

Оцінювання факторів ризику формування остеопенії в недоношених дітей

А. Ю. Цимбал¹*, В. С. Д., Ю. В. Котлова¹ А. Е. Ф.

Запорізький державний медико-фармацевтичний університет, Україна

А – концепція та дизайн дослідження; В – збір даних; С – аналіз та інтерпретація даних; D – написання статті; Е – редагування статті; F – остаточне затвердження статті

Ключові слова:

діти, недоношеність, денситометрія, остеопенія, фактори ризику.

Key words:

babies, neonatal prematurity, densitometry, osteopenia, risk factors.

Надійшла до редакції / Received: 07.08.2023

Після доопрацювання / Revised: 27.10.2023

Схвалено до друку / Accepted: 15.11.2023

Конфлікт інтересів: відсутній.

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

*E-mail: annatsimbal26@gmail.com

Неонатальна остеопенія (KB 61.3 за МКХ-11) – поширене порушення мінерального обміну кісткової тканини (КТ) в недоношених дітей (НД). Прогнозування та виявлення остеопенії – ключ до її успішного контролювання.

Мета роботи – визначити фактори ризику, що впливають на формування неонатальної остеопенії в НД при народженні та протягом терміну інтенсивного лікування / постінтенсивного виходжування.

Матеріали та методи. Ультразвуковим денситометром Sunlight Omnisense 9000 вимірювали швидкість поширення ультразвуку в КТ (SOS, м/с) з оцінюванням Z-score (SD) відповідно до гестаційного віку в 56 НД і 20 доношених новонароджених (контрольна група) в ранньому неонатальному віці. Остеопенію верифікували згідно з настановами ВООЗ для променевих методів за показником Z-score, що менший за -1,0 SD. Оцінку Z-score, що становила -2,0 SD і нижче, визначили як наднизькі показники. Вивчили характеристики акушерсько-гінекологічного, соматичного анамнезу та перебігу вагітності матерів недоношених дітей, фактори їхнього постнатального виходжування, що впливають на формування КТ.

Результати. Діти, народжені в 33 тижні та раніше, мають у 3,23 раза вищі шанси виникнення недостатньої мінералізації КТ до відповідного терміну народження (OR = 3,23; ДІ 95 % [1,08; 9,70]), ніж інші НД. Шанси наднизьких показників SOS за Z-score у 14,22 раза вищі (OR = 14,22; ДІ 95 % [3,29; 61,57]) у НД, які народжені в 32 тижні гестації та раніше. Екстрагенітальні захворювання, клінічні ознаки дефіциту кальцію в матерів, споживання жінками кальцію та вітаміну D₃ під час вагітності не мали статистично значущої різниці (p > 0,05) у групах НД і контролю. Шанси недостатньої мінералізації КТ підвищує наявність прееклампсії в матері – у 5,47 раза (OR = 5,47; ДІ 95 % [1,07; 27,93]), друга за паритетом вагітність (і наступні) – у 4,51 раза (OR = 4,51; ДІ 95 % [1,38; 14,80]). Співвідношення тривалості штучної вентиляції легень (ШВЛ) та загальної тривалості лікування НД, тривалість парентерального вигодовування мають зворотний кореляційний зв'язок (помірний (r = -0,42, p < 0,05) і помітний (r = -0,51, p < 0,05) відповідно) зі зниженням SOS до низьких за Z-score.

Висновки. У НД, народжених у 32 тижні гестації та раніше, шанси наднизьких показників SOS за Z-score в 14,22 раза вищі (OR = 14,22; ДІ 95 % [3,29; 61,57]). Недостатню мінералізацію КТ за показниками SOS (за оцінкою Z-score) прогнозує народження НД від другої за паритетом вагітності (та наступних), наявність прееклампсії в матері, парентеральне вигодовування НД тривалістю понад 8 діб (Se = 75,00 %, Sp = 71,87 %, p < 0,0001), тривалість ШВЛ, більша за 6,48 % від загального часу лікування НД (Se = 86,67 %, Sp = 59,38 %, p < 0,046).

Сучасні медичні технології. 2023. № 4(59). С. 27-36

Assessment of risk factors for osteopenia development in premature babies

A. Yu. Tsybal, Yu. V. Kotlova

Neonatal osteopenia (KB 61.3 (ICD-11)) – violation of mineral exchange of bone tissue (BT) of premature babies (PB). Predicting and detection of osteopenia is the key to its successful control.

Aim. The aim of the article was to determine risk factors influencing the formation of neonatal osteopenia of PB and during the term of intensive care / postintensive nursing.

Materials and methods. Ultrasound densitometer Sunlight Omnisense 9000 was used to measure the ultrasound speed in BT (SOS, m/s) with estimation Z-score (SD) according to gestational age of 56 PB and 20 mature babies (control group) in the early neonatal age. Verification of osteopenia was carried out under the WHO guidelines for radiation methods by Z-score indicator less than SD by -1.0. Estimation of Z-score -2.0 SD and less was attributed to ultra-low indicators. The characteristics of obstetric and gynecological, somatic anamnesis and pregnancy course of premature babies' mothers, factors of PB postnatal development that influence the formation of BT were studied.

Results. Children born at 33 weeks or earlier are 3.23 times more likely (OR = 3.23; CI 95 % [1.08; 9.70]) to develop BT demineralization by the corresponding term of birth than other PB. The chances of ultra-low SOS by Z-score are 14.22 times higher (OR = 14.22; CI 95 % [3.29; 61.57]) in PB born at 32 weeks of gestation and earlier. Extragenital diseases, clinical signs of calcium deficiency in mothers, and women's intake of calcium and vitamin D3 during pregnancy did not have a statistically significant difference ($p > 0.05$) in the studied PB and control group. The mother's preeclampsia increases the chances of insufficient BT mineralization by 5.47 times (OR = 5.47; CI 95 % [1.07; 27.93]), second parity pregnancy (and subsequent ones) – by 4.51 times (OR = 4.51, CI 95 % [1.38; 14.80]). The factors of the ratio of the duration of mechanical ventilation relative to the total time of PB treatment, the duration of parenteral feeding have an inverse correlation (moderate ($r = -0.42$, $p < 0.05$) and significant ($r = -0.51$, $p < 0.05$) respectively) with a decrease in SOS to low Z-score.

Conclusions. In PB born at 32 weeks of gestation and earlier, the chances of ultra-low SOS indicators by Z-score are 14.22 times higher (OR = 14.22; CI 95 % [3.29; 61.57]). The following factors predicts insufficient mineralization of BT according to SOS indicators according to the Z-score: mother's second parity pregnancy (and subsequent ones), preeclampsia, parenteral feeding of PB for more than 8 days (Se = 75.00 %, Sp = 71.87 %, $p < 0.0001$), duration of mechanical ventilation, which is more than 6.48 % of the total time of PB treatment (Se = 86.67 %, Sp = 59.38 %, $p < 0.046$).

Modern medical technology. 2023;(4):27-36

Перші повідомлення та наукові звіти про особливі зміни кісткової тканини людини, що верифіковані як остеопенія, з'явилися на початку та в середині ХХ століття [1]. Нині цей патологічний стан включено до Міжнародної класифікації хвороб 11 перегляду, в якій враховано сучасні медичні проблеми ХХІ століття та наведено найважливіші досягнення науки та практики.

Останніми десятиріччями спостерігаємо зацікавленість науковців у вивченні причин формування, особливостей діагностики, спостереження за новонародженими з неонатальною остеопенією (КВ 61.3 за МКХ-11), однак залишається багато дискусійних питань, оскільки загальноприйнятих критеріїв визначення цього стану досі немає, а частота виявлення захворювання значно різниться [2].

Неонатальну остеопенію (синонім – метаболічна хвороба кісток (МХК)), згідно з чинним наказом МОЗ України від 16.04.2022 р. № 650 та відповідною «Клінічною настановою, заснованою на доказах», визначають за неповною мінералізацією остеоїда. Патологія може мати легкий перебіг без клінічних ознак, і тоді її діагностують лише за наявністю остеопенії; тяжкий перебіг супроводжується переломами кісток під час росту новонароджених [3]. Еволюція клінічних проявів і тяжкість ураження кісток залежать від міри демінералізації кісток [4]. До групи ризику належать насамперед недоношені діти, які позбавлені періоду найбільш ефективного включення поживних речовин до кісткового матриксу; це спричиняє часткову або повну втрату оптимального етапу формування мінеральних резервів [5]. Тому такі діти більш схильні до порушення мінералізації кісток, яку визначають як неонатальну остеопенію [2,6,7].

У всьому світі визначають тенденцію до народження дітей раніше за передбачувані терміни гестації, а також їх ефективного виходжування. В Україні з-поміж новонароджених майже 5,24 % – недоношені діти. Вживання немовлят із масою тіла при народженні 500–999 г збільшилося в 2,6 раза, з масою тіла 1000–1999 г – на 4,85 % [8]. Захворюваність на неонатальну остеопенію коливається від 20–30 % до 50–60 % залежно від маси тіла та гестаційного віку народження дітей [5,7]. Багато дослідників підтверджують загальну зворотну

закономірність: чим менший гестаційний вік при народженні, тим більша поширеність неонатальної остеопенії [9].

Вивчають вплив інших факторів ризику розвитку МХК у новонароджених: синдрому мальабсорбції, некротизуючого ентероколіту (НЕК), захворювань печінки, нирок, бронхолегеневої дисплазії (БЛД), повного парентерального харчування, – а також впливу медикаментозного лікування діуретичними, глюкокортикостероїдними препаратами та тривалої нерухомості недоношених немовлят тощо [7,9,10].

Через відсутність уваги до стану мінеральної щільності кісток у недоношених дітей, відсутність своєчасного динамічного спостереження за характеристиками міцності кісткової тканини під час росту малюків та корекції цих порушень імовірно прояви ускладнень, зокрема спонтанних переломів, не лише впродовж перших 2 років, але й протягом усього життя [3,6,7].

Вимірювання кісткової маси у дітей має чимало обмежень, на відміну від дорослих [11]. Провідними засобами оцінювання стану кісткової тканини у новонароджених дітей є променеві – рентгенологічні, ультразвукові. Результати досліджень засвідчили, що пристрої для кількісного ультразвукового дослідження кісткової тканини з довідковою базою для новонароджених дітей так само надійні, як і двоенергетична рентгенівська абсорбціометрія [12].

Згідно з рекомендацією Міжнародного товариства з клінічної денситометрії (ISCD) (2019), для скринінгу та динамічного спостереження саме недоношених дітей більш безпечним та універсальним є використання кількісних ультразвукових методів дослідження. Для ультразвукових денситометрів складено еталонні педіатричні бази даних поширення швидкості ультразвуку в стандартизованих локусах кісткової тканини недоношених дітей різних гестаційних термінів при народженні, створено калібрувальні фантоми, програмне забезпечення. Це дає змогу надійно визначати у недоношених новонароджених дітей характеристики дефіциту кісткової тканини [1,9,10,13].

Важливо розуміти фактори ризику, що впливають на міцність кісток у недоношених новонароджених як своєрідний маркер, який актуалізує створення профілактичних стратегій

проти остеопоротичних переломів для майбутніх поколінь, адже такі переломи є серйозним соціальним і фінансовим тягарем для суспільства [14, 15].

Мета роботи

Визначити фактори ризику, що впливають на формування неонатальної остеопенії в недоношених дітей при народженні та протягом терміну інтенсивного лікування / постінтенсивного виходжування.

Матеріали і методи дослідження

Дослідження сплановано як аналітичне, когортне, погоджено комісією з біоетики Запорізького державного медичного університету. Спостереження за дітьми здійснили з 01.12.2019 до 31.12.2021 р. у відділенні реанімації та інтенсивної терапії новонароджених і відділенні постінтенсивного догляду та виходжування недоношених і хворих новонароджених в КНП «Обласний перинатальний центр» ЗОР, м. Запоріжжя (директор – О. Д. Кирилюк).

До групи дослідження залучено недоношених народжених дітей у гестаційному віці (ГВ) від 28 тижнів 0/7 днів до 36 тижнів 6/7 днів за письмової згоди на участь у дослідженні батьків пацієнтів. До дослідження не залучали дітей із патологією ендокринних залоз, вадами розвитку органів, асфіксією при народженні та за наявності судомного синдрому, некротизуючого ентероколіту, синдрому мальабсорбції, захворювань печінки, гіпербілірубінемії (200 мкмоль/л та більше); якщо діагностовано затримку внутрішньоутробного розвитку плода, а в анамнезі матерів є автоімунні захворювання, ендокринопатії, захворювання опорно-кісткового апарату; при незгоді батьків пацієнта брати участь у дослідженні з будь-якої причини. До групи контролю залучено соматично здорових дітей, які народилися в ГВ 37–40 тижнів. Отже, до дослідження залучено 56 (100 %) недоношених дітей: 29 (51,8 %) немовлят із ГВ народження, що менший за 34 тижні, та 27 (48,2 %) пізні передчасно народжених немовлят.

Надання допомоги недоношеним новонародженим здійснили за чинними наказами МОЗ України від 29.08.2006 р. № 584, від 16.04.2022 р. № 650. Згідно з наказами, ентеральне годування починали з першого дня життя молоком матері та/або адаптованою сумішшю для недоношених дітей в об'ємах, що збільшувалися; за потреби призначали повне / часткове парентеральне харчування в регламентованих вікових дозах для забезпечення щоденних потреб немовлят у макро-, мікронутрієнтах, корекції добових доз калію, натрію, кальцію. У відділенні інтенсивної терапії організовано надання неінвазивної / інвазивної (ШВЛ) респіраторної підтримки, розпочинали повне парентеральне вигодовування новонароджених за участі матерів у догляді за дітьми. Після стабілізації стану лікування спостереження за новонародженими, у тому числі часткове парентеральне вигодовування (ЧПВ), продовжено у відділенні постінтенсивного спостереження при спільному перебуванні з матерями.

Дослідження виконали ультразвуковим денситометром Sunlight Omnisense 9000 (Тель-Авів, Ізраїль), який затвер-

джений FDA США та сертифікований для використання в Україні (UA 1.001.020758-19). Програмне забезпечення апарата включає довідкову базу даних для певних ділянок скелета дітей із різних етнічних і вікових груп, у тому числі новонароджених дітей із терміном народження від 25 до 43 тижнів. Результат вимірювали на медіальному боці середньої частини діафіза великогомілкової кістки. Визначили показник швидкості поширення ультразвуку в кістковій тканині (SOS, м/с) разом із Z-критерієм (Z-score) – середньоквадратичним відхиленням (standard deviation (SD)) показника SOS від контрольної популяції, враховуючи вік, стать та етнічну належність.

Згідно з настановою BOO3 (1994), нормальні показники стану мінеральної щільності кісткової тканини відповідають значенню Z-score від -1,0 та більше, остеопенію верифікують, якщо Z-score становить від -1,1 до -2,5 SD, остеопороз – нижче за -2,5 SD [16]. У сучасних настановах ISCD (2019) для педіатрів акцент зроблено на показнику Z-score -2,0 SD та менше, який визначають як «діапазон, нижчий за очікуваний для відповідного віку», і лише за наявності декількох неенергетичних переломів рекомендовано вживання терміна «остеопороз» у дитячому віці. Разом із тим, фахівці ISCD не виключають наявності змін мінеральної щільності кісток при значеннях Z-score більших за -2,0 [17, 27].

Відповідно, у нашому дослідженні Z-score SOS оцінювали як середній (нормальний) при значенні понад -1,0 SD, низький – від -1,1 SD до -2,0 SD, наднизький, – коли значення менше чи дорівнювало -2,0 SD.

Перше дослідження швидкості ультразвуку кісткової тканини (SOS₁) у новонароджених здійснили в найближчий термін після народження (3,7 ± 1,8 доби життя) для характеристики внутрішньоутробного формування кісткової маси. Наступні дослідження (SOS₂, Z₂) здійснили на четвертому тижні життя (24,6 ± 3,1 доби життя) малюків.

У результаті оцінювання швидкості ультразвуку кісткової тканини дітей при народженні поділили на групи відповідно до показників Z-score. Група спостереження А – 25 малюків зі Z-score від -1,0 SD і більше; діти з недостатньою мінералізацією кісткової тканини залучені до групи В – 16 пацієнтів зі Z-score від -1,1 до -2,0 SD; до групи С – 15 малюків, які мали SOS зі Z-score від -2,0 SD та менше.

Проаналізували анамнестичні дані антенатального періоду розвитку (табл. 1), технологій постнатального виходжування та лікування, включаючи співвідношення тривалості ШВЛ щодо загальної тривалості лікування (ЗТЛ), курсових доз глюкокортикостероїдних (мг/кг), діуретичних препаратів (мг/кг). Вивчали види вигодовування, тривалість парентерального вигодовування (ТПВ), добове введення та споживання кальцію, фосфору ентерально і парентерально.

Статистично результати опрацювали, застосувавши програмне забезпечення Statistica 13.0 (Stat Soft Inc., № JPZ804I382130ARCN10-J) непараметричними методами: описовим (чисельні дані наведено як медіана (Me), межі квартильних відрізків [Q25 %; Q75 %]; категоріальні змінні – як абсолютна кількість випадків (n) у групі та частота у відсотках (%)); порівнянням кількісних ознак у незв'язаних вибірках за допомогою критерію Mann–Whitney U Test; пе-

Таблиця 1. Характеристика акушерсько-гінекологічного, соматичного анамнезу та перебігу вагітності матерів недоношених і доношених новонароджених

Пренатальні фактори	Гестаційний вік, тижні					
	28–33 (n = 29)		34–36 (n = 27)		37–40 (n = 20)	
	n	%	n	%	n	%
Вік матері більше ніж 30 років	22 ^{*^}	75,9	12 [*]	44,4	5 [^]	25,0
Інтервал між вагітностями не більше ніж 2 роки	13	44,8	8	29,6	5	25,0
Вагітність друга та більше	22	75,9	15	55,6	12	60,0
Фетоплацентарна недостатність	9 [^]	31,0	10 [^]	37,0	1 [^]	5,0
Прееклампсія	10 [^]	34,5	3	11,1	1 [^]	5,0
Карієс	7	24,1	4	14,8	10	50,0
Кіфо-сколіотичні порушення постави (1–2 ступенів)	4	13,8	5	18,5	1	5,0
Судоми в литкових м'язах під час вагітності	10	34,5	10	37,0	9	45,0
Екстрагенітальні захворювання матерів:	14	48,3	12	44,4	6	30,0
1. Хронічні захворювання ШКТ	2	6,9	4	14,8	1	5,0
2. Серцево-судинні захворювання	4	13,8	3	11,1	2	10,0
3. Анемія	5	17,2	6	22,2	2	10,0
Приймання матерями вітаміну D ₃	15	51,7	20	74,1	15	75,0
Приймання матерями препаратів кальцію	19	65,5	21	77,8	14	70,0

*: достовірна різниця між показниками недоношених, $p < 0,05$;

[^]: вірогідна різниця між показниками недоношених і доношених дітей (37–40 тижнів), $p < 0,05$.

ревіркою статистичних гіпотез (непараметричним критерієм Pearson's chi-squared test (χ^2) та точним критерієм Fisher); оцінюванням взаємозв'язків між показниками (рангова кореляція Spearman Rank Order Correlations (ρ)). За шкалою Cheddocke силу зв'язку між двома параметрами оцінювали як високу при R/ρ , що перевищувала 0,7, помітну – 0,5–0,7, помірну – 0,3–0,5, слабку – 0,1–0,3. Для оцінювання діагностичного значення кількісних факторів формування остеопенії використано ROC-аналіз із побудовою ROC-кривих для розрахунку показника площі під ROC-кривою (Area Under Curve (AUC)) зі стандартною похибкою ($S \pm SE$), 95 % довірчим інтервалом. Інтерпретацію ROC-AUC здійснили відповідно до рекомендацій: 0,9–1,0 – відмінна модель; 0,8–0,9 – дуже добра; 0,7–0,8 – добра; 0,6–0,7 – задовільна; 0,5–0,6 – незадовільна [18]. Визначено «граничну точку відсікання» (значення cut-off) кількісних ознак у недоношених дітей із/без остеопенії зі Z-score показника SOS більше ніж -1,0 SD, менше ніж -1,0 SD та менше ніж -2,0 SD; розраховано чутливість (Sensitivity (Se)) та специфічність (Specificity (Sp)) показників. У всіх розрахунках статистично достовірними вважали відмінності при $p < 0,05$.

Результати

Аналіз анамнестичних даних щодо особливостей перебігу вагітностей у матерів дітей із груп обстеження не показав наявності статистично значущої різниці ($p > 0,05$) між опосередкованими симптомами можливого дефіциту кальцію

у жінок під час вагітності та зміною мінеральної щільності кісток їхніх новонароджених дітей (табл. 2). Екстрагенітальні захворювання (найчастіше діагностували серцево-судинні захворювання, хронічні захворювання травного тракту та анемію) не мали статистично значущої різниці ($p > 0,05$) за частотою виявлення в матерів дітей із різних груп. У результаті вивчення споживання жінками кальцію, вітаміну D₃ не виявили статистично достовірної різниці ($p > 0,05$) у групах, не визначили впливу на різницю SOS у дітей з усіх груп, які порівнювали.

Аналіз груп дослідження засвідчує, що матері недоношених дітей статистично вірогідно ($p < 0,05$) частіше були старші за 30 років. Вік матерів недоношених дітей статистично достовірно ($p < 0,05$) більший, ніж вік матерів, які народили дітей у терміні доношеної вагітності (31,0 [27,0; 34,0] та 28,0 [25,0; 29,0] відповідно).

Матері недоношених дітей із низькими та наднизькими показниками Z-score частіше мали ускладнення вагітності (пreeклампсію, фетоплацентарну недостатність) порівняно з матерями доношених дітей (табл. 2).

У всіх дітей з недостатньою мінералізацією кісткової тканини до гестаційного віку народження (групи В + С разом із $Z < -1,0$ SD) такі фактори, як народження дитини від другої за паритетом вагітності (чи наступних) та наявність ускладнення вагітності (пreeклампсії), виявляли статистично достовірно ($p < 0,05$) частіше (табл. 2). Статистично вірогідно ($p < 0,05$) частіше ці фактори пов'язані з наднизькими показниками SOS за Z-критерієм $< -2,0$ SD.

Таблиця 2. Характеристика акушерсько-гінекологічного, соматичного анамнезу та перебігу вагітності матерів у групах дітей

Пренатальні фактори	Група А, Z > -1,0 SD, n = 25		Групи В + С, Z < -1,0 SD, n = 31		Група В, Z від < -1,0 до > -2,0 SD, n = 16		Група С, Z < -2,0 SD, n = 15		Доношені діти, Z > -1,0 SD, n = 20	
	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
Вік матері більше ніж 30 років	12	48,0	22 [^]	71,0	12 [^]	75,0	10 [^]	66,7	5 [^]	25,0
Інтервал між вагітностями не понад 2 роки	7	28,0	14	45,2	6	37,5	8	53,3	5	25,0
Друга за паритетом вагітність (та наступні)	12 ^{^, #}	48,0	25 [#]	80,6	12	75,0	13 [*]	86,7	12	60,0
Гестаційний термін народження 33 тижні та менше	9 ^{*, #}	36,0	20 [#]	64,5	8	50,0	12 [*]	80,0	0	0
Фетоплацентарна недостатність	8 [^]	32,0	11 [^]	35,5	4	25,0	7	46,7	1 [^]	5,0
Прееклампсія	2 ^{*, *}	8,0	11 ^{#, ^}	35,5	5	31,3	6 ^{*, ^}	40,0	1 [^]	5,0
Карієс у матері	4	16,0	7	22,6	1	6,3	6	40,0	10	50,0
Кіфо-сколіотичні порушення постави (1–2 ступеня) в матері	2	8,0	7	22,6	3	18,8	4	26,7	1	5,0
Судоми в литкових м'язах під час вагітності	7	28,0	13	41,9	4	25,0	9	60,0	9	45,0
Екстрагенітальні захворювання матерів:	15	60,0	11	35,4	6	37,5	5	33,3	6	30,0
1. Хронічні захворювання ШКТ	4	16,0	2	6,4	1	6,3	1	6,7	1	5,0
2. Серцево-судинні захворювання	5	20,0	2	6,4	1	6,3	1	6,7	2	10,0
3. Анемія	4	16,0	7	22,6	4	25,0	3	20,0	2	10,0
Приймання вітаміну D ₃	16	64,0	19	61,2	12	75,0	7	46,7	15	75,0
Приймання препаратів кальцію	19	76,0	21	67,7	13	81,3	8	53,3	14	70,0

[#]: статистично достовірна різниця між групами дослідження В + С порівняно з групою А, $p < 0,05$;

^{*}: статистично вірогідна різниця між групою дослідження С порівняно з групою А, $p < 0,05$;

[^]: статистично достовірна різниця між групами дослідження А, В, С, В + С і доношеними дітьми, $p < 0,05$.

Таблиця 3. Аналіз залежності Z-score SOS від гестаційного віку народження за ROC-аналізом

Фактори постнатального догляду	Характеристика ROC-кривої	Z-score < -1,0	Z-score < -2,0
Гестаційний вік народження	AUC (S ± SE), 95 % [довірчий інтервал]	0,7900 ± 0,0590 [0,661; 0,888]	0,8720 ± 0,0555 [0,755; 0,946]
	p	<0,0001	<0,0001
	Індекс Юдена	0,477	0,672
	Гранична точка відсікання за гестаційним віком (%)	≤33	≤32
	Se (%)	67,74	86,67
	Sp (%)	80,00	80,49

При передчасному народженні дитини від другої за паритетом вагітності (чи наступних) шанси мати недостатню мінералізацію кісткової тканини до відповідного терміну народження в 4,51 раза вищі; відмінність шансів статистично значуща (OR = 4,51; ДІ 95 % [1,38; 14,80]). Якщо у матері виявляли ускладнення вагітності (прееклампсію), то шанси мати недостатню мінералізацію кісткової тканини до відповідного терміну народження в 5,47 раза вищі; відмінність шансів статистично вірогідна (OR = 5,47; ДІ 95 % [1,07; 27,93]).

Зміни SOS за оцінкою Z-score зафіксували у 31 (55,4 %) із 56 недоношених дітей різного гестаційного віку. За допомогою ROC-аналізу визначили залежність Z-score від гестаційного терміну народження (табл. 3).

Найкращі класифікаційні характеристики ROC-кривої визначили у недоношених дітей із наднизькими Z-score SOS (рис. 1).

Порогове значення логістичної функції P у точці cut-off (найвище значення індексу Юдена) дорівнює 0,672, відпо-

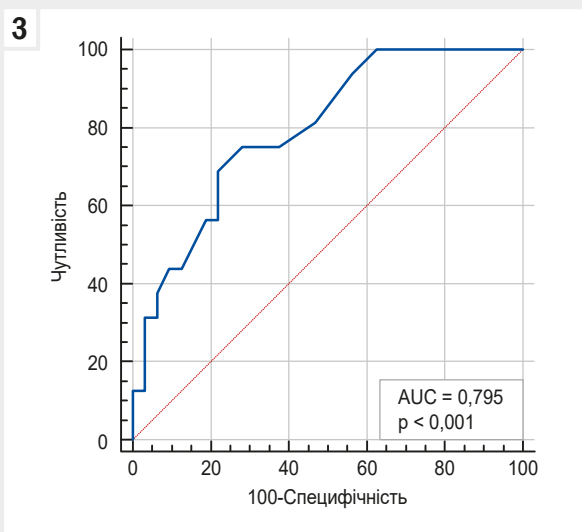
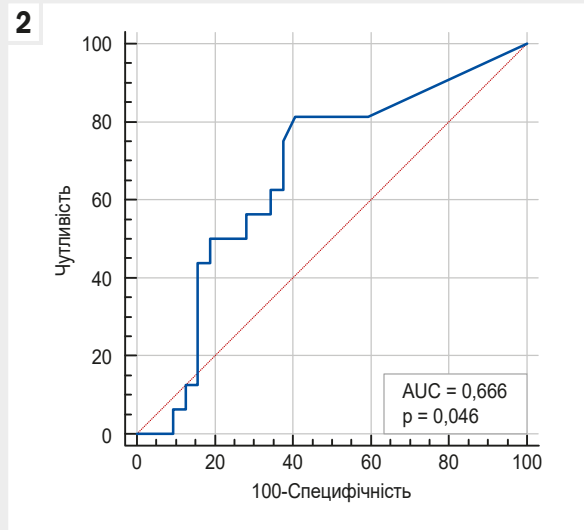
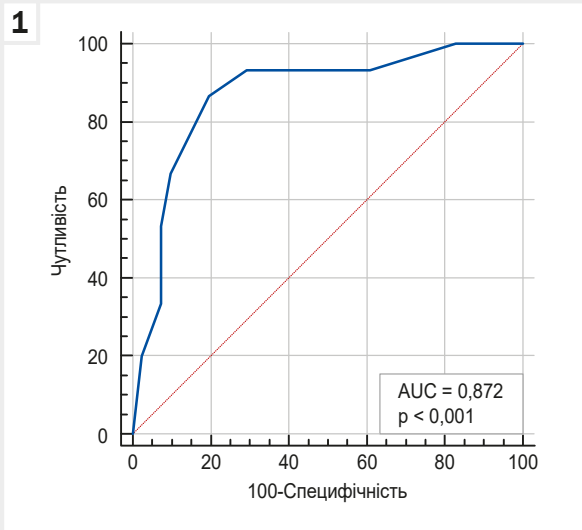


Рис. 1. ROC-крива залежності наднизьких показників Z-score SOS від гестаційного віку народження.

Рис. 2. ROC-крива залежності наднизьких показників Z-score SOS від показника ІТ/ПІВ (%).

Рис. 3. ROC-крива залежності наднизьких показників Z-score SOS від показника ТПВ (доба).

відає віку 32 та менше тижнів гестації при народженні, коли достовірніше прогнозуємо наднизькі показники SOS. Чутливість методу – 86,67 %, специфічність – 80,49 %.

У групах недоношених дітей з недостатньою мінералізацією кісткової тканини (групи В + С разом із Z < -1,0 SD; група С із Z < -2,0 SD) статистично достовірно (p < 0,05) частіше термін народження становив 33 тижні та менше. При передчасному народженні дитини в 33 тижні та раніше шанси мати недостатню мінералізацію кісткової тканини до відповідного терміну народження в 3,23 раза вищі, ніж в інших недоношених дітей – наднизькі показники SOS за Z-критерієм у 32 тижні гестації в 14,22 раза вищі; відмінність шансів статистично значуща (OR = 3,23; ДІ 95 % [1,08; 9,70] та OR = 14,22; ДІ 95 % [3,29; 61,57] відповідно).

Проаналізували технології постнатального виходжування недоношених дітей, які мали вірогідний вплив на мінеральну щільність кісткової тканини новонароджених (табл. 4).

Статистично значущу різницю (p < 0,05) між групами визначили за співвідношенням тривалості ШВЛ та загальної тривалості лікування (%), а також між тривалістю повного / часткового парентерального вигодовування немовлят і

характеристиками, що пов'язані з тривалістю лікування, як-от загальною дозою кальцію у складі часткового ентерального вигодовування.

Під час аналізу даних менеджменту постнатального догляду передчасно народжених дітей виявили статистично значущі від'ємні кореляційні зв'язки зі змінами за Z-критерієм SOS показників немовлят (табл. 5).

За допомогою ROC-аналізу визначили залежність Z-score різних ступенів (<-1,0, <-2,0) від факторів постнатального догляду за недоношеними дітьми (табл. 6, рис. 2, 3).

ROC-аналіз дав змогу порівняти та визначити більш передбачувальну здатність моделей. Співвідношення тривалості ШВЛ та загальної тривалості лікування недоношених дітей більше за 6,48 % прогнозувало наявність SOS, меншого за -2,0 Z-score; за показниками AUC (S ± SE) модель є задовільною. «Гранична точка відсікання» для тривалості парентерального повного / часткового вигодовування дорівнювала терміну, що більший за 8 діб, для показників SOS, менших за -2,0 Z-score; за показниками AUC (S ± SE) модель є доброю.

Таблиця 4. Характеристика постнатального виходжування у недоношених дітей із груп дослідження

Показник, одиниці вимірювання	Група А	Група В	Група С
Співвідношення тривалості ШВЛ та загальної тривалості лікування, %	13,1 [11,5; 33,3]*	13,6 [5,6; 35,8]~	22,4 [10,8; 28,0]*~
Тривалість ШВЛ, доби	3,0 [2,0; 9,0]	5,0 [1,0; 9,0]	6,0 [4,0; 7,0]
Курсова доза глюкокортикостероїдних препаратів (в/в), мг/кг	3,0 [3,0; 3,0]	2,2 [1,5; 2,5]	2,8 [2,5; 4,0]
Курсова доза кофеїну цитрату, мг/кг	74,5 [70,0; 87,0]	77,5 [69,5; 82,5]	77,0 [75,0; 100,0]
Курсова доза діуретичних препаратів, мг/кг	0,4 [0,2; 1,3]*	1,3 [1,0; 1,5]*	1,2 [0,6; 1,5]
Тривалість повного / часткового парентерального вигодовування, доби	5,0 [1,0; 9,0]	5,0 [4,0; 11,0]	11,0 [5,5; 18,5]*
Курсова доза кальцію у складі глюконату кальцію довенного, г/кг	0,41 [0,29; 0,58]	0,42 [0,33; 0,76]	0,51 [0,42; 0,62]
Курсова доза кальцію в складі часткового ентерального вигодовування, г/кг	0,5 [0,3; 0,8]	0,4 [0,2; 0,9]	1,0 [0,6; 1,9]*
Курсова доза фосфору у складі часткового ентерального вигодовування, г/кг	0,3 [0,1; 0,6]	0,3 [0,1; 0,5]	0,6 [0,3; 1,0]
Курсова доза кальцію у складі ентерального вигодовування, г/кг	3,6 [2,7; 4,9]	4,3 [1,9; 6,8]	4,9 [4,0; 6,6]
Курсова доза фосфору у складі ентерального вигодовування, г/кг	2,0 [1,5; 2,9]	2,4 [1,1; 3,9]	2,78 [2,2; 3,8]

*: достовірна різниця між показниками дітей груп В та А $p < 0,05$;

*: достовірна різниця між показниками дітей груп С та А $p < 0,05$;

~: достовірна різниця між показниками дітей груп В та С $p < 0,05$.

Таблиця 5. Результати кореляційного аналізу факторів постнатального догляду за недоношеними дітьми та Z-критерію показників SOS

Показник, одиниці вимірювання	Характеристика кореляційного зв'язку		
	ρ	Сила зв'язку	p
Співвідношення тривалості ШВЛ та загальної тривалості лікування, %	-0,42	помірна	<0,05
Тривалість повного / часткового парентерального вигодовування, доби	-0,51	помітна	<0,05

Таблиця 6. Аналіз залежності Z-score SOS від факторів постнатального догляду за недоношеними дітьми за ROC-аналізом

Фактори постнатального догляду	Характеристика ROC-кривої	Z-score <-1,0	Z -score <-2,0
Співвідношення тривалості ШВЛ та загальної тривалості лікування	AUC (S \pm SE), 95 % [довірчий інтервал]	0,677 \pm 0,082 [0,527; 0,805]	0,666 \pm 0,083 [0,515; 0,795]
	p	<0,031	<0,046
	Індекс Юдена	0,406	0,672
	Гранична точка відсікання за показником ШВЛ/ЗТЛ, %	>0,1	>6,48
	Se (%)	85,19	86,67
	Sp (%)	57,14	59,38
Тривалість повного / часткового парентерального вигодовування	AUC (S \pm SE), 95% [довірчий інтервал]	0,710 \pm 0,074 [0,561; 0,832]	0,795 \pm 0,066 [0,654; 0,898]
	p	<0,0048	<0,0001
	Індекс Юдена	0,3280	0,469
	Гранична точка відсікання за тривалістю ЧПВ, %	>9	>8
	Se (%)	51,85	75,00
	Sp (%)	80,95	71,87

Обговорення

Удосконалення знань у сфері інтенсивної терапії недоношених дітей забезпечило зниження їхньої смертності, однак ризик підвищення захворюваності у віддалені терміни залишився. Метаболічна хвороба кісток є одним із таких захворювань.

МХК у недоношених дітей залежить від багатьох факторів. Переважна більшість дітей не має явних клінічних симптомів. Діагностика захворювання залежить передусім від раннього клінічного скринінгу та моніторингу, тому складним завданням є вибір оптимального методу скринінгу у відповідний час [19].

За допомогою надійного, безпечного, безболісного методу дослідження недоношених новонароджених – кількісної ультразвукової денситометрії (денситометр Sunlight Omnisense 9000) – визначили стан кісткової тканини за показником SOS (м/с). Його оцінили за середньоквадратичним відхиленням від відповідної вікової норми завдяки наявності еталонної педіатричної бази даних SOS (м/с) у стандартизованих локсах кісткової тканини недоношених дітей. Зміни SOS за оцінкою Z-score менше за -1,0 SD спостерігали у 31 (55,4 %) випадку з 56 (100 %) недоношених дітей різного гестаційного віку; у майже половини з них (15 (48,4 %) із 31) показник Z-score наднизький, становив -2,0 SD та менше.

У попередніх дослідженнях встановлено, що поширеність МХК обернено пропорційна до гестаційного віку [20]. За допомогою ROC-аналізу підтверджено ці висновки та встановлено, що діти, народжені в 33 тижні та раніше, мають шанси розвитку недостатньої мінералізації кісткової тканини до відповідного терміну народження в 3,23 раза вищі (OR = 3,23; ДІ 95 % [1,08; 9,70]), ніж інші недоношені діти. Шанси наднизьких показників SOS за Z-score в 14,22 раза вищі (OR = 14,22; ДІ 95 % [3,29; 61,57]) в немовлят, народжених у 32 тижні гестації та раніше.

За даними дослідників, будь-який стан, що порушує функцію плаценти та передачу нутрієнтів, може призвести до підвищеного ризику остеопенії [20]. Chin L. K. et al. довели, що прееклампсія та хоріоамніоніт спричиняють зміни плаценти та порушують внутрішньоутробний мінеральний обмін; тому ці фактори оцінили як значущі для виникнення остеопенії у передчасно народжених дітей [5]. За нашими даними, як статистично значущі фактори, що зумовлюють розвиток недостатньої мінералізації кісткової тканини в недоношених дітей при народженні, можна визначити ускладнення вагітності (пreeклампсію) та наявність у матері попередніх вагітностей (однієї чи більше).

Сучасні технології виходжування недоношених новонароджених протекують функціонування багатьох систем організму для забезпечення потреб немовлят та адаптують їх до позаутробного життя. Інвазивна та неінвазивна респіраторна підтримка, повне та часткове парентеральне вигодовування, волемічна та симпатикотонічна терапія залежать від індивідуальних потреб немовлят відповідно до їхнього гестаційного віку, захворювань і коморбідних станів. Доведено, що співвідношення тривалості ШВЛ та загальної тривалості лікування

недоношених і тривалість парентерального вигодовування є факторами ризику недостатньої мінералізації кісткової тканини передчасно народжених дітей [21,22,23].

У нашому дослідженні визначено помірний ($r = -0,42$, $p < 0,05$) і помітний ($r = -0,51$, $p < 0,05$) зворотні кореляційні зв'язки цих факторів із низькими показниками Z-критерію SOS. За результатами ROC-аналізу створено задовільну модель прогнозування змін SOS до Z-score -2,0 і менше за цим фактором. Співвідношення тривалості ШВЛ та загальної тривалості лікування недоношених, що дорівнює 6,48 %, – показник, асоційований із недостатньою мінералізацією кісткової тканини дітей (Se = 86,67 %, Sp = 59,38 %, $p < 0,046$).

Лікування недоношених дітей в умовах відділення інтенсивної терапії асоціюється з інвазивними технологіями, які не тільки своєчасно діагностують, здійснюють моніторинг і корегують метаболічні зміни немовлят, але й тривало утримують дітей у пасивній мобілізації. За спостереженнями G. Torgó-Ferreiro et al., це призводить до зниження мінеральної щільності кісткової тканини [24,25].

Організація повного та часткового парентерального вигодовування асоційована з труднощами моделювання внутрішньоутробних темпів надходження нутрієнтів та електролітів. Внутрішньоутробно швидкість приросту кальцію у плода протягом останнього триместру становить 140 мг/кг/добу, фосфатів – 75 мг/кг/добу. Високу метаболічну потребу складно відтворити та забезпечити від народження недоношеної дитини і при повному, і при частковому парентеральному вигодовуванні. Порушення балансу формування кісткової тканини у недоношених немовлят спричинені незрілістю їхнього кишківника, обмеженою кількістю нутрієнтів і мінералів, що можна надавати при ентеральному харчуванні, доступністю в Україні лише ентерального споживання фосфатів у складі спеціальних молочних сумішей і посилювачів грудного молока [3,6].

За даними ROC-аналізу створили модель, за якою визначили тривалість парентерального вигодовування (більше ніж 8 діб), що асоційований із наднизькими показниками Z-score (Se = 75,00 %, Sp = 71,87 %, $p < 0,0001$) [26].

Отже, за даними ультразвукової денситометрії встановлено, хто з недоношених дітей має недостатню мінералізацію кісткової тканини при народженні та в динаміці інтенсивної терапії, постінтенсивного догляду, визначено провідні фактори її формування.

Висновки

1. Діти, народжені в 33 тижні та раніше, мають шанси розвитку недостатньої мінералізації кісткової тканини до відповідного терміну народження, що в 3,23 раза вищі (OR = 3,23; ДІ 95 % [1,08; 9,70]), ніж інші недоношені діти. Шанси наднизьких показників SOS за Z-score в 14,22 раза вищі (OR = 14,22; ДІ 95 % [3,29; 61,57]) у немовлят, народжених у 32 тижні гестації та раніше.

2. Визначили статистично значущі фактори, що спричиняють розвиток недостатньої мінералізації кісткової тканини в недоношених дітей при народженні: наявність у

матері прееклампації підвищує шанси в 5,47 рази (OR = 5,47; ДІ 95 % [1,07; 27,93]), народження від другої за паритетом вагітності (чи наступних) – у 4,51 рази (OR = 4,51; ДІ 95 % [1,38; 14,80]).

3. Співвідношення тривалості ШВЛ та загальної тривалості лікування недоношених, тривалість їхнього парентерального вигодовування – фактори ризику зниження SOS до низьких за Z-score зі зворотним кореляційним зв'язком показників (помірним ($r = -0,42$, $p < 0,05$) та помітним ($r = -0,51$, $p < 0,05$) відповідно).

4. На формування SOS, меншого за $-2,0$ Z-score, у недоношених дітей має вплив співвідношення тривалості ШВЛ та загальної тривалості лікування, що більший за 6,48 % (Se = 86,67 %, Sp = 59,38 %, $p < 0,046$), а також парентеральне вигодовування тривалістю понад 8 дб (Se = 75,00 %, Sp = 71,87 %, $p < 0,0001$).

Перспективи подальших досліджень передбачають аналіз біохімічних змін при остеопенії з низькими та наднизькими показниками Z-score SOS, що встановлені під час кількісної ультразвукової денситометрії, для розроблення алгоритмів діагностики, лікування та профілактики метаболічних порушень кісткової тканини цих дітей.

Фінансування

Дослідження виконано 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 (2019–2024).

Відомості про авторів:

Цимбал А. Ю., 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

- Backström MC, Kuusela AL, Mäki R. Metabolic bone disease of prematurity. *Ann Med.* 1996;28(4):275-82. doi: 10.3109/07853899608999080
- Dursun M, Ozcabi B, Sariaydin M. Factors Affecting Metabolic Bone Disease of Prematurity: Is Hypothyroxinemia Included? *Sisli Etfal Hastan Tip Bul.* 2022;56(1):84-90. doi: 10.14744/SEMB.2021.99076
- [Unified clinical protocol of primary, secondary (specialized), tertiary (highly specialized) medical care "Parenteral Nutrition Newborn Children". Order of the Ministry of Health of Ukraine No. 650 on 2022 Apr 18] [Internet]. 2022. [cited 2023 Nov 21]. Ukrainian. Available from: https://www.dec.gov.ua/wp-content/uploads/2022/04/2022_650_ykpmnd_pex_novonar.pdf
- Montaner Ramón A. Risk factors of bone mineral metabolic disorders. *Semin Fetal Neonatal Med.* 2020;25(1):101068. doi: 10.1016/j.siny.2019.101068
- Chen W, Yang C, Chen H, Zhang B. Risk factors analysis and prevention of metabolic bone disease of prematurity. *Medicine (Baltimore).* 2018;97(42):e12861. doi: 10.1097/MD.00000000000012861
- Angelika D, Ugrasena IDG, Etika R, Rahardjo P, Bos AF, Sauer PJJ. The incidence of osteopenia of prematurity in preterm infants without phosphate supplementation: A prospective, observational study. *Medicine (Baltimore).* 2021;100(18):e25758. doi: 10.1097/MD.00000000000025758
- Rayannavar A, Calabria AC. Screening for Metabolic Bone Disease of prematurity. *Semin Fetal Neonatal Med.* 2020;25(1):101086. doi: 10.1016/j.siny.2020.101086
- Antipkin YG, Znamenska ET, Marushko1RV, Dudina EA, Lapshin VF, Vlasov AA. [Status of medical care for newborns in Ukraine]. *Neonatal Surg Perinat Med.* 2020;10(4):5-24. Ukrainian. doi: 10.24061/2413-4260.x.4.38.2020.1
- Faienza MF, D'Amato E, Natale MP, Grano M, Chiarito M, Brunetti G, et al. Metabolic Bone Disease of Prematurity: Diagnosis and Management. *Front Pediatr.* 2019;7:143. doi: 10.3389/fped.2019.00143
- Ukarapong S, Venkatarayappa SKB, Navarrete C, Berkovitz G. Risk factors of metabolic bone disease of prematurity. *Early Hum Dev.* 2017;112:29-34. doi: 10.1016/j.earlhumdev.2017.06.010
- Ramot R, Kachhawa G, Kulshreshtha V, Varshney S, Sankar MJ, Devasenathipathy K, et al. Bone Mass in Newborns Assessed by DXA – A Systematic Review and Meta-analysis. *Indian J Endocrinol Metab.* 2019;23(2):198-205. doi: 10.4103/ijem.IJEM_681_18
- Tong L, Gopal-Kothandapani JS, Offiah AC. Feasibility of quantitative ultrasonography for the detection of metabolic bone disease in preterm infants – systematic review. *Pediatr Radiol.* 2018;48(11):1537-49. doi: 10.1007/s00247-018-4161-5
- Shuhart CR, Yeap SS, Anderson PA, Jankowski LG, Lewiecki EM, Morse LR, et al. Executive Summary of the 2019 ISCD Position Development Conference on Monitoring Treatment, DXA Cross-calibration and Least Significant Change, Spinal Cord Injury, Peri-prosthetic and Orthopedic Bone Health, Transgender Medicine, and Pediatrics. *J Clin Densitom.* 2019;22(4):453-71. doi: 10.1016/j.jocd.2019.07.001
- Krithika MV, Balakrishnan U, Amboiram P, Shaik MSJ, Chandrasekaran A, Ninan B. Early calcium and phosphorus supplementation in VLBW infants to reduce metabolic bone disease of prematurity: a quality improvement initiative. *BMJ Open Qual.* 2022;11(Suppl 1):e001841. doi: 10.1136/bmjopen-2022-001841
- Blanco E, Burrows R, Reyes M, Lozoff B, Gahagan S, Albala C. Breast-feeding as the sole source of milk for 6 months and adolescent bone mineral density. *Osteoporos Int.* 2017;28(10):2823-30. doi: 10.1007/s00198-017-4106-0
- World Health Organization. Assessment of Fracture Risk and Its Application to Screening and Postmenopausal Osteoporosis [Internet]. Geneva, Switzerland: WHO; 1994 [cited 2023 Nov 25]. Available from: https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/39142/WHO_TRS_843_eng.pdf
- Skeletal Health Assessment in Children from Infancy to Adolescence. ISCD Official Pediatric Positions [Internet]. ISCD; 2019 [cited 2023 Nov 25]. Available from: <https://iscd.org/wp-content/uploads/2021/09/2019-Of-ficial-Positions-Pediatric-1.pdf>
- Nahm FS. Receiver operating characteristic curve: overview and practical use for clinicians. *Korean J Anesthesiol.* 2022;75(1):25-36. doi: 10.4097/kja.21209
- Wang J, Zhao Q, Chen B, Sun J, Huang J, Meng J, et al. Risk factors for metabolic bone disease of prematurity: A meta-analysis. *PLoS One.* 2022;17(6):e0269180. doi: 10.1371/journal.pone.0269180
- Chen W, Zhang Z, Dai S, Xu L. Risk factors for metabolic bone disease among preterm infants less than 32 weeks gestation with Bronchopulmonary dysplasia. *BMC Pediatr.* 2021;21(1):235. doi: 10.1186/s12887-021-02705-0
- Jiang H, Guo J, Li J, Li C, Du W, Canavese F, et al. Artificial Neural Network Modeling to Predict Neonatal Metabolic Bone Disease in the Prenatal and Postnatal Periods. *JAMA Netw Open.* 2023;6(1):e2251849. doi: 10.1001/jamanetworkopen.2022.51849
- Ritschl E, Wehmeier K, DE Terlizzi F, Wipfler E, Cadossi R, Douma D, et al. Assessment of skeletal development in preterm and term infants by quantitative ultrasound. *Pediatr Res.* 2005;58(2):341-6. doi: 10.1203/01.PDR.0000169996.25179.EC

23. Tansug N, Yildirim SA, Canda E, Ozalp D, Yilmaz O, Taneli F, et al. Changes in quantitative ultrasound in preterm and term infants during the first year of life. *Eur J Radiol.* 2011;79(3), 428-31. doi: [10.1016/j.ejrad.2010.03.001](https://doi.org/10.1016/j.ejrad.2010.03.001)
24. Torró-Ferrero G, Fernández-Rego FJ, Gómez-Conesa A. Physical Therapy to Prevent Osteopenia in Preterm Infants: A Systematic Review. *Children (Basel).* 2021;8(8):664. doi: [10.3390/children8080664](https://doi.org/10.3390/children8080664)
25. Torró-Ferrero G, Fernández-Rego FJ, Agüera-Arenas JJ, Gomez-Conesa A. Effect of physiotherapy on the promotion of bone mineralization in preterm infants: a randomized controlled trial. *Sci Rep.* 2022;12(1):11680. doi: [10.1038/s41598-022-15810-6](https://doi.org/10.1038/s41598-022-15810-6)
26. Avila-Alvarez A, Urisarri A, Fuentes-Carballal J, Mandiá N, Sucasas-Alonso A, Couce ML. Metabolic Bone Disease of Prematurity: Risk Factors and Associated Short-Term Outcomes. *Nutrients.* 2020;12(12):3786. doi: [10.3390/nu12123786](https://doi.org/10.3390/nu12123786)
27. Cerar S, Paro-Panjan D, Soltirovska-Šalamon A. The role of quantitative ultrasound in diagnosing severe bone metabolic diseases in newborns. *Front Pediatr.* 2023;11:1109553. doi: [10.3389/fped.2023.1109553](https://doi.org/10.3389/fped.2023.1109553)