS класифіковано як середній (нормальний) при значенні SD -1,0 та більше, низький – від -1,1 SD до -2,0 SD, значно низький, – коли становив -2,0 SD та менше. Стан остеопенії визначали при Z-score, що становив -1,1 SD і менше.

Дітей поділили на групи спостереження за Z_1 -score. Немовлят з оцінкою швидкості поширення ультразвуку в кістковій тканині при народженні за Z-score від -1,0 SD і більше включили у групу спостереження А – 32 (45,7 %) випадки із 70; дітей з оцінкою від -1,1 SD до -2,0 SD включили у групу В – 20 (28,6 %) пацієнтів; у групі С – 18 (25,7 %) із 70 новонароджених, які мали SOS за Z-score -2,0 SD і менше. Піділ новонароджених за показниками Z_1 -score SOS_1 у групах спостереження та контролю наведено на рис. 1.

Перше обстеження (SOS_1) здійснили в перші 7 діб життя ($4,0 \pm 2,1$ доби життя), щоб отримати показники, максимально наближені до внутрішньоутробної мінералізації кістки. Під час наступних досліджень (на $12,7 \pm 3,2$ доби та $24,8 \pm 3,9$ доби життя) одержали параметри швидкості поширення ультразвуку в кістковій тканині SOS_2 , Z_2 та SOS_3 , Z_3 відповідно. Перерозподіл дітей до груп А#, В#, С# здійснили за показником Z_3 .

Фізичний розвиток новонароджених методом стандартних відхилень (SD) оцінювали згідно з рекомендаціями Fenton (2013) [16]. Не виявили статистично достовірні різниці ($p > 0,05$) за показниками фізичного розвитку при народженні (обвід голови, довжина та маса тіла) у недоношених новонароджених усіх груп спостереження та в доношених дітей, крім статистично вірогідної різниці ($p < 0,05$) маси тіла недоношених дітей групи А проти груп В і С: -0,7 [-1,3; 0,2] SD проти 0,0 [-0,8; 0,6] SD, 0,3 [-0,2; 0,8] SD відповідно. В динаміці зростання статистично вірогідну різницю ($p < 0,05$) тільки за меншими темпами збільшення маси тіла виявили в недоношених малюків груп А і С (-1,1 [-1,6; -1,0] SD та -0,5 [-1,0; -0,2] SD відповідно) та недоношених дітей усіх груп спостереження (в тому числі групи В (-0,8 [-1,5; -0,3] SD) проти доношених немовлят (-0,03 [-0,46; 0,67] SD)). Антропометричні показники дітей при народженні та через $24,8 \pm 3,9$ доби життя наведено в таблиці 1.

Статистично результати дослідження опрацювали, застосувавши програмне забезпечення Statistica 13.0 (StatSoft Inc., № JPZ8041382130ARCN10-J). Нормальність розподілу змінних визначили за допомогою тесту Шапіро–Вілка. Використали описовий метод, при нормальному розподілі кількісні дані наведено як середнє арифметичне \pm стандартне відхилення;

Таблиця 1. Гестаційний вік та антропометричні показники новонароджених

Групи дітей	ГВ/ПКВ	Маса тіла	Довжина тіла	Обвід голови
Група А (n = 32)	34,0 [33,0; 35,0] [§]	1840 [1650; 2215] ^{§,§}	45,0 [43,0; 48,0] [§]	30,2 [29,7; 32,0] [§]
Група В (n = 20)	34,0 [32,0; 35,0] [§]	1970 [1670; 2435] ^{§,§}	44,0[42,0; 47,0] [§]	31,0 [29,0; 31,7] [§]
Група С (n = 18)	31,0 [29,0; 32,0] ^{§,*}	1370 [1280; 1880] ^{§,*}	42,0 [41,0; 44,0] ^{§,*}	29,0 [27,5; 31,0] ^{§,*}
Доношені діти (n = 20)	39,0 [38,0; 39,5]	3245 [3000; 3520]	52,0 [51,0; 53,0]	34,5 [33,5; 35,0]
Група А# (n = 12)	36,7 [35,0; 37,0] [§]	2130 [2100; 2580] ^{§,Δ}	45,8 [44,0; 49,0] [§]	32,3 [30,0; 34,3] [§]
Група В# (n = 23)	36,6 [34,0; 37,0] [§]	2360 [2220; 2610] ^{§,Δ}	45,0 [44,0; 48,0] [§]	32,0 [31,5; 33,0] [§]
Група С# (n = 21)	34,8 [33,0; 36,0] [§]	1480 [1380; 1810] ^{§,*}	43,0 [40,8; 44,0] ^{§,*}	30,0 [28,0; 30,8] ^{§,*}
Доношені діти# (n = 20)	41,5 [41,0; 42,5]	3910 [3550; 4300]	55,0 [52,5; 56,0]	36,0 [34,5; 37,0]

#: групи недоношених новонароджених при перерозподілі за змінами Z-score в динаміці спостереження; §: вірогідна різниця показників у недоношених новонароджених груп А, В, С із параметрами доношених дітей, груп А#, В#, С# із доношеними дитьми#, $p < 0,05$; *: достовірна різниця показників групи С із параметрами груп А і В, групи С# з групами А# і В#, $p < 0,05$; §: вірогідна різниця між показниками маси тіла при народженні у недоношених дітей у групах А, В, $p < 0,05$; Δ: достовірна різниця між показниками маси тіла в динаміці спостереження в групах А#, В#, $p < 0,05$.

непараметричні кількісні дані – як медіана (Me), межі квартильних відрізків [Q25 %; Q75 %]; категоріальні змінні – як абсолютна кількість випадків (n) у групі та частота у відсотках (%). Кількісні ознаки в нез'язаних вибірках порівнювали за критерієм Mann–Whitney U Test, у зв'язаних вибірках – за критерієм Wilcoxon rank test. Перевірку статистичних гіпотез здійснили, застосувавши непараметричний критерій Pearson's chi-squared test і точний критерій Fisher. Використали методи лінійної регресії, застосували рангову кореляцію Spearman Rank Order Correlations (ρ). Силу зв'язку між двома параметрами оцінювали за шкалою Cheddocke: висока – при R/ ρ , що перевищувала 0,7, помітна – 0,5–0,7, помірна – 0,3–0,5, слабка – 0,1–0,3. Відмінності вважали достовірними при $p < 0,05$.

Результати

Порівняно з доношеними дітьми всі передчасно народжені діти мали статистично вірогідно ($p < 0,05$) нижчі показники SOS_1 (табл. 2).

Визначили статистично достовірний ($p < 0,05$) прямий високий кореляційний зв'язок ($R = 0,78$) показників SOS від ГВ новонароджених, що описується рівнянням парної лінійної регресії: SOS (м/с) = $1533,3 + 40,1 \times n$, де n – ГВ дитини. Збільшення ГВ при народженні на 1 тиждень супроводжувалося збільшенням показника SOS на 40,1 м/с. Відповідно до коефіцієнта детермінації (R^2) врахували 68,9 % досліджених випадків. Однак серед 70 недоношених дітей лише 32 (45,7 %) малюки мали показники SOS_1 , що визначено за Z_1 -score як середні, з розподілом за Z-score, аналогічним до такого в доношених дітей групи контролю. У більшості недоношених новонароджених показники SOS_1 за Z-score були нижчі за середні: у 20 (28,6 %) малюків – низький Z_1 -score (група В), у 18 (25,7 %) пацієнтів – значно низький Z_1 -score (група С).

Вивчили розподіл дітей різних гестаційних термінів народження за Z_1 -score SOS_1 . Серед 33 (100,0 %) малюків, народжених у ГВ 33 тижні та раніше, у 23 (69,7 %) випадках встановили низькі та значно низькі показники Z-score, фізіологічні характеристики МЩКТ мали 10 (30,3 %) дітей. Серед 37 (100,0 %) недоношених дітей пізніших термінів народження фізіологічні внутрішньоутробні темпи формування кісткової маси (група А) мали 22 (59,5 %) пацієнти, остеопенію визначили у 15 (40,5 %) новонароджених. Отже, шанси

наявності остеопенії в дітей, народжених у ГВ 33 тижні та раніше, в 3,37 раза вищі, ніж у дітей більшого ГВ, відмінність шансів статистично значуща ($OR = 3,37$; ДІ 95 % [1,25; 9,09], $p < 0,05$).

Серед дітей з остеопенією, які народжені в ГВ 33 тижні та раніше, значно низький Z_1 -score мала більшість – 15 (65,2 %) випадків з 23 (100,0 %), а також лише 3 (20,0 %) дитини із 15 (100,0 %) недоношених дітей, народжених на пізніх термінах гестації. Отже, при народженні в ГВ 33 тижні та раніше шанси мати остеопенію зі значно низьким Z-score в 7,5 раза вищі, ніж у недоношених дітей, народжених у ГВ 34 тижні та пізніше. Відмінність шансів статистично значуща ($OR = 7,50$; ДІ 95 % [1,60; 34,59], $p < 0,05$).

У віці $24,8 \pm 3,9$ дня простежили перерозподіл дітей між групами спостереження за показником SOS_3 за Z_3 (табл. 3). У групі А із 25 (100,0 %) новонароджених показник SOS_3 за Z_3 критерієм залишився в межах середніх значень у 12 (48,0 %) немовлят. Остеопенію діагностували в решті немовлят групи А: низький Z-score SOS_3 – у 8 (32,0 %), значно низький – у 5 (20,0 %) дітей.

У групі В у жодного з 16 (100,0 %) новонароджених не відбулося відновлення МЩКТ до фізіологічного рівня. Погіршення показників SOS_3 та Z_3 -score до значно низьких спостерігали у 3 (18,8 %) дітей, які були народжені в ГВ менше ніж 34 тижні.

Під час спостереження статистично достовірно ($p < 0,05$) частіше спостерігали збільшення дефіциту кісткової тканини в дітей групи А (52,0 % із 25) проти 18,8 % дітей групи В, у яких стан МЩКТ погіршився до значно низьких показників Z-score SOS_3 .

У дітей обох груп А і В встановили статистично значущу ($p < 0,05$) зниження показників Z-score SOS_3 у межах SD коливань відповідних груп: у групі В – до другого тижня життя (з -1,4 [-1,5; -1,3] до -1,6 [-1,8; -1,4]), у групі А – до третього тижня життя (з -0,4 [-0,8; 0,3] до -1,0 [-1,0; -0,8]).

У більшості новонароджених (13 (86,7 %) із 15) групи С показники Z_3 -score до відповідного ГВ залишалися постійно значно низькими, без статистично вірогідної ($p > 0,05$) різниці (Z_1 (-2,6 [-2,9; -2,5] м/с), Z_2 (-2,6 [-3,0; -2,2] м/с), Z_3 (-2,6 [-2,9; -2,2] м/с)). Динамічне збільшення показників SOS_3 за Z-score до низьких значень відбулося тільки у 2 (13,3 %) із 15 дітей групи С. У групі контролю статистично вірогідні зміни Z-score не визначили (0,1 [-0,5; 0,5] до 0,0 [-0,6; 1,1], $p > 0,05$).

Таблиця 2. Показник SOS₃ залежно від ГВ народження дітей

Показник, одиниці вимірювання	Гестаційний вік народження (тижні)		
	28–33 (n = 33)	34–36 (n = 37)	37–40 (n = 20)
SOS ₃ , м/с	2762 [2719; 2855]*,&	2921 [2852; 2955]*,&	3076 [3033; 3116]*

*: вірогідна різниця між показниками недоношених дітей із груп дослідження та групи контролю, $p < 0,05$; &: достовірна різниця між показниками недоношених дітей, $p < 0,05$.

Таблиця 3. Перерозподіл дітей між групами в динаміці спостереження у віці 24,8 ± 3,9 дня, n (%)

Групи		Групи динамічного спостереження		
		A# (n = 12)	B# (n = 23)	C# (n = 21)
A (n = 25, 100 %)	ГВ 33 тижні та менше (n = 9, 36,0 %)	4 (16,0 %)	2 (8,0 %)	3 (12,0 %)
	ГВ 34 тижні та більше (n = 16, 64,0 %)	8 (32,0 %)	6 (24,0 %)	2 (8,0 %)
B (n = 16, 100 %)	ГВ 33 тижні та менше (n = 8, 50,0 %)	–	5 (31,3 %)	3 (18,8 %)
	ГВ 34 тижні та більше (n = 8, 50,0 %)	–	8 (50,0 %)	0
C (n = 15, 100 %)	ГВ 33 тижні та менше (n = 12, 80,0 %)	–	1 (6,7 %)	11 (73,3 %)
	ГВ 34 тижні та більше (n = 3, 20,0 %)	–	1 (6,7 %)	2 (13,3 %)

Отже, протягом динамічного спостереження (24,8 ± 3,9 доби життя) недоношених дітей (56 (100,0 %) відбулося збільшення кількості немовлят із дефіцитом кісткової тканини за Z-score SOS₃: до значно низьких показників – у 21 (37,5 %) дитини, до низького рівня – у 23 (41,1 %) малюків; середні показники залишились лише у 12 (21,4 %) обстежених.

Аналіз динамічних змін SOS₃ залежно від ГВ народження дітей показав, що серед немовлят із ГВ при народженні 33 тижні та менше остеопенія встановлена у 25 (86,2 %) випадках із 29 (100,0 %). У переважній більшості малюків (17 (58,6 %) із 29) встановлено значно низькі Z-score SOS₃. Серед недоношених дітей, які народжені в ГВ 34 тижні та пізніше, остеопенію діагностували в 19 (70,4 %) випадках із 27 (100,0 %), значно низькі показники встановили у 4 (14,8 %) немовлят. Недоношені діти обох гестаційних інтервалів народження мали однакові шанси розвитку остеопенії (OR = 2,63; ДІ 95 % [0,69; 10,05], $p > 0,05$). Разом із тим, у дітей із меншим ГВ народження шанси мати значно низькі показники МЦКТ залишалися в 8,15 раза вищими, ніж у народжених у пізнішому ГВ (OR = 8,15; ДІ 95 % [2,23; 29,70], $p < 0,05$). Кількість дітей з остеопенією зі значно низьким Z-score збільшилася в 1,5 раза.

Визначили зміну кореляційних зв'язків між показниками швидкості поширення ультразвуку в кістковій тканині та фізичним розвитком новонароджених із груп дослідження. При народженні в недоношених дітей встановили статистично достовірні кореляційні зв'язки: в групі А – зворотний помірної сили ($p = -0,45$, $p < 0,05$) Z₁-score із довжиною тіла; в групі В – прямий помітної сили ($p = 0,61$, $p < 0,05$) показника SOS₁ із довжиною тіла; у групі С – зворотний помітний ($p = -0,50$, $p < 0,05$) показника SOS₁ із масою тіла. Зі зростанням дітей на третьому тижні життя (24,8 ± 3,9 доби) статистично вірогідні ($p < 0,05$) помітної сили кореляційні зв'язки з тими ж показниками зберігалися, зокрема в групі В# – прямий ($p = 0,61$) із довжиною тіла немовлят, у групі С# – зворотний ($p = -0,60$) із масою тіла. В групі контролю кореляційні зв'язки між швидкістю поширення ультразвуку в кістковій тканині та показниками фізичного розвитку доношених дітей не виявили.

Обговорення

Розвиток НМХК (неонатальної остеопенії) залишається актуальним питанням неонатології, оскільки трансплацентарне переривання перенесення мінералів до кісткової тканини плода виникає при кожних передчасних пологах. У недоношених дітей не відбувається внутрішньоутробна фаза активної мінералізації кісток, що має бути в останньому триместрі розвитку *in utero* [17].

Термін передчасного народження – фактор, що має істотний вплив на стан зрілості кісткової системи. Постнатальні адаптаційні зміни обміну речовин і мінералів не сприяють формуванню кісткової маси недоношених новонароджених [18,19]. Саме «значне уповільнення мінералізації білкового матриксу та затримку розвитку кісткової тканини» в недоношених новонароджених визначають як один із варіантів перебігу неонатальної остеопенії – безсимптомної остеопенії без переломів кісток, як наведено в клінічній постанові до наказу МОЗ України від 16.04.2022 року № 650 [6].

Кількісна ультразвукова денситометрія, яку використовують як надійну, безпечну альтернативу рентгенологічним методам дослідження в дітей, рекомендована для оцінювання дефіциту кісткової тканини за Z-score SOS. Встановили, що Z-score менше за -1,0 SD треба визначати як остеопенію в дітей, підлітків і дорослих; якщо цей показник дорівнює чи становить менше ніж -2,0 SD у дітей, слід говорити про «діапазон, нижчий за очікуваний для цього віку» [12,13].

Наявність репрезентативної бази («Sunlight Omnisense 9000») показників SOS до відповідного ГВ народження немовлят дала змогу визначити, що всі абсолютні параметри SOS у передчасно народжених дітей статистично достовірно ($p < 0,05$) нижчі, ніж у групі контролю доношених дітей, де всі немовлята мали середні показники SOS за Z-score. Це підтверджено і в інших дослідженнях [20,21]. Така залежність описана рівнянням парної лінійної регресії, що врахувало 68,9 % досліджених випадків. Відсутність дефіциту кісткової тканини визначили у 45,7 % пацієнтів з-поміж 70 недоношених дітей, народжених у ГВ 28–36 тижнів, а також у всіх 20 (100,0 %) доношених новонароджених. Решта (54,3 %) недоношених дітей мали прояви остеопенії, зокрема в них встановили показники SOS за Z-score, нижчі за середні для відповідного ГВ: низькі показники (Z від -1,1 SD до -2,0 SD) – у 28,6 % недоношених дітей, значно низькі (Z \geq -2,0 SD) – у 25,7 % пацієнтів при народженні. За даними E. V. Schulz, Galaad, Torró-Ferrero, неонатальну остеопенію діагностували у 10–54 % немовлят, найчастіше у народжених в ГВ, що менший за 34 тижні.

Постнатально збільшення дефіциту кісткової тканини спостерігали у недоношених дітей із груп А і В. Траєкторія змін швидкості поширення ультразвуку в кістковій тканині за критерієм Z-score від народження до 4 тижня життя характеризувалася зменшенням в 2,1 раза (з 45,7 % до 21,4 %) кількості немовлят із середніми показниками Z-score до відповідного постконцептуального віку. Статистично достовірно ($p < 0,05$) частіше збільшення дефіциту кісткової тканини виявляли в дітей (52,0 % випадки із 25) із нормальними / середніми показниками Z-score SOS,

а в 18,8 % дітей визначили погіршення стану МЩКТ від низьких показників Z-score SOS при народженні до значно низьких. Остеопенію з низьким Z-score діагностували у 41,1 % немовлят, значне зниження зафіксували ще у 37,5 % недоношених дітей. Аналогічні висновки щодо зниження МЩКТ, зокрема за зменшенням швидкості поширення ультразвуку в кістковій тканині в перші місяці життя недоношених малюків, зроблено в більшості досліджень [22,23,24].

У дітей з остеопенією (низьким Z-score) зменшення SOS спостерігали, починаючи з другого тижня життя ($p < 0,05$); у групі з середніми значеннями SOS – дещо пізніше, на третьому тижні життя немовлят. У дітей зі значно низькими показниками Z-score показники SOS залишались такими в більшості немовлят (86,7 %). Різні темпи формування дефіциту кісткової тканини пов'язані з різними резервами мінеральних складових кісток у недоношених дітей. За даними M. F. Faienza et al., недостатній вміст мінералів і вищі метаболічні потреби немовлят при передчасному народженні призводять до аномального моделювання кісток і виникнення неонатальної остеопенії [17]. Зниження МЩКТ у перші тижні життя найчастіше пов'язують із постнатальним недостатнім споживанням мінералів, супутніми хворобами дітей [7]. Корекцію цих змін у недоношених немовлят, народжених у ранні терміни вагітності, здійснюють, використовуючи тривалу інфузійну терапію, що включає і препарати парентерального вигодовування, і добові потреби розчинів електролітів, зокрема кальцію глюконату. Завдяки цьому частково компенсують втрати мінералів, але не відновлюють до оптимальних значень МЩКТ. Про це свідчать результати нашого дослідження динамічних змін за критерієм Z-score SOS і відомості фахової літератури [25].

Більшість науковців стверджують, що ГВ народження – провідний фактор виникнення остеопенії в новонароджених [19,20,21]. Ми встановили показники шансів наявності остеопенії в новонароджених залежно від гестаційних термінів їхнього народження. Менший гестаційний вік народження дітей підвищує в 3,37 раза шанси наявності остеопенії (OR = 3,37; ДІ 95 % [1,25; 9,09], $p < 0,05$), в 7,50 раза – шанси мати саме значно низькі показники Z-score швидкості поширення ультразвуку в кістковій тканині (OR = 7,50; ДІ 95 % [1,60; 34,59], $p < 0,05$), ніж при народженні в 34 тижні гестації та пізніше. Протягом першого місяця зростання в немовлят із меншим ГВ народження шанси залишити значний дефіцит кісткової маси в 8,15 раза вищий, ніж у народжених у старшому ГВ (OR = 8,15; ДІ 95 % [2,23; 29,70], $p < 0,05$).

Фізичний розвиток плода, а надалі новонародженої дитини та формування пренатальної, постнатальної мінералізації кісткової тканини досліджували чимало науковців, отримали доволі різні висновки щодо взаємного впливу цих процесів або навіть не виявляли зв'язки між ними [1,22,26,27,28,29]. У нашому дослідженні лише в недоношених дітей встановили статистично значущі ($p < 0,05$) кореляційні зв'язки між SOS та антропометричними параметрами. Значно низькі показники SOS зворотно корелювали з масою тіла немовлят і при народженні, і при збільшенні

маси тіла в процесі зростання ($\rho = -0,50$ та $\rho = -0,60$ відповідно, $p < 0,05$). Низькі показники SOS мали прямі кореляційні зв'язки ($\rho = 0,61$, $p < 0,05$) з довжиною тіла немовлят і при народженні, і під час зростання. Зіставний за силою та протилежний за напрямом кореляційний зв'язок встановили у групі дітей із нормальними показниками SOS. Аналогічні зміни МЩКТ у новонароджених і кореляційні зв'язки з показниками їхнього фізичного розвитку визначили A. deLange et al., E. Ritschl et al., N. Tansug et al. [22,30,31]. Ці кореляції пов'язували з різними темпами зростання плода в терміни від 28 до 37 тижнів вагітності та надалі, в перший місяць життя новонароджених, з різними пренатальними запасами мінералів, зокрема солей кальцію. Втім, характеристики фізичного розвитку не є надійними орієнтирами під час оцінювання стану мінералізації кісткової тканини, що потребує безпосереднього динамічного вимірювання в недоношених дітей.

Градація за критерієм Z-score кількісного показника швидкості поширення ультразвуку в кістковій тканині в недоношених новонароджених різного гестаційного віку, закономірності динамічних змін кісткової тканини протягом періоду інтенсивного виходжування немовлят розкривають питання щодо наявності остеопенії в недоношених дітей, не виключаючи в частині з них транзиторної фази природного остеогенезу, пов'язаного з особливостями генетичного регулювання внутрішньоутробного кісткоутворення, терміном народження та постнатальним метаболізмом кісткової тканини. Тому факт остеопенії лише за критерієм Z-score SOS не може бути вирішальним висновком діагностики неонатальної остеопенії, потребує продовження дослідження, зокрема визначення впливу факторів ризику порушення остеогенезу при внутрішньо- та позаутробному розвитку немовлят, пошуку відповідних змін біохімічних маркерів кісткового метаболізму в новонароджених.

Висновки

1. Швидкість поширення ультразвуку в кістковій тканині (SOS) за оцінюванням критерію Z-score відповідає нормі у 45,7 % із 70 дітей при народженні в гестаційному віці 28–36 тижнів. У решти недоношених дітей визначена остеопенія з низьким (28,6 % дітей) та значно низьким (25,7 %) Z-score SOS. За перші 4 тижні життя кількість немовлят з остеопенією збільшилася в 1,4 раза (78,6 %).

2. За перші 4 тижні життя статистично достовірно частіше ($p < 0,05$) спостерігали збільшення дефіциту кісткової тканини в дітей (52,0 % випадки з 25) із нормальними / середніми показниками Z-score SOS; у 18,8 % дітей виявили погіршення стану МЩКТ від низьких показників Z-score SOS при народженні до значно низьких. У більшості (86,6 %) дітей зі значно низьким критерієм Z-score при народженні показники залишились сталими.

3. Менший гестаційний вік народження новонароджених підвищує в 3,37 раза шанси наявності остеопенії (OR = 3,37; ДІ 95 % [1,25; 9,09], $p < 0,05$), в 7,50 раза – шанси мати саме значно низькі показники Z-score SOS (OR = 7,50; ДІ 95 % [1,60; 34,59], $p < 0,05$), в 8,15

раза – залишити незмінними низькі показники Z-score SOS протягом першого місяця життя (OR = 8,15; ДІ 95 % [2,23; 29,70], $p < 0,05$), ніж при народженні в 34 тижні гестації та пізніше.

4. Показники фізичного розвитку недоношених новонароджених не дають змоги передбачувати стан і зміни швидкості поширення ультразвуку в кістковій тканині, потребують динамічної ультразвукової денситометрії попри наявність кореляційних зв'язків показників SOS із масою або довжиною тіла немовлят залежно від гестаційних термінів народження.

Перспективи подальших досліджень. Продовження вивчення й наукового аналізу потребують пренатальні та постнатальні фактори ризику, що спричиняють формування остеопенії в недоношених дітей, визначення біохімічних змін при остеопенії з низькими та значно низькими показниками Z-score SOS під час кількісної ультразвукової денситометрії для розроблення алгоритмів діагностики, лікування та профілактики метаболічних порушень кісткової тканини в цих дітей.

Фінансування

Дослідження здійснене в рамках НДР Запорізького державного медико-фармацевтичного університету «Наукове обґрунтування діагностичних стратегій, оптимізація лікувальних заходів, удосконалення реабілітаційних та профілактичних алгоритмів при спостереженні хворих дітей різного віку», держреєстрація № 0120U101143 (2020–2024).

Конфлікт інтересів: відсутній.

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

Надійшла до редакції / Received: 16.05.2023

Після доопрацювання / Revised: 15.06.2023

Схвалено до друку / Accepted: 28.06.2023

Відомості про авторів:

Цимбал А. Ю., очний аспірант каф. дитячих хвороб, Запорізький державний медико-фармацевтичний університет, Україна.

ORCID ID: 0000-0002-6125-2776

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

ORCID ID: 0000-0003-2202-0873

Information about authors:

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

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

References

- Wang, J., Zhao, Q., Chen, B., Sun, J., Huang, J., Meng, J., Li, S., Yan, W., Ren, C., & Hao, L. (2022). Risk factors for metabolic bone disease of prematurity: A meta-analysis. *PLoS one*, 17(6), e0269180. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0269180>
- Angelika, D., Ugrasena, I. D. G., Etika, R., Rahardjo, P., Bos, A. F., & Sauer, P. J. J. (2021). The incidence of osteopenia of prematurity in preterm infants without phosphate supplementation: A prospective, observational study: A prospective, observational study. *Medicine*, 100(18), e25758. <https://doi.org/10.1097/MD.00000000000025758>
- Rehman, M. U., & Narchi, H. (2015). Metabolic bone disease in the preterm infant: Current state and future directions. *World Journal of Methodology*, 5(3), 115-121. <https://doi.org/10.5662/wjmv.v5.i3.115>
- Stalnakker, K. A., & Poskey, G. A. (2016). Osteopenia of Prematurity: Does Physical Activity Improve Bone Mineralization in Preterm Infants?. *Neonatal network : NN*, 35(2), 95-104. <https://doi.org/10.1891/0730-0832.35.2.95>
- Torró-Ferrero, G., Fernández-Rego, F. J., & Gómez-Conesa, A. (2021). Physical therapy to prevent osteopenia in preterm infants: A systematic review. *Children (Basel, Switzerland)*, 8(8), 664. <https://doi.org/10.3390/children8080664>
- Ministry of Health of Ukraine. (2022). *Unifikovanyi klinichniy protokol "Parenteralne kharchuvannya novonarodzhennykh ditei"* [Unified clinical protocol "Parenteral nutrition of newborn children"]. <https://neonatology.org.ua/news/association/2022/04/570>
- Tong, L., Gopal-Kothandapani, J. S., & Offiah, A. C. (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>
- Viswanathan, S., Khasawneh, W., McNelis, K., Dykstra, C., Amstadt, R., Super, D. M., Groh-Wargo, S., & Kumar, D. (2014). Metabolic bone disease: a continued challenge in extremely low birth weight infants: A continued challenge in extremely low birth weight infants. *JPEN. Journal of parenteral and enteral nutrition*, 38(8), 982-990. <https://doi.org/10.1177/0148607113499590>
- Nehra, D., Carlson, S. J., Fallon, E. M., Kalish, B., Potemkin, A. K., Gura, K. M., Simpser, E., Compber, C., Puder, M., & American Society for Parenteral and Enteral Nutrition. (2013). A.S.P.E.N. clinical guidelines: nutrition support of neonatal patients at risk for metabolic bone disease: Nutrition support of neonatal patients at risk for metabolic bone disease. *JPEN. Journal of parenteral and enteral nutrition*, 37(5), 570-598. <https://doi.org/10.1177/0148607113487216>
- Shalof, H., Dimitri, P., Shuweihi, F., & Offiah, A. C. (2021). "Which skeletal imaging modality is best for assessing bone health in children and young adults compared to DXA? A systematic review and meta-analysis". *Bone*, 150, 116013. <https://doi.org/10.1016/j.bone.2021.116013>
- Chong, K. H., Poh, B. K., Jamil, N. A., Kamaruddin, N. A., & Deurenberg, P. (2015). Radial quantitative ultrasound and dual energy x-ray absorptiometry: intermethod agreement for bone status assessment in children. *BioMed research international*, 2015, 232876. <https://doi.org/10.1155/2015/232876>
- ISCD. (2019, June). *Official positions 2019 – Pediatric. Skeletal Health Assessment in Children from Infancy to Adolescence*. <https://iscd.org/wp-content/uploads/2021/09/2019-Official-Positions-Pediatric-1.pdf>
- Marushko, Yu. V., Volokha, T. I., & Asonov, S. A. (2016). Ultrazvukova densytometriia (aksialne vymiryuvannia) u diahnozytsi osteopenichnoho syndromu u ditei z riznoiu somatychnoiu patolohiieiu [Ultrasound densitometry (axial dimension) in the diagnosis of osteopenia syndrome in children with various somatic pathology]. *Sovremennaya pediatriya*, (1), 54-58. [in Ukrainian].
- Sethi, A., Priyadarshi, M., & Agarwal, R. (2020). Mineral and bone physiology in the foetus, preterm and full-term neonates. *Seminars in fetal & neonatal medicine*, 25(1), 101076. <https://doi.org/10.1016/j.siny.2019.101076>
- Kelly, A., Kovatch, K. J., & Garber, S. J. (2014). Metabolic bone disease screening practices among U.S. neonatologists. *Clinical pediatrics*, 53(11), 1077-1083. <https://doi.org/10.1177/0009922814535661>
- 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>
- Faienza, M. F., D'Amato, E., Natale, M. P., Grano, M., Chiarito, M., Brunetti, G., & D'Amato, G. (2019). Metabolic bone disease of prematurity: Diagnosis and management. *Frontiers in pediatrics*, 7. <https://doi.org/10.3389/fped.2019.00143>
- Avila-Alvarez, A., Urisarri, A., Fuentes-Carballal, J., Mandiá, N., Suscas-Alonso, A., & Couce, M. L. (2020). Metabolic bone disease of prematurity: Risk factors and associated short-term outcomes. *Nutrients*, 12(12), 3786. <https://doi.org/10.3390/nu12123786>
- Ramot, R., Kachhawa, G., Kulshreshtha, V., Varshney, S., Sankar, M. J., Devasenathipathy, K., Sreenivas, V., & Khadgawat, R. (2019). Bone Mass in Newborns Assessed by DXA – A Systematic Review and Meta-analysis. *Indian journal of endocrinology and metabolism*, 23(2), 198-205. https://doi.org/10.4103/ijem.IJEM_681_18
- Mihatsch, W., Dorronsoro Martín, I., Barrios-Sabador, V., Couce, M. L., Martos-Moreno, G. Á., Argente, J., Quero, J., & Saenz de Pipaon, M. (2021). Bone mineral density, body composition, and metabolic health of very low birth weight infants fed in hospital following current macronutrient recommendations during the first 3 years of life. *Nutrients*, 13(3), 1005. <https://doi.org/10.3390/nu13031005>
- Körmann, M. N., Christmann, V., Gradussen, C. J. W., Rodwell, L., Gotthardt, M., Van Goudoever, J. B., & Van Heijst, A. F. J. (2017). Growth and Bone Mineralization of Very Preterm Infants at Term Corrected

- Age in Relation to Different Nutritional Intakes in the Early Postnatal Period. *Nutrients*, 9(12), 1318. <https://doi.org/10.3390/nu9121318>
22. deLange, A., Maaskant, J. M., & vanWeissenbruch, M. M. (2021). Is quantitative ultrasound a measure for metabolic bone disease in preterm-born infants? A prospective subcohort study. *European journal of pediatrics*, 180(9), 3009-3017. <https://doi.org/10.1007/s00431-021-04081-4>
 23. Chen, H.-L., Lee, W.-T., Lee, P.-L., Liu, P.-L., & Yang, R.-C. (2016). Postnatal changes in tibial bone speed of sound of preterm and term infants during infancy. *PLoS One*, 11(11), e0166434. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0166434>
 24. Zhao, Z., Ding, M., Hu, Z., Dai, Q., Satija, A., Zhou, A., Xu, Y., Zhang, X., Hu, F. B., & Xu, H. (2015). Trajectories of length, weight, and bone mineral density among preterm infants during the first 12 months of corrected age in China. *BMC pediatrics*, 15, 91. <https://doi.org/10.1186/s12887-015-0396-6>
 25. Schulz, E. V., & Wagner, C. L. (2020). History, epidemiology and prevalence of neonatal bone mineral metabolic disorders. *Seminars in Fetal & Neonatal Medicine*, 25(1), 101069. <https://doi.org/10.1016/j.siny.2019.10106>
 26. McDevitt, H., Tomlinson, C., White, M. P., & Ahmed, S. F. (2007). Changes in quantitative ultrasound in infants born at less than 32 weeks' gestation over the first 2 years of life: influence of clinical and biochemical changes. *Calcified tissue international*, 81(4), 263-269. <https://doi.org/10.1007/s00223-007-9064-7>
 27. Ukarapong, S., Venkatarayappa, S. K. B., Navarrete, C., & Berkovitz, G. (2017). Risk factors of metabolic bone disease of prematurity. *Early Human Development*, 112, 29-34. <https://doi.org/10.1016/j.earhumdev.2017.06.010>
 28. Savino, F., Viola, S., Benetti, S., Ceratto, S., Tarasco, V., Lupica, M. M., & Cordero di Montezemolo, L. (2013). Quantitative ultrasound applied to metacarpal bone in infants. *PeerJ*, 1, e141. <https://doi.org/10.7717/peerj.141>
 29. Jiang, H., Guo, J., Li, J., Li, C., Du, W., Canavese, F., Baker, C., Ying, H., & Hua, J. (2023). Artificial Neural Network Modeling to Predict Neonatal Metabolic Bone Disease in the Prenatal and Postnatal Periods. *JAMA network open*, 6(1), e2251849. <https://doi.org/10.1001/jamanetworkopen.2022.51849>
 30. Ritschl, E., Wehmeijer, K., DE Terlizzi, F., Wipfler, E., Cadossi, R., Douma, D., Urlesberger, B., & Müller, W. (2005). Assessment of skeletal development in preterm and term infants by quantitative ultrasound. *Pediatric research*, 58(2), 341-346. <https://doi.org/10.1203/01.PDR.0000169996.25179.EC>
 31. Tansug, N., Yildirim, S. A., Canda, E., Ozalp, D., Yilmaz, O., Taneli, F., & Ersoy, B. (2011). Changes in quantitative ultrasound in preterm and term infants during the first year of life. *European journal of radiology*, 79(3), 428-431. <https://doi.org/10.1016/j.ejrad.2010.03.001>