



Міністерство охорони здоров'я України  
Запорізький державний медико-фармацевтичний університет  
Міністерство охорони здоров'я України  
Запорізький державний медико-фармацевтичний університет

Кваліфікаційна наукова  
праця на правах рукопису

**ЦИМБАЛ АННА ЮРІЇВНА**

УДК 616.71-007.23-053.31/.32-02-037-07

**ДИСЕРТАЦІЯ**  
**ОПТИМІЗАЦІЯ РАННЬОЇ ДІАГНОСТИКИ ОСТЕОПЕНІЇ ТА**  
**ОЦІНЮВАННЯ РИЗИКІВ ЇЇ ПРОГРЕСУВАННЯ У ПЕРЕДЧАСНО**  
**НАРОДЖЕНИХ ДІТЕЙ**

228 - Педіатрія  
22 - Охорона здоров'я

Подається на здобуття ступеня доктора філософії  
Дисертація містить результати власних досліджень. Використання ідей,  
результатів, текстів інших авторів мають посилання на відповідне джерело  
\_\_\_\_\_ А. Ю. Цимбал

Науковий керівник: **Котлова Юлія Валентинівна**, кандидат медичних  
наук, доцент

Запоріжжя – 2024



## АНОТАЦІЯ

*Цимбал А. Ю.* Оптимізація ранньої діагностики остеопенії та оцінювання ризиків її прогресування у передчасно народжених дітей. – Кваліфікаційна наукова праця на правах рукопису.

Дисертація на здобуття ступеня доктора філософії за спеціальністю 228 «Педіатрія» (22 Охорона здоров'я) – Запорізький державний медико-фармацевтичний університет МОЗ України, м. Запоріжжя, 2024.

Запорізький державний медико-фармацевтичний університет МОЗ України, м. Запоріжжя, 2024.

Дисертаційна робота присвячена удосконаленню діагностики неонатальної остеопенії та оцінюванню ризиків її прогресування на підставі отриманих наукових даних визначення швидкості поширення ультразвуку в кістках, маркерів метаболізму кісткової тканини у недоношених дітей.

В дисертаційній роботі наведені дані власних спостережень з 2019 по 2022 роки - загальноклінічних, лабораторно-біохімічних, імуноферментних, статистичних методів досліджень 138 дітей, з них 70 недоношених новонароджених від одноплідної вагітності, 24 пари недоношених близнюків (48 дітей) та контрольна група 20 умовно здорових доношених дітей без ознак порушення формування кістково-суглобової системи, народжених соматично умовно здоровими матерями з 37-го до 40-й тиждів гестації. Термін народження недоношених дітей коливався від 28 тижнів  $\pm 0/7$  днів до 36 тижнів  $6/7$  днів. Обстеження та лікування недоношених дітей у стаціонарі тривало  $24,8 \pm 3,9$  доби залежно від терміну гестації при народженні та тяжкості стану пацієнтів.

Розподіл дітей в досліджуваних групах відбувався за гестаційним терміном народження. До групи 1 включили дітей від одноплідної вагітності з глибокою та помірною недоношеністю – народжених в гестаційному терміні – 33 тижні та



менше. До групи 2 увійшли діти від одноплідної вагітності з пізньою недоношеністю, чий гестаційний вік народження дорівнював 34 тижні та більше.

Серед недоношених новонароджених близнюків ( $n = 48$ ) для аналізу закономірностей формування кісткової тканини визначені наступні групи: близнюків, народжених в гестаційному терміні – 33 та менше тижнів, об'єднали до груп 1 «Б», сибсів, народжених в 34 та більше тижнів, – до груп 2 «Б». Сибси-близнюки з меншою масою при народженні включені до груп 1 «Б»-м та 2 «Б»-м, з більшою масою – до 1 «Б»-М та 2 «Б»-М. До груп порівняння відібрані діти відповідної маси та гестаційного віку від одноплідних вагітностей ( $n = 48$ ).

У всіх 138 недоношених та доношених дітей за допомогою кількісної ультразвукової денситометрії визначили абсолютний показник швидкості поширення ультразвуку в кістковій тканині (SOS (м/с)). Виміри проводили в перший тиждень життя ( $4,0 \pm 2,1$  доби життя) для отримання результатів максимально наближених до внутрішньоутробної мінералізації кістки (SOS<sub>1</sub>).

Для подальшого аналізу стану мінеральної щільності кісткової тканини (МЩКТ) у недоношених дітей групі 1 та групі 2, народжених від одноплідної вагітності ( $n=70$ ), та новонароджених контрольної групи ( $n=20$ ) оцінили SOS за Z-score (SD) при народженні та динамічному спостереженні. В зазначених групах визначили частоту неонатальної остеопенії за показниками Z-score SOS (SD) від  $-2,0$  SD і менше, що відповідало «діапазону, нижчому за очікуваний для даного віку».

За результатами визначення Z<sub>1</sub>-score (SD) SOS<sub>1</sub> при народженні дітей сформовані наступні групи спостереження: до групи А включили немовлят із задовільною (середньою) оцінкою Z<sub>1</sub>-score SOS<sub>1</sub> (від  $-1,0$  SD і вище) – 32 (45,7%) випадки з 70 (100%) пацієнтів. Діти, чий Z<sub>1</sub>-score знаходився в діапазоні від  $-1,1$  SD до  $-2,0$  SD (помірний Z-score), склали групу В – 20 (28,6%) пацієнтів. До групи С включено 18 (25,7%) новонароджених із 70 (100%), у яких значення SOS<sub>1</sub> за Z<sub>1</sub>-score було  $-2,0$  SD і менше, що відповідало стану неонатальної остеопенії.



На другому етапі дослідження наприкінці 2 тижня життя ( $12,7 \pm 3,2$  (доба життя)) у 67 недоношених новонароджених груп 1 та 2 виконали динамічний вимір  $SOS_2$  з оцінкою  $Z_2$ -score (SD) та лабораторні дослідження: біохімічний аналіз сироватки крові – визначення кальцію (Ca), фосфору (P), магнію (Mg), лужної фосфатази (ЛФ), імуноферментний аналіз сироватки крові – визначення паратгормону (ПТГ), остеокальцину (ОК), 25-гідроксिवітаміну D ( $25(OH)D_3$ ), білку, що зв'язує вітамін D, та в сечі – дезоксипіридиноліну. В групі контролю проведені аналогічні дослідження. За визначеним  $Z_2$ -score  $SOS_2$  (SD) недоношені діти розподілені за групами  $A\#_2$  – 19 (28,4%),  $B\#_2$  – 22 (32,8%) та  $C\#_2$  – 26 (38,8%) з 67 (100%).

На третьому етапі дослідження на  $24,8 \pm 3,9$  добу життя визначали  $SOS_3$  з оцінкою  $Z_3$ -score (SD) у 56 одноплідних недоношених дітей. Коефіцієнт вибуття – 14 одноплідних недоношених дітей. Перерозподіл дітей до груп  $A\#_3$ ,  $B\#_3$ ,  $C\#_3$  здійснили за показником  $Z_3$ -score  $SOS_3$  (SD) відповідно  $A\#_3$  – 12 (21,4%) немовлят,  $B\#_3$  – 23 (41,1%) та  $C\#_3$  – 21 (37,5%) з 56 (100%) пацієнтів.

Встановлено, що всі передчасно народжені діти мають нижчі показники  $SOS_1$  в порівнянні з доношеними дітьми ( $p < 0,05$ ). Визначили, що серед 70 (100%) недоношених дітей (гестаційний вік 28–36 тижнів) при народженні неонатальну остеопенію мали 18 (25,7%) пацієнтів.

Усі передчасно народжені діти – як від одноплідної вагітності, так і близнюки від двоплідної вагітності – мають однакову траєкторію накопичення МЩКТ лише до 33 тижнів гестаційного віку включно. При народженні в більш пізньому терміні недоношеності близнюки з більшою масою тіла мають нижчі показники  $SOS$  ( $p < 0,05$ ) аніж їх сибси з меншою вагою.

Протягом перших 4 тижнів життя майже у всіх недоношених дітей спостерігали зниження показника  $SOS_3$  в порівнянні з виміром  $SOS_1$ : у 44,6% в межах середніх значень  $Z$ -score або в межах помірних значень  $Z$ -score. У 14,3% немовлят визначили зниження середніх значень  $Z_1$ -score  $SOS_1$  до помірних показників  $Z_3$ -score  $SOS_3$ . У 37,5% немовлят діагностовано неонатальну остеопенію. Кількість дітей з низьким  $Z_3$ -score  $SOS_3$  збільшилася в



1,4 рази. Серед немовлят з глибокою та помірною недоношеністю неонатальну остеопенію спостерігали у переважаючої більшості малюків (58,6%), серед дітей з пізньою недоношеністю майже в 4 рази рідше (14,8%).

Підтверджена наявність статистично значущого ( $p < 0,05$ ) прямого високого кореляційного зв'язку ( $R = 0,78$ ) показників SOS від гестаційного віку новонароджених, на підставі рівняння парної лінійної регресії, нами враховано 68,9% досліджуваних спостережень за показником коефіцієнта детермінації ( $R^2$ ).

Гестаційний термін народження дитини до 32 тижнів включно – фактор ризику формування неонатальної остеопенії, який статистично достовірно ( $p < 0,05$ ) в 13,05 разів збільшує шанси виникнення неонатальної остеопенії у дітей цього гестаційного віку при народженні, ніж шансу дітей, народжених в 33-36 тижнів вагітності ( $OR = 13,05$ ; 95% ДІ [13,57; 47,64]).

Кореляційні взаємозв'язки Z-score (SD) та абсолютних показників (SOS (м/с)) з антропометричними показниками недоношених дітей мали різні характеристики: статистично значущим ( $p < 0,05$ ) визначений зворотній помітний кореляційний зв'язок  $SOS_1$  (м/с) з масою тіла (г) і при народженні, і наприкінці неонатального періоду розвитку дітей, у яких діагностовано неонатальну остеопенію.

Вивчення даних материнського анамнезу (соматичного статусу, перебігу вагітності та пологів, клінічних ознак порушення метаболізму Ca, пренатального використання стероїдних гормонів, способу розродження та наявності родової асфіксії, прийому медичних препаратів та вітамінів/мінеральних комплексів) показало, статистично значущий ( $p < 0,05$ ) вплив на розвиток неонатальної остеопенії у недоношених новонароджених таких факторів, як народження дитини від другої чи більшою за кількістю попередніх вагітностей та наявність ускладнення вагітності - прееклампсії.

Проаналізували технології постнатального виходжування, які мали вірогідний вплив на МЦКТ немовлят (види вигодовування, тривалість парентерального харчування, добове споживання білка та калорій, Ca, P, що



надходили ентэрально та парентэрально), аналізували технології постнатального виходжування та лікування (співвідношення тривалості штучної вентиляції легень (ШВЛ) відносно загальної тривалості лікування, курсові дози глюкокортикостероїдних (мг/кг), діуретичних препаратів (мг/кг), вітаміну D<sub>3</sub>).

Визначили, що серед технологій виходжування недоношених дітей статистично достовірно ( $p < 0,05$ ) сприяли розвитку неонатальної остеопенії саме: тривалість надання інтенсивної допомоги – збільшення співвідношення тривалості ШВЛ відносно загальної тривалості лікування за 6,48% та триваліше за 8 діб парентеральне вигодовування.

Доведено, що ПТГ та ОК – найбільш чутливі маркери остеобластної активності у дітей, народжених в терміні меншому ніж 34 тижні ( $p < 0,05$ ). Незалежно від ступеню дефіциту кісткової тканини у всіх передчасно народжених дітей спостерігаються вищі рівні ЛФ ( $p < 0,05$ ) в порівнянні з доношеними малюками. Нами не встановлено статистично достовірних кореляційних зв'язків ( $p > 0,05$ ) між віком дітей, МЩКТ при денситометричному дослідженні та іншими показниками кісткового метаболізму (Са, Mg та Р сироватки крові, дезоксипіридиноліну в сечі).

У дітей з неонатальною остеопенією виявлений найбільший за силою помітний зворотній статистично достовірний кореляційний зв'язок між SOS<sub>2</sub>, Z<sub>2</sub>-score SOS<sub>2</sub> (SD) та вмістом в сироватці крові ПТГ ( $r = -0,50$ ,  $p < 0,05$ ) і ОК ( $r = -0,50$ ,  $p < 0,05$ ). Разом з тим в цій групі дітей між показниками ПТГ та ОК спостерігали прямий помітний статистично значущий кореляційний зв'язок ( $r = 0,52$ ,  $p < 0,05$ ). За результатами ROC-аналізу визначили, що концентрації маркерів остеогенезу – ПТГ вищій за 19,8 (пг/мл), ОК – вищій за 18 (нг/мл) – відповідають стану неонатальної остеопенії з чутливістю 73,1%, специфічністю – 68,3%.

У недоношених дітей не виявлено дефіциту 25 (ОН) D<sub>3</sub> – концентрації нижчої за 20 нг/мл. Недостатні рівні (20–30 нг/мл) 25 (ОН) D<sub>3</sub> у сироватці крові мали 67,2% недоношених дітей. Лише у дітей з помітним Z<sub>2</sub>-score SOS<sub>2</sub> (SD) (група В#<sub>2</sub>) визначений прямий помітний статистично значущий кореляційний



зв'язок між МЩКТ ( $Z_2$ -score  $SOS_2$  (SD)) і рівнем 25 (ОН)  $D_3$  ( $r = 0,64$ ,  $p < 0,05$ ), а також між рівнями 25 (ОН)  $D_3$  та ПТГ в сироватці крові дітей цієї групи ( $r = 0,67$ ,  $p < 0,05$ ).

Обґрунтовано та розроблено математичну модель, яка дозволяє розраховувати імовірність розвитку неонатальної остеопенії у недоношених дітей в динаміці спостереження – від народження до закінчення неонатального періоду зростання.

### **Наукова новизна отриманих результатів**

Вперше впровадили ранній скринінг та встановили частоту розвитку неонатальної остеопенії у недоношених новонароджених дітей за допомогою кількісної ультразвукової денситометрії, а саме визначення та оцінювання швидкості розповсюдження ультразвуку в кістковій тканині недоношених новонароджених.

Уточнені дані щодо стану мінеральної щільності кісткової тканини у недоношених новонароджених дітей в залежності від особливостей внутрішньоутробного розвитку, гестаційного віку народження, антропометричних показників, тривалості інтенсивного лікування, парентерального харчування. Доповнені дані щодо клінічної картини неонатальної остеопенії та вагомих факторів ризику її розвитку у недоношених новонароджених. Вперше досліджена траєкторія накопичення МЩКТ у дітей від двоплідної та одноплідної вагітності за даними ультразвукового сонометра.

Поглиблені результати наукових даних щодо зв'язку між рівнем вітаміну  $D_3$  та швидкістю поширення ультразвуку в кістковій тканині у недоношених новонароджених дітей.

Визначена значущість використання біохімічних маркерів (паратгормону та остеокальцину) в діагностиці неонатальної остеопенії у недоношених новонароджених дітей.

Розроблено та обґрунтовано математичну модель, яка дозволяє оцінювати ймовірність виникнення неонатальної остеопенії у передчасно народжених дітей протягом періоду від народження до завершення неонатального зростання.



## **Практичне значення одержаних результатів**

Для прогнозування розвитку неонатальної остеопенії у передчасно народжених дітей, рекомендується застосовувати математичну модель за створеною методикою. Застосування запропонованої математичної моделі з урахуванням визначених прогностичних критеріїв дає змогу прогнозувати розвиток неонатальної остеопенії та запобігати її розвитку у недоношених новонароджених дітей.

Обґрунтовано доцільність використання кількісної ультразвукової денситометрії як скринінгового неінвазійного методу діагностики неонатальної остеопенії у передчасно народжених дітей після народження та в динаміці їх зростання.

Отримані результати впроваджено в лікувальні заклади педіатричних та неонатальних відділень: КП «Дитяча міська клінічна лікарня ПМР» м. Полтава, КНП «Обласний перинатальний центр» ЗОР м. Запоріжжя, КНП «Тернопільська обласна дитяча клінічна лікарня» ТОР м. Тернопіль, КНП «Міська дитяча лікарня №5» ЗМР (акти впровадження від 26.10.2023 р., 26.10.2023 р., 30.10.2023 р., 26.10.2023 р. відповідно).

Результати, отримані в ході виконання дисертаційної роботи, впроваджені в освітній процес та у наукову діяльність кафедри дитячих хвороб ННПО та факультетської педіатрії Запорізького державного медико-фармацевтичного університету, кафедри педіатрії №3 та неонатології Дніпровського державного медичного університету, кафедри педіатрії №1 із неонатологією Полтавського державного медичного університету, кафедри педіатрії НУОЗ України імені П.Л. Шупика, кафедри педіатрії №2 Тернопільського національного медичного університету імені І. Я. Горбачевського (акти впровадження від 26.10.2023 р., 06.10.2023 р., 01.11.2023 р., 26.10.2023 р., 30.10.2023 р. відповідно).

## **Публікації результатів досліджень**

За матеріалами дисертаційної роботи опубліковано 13 наукових праць, а саме: 1 стаття у фахових виданнях України категорії Б, 3 статті у фахових





2281617162729935

виданнях України категорії А, що включені до міжнародних наукометричних баз Web of Science та Scopus, 9 тез доповідей.

**Ключові слова:** недоношеність, новонароджені, діти раннього віку, мікроелементи, Са, вітамін D, остеопенія, парентеральне харчування, прогноз, клініка, фактори ризику, діагностика, ультразвукове дослідження.



## SAMMARY

*Tsymbal A. Yu.* Optimization of early diagnosis of osteopenia and assessment of the risks of its progression in preterm infants. – Qualifying research paper, manuscript copyright.

Thesis for the degree of a Doctor of Phylosophy (PhD) in specialty 228 «Pediatriy». – Zaporizhzhia State Medical and Pharmaceutical University, Ministry of Healthcare of Ukraine, Zaporizhzhia, 2024.

Zaporizhzhia State Medical and Pharmaceutical University, Ministry of Healthcare of Ukraine, Zaporizhzhia, 2024.

The dissertation is dedicated to improving the diagnosis of neonatal osteopenia and assessing the risks of its progression based on scientific data obtained from measuring the speed of ultrasound propagation in bones and bone tissue metabolism markers in preterm infants.

The dissertation presents data from personal observations conducted between 2019 and 2022, encompassing general clinical, laboratory-biochemical, immunoenzymatic, and statistical research methods on 138 children, including 70 preterm newborns from singleton pregnancies, 24 pairs of preterm twins (48 children), and a control group of 20 conditionally healthy full-term children without signs of bone and joint system formation disorders, born to somatically healthy mothers between the 37th and 40th weeks of gestation. The gestational age of the preterm infants ranged from 28 weeks  $\pm$  0/7 days to 36 weeks 6/7 days. The examination and treatment of preterm infants in the hospital lasted 24,8 $\pm$ 3,9 days, depending on the gestational age at birth and the severity of the patients' condition.

The distribution of children in the study groups was based on gestational age at birth. Group 1 included children from singleton pregnancies with severe and moderate prematurity, born at a gestational age of 33 weeks or less. Group 2 consisted of children from singleton pregnancies with late prematurity, whose gestational age at birth was 34 weeks or more.



Among the preterm newborn twins ( $n = 48$ ), the following groups were identified for analyzing the patterns of bone tissue formation: twins born at a gestational age of 33 weeks or less were included in group 1 "B", and siblings born at 34 weeks or more were included in group 2 "B". Twin siblings with a lower birth weight were included in groups 1 "B"-m and 2 "B"-m, while those with a higher birth weight were included in groups 1 "B"-M and 2 "B"-M. Comparison groups consisted of children of corresponding weight and gestational age from singleton pregnancies ( $n = 48$ ).

In all 138 preterm and full-term children, the absolute speed of sound (SOS (m/s)) in bone tissue was determined using quantitative ultrasound densitometry. Measurements were taken in the first week of life ( $4,0 \pm 2,1$  days) to obtain results as close as possible to intrauterine bone mineralization (SOS<sub>1</sub>).

For further analysis of bone mineral density (BMD) in preterm children in Group 1 and Group 2, born from singleton pregnancies ( $n=70$ ), and newborns in the control group ( $n=20$ ), SOS was evaluated by Z-score (SD) at birth and during dynamic observation. The frequency of neonatal osteopenia was determined in these groups by Z-score (SD) values of  $-2,0$  SD or less, corresponding to the "range below expected for age."

Based on the Z<sub>1</sub>-score (SD) SOS<sub>1</sub> at birth, the following observation groups were formed: Group A included infants with satisfactory (average) Z<sub>1</sub>-score (from  $-1,0$  SD and above) – 32 (45,7%) cases out of 70 (100%) patients. Children with Z<sub>1</sub>-score ranging from  $-1,1$  SD to  $-2,0$  SD (moderate Z-score) formed Group B – 20 (28,6%) patients. Group C included 18 (25,7%) newborns out of 70 (100%) whose SOS values by Z<sub>1</sub>-score were  $-2,0$  SD or less, corresponding to the state of neonatal osteopenia.

In the second phase of the study, at the end of the 2nd week of life ( $12,7 \pm 3,2$  days), 67 preterm newborns from Groups 1 and 2 underwent a dynamic measurement of SOS<sub>2</sub> with an evaluation of Z<sub>2</sub>-score (SD) and laboratory tests: biochemical analysis of serum – determination of calcium (Ca), phosphorus (P), magnesium (Mg), alkaline phosphatase (ALP), enzyme-linked immunosorbent assay of serum – determination of parathyroid hormone (PTH), osteocalcin (OC), 25-hydroxyvitamin D (25(OH)D<sub>3</sub>), vitamin D-binding protein, and deoxypyridinoline in urine. Similar studies were



conducted in the control group. Based on the determined Z<sub>2</sub>-score SOS<sub>2</sub> (SD), preterm infants were distributed into groups A#<sub>2</sub> – 19 (28,4%), B#<sub>2</sub> – 22 (32,8%), and C#<sub>2</sub> – 26 (38,8%) out of 67 (100%).

In the third phase of the study, on the 24,8±3,9 day of life, SOS<sub>3</sub> with Z<sub>3</sub>-score (SD) was determined in 56 singleton preterm infants. Redistribution into Groups A#<sub>3</sub>, B#<sub>3</sub>, and C#<sub>3</sub> was performed based on Z<sub>3</sub>-score, correspondingly, A#<sub>3</sub> – 12 (21,4%) infants, B#<sub>3</sub> – 23 (41,1%), and C#<sub>3</sub> – 21 (37,5%) out of 56 (100%) patients. The dropout rate was 14 singleton preterm infants.

It was found that all preterm children had lower SOS<sub>1</sub> values compared to full-term children ( $p < 0,05$ ). Among the 70 (100%) preterm children (GA 28-36 weeks), 18 (25,7%) had neonatal osteopenia at birth.

All preterm born children – both from singleton and twin pregnancies – had the same trajectory of BMD accumulation up to a gestational age of 33 weeks inclusive. At later preterm birth, twins with higher birth weights had lower SOS values ( $p < 0,05$ ) than their lighter-weight siblings.

During the first 4 weeks of life, almost all preterm children showed a decrease in SOS<sub>3</sub> compared to SOS<sub>1</sub>: in 44,6%, the values were within average or moderate Z-score ranges.

A decrease in average Z-score SOS<sub>1</sub> to moderate Z-score SOS<sub>3</sub> was observed in 14,3% of infants. Neonatal osteopenia was diagnosed in 37,5% of infants. The number of children with low Z-score SOS<sub>3</sub> increased by 1,4 times. Among infants with severe and moderate prematurity, neonatal osteopenia was observed in the majority (58,6%), while in late preterm children it was almost four times less frequent (14,8%).

A statistically significant ( $p < 0,05$ ) high positive correlation ( $R = 0,78$ ) between SOS and gestational age of newborns was confirmed. Based on the linear regression equation, 68,9% of the observed cases were accounted for by the coefficient of determination ( $R^2$ ).

A gestational age at birth of 32 weeks or less was identified as a risk factor for neonatal osteopenia, significantly ( $p < 0,05$ ) increasing the chances of developing



neonatal osteopenia in children born at this gestational age by 13.05 times compared to children born at 33-36 weeks (OR = 13,05; 95% CI [13,57; 47,64]).

Correlations of Z-score (SD) and absolute SOS values (m/s) with anthropometric parameters of preterm children varied: a statistically significant ( $p < 0,05$ ) negative correlation between SOS (m/s) and birth weight (g) was found both at birth and at the end of the neonatal period in children diagnosed with neonatal osteopenia.

An analysis of maternal history (somatic status, pregnancy and delivery course, clinical signs of calcium metabolism disorders, prenatal use of steroid hormones, mode of delivery, presence of birth asphyxia, use of medications and vitamin/mineral complexes) showed a statistically significant ( $p < 0,05$ ) impact on the development of neonatal osteopenia in preterm newborns of such factors as the child being born from the second or subsequent pregnancies and the presence of pregnancy complications – preeclampsia.

Postnatal care technologies with a significant impact on BMD of infants (types of feeding, duration of parenteral nutrition, daily intake of protein and calories, calcium, phosphorus, administered enterally and parenterally) were analyzed, as well as postnatal care and treatment technologies (duration of mechanical ventilation relative to total treatment duration, course doses of glucocorticosteroids (mg/kg), diuretics (mg/kg), and vitamin D3). It was found that among the care technologies for preterm children, the duration of intensive care (increase in the duration of mechanical ventilation relative to the total treatment duration by 6,48%) and parenteral feeding longer than 8 days statistically significantly ( $p < 0,05$ ) contributed to the development of neonatal osteopenia.

It was proven that PTH and OC are the most sensitive markers of osteoblastic activity in children born at less than 34 weeks ( $p < 0,05$ ). Regardless of the degree of bone tissue deficiency, all preterm children had higher ALP levels ( $p < 0,05$ ) compared to full-term infants. No statistically significant correlations ( $p > 0,05$ ) were found between the age of the children, BMD by densitometric examination, and other indicators of bone metabolism (serum Ca, Mg, P, and urine deoxypyridinoline).



In children with neonatal osteopenia, the strongest significant negative correlation was found between SOS, Z-score, and serum PTH ( $r = -0,50$ ,  $p < 0,05$ ) and OC ( $r = -0,50$ ,  $p < 0,05$ ). In this group of children, a direct moderate statistically significant correlation was observed between PTH and OC levels ( $r = 0,52$ ,  $p < 0,05$ ). ROC analysis showed that osteogenesis marker concentrations – PTH above 19,8 (pg/ml) and OC above 18 (ng/ml) – correspond to neonatal osteopenia with a sensitivity of 73,1% and specificity of 68,3%.

In premature infants, no deficiency of 25 (OH) D3 was detected – concentrations lower than 20 ng/ml. Inadequate levels (20–30 ng/ml) of 25 (OH) D3 in serum were observed in 67,2% of premature infants. Only in children with a moderate Z-score SOS (group B) was a direct significant statistically correlation identified between BMD (Z-score SOS) and the level of 25 (OH) D3 ( $r = 0,64$ ,  $p < 0,05$ ), as well as between the levels of 25 (OH) D3 and PTH in the serum of children in this group ( $r = 0,67$ ,  $p < 0,05$ ).

A mathematical model was developed and substantiated, allowing for the calculation of the probability of neonatal osteopenia development in preterm children during dynamic observation from birth to the end of the neonatal growth period.

### **The scientific novelty of the obtained results**

The scientific novelty of the obtained results lies in several key aspects. Firstly, the introduction of early screening and the establishment of the frequency of neonatal osteopenia development in preterm newborns using quantitative ultrasound densitometry, specifically through the determination and assessment of the speed of ultrasound propagation in the bone tissue of preterm newborns.

Secondly, refined data regarding the mineral density status of bone tissue in preterm newborns depending on intrauterine development characteristics, gestational age at birth, anthropometric indicators, duration of intensive care, and parenteral nutrition have been provided. Thirdly, expanded insights into the clinical presentation of neonatal osteopenia and significant risk factors for its development in preterm newborns have been presented.



Additionally, the trajectory of mineral accumulation in bone tissue in infants from both singleton and twin pregnancies has been investigated for the first-time using data from ultrasound sonometry. Moreover, deeper insights into the correlation between vitamin D<sub>3</sub> levels and the speed of ultrasound propagation in bone tissue in preterm newborns have been provided.

Furthermore, the significance of using biochemical markers (parathyroid hormone and osteocalcin) in diagnosing neonatal osteopenia in preterm newborns has been determined.

Lastly, a mathematical model has been developed and justified, allowing for the estimation of the probability of neonatal osteopenia occurrence in preterm infants during the period from birth to completion of neonatal growth.

### **The practical significance of the obtained results**

For predicting the development of neonatal osteopenia in preterm infants, it is recommended to use the mathematical model developed by the methodology. The application of the proposed mathematical model, considering the identified prognostic criteria, enables the prediction of neonatal osteopenia development and prevents its occurrence in preterm infants.

The justification for using quantitative ultrasonic densitometry as a screening non-invasive method for diagnosing neonatal osteopenia in preterm infants postnatally and throughout their growth dynamics is substantiated.

The results obtained have been implemented in medical institutions, specifically pediatric and neonatal departments: utility company "Municipal Children's Clinical Hospital of Poltava," Poltava, Ukraine; Zaporizhzhia Regional Perinatal Center, Zaporizhzhia, Ukraine; Ternopil Regional Children's Clinical Hospital, Ternopil, Ukraine; City Children's Hospital No.5, Zhytomyr, Ukraine (implementation acts dated 26.10.2023, 06.10.2023, 01.11.2023, 26.10.2023, 30.10.2023, respectively).

Furthermore, the results of the dissertation research have been integrated into the educational process and scientific activities of various medical institutions: Department of Pediatric Diseases, Zaporizhzhia State Medical and Pharmaceutical University, Ukraine, Department of Pediatrics №3 and Neonatology, Dnipro State Medical



2281617162729935

University, Ukraine, Department of Pediatrics №1 with Neonatology, Poltava State Medical University, Ukraine, Department of Pediatrics, Shupyk National Healthcare University of Ukraine, Department of Pediatrics №2, I. Horbachevsky Ternopil National Medical University, Ukraine.

### **Publications of research results**

Based on the materials of the dissertation, 13 scientific works were published, namely: 1 article in specialized publications of Ukraine of category B, 3 articles in specialized publications of Ukraine of category A, included in the international scientometric databases Web of Science and Scopus, 9 abstracts of reports.

**Keywords:** *prematurity, newborns, infants, trace elements, calcium, vitamin D, osteopenia, parenteral nutrition, prognosis, clinic, risk factors, diagnosis, ultrasound examination.*





## СПИСОК ОПУБЛІКОВАНИХ АВТОРОМ ПРАЦЬ НА ТЕМУ ДИСЕРТАЦІЇ

1. Цимбал А. Ю., Котлова Ю. В. Стан мінеральної щільності кісткової тканини у новонароджених та їх матерів різних вікових груп. *Неонатологія, хірургія та перенатальна медицина*. 2021. Т. 11, № 2 (40). С. 17-20. DOI: <https://doi.org/10.24061/2413-4260.XI.2.40.2021.3>. (Цимбал А. Ю. – проведено літературний пошук, збір матеріалу, статистична обробка даних та підготовка до друку; Котлова Ю. В. – концепція та дизайн дослідження, остаточне затвердження статті);
2. Цимбал А.Ю., Котлова Ю.В. Кількісне ультразвукове оцінювання стану кісткової тканини в недоношених новонароджених близнюків. *Патологія*. 2022. Т. 19, № 1 (54). С. 53-57. DOI: [10.14739/2310-1237.2022.1.252562](https://doi.org/10.14739/2310-1237.2022.1.252562). (Цимбал А. Ю. – відбір пацієнтів, обстеження, лікування, літературний пошук, оформлення статті, Котлова Ю. В. – остаточне затвердження статті);
3. Цимбал А. Ю., Котлова Ю. В. Динаміка змін швидкості поширення ультразвуку в кістковій тканині недоношених дітей за даними ультразвукової денситометрії. *Патологія*. 2023. Т. 20, № 2 (58). С. 154-161. DOI: [10.14739/2310-1237.2023.2.279312](https://doi.org/10.14739/2310-1237.2023.2.279312). (Цимбал А. Ю. – інструментальна діагностика, аналіз та статистична обробка даних, підготовка статті до друку, Котлова Ю. В. – концепція дослідження, остаточне затвердження статті);
4. Цимбал А. Ю., Котлова Ю. В. Оцінювання факторів ризику формування остеопенії в недоношених дітей. *Сучасні медичні технології*. 2023. № 4 (59). С.27-36. DOI:[10.34287/MMT.4\(59\).2023.4](https://doi.org/10.34287/MMT.4(59).2023.4). (Цимбал А. Ю. – проведено обстеження пацієнтів у динаміці, статистичний аналіз, оформлення статті, Котлова Ю. В. – остаточне затвердження статті);



5. Цимбал А. Ю., Котлова Ю. В. Стан мінеральної щільності кісткової тканини у новонароджених та їх матерів при ранній підлітковій вагітності. *Актуальні питання клінічної медицини* : тези за матеріалами XIV Всеукр. науково-практ. конф. молодих вчених з міжнар. участю (м. Запоріжжя, 20 лист. 2020 р.). Запоріжжя, 2020. С. 247. (Цимбал А. Ю. – проведено літературний пошук, збір матеріалу, статистична обробка даних та підготовка до друку; Котлова Ю. В. – дизайн дослідження);
6. Цимбал А. Ю., Котлова Ю. В. Використання кількісної ультразвукової денситометрії у новонароджених різного гестаційного віку. *Проблеми сьогодення в педіатрії* : матеріали VI науково-практ. конф. молодих вчених з міжнар. участю (м. Харків, 18 лют., 2021 р.). Харків, 2021. С. 16. (Цимбал А. Ю. – проведено літературний пошук, збір матеріалу, статистична обробка даних та підготовка до друку; Котлова Ю. В. – концепція та дизайн дослідження, остаточне затвердження роботи);
7. Цимбал А. Ю., Котлова Ю. В. Рівні мінеральної щільності кісткової тканини у доношених дітей та їх матерів. *Актуальні питання сучасної медицини і фармації – 2021* : збір. матеріалів Всеукр. науково-практ. конф. молодих вчених та студ. з міжнар. участю (м. Запоріжжя, 15-16 квіт., 2021 р.). Запоріжжя: ЗДМУ, 2021. С. 76. (Цимбал А. Ю. – проведено літературний пошук, збір матеріалу, статистична обробка даних та підготовка до друку; Котлова Ю. В. – концепція та дизайн дослідженн.);
8. Цимбал А.Ю., Котлова Ю.В. Оцінка мінеральної щільності кісткової тканини у передчасно народжених дітей–близнюків за допомогою ультразвукової денситометрії. *Педіатричні здобутки сьогодення*: матеріали Всеукр. науково-практ. конф. з міжнар. участю присвяченій 130-річчю кафедр педіатрії ХНМУ. (м. Харків, 13–14 січ., 2022 р.) / редкол. : М. О. Гончар та ін. Харків, 2022. С.94-95. (Цимбал А. Ю. – проведено літературний пошук, збір матеріалу, статистична обробка даних та підготовка до друку; Котлова Ю. В. – концепція та дизайн дослідження);



9. Цимбал А. Ю., Котлова Ю. В. Філософія виходжування дітей з остеопенією. *Соціально-етичні та деонтологічні проблеми сучасної медицини (немедичні проблеми в медицині)* : збірник матеріалів II Всеукр. науково-практ. конф. з міжнар. участю (м. Запоріжжя, 18-19 лют., 2021 р.). Запоріжжя: ЗДМУ, 2021. С. 130-131. (Цимбал А. Ю. – проведено літературний пошук, збір матеріалу, статистична обробка даних та підготовка до друку; Котлова Ю. В. – дизайн дослідження);
10. Цимбал А.Ю., Котлова Ю.В. Місія філософії в сучасній діагностиці стану мінеральної щільності кісток у передчасно народжених – близнюків. *Соціально-етичні та деонтологічні проблеми сучасної медицини (немедичні проблеми в медицині)* : збірник матеріалів III Всеукр. науково-практ. конф. з міжнар. участю (м. Запоріжжя, 24-25 лют., 2022 р.). Запоріжжя: ЗДМУ, 2022. С. 162-163. (Цимбал А. Ю. – проведено літературний пошук, збір матеріалу, статистична обробка даних та підготовка до друку; Котлова Ю. В. – концепція роботи);
11. Tsymbal A. Bone tissue mineral density of pre-born infant twins and its correlations with the prenatal factors of their mothers. *Актуальні питання сучасної медицини і фармації – 2022»* : збірник тез доповідей 82 Всеукр. науково-практ. конф. з міжнар. участю молодих вчених та студ. (м. Запоріжжя, 17 трав., 2022 р.). Запоріжжя: ЗДМУ, 2022. С. 46-47. (Цимбал А. Ю. – проведено літературний пошук, збір матеріалу, статистична обробка даних та підготовка до друку; Котлова Ю. В. – остаточне затвердження роботи);
12. Цимбал А. Ю., Котлова Ю. В. Характеристика мінеральної щільності кісткової тканини недоношених дітей. *Досягнення сучасної медичної та фармацевтичної науки – 2022*: матеріали Всеукр. науково-практ. конф. студентів та молодих вчених (м. Запоріжжя, 4 лют., 2022 р.). Запоріжжя: ЗДМУ, 2022. С. 32. (Цимбал А. Ю. – проведено літературний пошук, збір матеріалу, статистична обробка даних та підготовка до друку; Котлова Ю. В. – остаточне затвердження роботи);



2281617162729935

13.Цимбал А. Ю., Котлова Ю. В. Визначення рівнів вітаміну D у недоношених дітей. *Актуальні питання сучасної медицини і фармації – 2024* : збірник тез доповідей 84 Всеукр. науково-практ. конф. з міжнар. участю молодих вчених та студ. (м. Запоріжжя, 23-24 трав., 2024 р.). Запоріжжя: ЗДМУ, 2024. С. 57. (Цимбал А. Ю. – проведено літературний пошук, збір матеріалу, статистична обробка даних та підготовка до друку; Котлова Ю. В. – остаточне затвердження роботи).



## ЗМІСТ

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ ПОЗНАЧЕНЬ .....	23
ВСТУП.....	25
РОЗДІЛ 1 СУЧАСНІ ПОГЛЯДИ НА НЕОНАТАЛЬНУ ОСТЕОПЕНІЮ (ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ) .....	33
1.1 Визначення, поширеність, причини формування та наслідки неонатальної остеопенії.....	33
1.2 Особливості гомеостазу кісткової тканини у недоношених дітей .....	41
1.3 Вплив вітаміну D <sub>3</sub> на розвиток неонатальної остеопенії у передчасно народжених дітей .....	47
1.4 Скринінг та сучасні методи дослідження стану кісткової тканини у дітей .....	53
РОЗДІЛ 2 МАТЕРІАЛИ І МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ .....	59
2.1 Дизайн дослідження та клінічна характеристика дітей .....	59
2.2. Методи дослідження .....	72
2.2.1 Клініко-лабораторні методи дослідження новонароджених .....	72
2.2.2 Імуноферментні методи дослідження .....	73
2.2.3 Оцінка мінеральної щільності кісткової тканини у дітей .....	74
2.2.4 Методи статистичної обробки результатів дослідження .....	77
РОЗДІЛ 3 ОЦІНКА ЩІЛЬНОСТІ КІСТКОВОЇ ТКАННИ НЕДОНОШЕНИХ НОВОНАРОДЖЕНИХ ЗА ДАНИМИ КІЛЬКІСНОЇ УЛЬТРАЗВУКОВОЇ ДЕНСИТОМЕТРІЇ.....	80
3.1 Вивчення частоти неонатальної остеопенії у недоношених дітей при народженні .....	81
3.2 Динаміка зміни щільності кісткової тканини в динаміці зростання недоношених дітей в неонатальному періоді.....	82
3.3 Порівняльна характеристика формування кісткової маси у недоношених дітей від одноплідної вагітності та близнюків.....	85



РОЗДІЛ 4 ФАКТОРИ РИЗИКУ ФОРМУВАННЯ НЕОНАТАЛЬНОЇ ОСТЕОПЕНІЇ У НЕДОНОШЕНИХ ДІТЕЙ .....	88
4.1 Взаємозв'язок щільності кісткової тканини недоношених дітей з гестаційним віком народження .....	88
4.2 Взаємозв'язки щільності кісткової тканини недоношених дітей з показниками їх фізичного розвитку .....	90
4.3 Взаємозв'язки щільності кісткової тканини недоношених дітей з показниками періоду внутрішньоутробного розвитку .....	93
4.4 Вплив на формування кісткової маси недоношених дітей технологій їх виходжування.....	95
РОЗДІЛ 5 ЗМІНИ РЕГУЛЯТОРІВ МІНЕРАЛІЗАЦІЇ КІСТОК У НЕДОНОШЕНИХ ДІТЕЙ .....	101
5.1 Зміни рівнів показників остеогенезу у недоношених дітей при остеопенії новонароджених .....	101
5.2 Вплив рівня вітаміну D <sub>3</sub> на перебіг мінералізації кісткової тканини у дітей в залежності від гестаційного віку .....	108
РОЗДІЛ 6 ПРОГНОЗУВАННЯ РОЗВИТКУ НЕОНАТАЛЬНОЇ ОСТЕОПЕНІЇ У НЕДОНОШЕНИХ ДІТЕЙ .....	113
РОЗДІЛ 7 АНАЛІЗ І ОБГОВОРЕННЯ РЕЗУЛЬТАТІВ ДОСЛІДЖЕНЬ.....	120
ВИСНОВКИ.....	140
ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ .....	143
СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ .....	144
ДОДАТОК А АКТИ ВПРОВАДЖЕННЯ.....	166
ДОДАТОК Б СПИСОК ОПУБЛІКОВАНИХ АВТОРОМ ПРАЦЬ ЗА ТЕМОЮ ДИСЕРТАЦІЇ .....	175
ДОДАТОК В ВІДОМОСТІ ПРО АПРОБАЦІЮ РЕЗУЛЬТАТІВ ДИСЕРТАЦІЇ .....	179



## ПЕРЕЛІК УМОВНИХ ПОЗНАЧЕНЬ

- БЛД – бронхолегенева дисплазія
- ГВ – гестаційний вік
- ЗВУР – затримка внутрішньоутробного розвитку
- ЛФ – лужна фосфатаза
- МКХ-11 – Міжнародна класифікація хвороб, 11 перегляд
- МОЗ України – Міністерство охорони здоров'я України
- МЩКТ – мінеральна щільність кісткової тканини
- НЕК – некротизуючий ентероколіт
- ОК – остеокальцин
- ПТГ – паратиреоїдний гормон
- ППХ – повне парентеральне харчування
- ШВЛ – штучна вентиляція легень
- AUC – Area Under Curve - показник площі під ROC-кривою
- DPD – дезоксипіридинолін
- DXA – двохенергетична рентгенівська абсорбціометрія
- ESPGHAN – European Society of Paediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition – Європейське товариство дитячої гастроентерології, гепатології та харчування
- FDA USFDA – Food and drug administration – Управління з санітарного нагляду за якістю харчових продуктів та медикаментів Сполучених Штатів Америки
- ISCD – International Society for Clinical Densitometry – Міжнародної спільноти клінічної денситометрії
- Ca – кальцій
- Mg – магній
- P – фосфор



2281617162729935

- QUS – кількісна ультразвукова діагностика, вдосконалений метод використання ультразвуку для оцінки стану кісток.
- Se – Sensitivity – чутливість показників
- SOS – швидкість ультразвуку, зафіксована в кістковій тканині (м/с)
- Sp – Specificity – специфічність показників
- VDBP – білок, що зв’язує вітамін D
- WHO – World Health Organization
- Z-score SOS – середньо-квадратичне відхилення показника SOS (м/с) від вікової норми, (standard deviation – SD)





## ВСТУП

### Обґрунтування вибору теми дослідження

Незважаючи на досягнення в технологіях виходжуванні, лікуванні недоношених новонароджених, неонатальна остеопенія (МКХ-11 – КВ 61.3, синонім: метаболічна хвороба кісток) є поширеним ускладненням їх розвитку через те, що передчасно народжені діти позбавлені періоду активного накопичування мінералів у третьому триместрі внутрішньоутробного розвитку [1, 2, 3, 4].

Аналітичний огляд медичної літератури та періодичних видань дозволяє констатувати актуальність вивчення порушення мінеральної щільності кісткової тканини (МЩКТ) у недоношених дітей, яке найчастіше є єдиним проявом неонатальної остеопенії, є мало вивченим станом, предметом дискусії і подальшого наукового інтересу, оскільки недоношені діти потребують своєчасного та ретельного вживання профілактичних заходів для зменшення ускладнень, поліпшення прогнозу, покращення їх якості життя. Виклики у сфері профілактики захворювань кісток включають необхідність розробки нових технологій, специфічних для застосування у вагітних жінок, плодів та новонароджених [5].

Відповідно до діючого Наказу МОЗ України від 16 квітня 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», мінеральна хвороба кісток у новонароджених визначають як «неповну мінералізацію остеїду, що може проявлятися від легкого перебігу без клінічних ознак (лише з наявністю остеопенії) до важкого перебігу з виникненням переломів кісток» [6].

Дослідження набуває важливості через те, що хвороби кістково-м'язової системи, пов'язані зі зниженням пікової кісткової маси, які виникають в періоді



новонародженості у недоношених дітей, можуть мати важкі наслідки при зростанні: повторні низькоенергетичні переломи кісток, порушення росту, підвищення ризику розвитку остеопорозу в дорослому віці, що має значний фінансовий та соціальний виклик для системи охорони здоров'я країни [7, 8, 9, 10, 11].

Найбільший ризик розвитку неонатальної остеопенії мають саме недоношені немовлята з глибокою та помірною недоношеністю, з дуже низькою вагою і надзвичайно низькою вагою при народженні, немовлята з внутрішньоутробною затримкою розвитку, немовлята з супутніми захворюваннями, зазвичай пов'язаними з недоношеністю (сепсис, холестаза, бронхолегенева дисплазія, некротичний ентероколіт, немовлята, які потребують тривалого часу повного парентерального харчування та немовлята, народжені від матерів з дефіцитом вітаміну [12].

Численні епідеміологічні дослідження визначали фактори ризику розвитку неонатальної остеопенії у недоношених дітей. Однак пізня поява клінічних симптомів і ознак у поєднанні з відсутністю специфічних біохімічних маркерів ускладнює розпізнавання остеопенії у новонароджених [3, 13, 14].

Є актуальним скринінг стану кісткової тканини немовлят із ризиком розвитку неонатальної остеопенії, хоча методи діагностики значно відрізняються в різних країнах та установах [15].

Сучасні діагностичні засоби оцінки стану МЩКТ це – двоенергетична рентгенівська абсорбціометрія, кількісна комп'ютерна томографія та кількісна ультразвукова денситометрія [16, 17, 18].

Але для досліджень в неонатальному віці використання ультразвукової денситометрії, порівняно із рентгенологічними методами, є надійнішим та безпечнішим методом оцінки стану кісткової тканини у новонароджених різних гестаційних термінів народження. Кількісна ультразвукова денситометрія дозволяє за швидкістю розповсюдження ультразвуку в кістковій тканині оцінити МЩКТ, надає можливість ефективно усунути артефакти руху дитини, не супроводжується радіаційним опромінюванням недоношених новонароджених.



Створені сучасні нормативні бази даних для стандартизованих оцінювань швидкості розповсюдження ультразвуку в кістковій тканині новонароджених відповідно до їхнього гестаційного віку народження та вимірювання стандартизованих відхилень ( $Z$ -score (SD)) показників. Це дозволяє якісно та інформативно проводити кількісне ультразвукове дослідження кісткової тканини у новонароджених, оцінювати результати порівняно з еталонними параметрами, вивчати їх динаміку [19, 20].

Сучасні тенденції в розвитку європейської педіатрії орієнтовані на стандартизацію медичної допомоги дітям, ґрунтовану на принципах доказової та індивідуалізованої медицини, впровадження заходів з профілактики захворювань та інновацій у сферу педіатричної практики, в тому числі і відносно неонатальної остеопенії [21, 22].

Тому виявлення факторів ризику розвитку неонатальної остеопенії, використання стандартизованих неінвазійних технологій і алгоритмів її діагностики можуть сприяти покращенню стану здоров'я кісток недоношених новонароджених та зменшенню випадків у них метаболічного захворювання кісток [3, 23].

Аналіз наявних літературних джерел підтверджує, що на сучасному етапі розвитку медицини виникає нагальна потреба в розробці єдиної системи протоколів та формулярів для ефективного обліку та лікування пацієнтів з метаболічною хворобою кісток, що виникає внаслідок їх передчасного народження. Дана наукова робота спрямована на представлення актуальних доказів для виявлення груп з підвищеним ризиком розвитку неонатальної остеопенії, а також впровадження скринінгових і профілактичних програм, зорієнтованих на гестаційний вік народження, вагу та ризик розвитку захворювання.

### **Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами, грантами**

Дисертаційна робота виконана згідно з планом науково-дослідної роботи кафедри дитячих хвороб Запорізького державного медико-фармацевтичного університету МОЗ України «Наукове обґрунтування діагностичних стратегій,



оптимізація лікувальних заходів, удосконалення реабілітаційних та профілактичних алгоритмів при спостереженні хворих дітей різного віку» (№ 0120U101143).

**Мета дослідження:** Удосконалити діагностику неонатальної остеопенії та оцінити ризики її прогресування на підставі отриманих наукових даних визначення швидкості поширення ультразвуку в кістках, маркерів метаболізму кісткової тканини у передчасно народжених дітей.

**Завдання дослідження:**

- 1) оцінити швидкість поширення ультразвуку в кістковій тканині за допомогою кількісної ультразвукової денситометрії у недоношених дітей; визначити частоту неонатальної остеопенії у недоношених дітей, народжених від одноплідної вагітності в різні терміни гестації та при динамічному спостереженні;
- 2) оцінити особливості внутрішньоутробного розвитку, фізичного, соматичного стану недоношених дітей, народжених від одноплідних та багатоплідних вагітностей; встановити провідні фактори ризику формування неонатальної остеопенії
- 3) вивчити рівень Ca, P, Mg у сироватці крові недоношених дітей з неонатальною остеопенією;
- 4) визначити найбільш інформативні рівні маркерів синтезу, резорбції кісткової тканини, гуморальної регуляції процесу остеогенезу при неонатальній остеопенії у недоношених дітей;
- 5) розробити та впровадити науково обґрунтовану методику оцінювання ризиків виникнення неонатальної остеопенії у недоношених дітей.

**Об'єкт дослідження:** неонатальна остеопенія у недоношених дітей, які народилися у терміні вагітності з 28-го повного до 36 повного тижня вагітності з масою тіла менше 2500 г.

**Предмет дослідження:** швидкість поширення ультразвуку в кістковій тканині (м/с), анамнестичні данні внутрішньоутробного розвитку, клінічні



прояви неонатальної остеопенії, загальноклінічні, біохімічні, імуноферментні показники, кальцієво-фосфорний обмін, способи діагностики.

### **Методи дослідження**

Загальноклінічні методи: інтерв'ю-анкетування батьків, вивчення анамнезу, катамнезу, об'єктивні методи обстеження, оцінка антропометричних показників фізичного розвитку дитини.

Біохімічні методи визначення концентрації Ca, Mg, P, загальної лужної фосфатази в сироватці крові. Імуноферментні – визначення концентрації в сироватці крові 25 (ОН) D<sub>3</sub>, вітамін D-зв'язувального білку, паратиреоїдного гормону, остеокальцину та дезоксипіридиноліну в сечі. Інструментальні методи включали визначення швидкості поширення ультразвуку в кістковій тканині за допомогою сонометра Sunlight Omnisense 9000 PREMIER. Статистичні методи: аналіз даних проведено за допомогою пакетів програм «Excel», «STATISTICA 13.0».

### **Наукова новизна отриманих результатів**

Вперше в Україні впровадили ранній скринінг та встановили частоту розвитку неонатальної остеопенії у недоношених новонароджених дітей за допомогою кількісної ультразвукової денситометрії, а саме визначення та оцінювання швидкості розповсюдження ультразвуку в кістковій тканині недоношених новонароджених.

Уточнені дані щодо стану МІЦКТ у недоношених новонароджених дітей в залежності від особливостей внутрішньоутробного розвитку, гестаційного віку народження, антропометричних показників, тривалості інтенсивного лікування, парентерального харчування. Доповнені дані щодо клінічної картини неонатальної остеопенії та вагомих факторів ризику її розвитку у недоношених новонароджених. Вперше досліджена траєкторія накопичення МІЦКТ у дітей від двоплідної та одноплідної вагітності за даними ультразвукового сонометра.

Поглиблені результати наукових даних щодо зв'язку між рівнем вітаміну D<sub>3</sub> та швидкістю поширення ультразвуку в кістковій тканині у недоношених новонароджених дітей.



Визначена значущість використання біохімічних маркерів (паратгормону та остеокальцину) в діагностиці неонатальної остеопенії у недоношених новонароджених дітей.

Розроблено та обґрунтовано математичну модель, яка дозволяє оцінювати ймовірність виникнення неонатальної остеопенії у передчасно народжених дітей протягом періоду від народження до завершення неонатального зростання.

### **Практичне значення одержаних результатів**

Для прогнозування розвитку неонатальної остеопенії у передчасно народжених дітей, рекомендується застосовувати математичну модель за створеною методикою. Застосування запропонованої математичної моделі з урахуванням визначених прогностичних критеріїв дає змогу прогнозувати розвиток неонатальної остеопенії та запобігати її розвитку у недоношених новонароджених дітей.

Обґрунтовано доцільність використання кількісної ультразвукової денситометрії як скринінгового неінвазійного методу діагностики неонатальної остеопенії у передчасно народжених дітей після народження та в динаміці їх зростання.

Отримані результати впроваджено в лікувальні заклади педіатричних та неонатальних відділень: КП «Дитяча міська клінічна лікарня ПМР» м. Полтава, КНП «Обласний перинатальний центр» ЗОР м. Запоріжжя, КНП «Тернопільська обласна дитяча клінічна лікарня» ТОР м. Тернопіль, КНП «Міська дитяча лікарня №5» ЗМР (акти впровадження від 26.10.2023 р., 26.10.2023 р., 30.10.2023 р., 26.10.2023 р. відповідно).

Результати, отримані в ході виконання дисертаційної роботи, впроваджені в освітній процес та у наукову діяльність кафедри дитячих хвороб ННПО та факультетської педіатрії Запорізького державного медико-фармацевтичного університету, кафедри педіатрії №3 та неонатології Дніпровського державного медичного університету, кафедри педіатрії №1 із неонатологією Полтавського державного медичного університету, кафедри педіатрії НУОЗ України імені П.Л. Шупика, кафедри педіатрії №2 Тернопільського національного медичного



університету імені І. Я. Горбачевського (акти впровадження від 26.10.2023 р., 06.10.2023 р., 01.11.2023 р, 26.10.2023 р., 30.10.2023 р. відповідно).

### **Особистий внесок здобувача**

Дисертанткою була проаналізована наукова література з актуальними проблемами, визначена мета, завдання та дизайн дисертаційної роботи. Авторкою самостійно проведено підбір пацієнтів та забір матеріалу до дослідження з подальшим клінічним та інструментальним обстеженням на базі КНП «Обласний перинатальний центр» ЗОР м. Запоріжжя. На кафедрі клінічної лабораторної діагностики Запорізького державного медичного університету проводились імуноферментні та біохімічні методи дослідження за участю авторки. Дисертантка самостійно проводила ультразвукову денситометрію у новонароджених. Здобувачка опрацювала статистичний аналіз дослідження та написав розділи дисертаційної роботи. Разом з науковим керівником сформовані висновки та практичні рекомендації. Дисертанткою опубліковані авторські статті та тези з отриманих результатів дослідження.

Дослідження ґрунтується на індивідуальному науковому внеску авторки; ідеї співавторів не були використані.

### **Апробація роботи**

Основні теоретичні положення та практичні результати дисертації були представлені автором на: XXII Всеукраїнській науково-практичній конференції «*Актуальні питання педіатрії (Сідельниковські читання)*» (м. Київ, 16-17 верес., 2020 р.), XXIII Всеукраїнській науково-практичній конференції «*Актуальні питання педіатрії (Сідельниковські читання)*» (м. Київ, 15-17 верес., 2021 р.), 82 Всеукраїнській науково-практичній конференції молодих вчених та студентів з міжнародною участю «*Актуальні питання сучасної медицини і фармації – 2021*», (м. Запоріжжя, 15-16 квіт., 2021 р.), XIV Всеукраїнській науково-практичній конференції молодих вчених з міжнародною участю «*Актуальні питання клінічної фармації*» (м. Запоріжжя, 20 лист., 2020 р.), VI науково-практичній конференції молодих вчених з міжнародною участю «*Проблеми сьогодення в педіатрії*» (м. Харків, 18 лютого, 2021 р.), II Всеукраїнській науково-практичній



конференції з міжнародною участю *«Соціально-етичні та деонтологічні проблеми сучасної медицини (немедичні проблеми в медицині)»* (м. Запоріжжя, 18-19 лют., 2021 р.), III Всеукраїнській науково-практичній конференції з міжнародною участю *«Соціально-етичні та деонтологічні проблеми сучасної медицини (немедичні проблеми в медицині)»* (м. Запоріжжя, 24-25 лют., 2022 р.), Всеукраїнській науково-практичній конференції студентів та молодих вчених *«Досягнення сучасної медичної та фармацевтичної науки – 2022»* (м. Запоріжжя, 4 лют., 2022 р.), Всеукраїнській науково-практичній конференції з міжнародною участю присвяченій 130-річчю кафедр педіатрії ХНМУ *«Педіатричні здобутки сьогодення»* (м. Харків, 13–14 січня 2022 р.).

Апробація дисертаційної роботи проводилась на спільному засіданні кафедри госпітальної педіатрії, кафедри факультетської педіатрії, кафедри дитячих інфекційних хвороб, кафедри дитячих хвороб факультету післядипломної освіти Запорізького державного медико-фармацевтичного університету МОЗ України 19 червня 2024 року.

### **Публікації**

За матеріалами дисертаційної роботи опубліковано 13 наукових праць, а саме: 1 стаття у фахових виданнях України категорії Б, 3 статті у фахових виданнях України категорії А, що включені до міжнародних наукометричних баз Web of Science та Scopus, 9 тез доповідей.

### **Структура та обсяг дисертації**

Дисертаційна робота викладена на 180 сторінках друкованого тексту, складається із анотації, вступу, огляду літератури, матеріалів та методів дослідження, чотирьох розділах власних спостережень, аналізу і узагальнення результатів дослідження, висновків, практичних рекомендацій, списку використаної літератури, що містить 177 джерела (21 кирилицею і 156 латиною) та додатків. Робота містить 25 таблиць та 19 рисунків.





# РОЗДІЛ 1

## СУЧАСНІ ПОГЛЯДИ НА НЕОНАТАЛЬНУ ОСТЕОПЕНІЮ (ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ)

### **1.1 Визначення, поширеність, причини формування та наслідки неонатальної остеопенії**

Збереження здоров'я дітей має вирішальне значення і є головним пріоритетом для суспільства, орієнтованого на створення умов для повноцінного і сталого розвитку наступного покоління [21, 24].

Здебільшого хронічні хвороби дорослої людини формуються факторами, які впливали під час вагітності, ранньому неонатальному віці та дитинстві. За даними ВООЗ інвестиції у здоров'я дітей мають високу економічну доцільність і забезпечують гармонічний розвиток усього соціуму у майбутньому [21, 25].

Хвороби кістково-м'язової системи становлять значне економічне і соціальне навантаження для держави, адже довгострокове лікування потребує значних фінансових витрат [8, 9].

В останні кілька десятиліть захворюванням кістково-м'язової системи у дітей приділяється більше уваги [21, 26].

Згідно з сучасними літературними посиланнями захворювання кістково-м'язової системи займає п'яте місце в структурі захворюваності дітей в Україні [21, 22].

Частота переломів та повторних переломів вище серед дітей порівняно з дорослими молодого та середнього віку. Це відображає вразливість скелета, що росте, до піку кісткової маси [27].

Сучасні дані дослідників свідчать про те, що оптимальна кісткова маса, що визначає схильність до остеопорозних переломів у дорослому віці, є функцією фетального програмування та адекватного накопичення кісткової тканини з внутрішньоутробного періоду. Отже, дуже важливо мати адекватне нарощування кісткової маси від народження, щоб досягти оптимальної її пікової



щільності, яка б мала захисний ефект від остеопорозу у дорослому віці [21, 28, 29, 30, 31, 32].

Недоношені діти апріорі потрапляють в групу ризику недостатнього накопичення кісткової маси. При цьому у всьому світі зберігається стала тенденція збільшення кількості передчасних пологів та народження дітей в ранні терміни вагітності. За даними WHO (2023) 152 мільйони дітей народилися недоношеними за останнє десятиліття. З кожних 10 народжених дітей 1 недоношений, а ще більше число – понад 20 мільйонів дітей – мають низьку вагу при народженні (менше 2,5 кг при народженні). Показники передчасних пологів не змінилися протягом останнього десятиліття у жодному регіоні світу, мають тенденцію до збільшення [33].

Негативна тенденція природного приросту населення в Україні, міграція, що пов'язана з війною та зменшення кількості новонароджених, привело до зросту частоти передчасно народжених та маловагових до строку гестації при народженні дітей [34].

За даними Антипкіна Ю. Г., Знаменської Т. К. та ін. (2020), в Україні реєструється зменшення рівня народжуваності з 387,9 тис. у 2000 р. до 294,1 тис. у 2019 р. [34]. Разом з тим, збільшується частота народження недоношених дітей, які мали при народженні масу тіла  $\geq 500$  г: в 2014 р. показник становив 752,47 на 1000 недоношених новонароджених і до 2019 р. зріс до 810,06 на 1000 недоношених новонароджених [34].

Недоношеність дитини безумовно змінює формування кісткової маси, викликаючи її недостатність – остеопенію. Хоча вперше про остеопенію згадано в 1919 році, публікації звітів про хворобу з'явилися після середини ХХ століття [35].

Розуміння метаболічних змін при остеопенії у новонароджених сформувалося в європейських країнах і США в останні роки [14].

Представлено ряд новаторських наукових досліджень, які переосмислювали погляди на формування остеопенії, метаболізм кальцієво-фосфорного обміну у дітей, особливо у передчасно народжених [26, 36].



З урахуванням вимог ХХІ століття термін неонатальна остеопенія (КВ 61.3) внесений до оновленої МКХ-11, що віддзеркалює критичну важливість знань відносно неонатальної остеопенії для науки та медичної практики.

Важлива особливість МКХ-11 полягає в тому, що ця версія була підготовлена на основі принципів транспарентності та співробітництва, масштаб якого не має прецедентів в історії, для відображення прозорого та зрозумілого тлумачення дефініцій [1].

У сучасній літературі все частіше зустрічається визначення «неонатальна остеопенія» (синонім: метаболічна хвороба кісток) для опису зниження мінерального вмісту кісткового матриксу, із зменшенням товщини або кількості кісткових трабекул через недостатнє відкладення мінералів або підвищену реабсорбцію кісткового матриксу [2, 37, 38].

Аналогічне ствердження, що «метаболічна хвороба кісток характеризується неповною мінералізацією остеїду з наступними порушеннями, починаючи від остеопенії і закінчуючи тяжкою хворобою кісток з переломами». [6].

Саме народження передчасно призводить до часткової або повної втрати оптимального етапу придбання мінеральних резервів [39].

На думку більшості авторів, метаболічна хвороба кісток новонароджених формується у недоношених дітей, як наслідок переривання трансплацентарного перенесення мінералів у третьому триместрі вагітності та, відповідно, переривання найбільшого включення поживних речовин у кістковий матрикс внутрішньоутробно [7, 19, 40].

Неонатальна остеопенія характеризується зниженням вмісту мінералів у кістках порівняно з очікуваним рівнем мінералізації для плода, новонародженого або немовляти порівнянного розміру або гестаційного віку, що спостерігається у поєднанні з біохімічними та/або рентгенологічними змінами та відображає зміну МЩКТ [41].

Отже, неонатальна остеопенія – системне захворювання кісток, що супроводжується зниженням вмісту мінералів у кістковій тканині внаслідок



порушення кальцієво-фосфорного обміну у новонароджених дітей, частіше з глибокою та помірною недоношеністю [42, 43].

Точну поширеність неонатальної остеопенії важко визначити кількісно через різні методи, що використовуються для скринінгу немовлят, а також через складність інтерпретації цих результатів, частота захворювання неухильно зростає з виживанням більш незрілих новонароджених [2, 40].

Аналіз захворюваності на неонатальну остеопенію показав значні коливання показників: в залежності від гестаційного віку народження до 22% у недоношених дітей менше 32 тижнів та 45% у дітей з терміном народження менше 28 тижнів гестації [44].

В залежності від маси тіла при народженні недоношеної дитини спостерігалися коливання частоти неонатальної остеопенії у 16–40% – при дуже низькій масі тіла, 50–54% – при екстремально низькій масі тіла, та досягають навіть 60% [39, 41, 45, 46, 47].

Повідомляється, що неонатальна остеопенія не тільки виникає майже у половини новонароджених із екстремально низькою масою тіла при народженні, але й зберігається через 6–16 тижнів після народження [48].

Montaner Ramón A. et al. спостерігали обмежене зростання розміру плоду пов'язане з розвитком важкої метаболічної хвороби кісток у немовлят <32 тижнів гестаційного віку та/або з масою тіла <1500 г [49].

Kavurt S., Demirel N. et al. (2021), у своїх дослідженнях показали, що діти з дуже малою вагою тіла при народженні можуть мати ознаки остеопенії на четвертому тижні життя навіть за відсутності аномальних біохімічних тестів [50].

У більшості дослідників не викликає сумнівів, що тяжкість і частота остеопенії обернено пропорційна гестаційному віку та масі тіла при народженні [51].

Клінічні прояви остеопенії варіюють від аномальних біохімічних показників до виражених деформацій скелету (затримка росту, лобові виступи, набряк реберно-хрящових суглобів ребер і набряк гомілковостопних та



променево-зап'ясткових суглобів). Тим не менш, недоношені діти з неонатальною остеопенією зазвичай виявляють мало симптомів до подальшого розвитку захворювання [50].

Таким чином, неонатальна остеопенія має широку варіабельність в клінічній еволюції – від безсимптомних форм до тяжкого ураження кісток залежно від ступеня демінералізації кістки [14].

МЩКТ є важливою детермінантою структури міцності кістки та щільності кісткової системи протягом усього життя, тому недоношені діти відносяться до групи найбільшого ризику розвитку неонатальної остеопенії [31, 40]

Проблема полягає в тому, що постнатальна мінералізація кісток у недоношених дітей значно відстає від очікуваної внутрішньоутробної мінералізації кісток. Низький рівень мінералізації зберігається у дітей і молодих людей, народжених передчасно, що призводить до зниження пікової кісткової маси, слабкішою міцністю кісток, нижчому зростанню та вищому рівню переломів порівняно з доношеними дітьми [52].

Попередні дослідження інформують, що діти віком від 5 до 9 років, що народжені недоношеними, мають як нижчу мінеральну щільність хребта, так і нижчий вміст мінералів у порівнянні з доношеними дітьми [53].

На підставі проаналізованої літератури встановлено, що метаболічна хвороба кісток у недоношених дітей є чинником різних клінічних ознак при зростанні дітей – від переломів, рентгенологічних ознак зниженої мінералізації кістки [10], до гіпоплазії емалі і карієсу, короткозорості і астигматизму, доліхоцефального сплюснення голови та деформації піднебіння [54].

У дитинстві та у дорослому віці цей сценарій може сприяти поганій успішності у школі, поведінковим розладам та низькій самооцінці [39].

Дані багатьох авторів, свідчать про результуюче зниження пікової кісткової маси при остеопенії – нижчий зріст і більш високий рівень переломів у дітей, народжених передчасно, порівняно з доношеними однолітками [55, 56, 57].



Natesan V. & Kim S. J. (2022) стверджують, що неонатальна остеопенія у дітей може викликати послідовні прояви аномалій розвитку, опорно-рухового апарату, нетравматичні переломи та функціональні обмеження росту та руху [58].

Отже, дуже важливо мати адекватну кісткову масу від народження, щоб досягти оптимальної пікової кісткової маси, яка захищає від остеопорозу у дорослому віці [28].

На розвиток скелета та подальше здоров'я кісток впливає складна взаємодія генетичних, демографічних, соціально-економічних, гормональних та екологічних факторів [59].

За даними Wang J., Zhao Q. et al. (2022), неонатальна остеопенія у недоношених дітей є багатофакторним системним захворюванням, на яке впливають аліментарні та біомеханічні фактори [19].

Знання факторів, що піддаються ранній модифікації, що впливають на набір кісткової маси, може дозволити запобігти остеопорозу та остеопоретичним переломам, проблемам, які являють собою серйозний соціальний та фінансовий тягар для суспільства [59].

Фактори ризику розвитку неонатальної остеопенії – це всі причини, що прямо чи опосередковано впливають на абсорбцію, розчинність, біодоступність, екскрецію мінеральних речовин та функції кишківника [38].

Будь-який фактор, що впливає на постачання калорій та мінералів, такі як обмежений запас поживних речовин, незріла фізіологія, низька толерантність до ентерального харчування та супутні клінічні захворювання можуть порушити ріст та мінералізацію кісток, а також сприяють розвитку остеопенії [60].

Демінералізація кісток у недоношених новонароджених спостерігається внаслідок хронічного пошкодження плаценти у матері, яке погіршує плацентарне перенесення Ca, Mg та P. Пошкодження плаценти викликається інфекційним запаленням з розвитком хоріоамніоніту, виникненням прееклампсії у вагітної. Значний вплив має куріння через зменшення плацентарної тканини,



через перешкоджання транспортуванню кисню та поживних речовин до плоду, що викликає народження дітей з нижчою вагою та довжиною тіла [14].

Та навпаки, оптимізація харчування у постнатальному періоді здатна вплинути як на безпосереднє зростання та розвиток цих новонароджених, а й дати ефект у віддаленій перспективі, хоча після народження важко підтримувати внутрішньоутробний темп споживання мінералів [61, 62].

Постнатальне недостатнє надходження Ca, фосфору (P) та вітаміну D<sub>3</sub> до недоношеної дитини виникає при розвитку некротизуючого ентероколіту (НЕК), при тривалій залежності від повного парентерального харчування (ППХ), особливо коли для ППХ відсутні розчини, що містять P, призводять до виснаження його запасів в організмі.

Використання таких ліків, як діуретики, що викликають та виснаження запасів кальцію (Ca), кофеїн, який інгібує всмоктування Ca в кишечнику та стимулює виведення Ca з сечею, глюкокортикостероїди – пригнічують остеобластогенез і збільшують апоптоз остеобластів, призводячи до метаболічної хвороби кісток [39, 62, 63, 64, 65].

Ми виявили лише одне дослідження, в якому оцінювали тяжке метаболічне захворювання кісток у новонароджених, які отримували фуросемід. На кожні 2 тижні терапії фуросемідом ймовірність розвитку важкого метаболічного захворювання кісток збільшувалася на 1,4% ( $p < 0,001$ ) [66]. Аналізуючи дані дослідження багатьох авторів, ранні фактори, властиві внутрішньоутробному періоду та раннім рокам життя, впливають на формування пікової кісткової маси у майбутньому [59].

В останні роки інтенсивно вивчається вплив фізичної активності на стан МЩКТ. Доведено, що фізична активність збільшує кісткову масу у малюків, а тривала іммобілізація призводить до резорбції кісток і зниження мінеральної щільності кісток [52, 67].

За даними Galaad Torró-Ferrero (2022), методи фізіотерапії показали ефективність лікування остеопенії у недоношених дітей, отримуючи сприятливі результати при застосуванні пасивних рухів з легкою компресією. Дослідження



показує, як ефективно покращувались показники мінеральної щільності великогомілкової кістки при їх застосування [52].

Питання про взаємозв'язок між метаболічною хворобою кісток у новонароджених та рівнем вітаміну D<sub>3</sub> у вагітних жінок залишається предметом обговорення, і наукова спільнота не має єдиної ознаки на цей рахунок.

Нещодавно дослідники продемонстрували несприятливу роль низького рівня вітаміну D<sub>3</sub> на стан здоров'я кісток у новонароджених [64, 68].

Крім того, клінічні дослідження показали, що прийом вітаміну D<sub>3</sub> вагітними жінками знижує ризик неонатальної остеопенії у дітей, оскільки зменшує ймовірність прееклампсії та гестаційного діабету, які є факторами ризику захворювання [68].

Chen W et al. виявили, що нижчий гестаційний вік (<30 тижнів) народження, прийом добавок вітаміну D<sub>3</sub> у віці >14 днів та перехід на повне ентеральне харчування після 28 днів є незалежними факторами ризику неонатальної остеопенії у немовлят з гестаційним віком <34 тижнів [69].

Узагальнюючи дані сучасних наукових джерел, можна зробити висновки, щодо багатофакторної етіології метаболічної хвороби кісток у недоношених дітей, пов'язаної з численними факторами ризику, включаючи гестаційний вік народження, низьку вагу при народженні, вплив ліків, які можуть змінити рівні мінералів, іммобілізацію, тривале парентеральне харчування та відстрочене введення ентерального харчування [41, 45].

Незважаючи на те, що за останні два десятиліття було досягнуто значного прогресу у розробці менеджменту догляду за недоношеними дітьми, міждисциплінарна робоча група професіоналів виявила численні прогалини у знаннях неонатальної допомоги недоношеним дітям з остеопенічними станами, що спонукає до додаткових досліджень та отримання нових знань [62, 70].

В Україні питання діагностики неонатальної остеопенії у недоношених дітей також має невеликий рівень поглиблених досліджень захворювання, недостатньо висвітлюються і мало обговорюється на національному рівні. На сьогодні важливо розуміти чинники, пов'язані з міцністю і розвитком кісток у





недоношених дітей, як засіб створення профілактичних стратегій проти остеопоретичних переломів для майбутніх поколінь. Немає точних наукових даних, які змогли би описати патерн зміни стану кісток у недоношених дітей. Відсутні уніфіковані керівні принципи діагностики та лікування неонатальної остеопенії [65].

Частково це пов'язано з відсутністю нормативних даних та клінічних випробувань для недоношених дітей і, як наслідок, з відсутністю науково обґрунтованих посібників з діагностики та термінів можливого лікування. Діагностична неоднозначність уповільнює стандартизацію підходів до діагностики та лікування у всьому світі [2, 11].

Отже, раннє виявлення факторів, що сприяють розвитку неонатальної остеопенії, визначають ефективну профілактику та успішне лікування цього стану. Комплексний підхід до виявлення та управління цими факторами є важливою складовою стратегії збереження здоров'я кісткової системи, зокрема у недоношених дітей.

## **1.2 Особливості гомеостазу кісткової тканини у недоношених дітей**

Оскільки передчасне народження дитини припиняє фізіологічні закономірності внутрішньоутробного розвитку, знання процесів перинатального формування систем органів є необхідним і важливим для розуміння та попередження відхилень від бажаної норми.

Отже, кісткова тканина складається з трьох типів клітин: остеобластів, остеоцитів і остеокластів. Вони походять із матриці, яка утворена в основному колагеновими волокнами, глікопротеїнами, які надають кістці форму та еластичність, а також мінеральними солями, головним чином за участю Ca та P, які надають жорсткості та твердості. Кісткова тканина також є метаболічно активною та надзвичайно динамічною тканиною завдяки безперервному ремоделюванню протягом життя [12].

Розвиток скелета починається в перші тижні вагітності і залежить від генетичних, ендокринних факторів та впливу навколишнього середовища.



Проліферація, диференціація попередників хряща та процеси окостеніння регулюються паратгормоном (ПТГ), цитокінами та вітамінами (А, D, С і К) [12].

Іншим ключовим елементом пропорційного розвитку скелета є судинна підтримка, яка забезпечує достатній запас мінералів. Такі стани, як прееклампія, хоріоамніоніт і ЗВУР, що відображають хронічне ураження плаценти, пов'язані з підвищеним ризиком неонатальної остеопенії [12].

Крім того, фактори навколишнього середовища, такі як вплив ліків, токсичні речовини та умови харчування матері, вважаються епігенетичними факторами, що впливають на кісткову масу та щільність кісток плоду, а також на кількість і якість кісток у дорослих [71].

Ембріологічно кісткова тканина походить від мезодерми – листка, який утворює всі сполучні тканини під час внутрішньоутробного життя. Першою скелетною структурою, яка утворюється, є хорда, яка з'являється по середній лінії ембріонального диска приблизно на 15-й день розвитку [12].

Мінералізація кісток починається під час ембріональної фази розвитку людини і визначається синтезом органічного кісткового матриксу остеобластами (остеоїдами), на який відкладаються кальцієві та фосфатні солі. Цей процес експотенційно збільшується між 24 та 37 тижнями вагітності, досягаючи 80% приросту мінералів у третьому триместрі вагітності [38]. Мінералізація кісткової тканини — це двоступеневий біологічний процес, який регулюється кількома факторами: первинною та вторинною мінералізацією. При первинній мінералізації відбувається відкладення аморфних кальцієво-фосфатних солей, а при вторинній мінералізації відбувається прогресивне дозрівання мінералів з утворенням гідроксиапатитів [12].

Під час вторинної мінералізації МЦКТ прогресивно зростає завдяки процесам транспорту мінералів за участю остеоцитів. Остеоцити мають лакунарну остеоцитарну каналцеву систему, яка дозволяє їм транспортувати мінерали та регулювати кістковий метаболізм [72].



Таким чином, остеоцити та остеобласти співпрацюють, щоб підтримувати адекватний стан мінералізації кісток. Рівні Са та неорганічного Р в сироватці крові є двома важливими детермінантами мінералізації кісток [72].

Формування кісток може відбуватися за допомогою двох моделей окостеніння: внутрішньомембранозного та ендохондрального. Внутрішньомембранозне (пряме) окостеніння відбувається при заміні кісткової тканини хрящової. Мезенхімальні клітини проліферують і конденсуються в компактні вузлики. Деякі з цих клітин утворюють капіляри; інші індукуються кістковим морфогенетичним білком і диференціюються в остеобласти. Остеокласти, у свою чергу, починають виробляти остеїдний матрикс, який генерує процес мінералізації [74, 12].

Внутрішньомембранозне окостеніння являє собою звичайний спосіб розвитку плоских кісток черепа, нижньої щелепи та ключиці. Перетинчасті кістки головного мозку і обличчя формуються між 9-м і 12-м тижнем внутрішньоутробного розвитку.

Ендохондральна (непряма) осифікація вимагає утворення хрящової тканини з агрегатних мезенхімальних клітин і подальшої заміни хряща кісткою. Ендохондральна осифікація дає початок більшості кісток в тілі людини [74, 12].

Наприкінці 5-го тижня внутрішньоутробного розвитку у ембріона добре сформовані малюнки хрящів, які представляють усі майбутні основні кістки скелета кінцівок [74]. Ця модель хряща згодом замінюється новоутвореною кісткою [74]. Перші зміни в хрящовому контурі довгої кістки відбуваються в центральній частині діафіза приблизно на 7-му тижні ембріонального життя, коли кістка, що розвивається, проростає численними кровоносними судинами, одна з яких стає живильною артерією кістки. У першому триместрі завершується розвиток хрящового скелета плода та формування первинних центрів окостеніння в хребцях і довгих кістках [74, 12].

Першою кісткою, в якій виникає первинний центр окостеніння, є стегнова кістка. Останньою є під'язикова кістка, де лише на 36 тижні гестації з'являється центр окостеніння. Деякі з дрібніших кісток зап'ястка та плесна починають



костеніти лише в ранньому дитинстві. Процес окостеніння йде від первинного центру окостеніння до епіфізів. При народженні діафізи кістки є повністю окостенілими, тоді як епіфізи, ще залишаються хрящовими [74, 12].

Отже, після народження в усіх кістках на рівні епіфізів виникають вторинні центри окостеніння. Однак між епіфізом і кінцем діафіза, що росте, зберігається шар хряща, який називається епіфізарним хрящем. У цьому шарі безперервна проліферація хондроцитів з наступною диференціацією та заміщенням хрящової тканини кістковою тканиною дозволяє подовжити діафіз. Епіфізарна пластинка повністю костеніє приблизно у віці двадцяти років, коли ріст тіла завершується. [74, 12].

Протягом життя кісткова тканина постійно оновлюється. Це ремоделювання кісток є результатом балансу між катаболічними ефектами остеокластів та анаболічними ефектами остеобластів у складному процесі, що поєднує механічні подразники, фактори харчування, гормональні фактори, регулюючі цитокіни та фактори росту [14].

Мати є основним джерелом мінералів у внутрішньоутробному житті плода, а плацента їх активно транспортує проти концентраційного та електрохімічного градієнта. Таким чином, концентрація мінералів у сироватці крові плода вища порівняно з материнськими значеннями, що, ймовірно, сприяє їх швидкому накопиченню в кістках, що розвиваються, і для протидії післяпологовому падінню рівня Са при народженні. Пептид, пов'язаний з паратиреоїдним гормоном, і паратиреоїдний гормон, відіграють важливу роль у мінеральній фізіології під час внутрішньоутробного життя, а такі гормони, як кальцитріол, кальцитонін, статеві стероїди, відіграють мінімальну рол [74].

Фетальний та постнатальний розвиток кісток характеризується процесом накопичення мінералів та збільшення кісткової маси з подовжнім зростанням кісток, зміни розмірів та форми скелета. Період найбільшого розвитку скелета відбувається під час внутрішньоутробного життя, та кількість мінералів, необхідних для їх накопичення для побудови скелета новонародженого, залежить від його гестаційного віку [38]. Під час другого триместру вагітності



рівні Ca та P у сироватці крові плода на 20% вищі, ніж у матері. Третій триместр вагітності є критичний період для внутрішньоутробної мінералізації кісток і залежить від адекватного перенесення Ca та P до плода через плаценту [40].

Плацента забезпечує надходження Ca, P та Mg шляхом активного транспорту з материнського кровообігу, навіть за наявності низьких рівнів цих мінералів [38]. Ca активно транспортується через плаценту за допомогою кальцієвих насосів, присутніх у базальній мембрані з градієнтом Ca матері-плоду 1:4. Крім того плацента здатна перетворювати 25-гідроксивітамін D<sub>3</sub> на 1,25-дигідроксивітамін D<sub>3</sub>, а також допомагає у передачі фосфатів плоду [47]. Між 24 та 37 тижнями вагітності у плода накопичується приблизно 80% Ca та фосфатів в організмі. Пікова швидкість накопичення Ca внутрішньоутробно становить від 100 мг/кг/добу до 120 мг/кг/добу, а P – від 50 мг/кг/добу до 65 мг/кг/добу [14].

Таким чином, маса кістки значно збільшується з гестаційним віком. Після народження, за відсутності екзогенного джерела Ca, новонароджений повинен збільшити резорбцію кістки у позаклітинну рідину для підтримки гомеостазу Ca у сироватці крові [60].

Під час народження, коли пуповина перетискається, відбувається втрата активного транспортування мінералів через плаценту, і новонароджений повинен покладатися на ентеральне споживання мінералів, щоб задовольнити потреби зростаючих кісток і метаболізму. Рівні Ca падають після народження, досягаючи найнижчої позначки через 24-48 годин, і поступово підвищуються до значень дорослих протягом кількох днів. Оскільки рівні паратгормону і кальцитріол підвищуються після народження, відбувається підвищення рівня Ca з дозріванням у функціонуванні нирок і кишечника. Однак у недоношених немовлят може спостерігатися значна затримка дозрівання кишечника разом із підвищеним попитом на накопичення мінералів, що схиляє їх до остеопенії недоношених. [60, 73, 74, 75].

І навпаки, кальцитріол може пригнічувати синтез ПТГ та мінімізувати втрату P при одночасному підвищенні всмоктування Ca та P в кишківнику.



Отже, ПТГ та кальцитріол підтримують адекватну концентрацію Са та Р у позаклітинній рідині [76].

Всмоктування мінералів у кишечнику відбувається пасивно або за допомогою активного транспорту, залежного від вітаміну D<sub>3</sub>. Постачання Р регулює всмоктування та утримання Са, тому надмірна кількість одного з електролітів знижує всмоктування іншого, що потребує балансу у співвідношенні Са / Р. Цей мінеральний гомеостаз є фундаментальним для структурного матриксу кістки у формі мікрокристалічного гідроксиапатиту.

Підтримка вмісту Са та сироваткового Р на фізіологічно нормальному рівні вимагає синхронної взаємодії між нирками, шлунково-кишковим трактом та кістковою тканиною [60]. Важливим міркуванням є те, що хоча Са та Р є найпоширенішими мінералів в кістковій тканині, серед інших факторів фізіологія кісток залежить від наявності інших мінералів, таких як цинк [77].

Потреби передчасно народжених дітей у Са та Р після народження залишаються значними до 185 мг/100 ккал Са та близько 110 мг/100 ккал Р. Цього можна досягти за допомогою збагачення жіночого молока та молочних сумішей. Таким чином, збагачення та додавання добавок часто є обов'язковими для недоношених новонароджених [48].

Цинк вважається інгібуючим агентом активності остеокластів, які пов'язані з резорбцією кістки, та задіяний у синтезі білкових компонентів відновлення кістки під регулюючим впливом ферментів та гормонів, пов'язаних із зростанням [60]. Ці події стимулюють ремоделювання кістки, викликаючи підвищену резорбцію кістки та зниження щільності кістки. У недоношених дітей відсутня стадія підвищеного споживання мінералів під час внутрішньоутробного зростання, вони особливо чутливі до постнатальних змін і, крім того, схильні до факторів ризику зниження мінералізації кісток [38].

Аналіз авторських даних свідчить про те, що досягнення оптимальної кісткової маси, яка визначає схильність до остеопорозу у дорослому віці, залежить від фетального програмування та належного формування кісткової тканини ще під час внутрішньоутробного періоду. Таким чином, важливо



забезпечити адекватне нарощування кісткової маси від самого народження з метою досягнення оптимальної пікової кісткової маси, що має захисний ефект від розвитку остеопорозу у пізньому віці [46, 47].

### **1.3 Вплив вітаміну D<sub>3</sub> на розвиток неонатальної остеопенії у передчасно народжених дітей**

За світовими дослідженнями поширеність дефіциту вітаміну D<sub>3</sub> варіює в широких межах від 0,4% до 86% населення [78, 79].

На підставі проведених досліджень в Україні виявлено значну поширеність дефіциту вітаміну D<sub>3</sub> серед здорових дітей усіх вікових категорій. У 29% дітей першого року життя встановлено значення 25 (ОН) D<sub>3</sub> менше 15 нг/мл, у 31% малюків – коливання у діапазоні від 15 нг/мл до 30 нг/мл [80]. Серед немовлят висока поширеність дефіциту вітаміну D<sub>3</sub> спостерігається в Південній Кореї (49%), Китаї (47%), Тайвані (44%) та Індії (73%), тоді як у США цей показник є низьким (15%) [80, 82, 82].

Вітамін D<sub>3</sub> вважається одним з найсуттєвіших вітамінів, що активно бере участь у численних біохімічних процесах в організмі. Активні форми цього вітаміну відіграють ключову роль у процесах засвоєння Ca, мінералізації кісток та сприяють метаболізму фосфатів і Mg [80].

Висока поширеність дефіциту вітаміну D<sub>3</sub> у всьому світі викликає зростаюче занепокоєння через потенційний несприятливий вплив на здоров'я людини, включаючи вагітних жінок та їх потомство. Крім його класичної функції регулятора метаболізму Ca та фосфатів, а також його фундаментальної ролі у здоров'ї кісток на кожному етапі життя, його дефіцит пов'язаний із численними несприятливими наслідками для здоров'я [80, 83].

Використання вітаміну D<sub>3</sub>, вивчення його ролі у розвитку кісток є історичним та універсальним питанням [45]. Внаслідок збільшення виживання дітей з низькою масою тіла при народженні та недоношених дітей, дефіцит вітаміну D<sub>3</sub> залишається серйозною проблемою в неонатології [84]. Повідомлення про поширеність його дефіциту за останнє десятиліття



продовжують досягати 40% в популяціях дітей, народжених з екстремально низькою так і з дуже низькою масою тіла [41]. Доведено, що вітамін D<sub>3</sub> є ендокринним регулятором метаболізму Ca та кісткової тканини [84]. Тим не менш, епідеміологія метаболічних захворювань кісток продовжує змінюватися з покоління до покоління в усьому світі [45].

Дефіцит вітаміну D<sub>3</sub> впливає під час вагітності на мінеральний статус кісткової тканини у новонародженого. Проте численні дослідження вказують на суперечливу інформацію щодо початку прийому вітаміну D<sub>3</sub> під час вагітності, дози та інтервали дозування [84].

З відомих кісткових маркерів, які мають вплив на розвиток кісток плода, вітамін D<sub>3</sub>, оцінений за концентрацією 25(OH)D<sub>3</sub> у сироватці крові матері, є найбільш детально вивченим метаболітом. Разом з тим, 25(OH)D<sub>3</sub> має свої обмеження впливу, оскільки існують фактори, що впливають на його рівні в сироватці крові, а саме вік матері, гестаційний вік плода, статус ожиріння, етнічне походження, пігментація шкіри, географічне місце проживання, сезон і триместр вагітності під час відбору зразків, дієта та добавки вітаміну D<sub>3</sub> у їжі. Крім того, відмінності в методах оцінки рівнів вітаміну D<sub>3</sub>, а також відсутність консенсусу щодо його граничних значень сприяли суперечливим результатам дослідження в літературі [71].

Кілька досліджень оцінювали рівень вітаміну D<sub>3</sub> у матері під час ранньої вагітності та його вплив на внутрішньоутробний ріст і розвиток плода. У великому ретроспективному когортному дослідженні, проведеному Zhang et al..(2022), плоди матерів з недостатньою/дефіцитною кількістю вітаміну D<sub>3</sub> на ранніх термінах вагітності мали зменшені розміри кісток черепа порівняно з групою з достатньою кількістю вітаміну D<sub>3</sub>. У тій же материнській групі ризик ранньої затримки розвитку плода також був підвищений на 13% [85]. Дослідники дійшли висновку, що достатній рівень 25(OH)D<sub>3</sub> у сироватці крові матері протягом першого триместру вагітності є захисним фактором для раннього обмеження розвитку кісток у плода. [71].





В іншому дослідженні— доведено, що у всіх трьох триместрах — виявили негативну кореляцію між рівнем 25(OH)D<sub>3</sub> у матері в першому триместрі та швидкістю росту біпаріетального діаметра плода між 20–22 та 32–34 тижнями вагітності [71].

Навпаки, спостерігалася позитивна кореляція між різницею рівнів 25(OH)D<sub>3</sub> у матері між 12–14 та 20–22 тижнями та швидкістю росту біпаріетального діаметра плода між 20–22 та 32–34 тижнями. Автори прийшли до висновку, що зміни рівнів 25(OH)D<sub>3</sub> між 12-14 і 20-22 тижнями вірогідно впливають на зростання біпаріетального діаметра плода, в той час як вони не впливають на зростання інших досліджуваних параметрів плода, таких як окружність голови та живота або стегнової кістки і довжина плечової кістки [71].

Aydeniz et al. (2019), ретроспективно вивчаючи 154 материнсько-фетальні діади між 12-14 тижнями вагітності, не виявили жодних значущих зв'язків між довжиною стегнової кістки плода у другому триместрі та рівнем 25-гідроксिवітаміну D<sub>3</sub> у сироватці крові матері в першому триместрі [86]. Інші автори не повідомили про відсутність зв'язку між рівнями 25(OH)D<sub>3</sub> у матері та довжиною стегнової кістки плода, тоді як було відмічено слабкий зворотний зв'язок із біпаріетальним діаметром на 34 тижні вагітності. Проте дефіцит 25(OH)D<sub>3</sub> у матері був пов'язаний із підвищеним ризиком надлишкової ваги плода за результатами ультразвукового дослідження. Інтерпретація наведених вище результатів дослідження може бути складною через значну неоднорідність розмірів вибірки та використаних методів, що перешкоджає прямим порівнянням [71].

Можливо, рівень вітаміну D<sub>3</sub> у матері протягом другого та третього триместру може сильніше впливати на внутрішньоутробний розвиток МЦКТ. Велике популяційне проспективне когортне дослідження в Нідерландах [87].

Серед багатонаціонального населення оцінювало рівень 25(OH)D<sub>3</sub> у матері протягом другого та третього триместрів вагітності у зв'язку з внутрішньоутробним ростом плода. Низький рівень 25(OH)D<sub>3</sub> у матері в другому триместрі асоціювався з обмеженням росту окружності голови плода з другого



триместру і до народження. Повідомлялося про подібні асоціації щодо довжини тіла плода та росту ваги. Крім того, нижчі концентрації вітаміну D<sub>3</sub> корелювали з новонародженими з низькою вагою при народженні та малим розміром для гестаційного віку [88].

Fang, K., He, Y., (2021) [89], у своєму огляді, запропонували кілька можливих механізмів, які можуть лежати в основі ймовірного впливу статусу вітаміну D<sub>3</sub> у матері на ріст та мінералізацію кісток у плода, що спостерігається в деяких дослідженнях. Як уже обговорювалося, дефіцит вітаміну D<sub>3</sub> у матері перешкоджає засвоєнню Ca та впливає на метаболізм кісток, що, можливо, призводить до зниження мінералізації кісткової тканини плоду.

Наявні дані свідчать про те, що дефіцит вітаміну D<sub>3</sub> у матері є фактором ризику дефіциту вітаміну D<sub>3</sub> у новонароджених з потенційно шкідливим впливом на здоров'я кісток як у неонатальному періоді, так і в пізнішому дитинстві [16, 68].

Повідомляється, що приблизно 37–92% недоношених дітей страждають від дефіциту вітаміну D<sub>3</sub> через недоношеність та недостатній прийом матір'ю вітаміну D<sub>3</sub> під час вагітності [90].

Неонатальні запаси вітаміну D<sub>3</sub> на 50–70% залежать від материнських рівнів 25-гідроксिवітаміну D<sub>3</sub>, які отримує новонароджений під час внутрішньоутробного розвитку, тому недоношені діти вразливі до дефіциту вітаміну D<sub>3</sub> [91].

Наукові спостереження підтверджують, що недоношені діти з меншим гестаційним віком і вагою при народженні мали нижчий рівень 25(OH)D<sub>3</sub> і вищий ризик розвитку неонатальної остеопенії. Це може бути наслідком недостатнього внутрішньоутробного споживання вітаміну D<sub>3</sub>, неадекватного ентерального годування та відсутності своєчасного введення мінеральних добавок в постнатальному періоді. Крім того відомо, що 25(OH)D<sub>3</sub> пригнічує диференціювання остеобластів на ранніх стадіях і пригнічує утворення остеобластами мінералізованих вузликів. Коли остеобласти дозрівають, 25(OH)D<sub>3</sub> може сприяти їх диференціації та збільшенню відкладення мінералів,



опосередковано пригнічуючи резорбцію кістки [92]. Концентрація вітаміну D<sub>3</sub> в сироватці крові в групі дітей, які отримували профілактичні добавки вітаміну D<sub>3</sub>, була вищою, ніж в групі немовлят, які їх не отримували. Відповідно концентрація вітаміну D<sub>3</sub> сприяє формуванню кісткової тканини шляхом регулювання обміну Ca та P. Коли виникає дефіцит мінералів, вітамін D<sub>3</sub> може регулювати диференціювання остеобластів і сприяти всмоктуванню мінералів у кров. Таким чином, Ca, P і вітамін D<sub>3</sub> слід отримувати профілактично після народження, щоб запобігти виникненню неонатальної остеопенії або переломів [92].

Разом з тим, немає наукових доказів ефективного чи обґрунтованого лікування вітаміном D<sub>3</sub> метаболічної хвороби кісток у недоношених дітей [93]. Тим не менш, прийом високих доз вітаміну D<sub>3</sub> дітьми з низькою масою тіла при народженні та незрілою нирковою фільтрацією може призвести до токсичності вітаміну D<sub>3</sub> з гіперкальціємією або гіперкальціурією та спричинити серйозні ускладнення [91, 94]. Дані експериментальних досліджень на тваринах та обсерваційних досліджень на людях показали, що кальцитріол не потрібний для регулювання рівня мінералів у сироватці в період внутрішньоутробного розвитку, оскільки важкий дефіцит вітаміну D<sub>3</sub> та відсутність рецептора вітаміну D<sub>3</sub> або 1  $\alpha$ -гідроксилази не впливають на концентрацію Ca та фосфатів у сироватці [38, 95].

Тим не менш, клінічні випробування показали, що добавки вітаміну D<sub>3</sub> вагітним жінкам знижують ризик прееклампсії та гестаційного діабету, які є факторами ризику остеопенії [96].

Чоловіча стать та поліморфізми генів рецептора вітаміну D<sub>3</sub> також були вказані як фактори ризику метаболічної хвороби кістоку недоношених дітей [38]. Ідеальна доза вітаміну D<sub>3</sub> для недоношених дітей залишається предметом дискусій. Спостереження свідчать, при щоденному споживанні 400 МО вітаміну D<sub>3</sub> недоношеними дітьми, народженими з масою тіла менше 1500 г, у 87% з них концентрація вітаміну D<sub>3</sub> визначена вище 20 нг/мл. Цей рівень покриває потребу у розвитку здорового скелету. У 8% малюків концентрації досягали рівня вище



за 50 нг/мл, що пов'язано із потенційним ризиком заподіяння шкоди [62]. Навпаки, недавнє дослідження, проведене в США, показало, що у 35% глибоко недоношених дітей під час виписки спостерігається дефіцит вітаміну D<sub>3</sub>, попри споживання вітаміну D<sub>3</sub> від 200 МО/добу до 400 МО/добу [62]. Діти, що знаходяться на виключно грудному вигодовуванні, схильні до високого ризику дефіциту вітаміну D<sub>3</sub> [97].

Повідомлена поширеність недостатності або дефіциту вітаміну D<sub>3</sub> у 83% малюків у віці одного місяця життя, у 40% немовлят у віці чотирьох місяців та у 0,6% доношених дітей у віці семи місяців, які перебувають на грудному вигодовуванні без додавання вітаміну D<sub>3</sub> [98, 99].

Великі відмінності, що спостерігаються, ймовірно, викликані безліччю факторів, включаючи географічні фактори (широта і пора року під час вимірювання), пігментацію шкіри популяції, що вивчається, використання закритого одягу і методологічні відмінності [100].

Новонароджені близнюки та їх матері мають вищий дефіцит вітаміну D<sub>3</sub> проти одноплідних новонароджених та їх матерів у популяції. [101].

Поточні рекомендації щодо споживання вітаміну D<sub>3</sub> різняться у всьому світі. Наявні дані свідчать про те, що добавки з вітаміном D<sub>3</sub> корисні для здорових доношених і недоношених дітей, які перебувають на грудному вигодовуванні, але необхідні подальші дослідження для визначення оптимальної дози, способу введення, та тривалості лікування [16, 91, 102].

Дозування, безпека та ефективність вітаміну D<sub>3</sub> у недоношених новонароджених залишаються спірними, і чітких критеріїв адекватного прийому добавок не встановлено. [94, 103].

Однак клінічна значущість та довгостроковий ефект цього підходу не вивчалися у більшості популяцій недоношених. У своїх дослідженнях May Loong Tan, Steven A. Abrams etc. (2020) довели, що у немовлят, які перебувають на грудному вигодовуванні, додавання вітаміну D<sub>3</sub> у дозі 400 МО/добу протягом шести місяців підвищує рівень 25-ОН вітаміну D<sub>3</sub>, але не було достатніх доказів для оцінки його впливу на дефіцит вітаміну D<sub>3</sub> та здоров'я кісток [100].



Наявні дані свідчать про те, що пероральні добавки вітаміну D<sub>3</sub> для матерів, практично не призводить до відмінностей у лінійному зростанні, затримці росту, гіперкальціурії або гіперкальціємії у новонароджених дітей, в порівнянні з плацебо, але можуть призводити до невеликого збільшення z-показника довжини тіла [104]. 25 (ОН) D<sub>3</sub> наразі вважається найкращим маркером для оцінки загального статусу вітаміну D<sub>3</sub> [105].

Отже, з'являється все більше доказів стійкого впливу вітаміну D<sub>3</sub> у ранньому віці на подальше здоров'я скелета та необхідність відповідного споживання вітаміну D<sub>3</sub> для адекватного зросту кісткової тканини у передчасно народжених дітей. Навіть при тривалих наукових дослідженнях і великій кількості публікацій, досі відсутній загальний погляд на те, яка кількість вітаміну D<sub>3</sub> є оптимальною для немовлят і на який період часу їх слід додатково забезпечувати цим вітаміном.

#### **1.4 Скринінг та сучасні методи дослідження стану кісткової тканини у дітей**

Систематичний огляд наукової літератури показав, що немає єдиного біохімічного маркера для діагностики неонатальної остеопенії у передчасно народжених дітей [38, 51, 106].

Жоден з маркерів кісткового метаболізму, такі як Са, Р, ЛФ, ПТГ та вітамін D<sub>3</sub>, самі по собі не можуть вважатися специфічним для метаболічної хвороби кісток у недоношених дітей [38].

Біохімічні маркери кісткового метаболізму класифікуються відповідно до характерних для них процесів, а саме кісткоутворення або кісткової резорбції. Маркери кісткоутворення експресуються під час різних фаз розвитку остеобластів та відображають функцію остеобластів та формування кістки. Ці маркери включають кісткову лужну фосфатазу, остеокальцин та N-кінцевий пропептид проколагену I типу. Маркери резорбції (гідроксипролін, піридинолін і дезоксипіридинолін) є продуктами деградації кісткового колагену типу 1,



виявлені в сечі, тоді як N-кінцеві і C-кінцеві зшиті пептиди можуть бути виявлені як у сироватці, так і в сечі [107, 108, 109].

У передчасно народжених дітей відбувається швидке оновлення кісткової тканини, рівні кісткових маркерів будуть змінюватися, інтерпретація має бути комплексною, буде залежати від домінуючих процесів кісткового метаболізму [106, 108].

Кісткова тканина має високу метаболічну активність за рахунок постійного ремоделювання (тобто кісткоутворення та резорбції) протягом усього життя [109].

Демонструючи високу швидкість росту скелета і швидке оновлення кісткової тканини, діти мають вищі показники кісткових маркерів, ніж дорослі. Однак діапазон нормальних морфологічних варіацій у кістці, що росте, залишається недостатньо вивченим у малюків, можливо через складнощі впливу різних факторів на природне зростання та дозрівання [110]. Інструментальний скринінг порушень кісткової тканини у недоношених новонароджених залишається складним завданням [2].

Вимірювання кісткової маси завжди залишалося предметом суперечок, оскільки багато дослідників повідомляли про кісткову масу за допомогою різних методів. На даний час є кілька неінвазивних інструментальних методів для моніторингу МЩКТ, таких як кількісна комп'ютерна томографія, магнітно-резонансна томографія і двоенергетична рентгенівська абсорбціометрія. Слід наголосити, що ці дослідження не є стандартом діагностики у новонароджених та передчасно народжених дітей, а нормативні дані доступні не для всіх вікових груп і, зокрема, для недоношених дітей. Це ускладнює досягнення консенсусу щодо того, який з методів забезпечує найкращий вимір якості кістки та чи є вони взаємозамінні [2, 16].

Двоенергетична рентгенівська абсорбціометрія є «золотим стандартом» для визначення щільності кісткової тканини у дітей старшого віку та дорослих, при використанні цього методу у недоношених новонароджених виникають



деякі проблеми, у тому числі артефакти руху, труднощі сканування маловагових та хворих новонароджених, висока вартість, доза опромінення та стрес [20].

Відомо, що рентгенологічні зміни не виявляються до тих пір, поки концентрація мінералів у кістці не стане нижчою за 40%, що ускладнює ранню діагностику остеопенічних станів у передчасно народжених дітей [64].

На відміну від дорослих пацієнтів, у яких об'єм кісток не змінюється з часом, кістки дитини ростуть, і ріст окремих кісток не є рівномірним у трьох вимірах. Таким чином, помилки, що є результатом вимірювань МЩКТ за допомогою двохенергетичній рентгенівській абсорбціометрії ускладнює інтерпретацію порівняння контрольних і вихідних досліджень у педіатричних пацієнтів [111].

Хоча технологія, що використовується всіма виробниками денситометрів, однакова, результати вимірювання кісткової маси відрізняються через різні стандарти калібрування, власні алгоритми для обчислення МЩКТ та відмінності в областях інтересу. Це призводить до варіацій у звітних параметрах для суб'єкта, сканованого на трьох різних системах двохенергетичній рентгенівській абсорбціометрії [111].

Літератури щодо оцінки МЩКТ у перші післяпологові місяці у недоношених немовлят є недостатньо, що ускладнює інтерпретацію результатів. Завдяки технологічному прогресу, в останні роки активно використовується та вивчається кількісна ультразвукова візуалізація кісток у новонароджених [17].

Методи кількісної ультразвукової діагностики, які застосовуються у дітей, безпечні, не містять радіаційного випромінювання, прості у використанні, портативні та економічно ефективні. Ці характеристики роблять їх придатними для використання в оцінці стану кісток у недоношених дітей. Крім того, була продемонстрована їх ефективність в оцінці стану кісток у недоношених дітей, що робить їх ідеальним інструментом для наших цілей [16, 20].

Одним із них є метод виміру швидкості поширення ультразвуку у кістковій тканині новонароджених (speed of sound – SOS (м/с)), на підставі одержаних результатів створені стандартизовані еталонні бази даних для відповідного



гестаційного віку при народженні, що дозволяє проводити кількісне ультразвукове дослідження кісток у недоношених дітей, оцінювати результати порівняно з еталонними параметрами, спостерігати за ними в динаміці [18, 19].

За рекомендаціями Міжнародної спільноти клінічної денситометрії (International Society for Clinical Densitometry – ISCD) (2019), кількісна ультразвукова денситометрія доцільна для характеристики дефіциту кісткової тканини у 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 [112]. Для оцінювання стану кісткової тканини у дітей під час ультразвукової денситометрії рекомендують використовувати показник Z-score – середньо-квадратичне відхилення (standard deviation – SD) від вікової норми швидкості поширення ультразвуку в кістковій тканині. За критеріями BOO3 Z-score SOS (SD) від -1,0 та більше визначають як нормальні показники стану МЩКТ, показник Z-score SOS (SD) в інтервалі від -1,1 до -2,5 – як остеопенічний синдром, менше за -2,5 – як остеопороз [113, 114].

Azimi Manavi B., Mohebbi M., (2023) стверджують, що кількісне ультразвукове дослідження є альтернативою двоенергетичній рентгенівській абсорбціометрії у дітей [20]. Аналогічні дослідження вказують, що кількісні параметри ультразвукового дослідження значно корелюють із міцністю кісток, що відповідає оцінці МЩКТ за допомогою двоенергетичної рентгенівської абсорбціометрії у дітей [52].

Також, доведена висока кореляція між двоенергетичною рентгенівською абсорбціометрією і кількісною ультразвуковою денситометрією у дорослих при остеопорозі [52]. Основна проблема з широким використанням ультразвукової денситометрії полягає в тому, що пристрої технологічно різноманітні і розрізняються за місцями вимірювання, параметрами кістки, яка досліджується, різними рівнями перевірки даних [18].

За допомогою ультразвукового сонометра дослідження може проводитися біля ліжка і має еталонні стандарти як для доношених, так і для недоношених





дітей, як при народженні, так і під час динамічного спостереження протягом тривалих термінів. SOS (м/с) за допомогою кількісного ультразвукового дослідження опосередковано оцінює щільність кісткової тканини, окреслює структуру та дає змогу передбачити швидкість обміну кісток у недоношених дітей при спостереженні в динаміці. Зазвичай це виконується за допомогою діафіза гомілкової кістки. SOS (м/с) кісток підвищується у доношених немовлят (медіана 3079 м/с) порівняно з недоношеними немовлятами (медіана 2911 м/с). Так само існує хороша кореляція між гестаційним віком і кістковим SOS. Крім того, було відмічено, що SOS (м/с) у недоношених немовлят залишається низькими навіть у скоригованому віці 40 тижнів порівняно з доношеними немовлятами [48].

Отже, незалежно від кількісного УЗ-обладнання, що використовується, була виявлена позитивна кореляція між значеннями SOS (м/с) і гестаційним віком дітей, доведено, що у доношених дітей значення швидкості поширення ультразвуку звуку були вищими, ніж у недоношених, що відображало підвищену зрілість їх кісток [115].

Узагальнюючи дані багатьох авторів, можна зробити висновок щодо доцільності використання кількісного ультразвукового дослідження кісткової тканини при скринінгу зниження МЩКТ. Рекомендується проводити скринінг з використанням двохенергетичної рентгенівської абсорбціометрії або як альтернативу – кількісне ультразвукове дослідження кісткової тканини у поєднанні з сироватковими маркерами, такими як ЛФ, рівень Р, ПТГ, що може допомогти виявити дітей з групи ризику [116].

За аналізом новітніх наукових джерел, можна констатувати, що ультразвукову денситометрію можна вважати відповідним інструментом для оцінки неонатальної остеопенії у недоношених дітей [52, 117]. Разом з тим, продовжуються дослідження по пошуку оптимальних комбінацій лабораторних, рентгенологічних або ультразвукових досліджень кісткової тканини, які б сприяли діагностиці неонатальної остеопенії, ефективному спостереженню недоношених дітей з неонатальною остеопенією у зв'язку з відсутністю



2281617162729935

консенсусу щодо скринінгових досліджень та оптимальних термінів їх проведення, щодо віку недоношених новонароджених, коли слід очікувати розвиток неонатальної остеопенії для своєчасної ефективної профілактиці або лікуванню захворювання [2, 11].

*Результати досліджень цього розділу наведено в 3 наукових тезах [32, 36, 114].*



## РОЗДІЛ 2

### МАТЕРІАЛИ І МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ

#### 2.1 Дизайн дослідження та клінічна характеристика дітей

Дисертаційна робота проводилась у закладах: Запорізький державний медико-фармацевтичний університет (ректор – д. мед. н., професор Колесник Ю.М.) кафедра дитячих хвороб ННПО (завідувач кафедри – к. мед. н., професор Боярська Л.М.), кафедра клінічної лабораторної діагностики Запорізького державного медичного університету (завідувач кафедри – д.біол.н., професор Павлов С.В.), КНП «Обласний перинатальний центр» ЗОР м. Запоріжжя (директор – доцент Кирилюк О.Д.) у відділеннях: реанімації та інтенсивної терапії новонароджених, постінтенсивного догляду та виходжування новонароджених та відділені сумісного спільного перебування матері та дитини.

Вибір матеріалів та методів дослідження згідно мети та задач, публікація результатів дослідження погоджені з Біоетичною Комісією Запорізького державного медико-фармацевтичного університету.

Критерії залучення у дослідження :

- передчасно народжені діти в гестаційному віці народження 28 тижнів 0/7 днів до 36 тижнів 6/7 днів;

- в парах близнюків різниця в масі між сибсами більша за 5%;

- письмова згода батьків пацієнта на участь у дослідженні.

Група виключення із дослідження:

- Затримка внутрішньоутробного розвитку (ЗВУР) у плода;

- вади розвитку, судомний синдром;

- патологія ендокринних залоз;

- захворювання печінки;

- гіпербілірубінемія більше 200 мкмоль/л;

- НЕК, синдром мальабсорбції;



- наявність в анамнезі матерів захворювань опорно-кісткового апарату, ендокринопатій, автоімунних захворювань;

- незгода батьків пацієнта брати участь у дослідженні з будь-якої причини.

Дослідження проведено з 2019 по 2022 рр., залучено 138 дітей, які проживали у м. Запоріжжі та Запорізькій області. Серед них 70 (100%) – недоношених новонароджених від одноплідної вагітності (32 (45,7%) хлопців і 38 дівчат (54,3%)) та 24 пари (n = 48 (100%) дітей) передчасно народжених близнюків (28 (58,3%) дівчат і 20 (41,7%) хлопців). Термін народження недоношених дітей від 28 тижнів 0/7 днів до 36 тижнів 6/7 днів.

До контрольної групи включили 20 (100%) умовно здорових, без ознак порушення формування кістково-суглобової системи доношених дітей – 13 (65,0%) хлопців і 7 (35,0%) дівчат з гестаційним віком народження від 37 до 40 тижнів, які народилися від одноплідної вагітності у матерів без соматичних захворювань. Розподіл новонароджених за гестаційним терміном народження представлений в таблиці 2.1.

Таблиця 2.1 – Розподіл новонароджених за гестаційним віком народження

№ з/п	Новонароджені	Термін народження (тижні) абс. (%)			
		28–31	32–33	34–36	37–40
1	Від одноплідних вагітностей (n = 70, 100%)	17 (24,3)	16 (22,9)	37 (52,8)	
2	Від багатоплідних (двоплідних) вагітностей (n = 48, 100%)	6 (12,5)	14 (29,2)	28 (58,3)	
3	Контрольна група (n = 20, 100%)				20 (100)

Розподіл пацієнтів за групами та етапи дослідження представлені на рисунку 2.1.

До групи 1 включили дітей, народжених від одноплідної вагітності, з глибокою та помірною недоношеністю – в гестаційному терміні 33 тижні та менше. До групи 2 увійшли діти, народжені від одноплідної вагітності з пізньою недоношеністю – новонароджені, чий гестаційний вік (ГВ) народження дорівнював 34 тижні та більше.

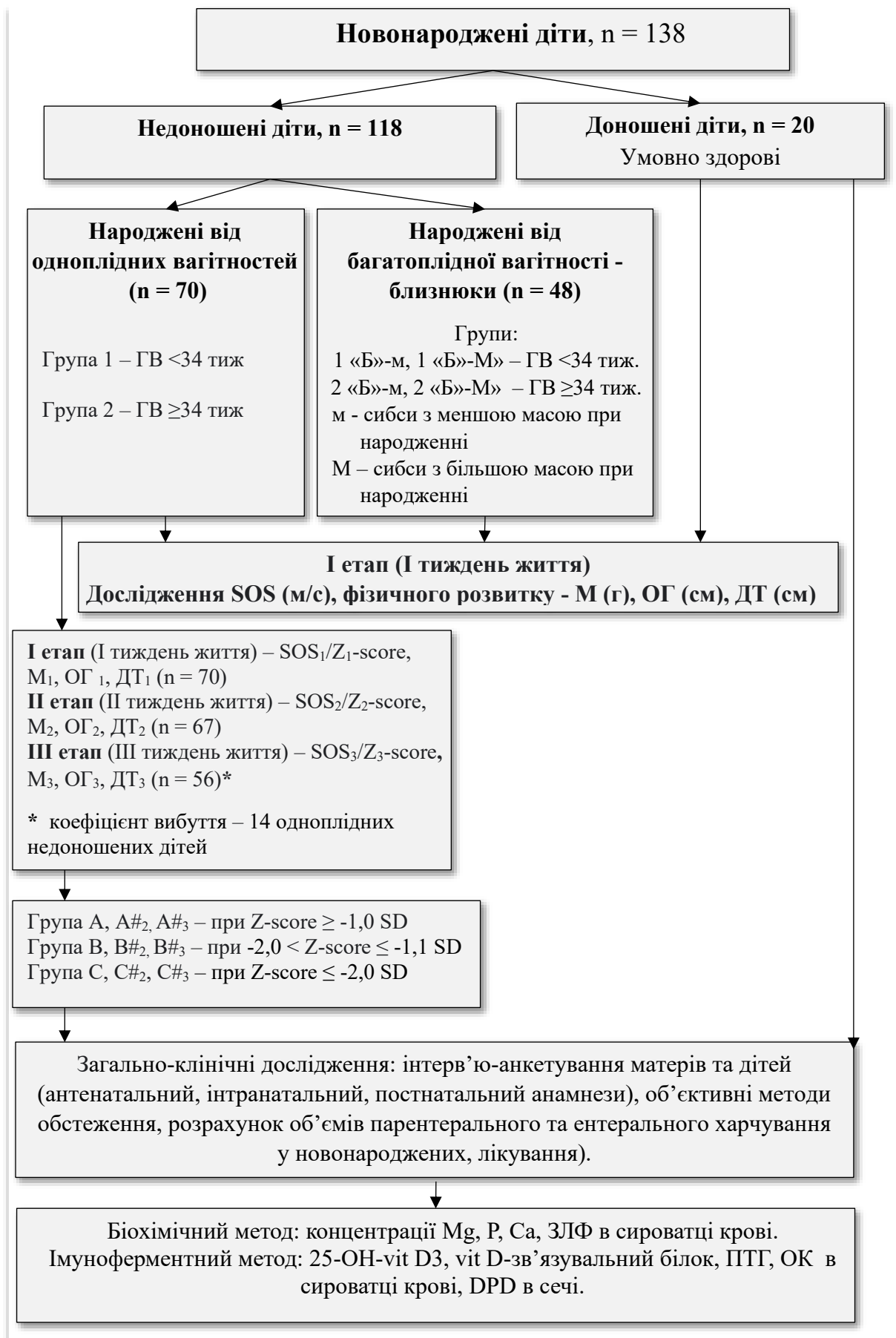


Рисунок 2.1 – Дизайн дослідження.



Серед недоношених новонароджених близнюків ( $n = 48$ ) для аналізу закономірностей формування кісткової тканини визначені наступні групи: до груп 1 «Б» об'єднали близнюків, народжених в гестаційному терміні – 33 та менше тижнів, до груп 2 «Б» – сибсів, народжених в 34 та більше тижнів. Сибс-близнюки з меншою масою при народженні включені до груп 1 «Б»-м та 2 «Б»-м, з більшою масою – до 1 «Б»-М та 2 «Б»-М. До груп порівняння відібрані діти відповідної маси та гестаційного віку народження від одноплідних вагітностей ( $n = 48$ ).

**На першому етапі дослідження** за допомогою кількісної ультразвукової денситометрії у всіх 138 недоношених та доношених дітей визначали абсолютний показник SOS (м/с). Виміри проводили в перший тиждень життя ( $4,0 \pm 2,1$  доби життя) для отримання результатів максимально наближених до внутрішньоутробної мінералізації кістки ( $SOS_1$ ).

Оцінили  $SOS_1$  за  $Z_1$ -score (SD) у недоношених дітей, народжених від одноплідної вагітності ( $n=70$ ), та новонароджених контрольної групи ( $n=20$ ) для подальшого аналізу стану МЦКТ.

Частоту неонатальної остеопенії досліджували за показниками  $Z$ -score SOS від  $-2,0$  SD і менше, що відповідало «діапазону, нижчому за очікуваний для даного віку», лише у недоношених дітей, народжених від одноплідної вагітності ( $n=70$ , група 1 та група 2), та новонароджених контрольної групи. Визначення дефіциту кісткової тканини засноване на кореляції між швидкістю осьового ультразвуку сонометра та МЦКТ, доцільність досліджень доведено та рекомендовано настановами ISCD (2019) [112].

За результатами визначення  $Z$ -score SOS (SD) сформовані наступні групи спостереження: до групи А включили немовлят із оцінкою  $Z$ -score  $SOS_1$  при народженні за від  $-1,0$  SD і вище – 32 випадків (45,7%) з 70 (100%) пацієнтів. Дітей, чий  $Z_1$ -score  $SOS_1$  знаходився в діапазоні від  $-1,1$  SD до  $-2,0$  SD, було включено до групи В, що становило 20 (28,6%) пацієнтів. До групи С включено 18 (25,7%) новонароджених із 70 (100%), у яких значення  $SOS_1$  за  $Z_1$ -score було  $-2,0$  SD і менше (рис. 2.2).

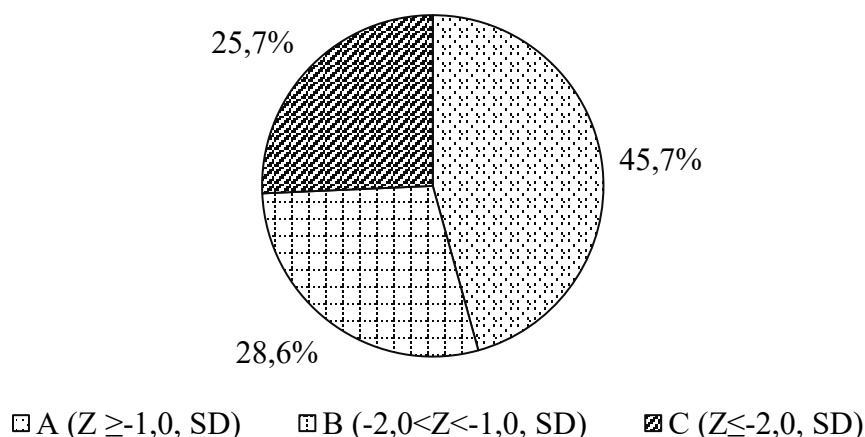


Рисунок 2.2 – Розподіл недоношених новонароджених від одноплідної вагітності за групами спостереження за Z-score SOS (SD).

**На другому етапі дослідження** наприкінці 2 тижня життя ( $12,7 \pm 3,2$  (доба життя)) у 67 недоношених новонароджених групи 1 та групи 2 виконали повторне визначення  $SOS_2$  з оцінкою  $Z_2$ -score (SD) та біохімічні, імуноферментні дослідження показників кісткового метаболізму. В групі контролю проведені аналогічні дослідження. За визначеним  $Z_2$ -score  $SOS_2$  (SD) недоношені діти розподілені за групами  $A\#_2$  - 19 (28,4%),  $B\#_2$  - 22 (32,8%) та  $C\#_2$  - 26 (38,8%) з 67 (100%).

**На третьому етапі дослідження** на  $24,8 \pm 3,9$  добу життя визначали  $SOS_3$  з оцінкою  $Z_3$ -score (SD) у 56 одноплідних недоношених дітей. До 3 тижня життя з дослідження вибули 14 дітей від одноплідної вагітності згідно з критеріями виключення із дослідження.

Перерозподіл дітей до груп  $A\#_3$ ,  $B\#_3$ ,  $C\#_3$  здійснили за показником  $Z_3$   $SOS_3$ (SD) - відповідно  $A\#_3$  - 12 (21,4%) немовлят,  $B\#_3$  - 23 (41,1%) та  $C\#_3$  - 21 (37,5%) з 56 (100%) пацієнтів.

Обстеження та лікування недоношених дітей у стаціонарі тривало  $24,8 \pm 3,9$  доби залежно від терміну гестації при народженні та тяжкості стану.

Дослідили фізичний розвиток недоношених новонароджених, в тому числі близнюків, та дітей групи контролю, як один з опосередкованих факторів, пов'язаних з характеристикою стану кісткової маси у новонароджених.



Оцінка антропометричних показників дітей при народженні та в динаміці спостереження наведена в таблицях 2.2, 2.3.

Таблиця 2.2 – Антропометричні показники дітей при народженні та в динаміці спостереження (одноплідна вагітність)

№ з/п	Показники	Абсолютний показник / $\sigma$ відхилення, Me [Q 25; Q 75])		
		Група 1 n = 33	Група 2 n = 37	Контрольна група, n = 20
1	Гестаційний вік (тижні)	31,0 [30,0; 32,0]	35,0 [34,0;36,0]	39,0 [38,0; 39,5]
2	Обвід голови при народженні (см)	29,0 [27,5; 30,0]* <sup>^</sup> -0,12 [-0,79; 0,64]	32,0 [31,0;33,0] * <sup>^</sup> -0,36 [-1,00; 0,31]	34,5 [33,5; 35,0] <sup>^</sup> 0,55 [-0,65; 1,55]
3	Обвід голови 1# (см)	29,5 [28,0; 30,5] * -0,72 [-1,36; -0,09]	33,0 [32,0;34,0] * -1,03 [-1,67; -0,64]	-
4	Обвід голови 2# (см)	30,0 [28,5; 31,0] * -0,59 [-1,38; -0,10]	34,0 [32,0;35,0] * -1,29 [-1,88; -0,55]	-
5	Обвід голови 3# (см)	31,0 [31,0; 32,5] * <sup>^</sup> -0,59 [-1,36; -0,23]	35,5 [34,0; 36,5] * <sup>^</sup> -1,01 [-1,47; -0,51]	36,0 [34,5; 37,0] 0,10 [-0,50; 0,95]
6	Довжина тіла при народженні (см)	42,0 [40,0; 43,0] * <sup>^</sup> 0,70 [-0,46; 1,43]	46,0 [44,0;48,0] * <sup>^</sup> 0,05 [-0,62; 1,20]	52,0 [51,0; 53,0] <sup>^</sup> 0,42 [-0,55; 1,80]
7	Довжина тіла 1# (см)	42,0 [40,0; 43,5] * 0,27 [-0,64; 1,12]	47,0 [45,0;49,0] * -0,56 [-0,90; 0,51]	-
8	Довжина тіла 2# (см)	43,0 [41,0; 44,0] * 0,16 [-0,71; 0,82]	47,5 [45,5;50,0] * 0,14 [-0,88; 1,04]	-
9	Довжина тіла 3# (см)	44,0 [43,0; 45,0] * <sup>^</sup> -0,01 [-0,84; 0,24]	48,0 [46,0;51,0] * <sup>^</sup> -0,29 [-0,72; 0,72]	55,0 [52,5; 56,0] <sup>^</sup> 0,10 [-0,90; 0,80]
10	Маса тіла при народженні (г)	1420 [1300;1600] * <sup>^</sup> 0,48 [0,07; 1,59]	2090 [1960;2500] * <sup>^</sup> 0,40 [-0,49; 1,14]	3245 [3000; 3520] <sup>^</sup> 0,20 [-0,70; 0,90]
11	Маса тіла 1# (г)	1400 [1280; 1680] * -0,07 [-0,49; 1,22]	2065 [1870;2305] * -0,07 [-0,96; 0,57]	-
12	Маса тіла 2# (г)	1600 [1440; 1915]* 0,00 [-0,62; 0,96]	2140 [2010;2795] * -0,17 [-1,17; 0,44]	-
13	Маса тіла 3# (г)	1935 [1820; 2250] * <sup>^</sup> -0,74 [-1,60; 0,23]	2355 [ 2110;2605] * <sup>^</sup> -0,27 [-1,16; 0,47]	3910 [3550; 4300] <sup>^</sup> -0,0 [-0,50; 0,70] <sup>^</sup>

Примітка 1. (^) – статистично достовірна різниця між показниками у недоношених дітей та групи контролю,  $p < 0,05$ ;

Примітка 2. (\*) – статистично достовірна різниця показників в групах недоношених дітей,  $p < 0,05$ .

Примітка 3. (#) – антропометричні показники з позначкою 1, 2, 3 – відповідні терміни дослідження – на  $4,0 \pm 2,1$ , на  $12,7 \pm 3,2$ , на  $24,8 \pm 3,9$  доби життя





При аналізі антропометричних показників дітей при народженні та в динаміці спостереження було виявлено низку статистично значущих закономірностей, пов'язаних з гестаційним віком народження: в групі 1 гестаційний термін народження становив 31,0 [30,0; 32,0] тиждень, в групі 2 - 35,0 [34,0;36,0] тижнів, в контрольній групі - 39,0 [38,0; 39,5] тижнів.

Всі абсолютні показники фізичного розвитку дітей від народження мали статистично достовірну різницю, обумовлену терміном припинення внутрішньоутробного розвитку, пов'язаного з їх передчасним народженням.

Оцінка динамічних змін антропометричних показників – темпи зростання недоношених дітей – свідчить про наявність етапу наздоганяючого зростання, який був більш значний у пацієнтів з глибокою та помірною недоношеністю, в порівнянні з малюками групи 2, та простежувався, насамперед, по збільшенню маси тіла.

Збільшення маси тіла, яке спостерігалось після етапу її фізіологічної втрати, у новонароджених групи 1 дорівнювало в межах 500 г. У дітей групи 2 – не перевищувало 300 г. Різниця фізіологічної втрати маси тіла на першому тижні життя була в межах 5% маси тіла в обох групах новонароджених. За оцінкою сигмальних відхилень статистично достовірної різниці ( $p>0,05$ ) між групами за масою тіла новонароджених не встановлено.

Динамічні зміни довжини тіла відбувалися без різниці в залежності від терміну народження пацієнтів. За оцінкою сигмальних відхилень статистично достовірної різниці ( $p>0,05$ ) в показниках довжини тіла не було.

Збільшення обводу голови в групі 2 були в межах 3,5 см проти 2 см у менших за гестаційним терміном народження, проте за оцінкою сигмальних відхилень статистично достовірної різниці ( $p>0,05$ ) між групами у відповідні терміни дослідження була відсутня.

Статистичні відмінності між групами вказують на те, що діти групи 1 народилися значно раніше та мали менші початкові показники росту і розвитку порівняно з дітьми з групи 2 та контрольної групи.



Таблиця 2.3 – Оцінка антропометричних показників дітей, народжених від багатоплідної (двоплідної) вагітності, при народженні

№ з/п	Показники	Абсолютний показник Me [Q 25; Q 75]/ σ відхилення, Me [Q 25; Q 75]			
		1 «Б»-м n =10	1 «Б»-М n =10	2 «Б»-м n =14	2 «Б»-М n =14
1	Гестаційний вік (тижні)	32 [31; 33]	32 [31; 33]	35 [34; 36]	35 [34; 36]
2	Обвід голови при народженні (см)	29,00 [29,00; 30,00]* 0,50 [-0,90; 1,20]	29,50 [29,00; 31,00] * 0,63 [-0,19; 1,02]	31,25 [30,00; 32,00] * -0,02 [-0,43; 0,58]	32,00 [31,00; 34,00] * 0,35 [-0,62; 1,54]
3	Довжина тіла при народженні (см)	42,50 [42,00; 44,00] * 0,26 [-0,55; 1,12]	42,50 [40,00; 45,00] * 0,52 [-0,71; 0,88]	45,50 [44,00; 47,00] * 0,10 [-0,49; 0,76]	46,50 [44,00; 48,00] * 0,50 [-0,29; 1,30]
4	Маса тіла при народженні (г)	1750 [1370;1860] ** -0,33 [-0,51; 0,17]	1880 [1800; 1960] ** 0,14 [-0,24; 0,51]	1970 [1880; 2200] ** -0,68 [-1,15; 0,22] #	2315 [2070; 2530]** 2,32 [2,07; 2,53]#

\* Примітка 1. (#) – статистично достовірна різниця між показниками у дітей одного гестаційного віку,  $p < 0,05$ .

Примітка 2. (\*) – статистично достовірна різниця показників в групах недоношених дітей різного гестаційного віку,  $p < 0,05$ .

Порівняння показників фізичного розвитку дітей, народжених від багатоплідної (двоплідної) вагітності, свідчило про відсутність статистично значущої ( $p > 0,05$ ) відмінності за довжиною тіла та обводом голови у сибсів в межах гестаційних термінів народження – в групі 1 -«Б» (діти з глибокою та помірною недоношеністю), в групі 2-«Б» (діти з пізньою недоношеністю), окрім статистично значущої ( $p < 0,05$ ) відмінності за масою тіла сибсів при народженні, що було умовою об'єднання сибсів у відповідні групи спостереження - дітей з меншою та більшою масою тіла серед близнюків відповідного терміну народження. У недоношених дітей пізніх термінів недоношеності спостерігали різницю в оцінюванні показника маси тіла при народженні і за сигмальними відхиленнями.



Аналізували анамнестичні дані внутрішньоутробного розвитку новонароджених, особливості акушерсько-гінекологічного, соматичного анамнезу їх матерів – 70 матерів недоношених дітей, народжених від одноплідної вагітності, та матерів дітей групи контролю [125].

Порівняння вікових характеристик матерів свідчило, що недоношених дітей статистично достовірно ( $p < 0,05$ ) частіше народжували жінки у віці старше 30 років, причому саме дітей з глибокою та помірною недоношеністю.

За нашим спостереженням інтервал між вагітностями в межах 2 років не мав впливу на передчасне народження дітей. Констатували лише статистично недостовірну ( $p > 0,05$ ) тенденцію більшої частоти інтервалів між вагітностями в межах 2 років серед матерів, які народжували недоношених дітей з глибокою та помірною недоношеністю (група 1).

Характеристика акушерсько-гінекологічного, соматичного анамнезу та характеристика перебігу вагітності матерів недоношених та доношених новонароджених наведені в таблиці 2.4.

Таблиця 2.4 – Характеристика акушерсько-гінекологічного, соматичного анамнезу та характеристика перебігу вагітності матерів недоношених та доношених новонароджених

Фактори	Група 1 n = 33		Група 2 n = 37		Контрольна група, n = 20	
	n	%	n	%	n	%
1	2	3	4	5	6	7
Вік матері більше 30 років	24* <sup>^</sup>	72,7	16*	43,2	5 <sup>^</sup>	25,0
Інтервал між вагітностями не більше 2 років	15	45,5	12	32,4	5	25,0
Вагітність 2 та більше	24	72,7	20	54,1	12	60,0
Фето-плацентарна недостатність	11 <sup>^</sup>	33,3	14 <sup>^</sup>	37,8	1 <sup>^</sup>	5,0
Прееклампсія	10 <sup>^</sup>	30,3	5	13,5	1 <sup>^</sup>	5,0
Карієс	10	30,3	8 <sup>^</sup>	21,6	10 <sup>^</sup>	50,0
Кіфо-сколіотичні порушення осанки (1-2 ступеню)	5	15,2	6	16,2	1	5,0



Продовження таблиці 2.4

1	2	3	4	5	6	7
Судоми в литкових м'язах під час вагітності	10	30,3	13	35,1	9	45,0
<i>Екстрагенітальні захворювання матерів:</i>						
Хронічні захворювання ШКТ	3	9,1	5	13,5	1	5,0
Серцево-судинні захворювання	4	12,1	4	10,8	2	10,0
Анемія	6	18,2	7	18,9	2	10,0
Прийом матерями вітаміну Д	17	51,5	25	67,6	15	75,0
Прийом матерями препаратів Са	21	63,6	24	64,9	14	70,0

Примітка 1. (^) – статистично достовірна різниця між показниками недоношених та доношених дітей,  $p < 0,05$ .

Примітка 2. (\*) – статистично достовірна різниця між показниками недоношених,  $p < 0,05$ ;

Порушення перебігу вагітності (наявність фето-плацентарної недостатності, прееклампсії) статистично достовірно ( $p < 0,05$ ) частіше спостерігалось саме у матерів, які народжували недоношених дітей.

Вивчення частоти екстрагенітальних захворювань (хронічних захворювань ШКТ, серцево-судинних захворювань, анемій) у матерів, що народили недоношених та доношених дітей, визначило відсутність статистично достовірної різниці ( $p > 0,05$ ).

Наявність у матерів клінічних ознак вірогідного порушення кальцієво-фосфорного обміну не мали доведеної статистично достовірної різниці ( $p > 0,05$ ) між частотою в групах недоношених та доношених дітей. Аналогічні висновки отримані при вивченні прийому матерями вітаміну D<sub>3</sub> та препаратів Са – не встановлено статистично достовірної ( $p > 0,05$ ) різниці між групами недоношених та доношених дітей.

Аналіз захворювань недоношених дітей (n=118), що брали участь в дослідженні, представлений в таблиці 2.5.



Таблиця 2.5 – Захворювання недоношених новонароджених

Захворювання новонароджених (МКХ-10)	Гестаційний вік народження (тижні)			
	28–33 (n = 53)		34–36 (n = 65)	
	n	%	n	%
СДР	47	88,7	50	76,9
ВУІ	47	88,7	49	75,4
Неонатальна жовтяниця	44	83,0	56	86,2
ГІЕ (легка / помірна)	19/6	35,8/11,3	12/8	18,5/12,3
Апное новонароджених	6	11,3	-	-
Анемія (легка / помірна)	14/5 *	26,4/9,4	8 *	12,3
Ретинопатія	3	5,7	-	-
БЛД	6	11,3	-	-

Примітка. (\*) – статистична достовірна різниця між показниками недоношених,  $p < 0,05$ ;

У періоді новонародженості у всіх передчасно народжених дітей простежувалися такі основні діагнози: дихальні розлади (Р 22.0), внутрішньоутробна інфекція (Р 37.0) характерна для перинатального періоду, неонатальна жовтяниця (Р 59.0), анемія передчасно народжених дітей (Р 61.2), ретинопатія недоношених дітей (Н 35.1), транзиторні дисфункції шлунково-кишкового тракту (зниження харчової толерантності) без патології (Р 78.9) та різні зміни кістково-м'язової системи.

У дітей з глибокою та помірною недоношеністю діагностували стани притаманні саме цій віковій групі, які були обумовлені морф функціональною незрілістю органів та систем органів – ЦНС, легень (БЛД), розвиток ретинопатії, апное, більш поширеною була анемії недоношених. Перебіг зазначених патологічних станів міг погіршуватися при наявності порушень обміну Са та Р, але безпосередньо не впливав на процес кісткоутворення новонароджених.

В постнатальному періоді розвитку новонароджених на формування кісткової маси мають вплив годування, втручання пов'язані з лікуванням та доглядом за недоношеними дітьми. Фактори, які мали вплив на формування кісткової маси вивчали при аналізі виходжування новонароджених групи 1 та групи 2, народжених від одноплідної вагітності (n=70). Вивчали технології постнатального виходжування та лікування, включаючи співвідношення



тривалості штучної вентиляції легень (ШВЛ) відносно загальної тривалості лікування, курсові дози глюкокортикостероїдних (мг/кг), діуретичних препаратів (мг/кг). Простежували види вигодовування, тривалість парентерального харчування, добове введення та споживання Са, Р ентерального та парентерально (табл. 2.6 ).

Таблиця 2.6 – Особливості постнатального виходжування у недоношених дітей груп дослідження (n = 70)

№ з/п	Показник	Група 1 n = 33	Група 2 n = 37
1	Співвідношення тривалості ШВЛ відносно загальної тривалості лікування (%)	13,6 [5,6; 35,8]*	10,6 [5,1; 19,7]
2	Тривалість ШВЛ (доба)	6,0 [4,0; 9,0]*	4,0 [1,0; 7,0]
3	Курсова доза глюкокортикостероїдних препаратів (в/в, мг/кг)	2,6 [1,7; 4,0]*	2,2 [1,5; 2,5]
4	Курсова доза кофеїну цитрату (мг/кг)	77,5 [69,5; 82,5]*	57,5 [51,0; 79,5]
5	Курсова доза діуретичних препаратів (мг/кг)	1,3 [1,0; 1,5]	1,0 [0,2; 1,5]
6	Тривалість повного/часткового парентерального вигодовування (доба)	10,0 [6,0; 18,5]*	5,0 [2,0; 10,0]
7	<i>Курсова доза Са (г/кг) у складі:</i>		
7.1	глюконату Са довенного	0,54 [0,42; 0,64]*	0,30 [0,00; 0,40]
7.2	часткового ентерального вигодовування	0,98 [0,55; 1,86]*	0,20 [0,00; 0,38]
7.3.	ентерального вигодовування	5,03 [4,17; 7,16]*	2,97 [1,82; 3,91]
8	<i>Курсова доза Р(г/кг) у складі:</i>		
8.1.	часткового ентерального вигодовування	0,53 [0,30; 1,01]*	0,11 [0,00; 0,21]
8.2.	ентерального вигодовування	2,81 [2,24; 3,94]*	1,69 [1,02; 2,36]

Примітка. (\*) – статистично достовірна різниця між показниками дітей груп 1 та 2,  $p < 0,05$ .



Аналізували особливості постнатального виходжування у недоношених дітей ( $n = 70$ ) та групи контролю. Майже всі визначені предиктори, які могли мати вплив на формування кісткової маси у новонароджених, статистично достовірно частіше використовувалися саме у новонароджених з глибокою та помірною недоношеністю, які потребували більш тривалої ШВЛ, триваліше спостерігалися у відділенні постінтенсивного виходжування, отримували більші курсові дози глюкокортикоїдних препаратів (всього за термін лікування 2,6 мг/кг), більші курсові дози кофеїну цитрату (77,5 проти 57,5 (мг/кг)), що вказує на тривалішу потребу в стимуляції дихання порівняно з пацієнтами групи 2.

Новонароджені групи 1 мали значно довшу ( $p < 0,05$ ) тривалість парентерального вигодовування 10,0 [6,0; 18,5] днів порівняно 5,0 [2,0; 10,0] днями немовлят групи 2.

Дослідження показало, що курсова доза Са (г/кг) у різних формах терапії була значно вищою у дітей групи 1 порівняно з групою 2. Зокрема, діти групи 1 отримували більше глюконату Са довенного (0,54 г/кг проти 0,30 г/кг у групі 2), часткового ентерального вигодовування (0,98 г/кг проти 0,20 г/кг) та ентерального вигодовування (5,03 г/кг проти 2,97 г/кг). У всіх підкатегоріях курсових доз Са була виявлена статистично достовірна різниця ( $p < 0,05$ ), що демонструє постійну компенсацію потреб дітей з глибокою та помірною недоношеністю в Са.

Курсова доза Р (г/кг) була вищою у дітей групи 1 у всіх формах вигодовування. Зокрема, при частковому ентеральному вигодовуванні діти групи 1 отримували більше Р (0,53 г/кг) порівняно з групою 2 (0,11 г/кг). При ентеральному вигодовуванні діти групи 1 також отримували більше Р (2,81 г/кг) порівняно з групою 2 (1,69 г/кг). У всіх підкатегоріях була виявлена статистично достовірна різниця ( $p < 0,05$ ), що також свідчить про постійну компенсацію потреб дітей з глибокою та помірною недоношеністю в Р.



## **2.2. Методи дослідження**

### **2.2.1 Клініко-лабораторні методи дослідження новонароджених**

Дослідження проводилося відповідно до принципів Гельсінської декларації Всесвітньої медичної асоціації «Етичні принципи медичних досліджень за участю людини у якості об'єкта дослідження» (1964–2008 рр.), наказу Міністерства охорони здоров'я України № 690 від 04.12.2023 р та після отримання письмової інформативної згоди батьків пацієнта [118].

Дослідження охоплювало інтерв'ю-анкетування матерів дітей для вивчення факторів ризику формування метаболічної хвороби кісткової тканини у новонароджених. Вивчались детально дані материнського анамнезу: соматичний статус, перебіг вагітності та пологів, пренатальні порушення метаболізму Са, Р та пренатальне використання стероїдних гормонів, спосіб розродження та наявність родової асфіксії, характер харчування, прийом медичних препаратів та вітамінів/мінеральних комплексів. Розглядали та реєстрували шкідливі звички матері та членів родини.

Визначали антропометричні данні – масу тіла (М (г)), обвід голови (ОГ (см)), довжину тіла (ДТ (см)), методом сигмальних відхилень ( $\sigma$ ). Встановлення рівня фізичного розвитку у дитини проводили та інтерпретували згідно з «Настановою 01131. Фізикальне обстеження новонародженої дитини» [119] за рекомендаціями Fenton (2013) [120].

Виходжування передчасно народжених дітей проводилося відповідно до наказу МОЗ України від 16.04.2022 року №650 «Уніфікований клінічний протокол вторинної (спеціалізованої) та третинної (високоспеціалізованої) медичної допомоги «Парентеральне харчування новонароджених дітей» [6].

Передбачалося розпочати ентеральне годування з першого дня життя дитини з використанням материнського молока або адаптованою сумішшю для недоношених дітей у зростаючих обсягах. Забезпечення щоденних потреб немовлят у макро- та мікронутрієнтах, зокрема катіонах Са, відбувалося шляхом використання повного або часткового парентерального харчування з врахуванням визначених вікових стандартів. Відстежували види вигодовування,





тривалість парентерального харчування, розраховували добове споживання білка та калорій, Са, Р, що надходили ентерально та парентерально. Медична інформаційна система «Дорадо», яка відповідає чинним технічним вимогам Національної служби здоров'я України, дозволила включити точні розрахунки ентерального, парентерального харчування дітей та загальну курсову дозу Са і Р(г/кг)). Програмний комплекс містить всі друковані форми облікової та звітної документації, які відповідають наказам МОЗ. Діагностика захворювань відбувалась згідно МКХ-10.

Аналізували технології постнатального виходжування та лікування, включаючи співвідношення тривалості ШВЛ відносно загальної тривалості лікування, курсові дози глюкокортикостероїдних (мг/кг), діуретичних препаратів (мг/кг), вітаміну D<sub>3</sub>.

Усім дітям проведено клініко-лабораторні та інструментальні дослідження.

Досліджували сечу, яку збирали у новонароджених за допомогою одноразового сечоприймача, та сироватку крові, яку отримували за стандартною методикою з периферійної вени при планових лабораторних дослідженнях новонароджених у КНП «Обласний перинатальний центр» ЗОР м. Запоріжжя. Зразки зберігалися у низькотемпературній морозильній камері при температурі – 80<sup>0</sup>С протягом 9 місяців.

Визначення концентрацій 25 (ОН) D<sub>3</sub> (мг/дл) у сироватці крові проводилося автоматичним аналізатором E-Lyte Plus, визначення рівню лужної фосфатази (од/л) виконувалось стандартним біохімічним методом на базі кафедри клінічної лабораторної діагностики Запорізького державного медико-фармацевтичного університету (завідувач кафедри д.біол.н., проф. Павлов С.В.).

### **2.2.2 Імуноферментні методи дослідження**

Імуноферментні методи дослідження проводилися на базі клініко-біохімічної лабораторії ННМЦ «Університетська клініка» ЗДМФУ.



Використовувалися комерційні набори для визначення у сироватці крові інтактного паратиреоїдного гормону (пг/мл) (IPT Intact PTH, Siemens, Велика Британія), остеокальцину (нг/мл) (OCN Siemens, Велика Британія), 25 (ОН) D<sub>3</sub> (нг/мл), білку, що зв'язує вітамін D<sub>3</sub> (пг/мл); та у сечі дезоксиіпрідиноліну (нмоль/мл) (DPD Siemens, Велика Британія) проводили імуноферментним методом, що ґрунтується на використанні «сендвіч»-варіанту твердофазного імуноферментного аналізу.

Процедуру виконували на імуноферментному комплексі Immuno Chem-2100 (США). Аналіз проводився в 96-ямкових мікропланшетах, дно лунок яких було вкрите моноклональними антитілами до відповідного молекулярного маркеру. Відповідні лунки мікропланшетів заповнювали зразками плазми крові, сечі та інкубували. Додаткові реагенти вносилися після попередніх етапів промивання лунок мікропланшетів. Аналіз проводився при додаванні колориметричного реагенту, результуючий сигнал вимірювався спектрофотометрично при 450 нм [121].

Діагностичні граничні величини рівня 25(ОН)D у сироватці крові новонароджених оцінювали згідно чинного стандарту медичної допомоги, профілактики та лікування аліментарного рахіту (2023), дефіцит концентрації 25(ОН)D у сироватці крові становив нижче 50 нмоль/л (нижче 20 нг/мл) [122].

### **2.2.3 Оцінка мінеральної щільності кісткової тканини у дітей**

Оцінку стану кісткової тканини у новонароджених проводили за допомогою ультразвукового сонометра «Sunlight Omnisense 9000» (виробництво Ізраїль), розробленого для кількісного вимірювання швидкості ультразвукових хвиль (м/с), що поширюються вздовж кісток, який дає можливість оцінити МЩКТ на одній або декількох ділянках скелета [123].

Прилад має міжнародний сертифікат якості FDA та сертифікат для використання в Україні (UA 1.001.020758-19).

За рекомендаціями ISCD (2019), кількісна ультразвукова денситометрія може використовуватися для характеристики дефіциту щільності кісткової



тканини у дітей при наявності відповідної довідкової бази даних показників SOS (м/с) в певних локусах кісток у дітей відповідних вікових груп, при наявності калібрувальних фантомів, при дотриманні протоколів експозиції вимірювань та наявності відповідного програмного забезпечення [112]. Швидкість осьового ультразвуку денситометра «Sunlight Omnisense 9000» корелює з МЩКТ [20].

Визначали кількісний показник – швидкість поширення ультразвуку в області діафіза великогомілкової кістки (абсолютний показник – SOS (м/с)).

Сонометр «Sunlight Omnisense 9000» вимірює SOS (м/с), використовуючи технологію засновану на чітко встановлених законах фізики щодо передачі сигналів в кістці. Щоденна перевірка якості системи здійснюється за допомогою перевірки фантома (ациловий луцит), який входить до комплекту пристрою. Апарат дозволяє проводити вимірювання вздовж осі максимальної міцності кістки, виключаючи вплив м'яких тканин на результат, має досить низьку похибку точності, що дає можливість досліджувати зміни у кістках, протягом перших років життя прискореного росту. Результат відображає відсортовані значення SOS (м/с) для конкретного віку та статі пацієнта разом із оцінкою за Z-score – середньо-квадратичним відхиленням (standard deviation – SD) показника SOS (м/с) від вікової норми. Завдяки програмному забезпеченню ультразвукового сонометра «Sunlight Omnisense 9000», результат порівнювався з очікуваними значеннями вікової норми репрезентативної бази приладу.

При дослідженні кісткової системи у дітей в офіційних настановах фахівців ISCD (2019) рекомендовано використовувати тільки значення Z-score SOS (SD), рекомендовано утримуватися від використання терміну «остеопороз» у дітей та використовувати термін «діапазон, нижчий за очікуваний для даного віку» при значенні Z-score від -2,0 SD та менше. Значення Z-score SOS (SD) класифіковано як задовільний (середній), якщо відповідає значенню -1,0 SD та вище, помірний – від -1,1 SD до -2,0 SD, і низький, якщо відповідає значенню -2,0 SD та менше [112].



В дослідженні Z-score SOS оцінювали як середній (нормальний) при значенні більшому за  $-1,0$  SD, помірний – від  $-1,1$  SD до  $-2,0$  SD та низький, коли Z-score показника SOS був меншим чи дорівнював  $-2,0$  SD.

Верифікація неонатальної остеопенії з урахуванням рекомендацій ISCD (2019) проводилась при визначенні Z-score показника SOS  $-2,0$  SD та меншим.

Ультразвуковий кістковий сонометр «Sunlight Omnisense 9000» – безпечний, неінвазійний пристрій. Не було виявлено побічних явищ в ході клінічних досліджень, проведених для «Sunlight Omnisense 9000», де приблизно 4000 осіб пройшли вимірювання. Немає відомих потенційних несприятливих ефектів пристрою на здоров'я малюків [123].

Порядок проведення дослідження:

Робота проводилась двома датчиками (зонд) різного розміру з частотою  $1,25$  МГц (CS – контактна поверхня  $2,5 \times 1$  см, CR – контактна поверхня  $3,1 \times 1,2$  см), підібраними відповідним чином для немовлят із різною масою тіла.

Досліджування виконували зондом на середині великогомілкової кістки, який призначений для малюків та передчасно народжених дітей. Температура повітря в кімнаті, де проводилось дослідження, складала  $25$ – $28^{\circ}\text{C}$ .

- 1) Дезінфекцію зонду виконували перед кожним індивідуальним використанням з чітким дотриманням інструкції виробника. Наносили ультразвуковий гель на зонд.
- 2) В положенні новонародженої дитини на спині за допомогою лінійки та шкірного маркеру визначали скановану зону великогомілкової кістки. Сканована зона – це область, яка має шкірну мітку – центральна лінія і ширина, що відповідає рівню ширині зонду.
- 3) Розміщали зонд, щоб позначки співпадали на шкірі сканованої зони пацієнта, а довгий розмір зонда був паралельний кістковій вісі. Край зонда позначений «Т» завжди був ближче до стопи новонародженого.
- 4) Тримавши ніжку дитини однією рукою, фіксували зонд іншою, при застосуванні зонду до сканованої зони застосовували незначний тиск.



- 5) Розпочинали цикл вимірювання, який складався з 1–3 циклів. Рух сканування проводився по прямій лінії з нижньої медіальної сторони вгору до латеральної сторони. Коли втрачався контакт з ногою, починався зворотній рух, від бічної до медіальної сторони.
- 6) Після закінчення циклів вимірювання за допомогою програмного забезпечення приладу розраховувалися заключні значення SOS (м/с) та Z-score SOS (SD).

#### **2.2.4 Методи статистичної обробки результатів дослідження**

Обробка отриманих результатів проведена за допомогою програмного забезпечення Statistica 13.0. (Stat Soft Inc., № JPZ804I382130ARCN10-J) непараметричними методами – описовим (чисельні дані, як медіана (Me), межі квартильних відрізків [Q 25%; Q 75%], категоріальні змінні, як абсолютна кількість випадків (n) у групі та частота у відсотках (%), порівнянням кількісних ознак в незв'язаних вибірках за допомогою критерія Mann-Whitney U Test, перевіркою статистичних гіпотез – непараметричним критерієм Pearson's chi-squared test ( $\chi^2$ ) та точним критерієм Fisher, оцінкою взаємозв'язків між показниками – рангової кореляції Spearman Rank Order Correlations (r).

За шкалою Cheddoka силу зв'язку між двома параметрами оцінювали як високу при R/r, що перевищувала 0,7, помітну – 0,5–0,7, помірну – 0,3–0,5, слабку – 0,1–0,3 [124].

Для оцінки діагностичного значення кількісних факторів на формування остеопенії використовували ROC-аналіз з 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 проводили відповідно 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.

Визначали «граничну точку відсікання» (значення cut-off) кількісних ознак у недоношених дітей з наявністю/ відсутністю остеопенії за Z-score показника SOS більше -1,0 SD, менше -1,0 SD та менше -2,0 SD.



Точку cut-off обчислювали за найвищим значенням індексу Юдена, розраховували чутливість (Sensitivity – Se) та специфічність (Specificity – Sp) показників. В усіх розрахунках статистичну достовірність вважали наявною при  $p < 0,05$ .

Прогностичну модель імовірності розвитку неонатальної остеопенії у недоношених новонароджених будували методом множинного логістичного регресійного аналізу з використанням предикторів розвитку неонатальної остеопенії, які визначили в зазначеній когорті недоношених немовлят при народженні та в процесі зростання та адаптації. Загальне математичне рівняння логістичної регресії (2.1), (2.2):

$$P = \frac{1}{1+e^{-y}}, \quad (2.1)$$

де, P – імовірність того, що подія (неонатальна остеопенія) відбудеться ( $Z\text{-score SOS} \leq -2,0$  (SD)), показник приймає значення від 0 до 1. Ризик прийнятий за високий, якщо  $p > 0,5$ ;

e – експотенційна функція, дорівнює 2,71828,

y – змінна степеня експотенційної функції, яка розраховується за рівнянням

$$y = A_0 + A_1 * x_1 + A_2 * x_2 + A_3 * x_3 + \dots + A_n * x_n, \quad (2.2)$$

де,  $A_1, A_2, A_3 \dots A_n$  - коефіцієнти регресії,  $A_0$  – вільний коефіцієнт, який характеризує результат, якщо всі предиктори =0,

$x_1, x_2, x_3 \dots x_n$  - предиктори розвитку неонатальної остеопенії.

Для оцінки міри визначеності події (остеопенії), яка пояснена рівнянням логістичної регресії, використовували критерій  $\chi^2$  ( $p < 0,05$ ), ROC аналіз, тест згоди теоретичних та реальних результатів Хосмера — Лемешева ( $p > 0,5$ ).



**Резюме розділу.** Таким чином, визначення груп спостереження недоношених дітей з глибокою, помірною та пізньою недоношеністю, народжених від одноплідної та багатоплідної вагітностей, визначення групи контролю доношених новонароджених, вивчення антропометричних показників новонароджених дітей при народженні та в динаміці спостереження, аналіз акушерсько-гінекологічного, соматичного анамнезу та характеристика перебігу вагітності матерів недоношених та доношених новонароджених, аналіз захворювань недоношених новонароджених та вивчення особливостей їх постнатального виходжування дозволили визначити предиктори формування неонатальної остеопенії та проаналізувати закономірності її розвитку.

Вибрані методи дослідження – кількісна ультразвукова денситометрія, оцінка комплексу маркерів синтезу, резорбції кісткової тканини, гуморальної регуляції остеогенезу у недоношених дітей з глибокою, помірною та пізньою недоношеністю дозволили визначити наявність неонатальної остеопенії та особливості її формування.

*Результати досліджень цього розділу наведено в 1 науковій статті [125]:*



### РОЗДІЛ 3

## ОЦІНКА ЩІЛЬНОСТІ КІСТКОВОЇ ТКАНИНИ НЕДОНОШЕНИХ НОВОНАРОДЖЕНИХ ЗА ДАНИМИ КІЛЬКІСНОЇ УЛЬТРАЗВУКОВОЇ ДЕНСИТОМЕТРІЇ

Стан кісткової тканини новонароджених оцінювали з використанням ультразвукового сонометра «Sunlight Omnisense 9000» (Ізраїль). Можливість оцінювання стану кісткової тканини заснована на кореляції швидкості осьового ультразвуку сонометра з МЦКТ [52, 126, 127].

Вимірювали кількісний показник швидкості поширення ультразвуку (абсолютний показник (SOS (м/с)), який порівнювався з піковим середнім значенням SOS (м/с) популяції новонароджених відповідного гестаційного віку репрезентативної бази ультразвукового сонометра «Sunlight Omnisense 9000» та виражався в одиницях стандартного відхилення (Z-score (SD)) [128, 129].

За рекомендаціями ISCD (2019) кількісна ультразвукова денситометрія доцільна для характеристики дефіциту кісткової тканини у дітей, при цьому «діапазон, нижчий за очікуваний для даного віку» визначається за Z-score від -2,0 SD та меншим. Відповідно Z-score SOS був класифікований як задовільний (середній) при значенні SD -1,0 та більше, помірний – від -1,1 SD до -2,0 SD та низький, коли був нижче чи дорівнював -2,0 SD та у недоношених новонароджених відповідає стану неонатальної остеопенії.

Оцінили та порівняли SOS (абсолютний показник, м/с) у новонароджених від одноплідних та двоплідної вагітностей, визначили та порівняли частоту низьких оцінок Z-score показника  $SOS_1$  у недоношених дітей від одноплідних вагітностей.





### 3.1 Вивчення частоти неонатальної остеопенії у недоношених дітей при народженні

Результати дослідження  $SOS_1$  кісткової тканини у 70 недоношених дітей при народженні та оцінка показника за Z-score представлений в таблиці 3.1 та рисунках 3.1, 3.2, 3.3.

Серед 70 недоношених дітей 32 дитини мали показники  $SOS_1$ , оцінені за  $Z_1$ -score як середні, з розподілом за Z-score аналогічним як і у доношених дітей групи контролю.

Таблиця 3.1 – Розподіл недоношених дітей груп спостереження за оцінкою Z-score  $SOS_1$  (SD) при народженні

Z-score (SD)	Група 1 (n = 33 (100%))	Група 2 (n = 37(100%))	Контрольна група (n = 20)
$\geq -1,0$	10 (30,3)*	22 (59,5)*	20 (100%)
$-2,0 < z \leq -1,1$	8 (24,2)	12 (32,4)	
$\leq -2,0$	15 (45,5)&	3 (8,1)&	

Примітка. (\*), (&) – статистично достовірна різниця між відповідними показниками Z-score (SD) в групах недоношених дітей (група 1 та групи 2),  $p < 0,05$ ;

Задовільні (середні) показники  $SOS_1$  у новонароджених з глибокою та помірною недоношеністю (група 1) зареєстровані в 2 рази рідше, ніж у пацієнтів, народжених в старшому гестаційному віці. Кількість новонароджених з помірними показниками  $SOS_1$  за Z-score статистично достовірно не відрізнялася в обох групах. Всі доношені діти (група контролю) мали лише середні показники  $SOS_1$  [130].

Спостерігали статистично значущу різницю ( $\chi^2 = 10,9$ ,  $p < 0,001$ ) в кількості дітей з низькими показниками  $SOS_1$ , що відповідає неонатальній остеопенії, серед недоношених з гестаційним віком народження 33 тижні та менше (45,5%), тоді як серед недоношених з пізньою недоношеністю (група 2) низькі показники  $SOS_1$ , мали лише 8,1% новонароджених.



### 3.2 Динаміка зміни щільності кісткової тканини в динаміці зростання недоношених дітей в неонатальному періоді

При організації спостереження та дослідження 70 недоношених дітей від одноплідних вагітностей мали коефіцієнт вибуття 14 новонароджених, згідно з критеріями виключення із дослідження.

У 56 недоношених дітей, що продовжили участь в дослідженні, простежили зміни SOS (м/с) в процесі виходжування, реєструючи  $SOS_2$  та  $SOS_3$ . Серед 56 досліджуваних – дітей з глибокою та помірною недоношеністю – 29, пізніх недоношених – 27.

Розподіл дітей на групи спостереження провели за  $Z_1$ -score показника  $SOS_1$ . Немовлята з оцінкою SOS (м/с) при народженні за  $Z$ -score від  $-1,0$  SD та більше склали групу спостереження А (32 (45,7%) з 70 дітей), з оцінкою SOS (м/с) при народженні за  $Z$ -score від  $-1,1$  до  $-2,0$  SD – групу В (20 (28,6%) з 70 пацієнтів). До групи С віднесені 18 (25,7%) з 70 пацієнтів, які мали  $SOS_1$  за  $Z_1$ -score від  $-2,0$  SD та нижчі. Розподіл новонароджених в групах спостереження та групі контролю за показниками  $Z_1$ -score  $SOS_1$  представлені на рисунку 3.4.

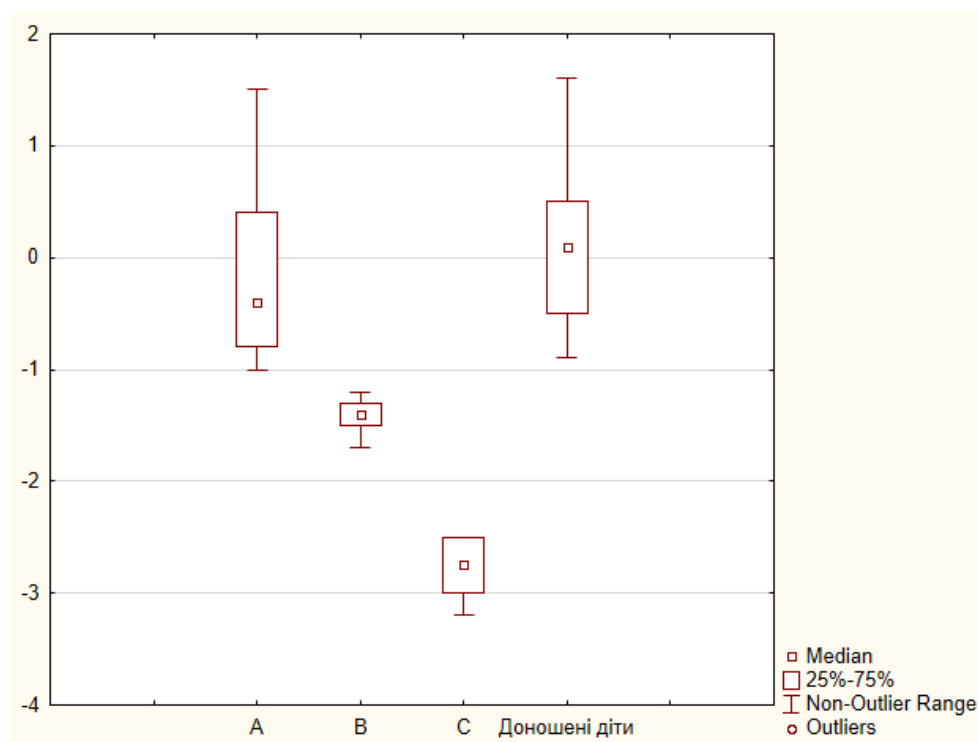


Рисунок 3.4 – Розподіл новонароджених в групах спостереження та групі контролю за показниками  $Z_1$ -score SOS.



У віці  $24,8 \pm 3,9$  днів простежили зміни показників  $SOS_3$  за  $Z_3$  в групі спостереження за показниками  $SOS_3$  за  $Z_3$ . (табл. 3.2).

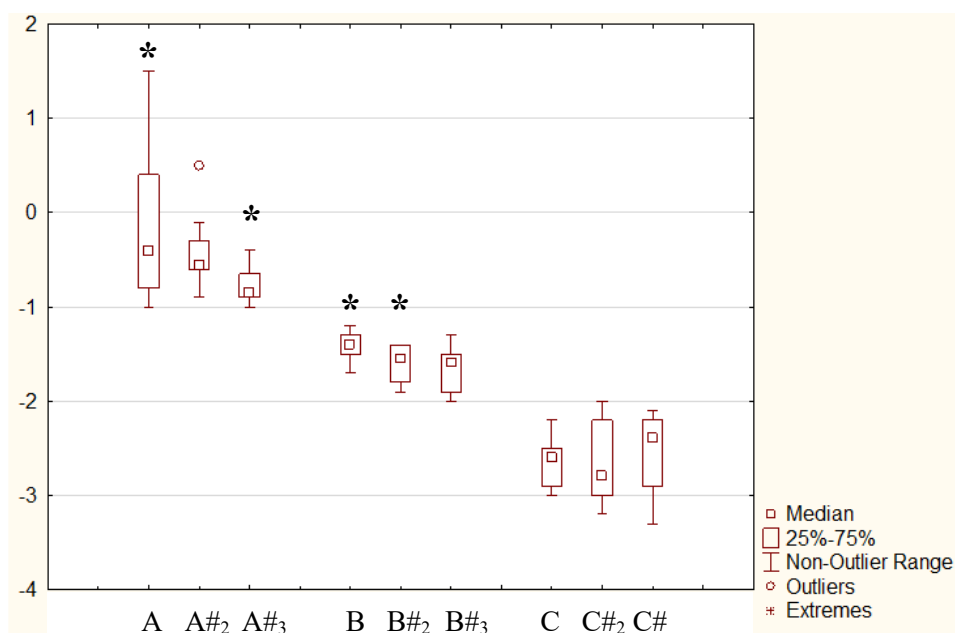
Таблиця 3.2 – Динаміка перерозподілу кількісного складу серед недоношених дітей між групами спостереження у віці  $24,8 \pm 3,9$  днів (n (%))

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

В групі А з 25 (100,0%) новонароджених показник  $SOS_3$  за  $Z_3$  критерієм залишився в межах середніх значень у 12 (48,0%) немовлят, знизився до помірного у 8 (32,0%), став низьким – у 5 (20,0%) дітей.

В групі В у жодного з 16 новонароджених не відбулося збільшення показника МЦКТ до середнього рівня. Погіршення показників  $SOS_3$  та  $Z_3$ -score до низьких спостерігали у 3 (18,8%) дітей виключно з глибокою та помірною недоношеністю.

У дітей обох груп A#<sub>3</sub> (всі 12 (100%)) та B#<sub>3</sub> (13 (56,5%) з 23 (100%)) визначене статистично значуще ( $p < 0,05$ ) зниження показників Z-score SOS в межах SD коливань відповідних груп: в групі В до другого тижня життя (з -1,4 [-1,5; -1,3] до -1,6 [-1,8; -1,4] (SD)), в групі А до третього тижня життя (з -0,4 [-0,8; 0,3] до -1,0 [-1,0; -0,8] (SD)) (рис.3.5).



\* – статистично значуща різниця показників,  $p < 0,05$

Рисунок 3.5 – Аналіз змін Z-score SOS (SD) в динаміці на першому місяці життя у новонароджених в групах спостереження  
A - A#2 - A#3, B - B#2 - B#3, C - C#2 - C#3.

У більшості новонароджених (13 (86,7%) з 15 (100,0%)) групи C показники Z-score SOS до відповідного гестаційного віку залишалися постійно значно нижче, без статистично достовірної ( $p > 0,05$ ) різниці між ними ( $Z_1$ -score SOS<sub>1</sub> (-2,6 [-2,9; -2,5], (SD)),  $Z_2$ -score SOS<sub>2</sub> (-2,6 [-3,0; -2,2], (SD)),  $Z_3$ -score SOS<sub>3</sub> (-2,6 [-2,9; -2,2], (SD)). Динамічне збільшення показників SOS<sub>3</sub> за  $Z_3$ -score до значень «помірних» відбулось тільки у 2 (13,3%) з 15 (100,0%) дітей в групі C - C#3. В групі контролю статистично достовірних ( $p > 0,05$ ) змін Z-score не спостерігалось (0,1 [-0,5; 0,5] до 0,0 [-0,6; 1,1] (SD)) [131].

Таким чином, протягом динамічного спостереження (24,8±3,9 доби життя) недоношених дітей (56 (100,0%)) відзначили збільшення кількості немовлят з дефіцитом кісткової тканини за  $Z_3$ -score SOS<sub>3</sub> до низьких показників у 21 (37,5%) дитини, до помірного рівня у 23 (41,1%) малюків, середні показники залишились лише у 12 (21,4%) дітей. Кількість дітей з низьким  $Z_3$ -score SOS<sub>3</sub> збільшилася в 1,4 рази ( $p < 0,05$ ).



Аналіз динамічних змін  $SOS_3$  в залежності від гестаційного віку народження дітей показав, що серед немовлят з глибокою та помірною недоношеністю переважаюча більшість малюків (17 (58,6%) з 29 (100,0%)) мала низькі  $Z_3$ -score  $SOS_3$ . Серед дітей з пізньою недоношеністю низькі показники визначили у 4 (14,8%) з 27 (100%) немовлят.

У немовлят з глибокою та помірною недоношеністю шанси мати низькі показники МЩКТ по закінченню неонатального періоду в 8,15 разів є вищими, ніж у народжених в більш старшому гестаційному терміні (OR = 8,15; ДІ 95% [2,23; 29,70],  $p < 0,05$ ).

### **3.3 Порівняльна характеристика формування кісткової маси у недоношених дітей від одноплідної вагітності та близнюків**

Для вивчення закономірностей формування кісткової тканини недоношених новонароджених різних гестаційних термінів народження аналізували SOS (м/с) при народженні у дітей від одноплідної та багатоплідної (двійнею) вагітностей. Досліджено 48 (100%) недоношених новонароджених від багатоплідної вагітності (двійнею), з них 20 дітей об'єднали до групи 1 «Б», гестаційний термін народження – 33 та менше тижнів, 28 дітей – до групи 2 «Б» гестаційний вік народження 34 та більше тижнів. Сибси-близнюки з меншою вагою при народженні включені до групи 1 «Б»-м та 2 «Б»-м, з більшою вагою – 1 «Б»-М та 2 «Б»-М. Групи порівняння – недоношені новонароджені від одноплідних вагітностей, які за характеристиками фізичного розвитку відповідали сибсам близнюкам: «група 1 одноплідні» – 20 дітей гестаційного віку народження 33 тижні та менше, «група 2 одноплідні» – 28 новонароджених гестаційного терміну 34 тижні та більше [132].

На відміну від новонароджених від одноплідних вагітностей у новонароджених від багатоплідних вагітностей аналогічного статистично достовірного кореляційного зв'язку з гестаційним віком не спостерігали ( $p > 0,05$ ), незважаючи на наявну відмінність абсолютних показників SOS у дітей різного гестаційного віку (табл. 3.3) [133].



Таблиця 3.3 – Порівняльна характеристика недоношених близнюків та новонароджених від одноплідної вагітності за параметрами: ГВ, маса тіла, SOS

Групи	Гестаційний вік народження (тижні)		
	Гестаційний вік народження	Маса тіла	SOS <sub>1</sub> , м/с
1 однопліні (n = 20)	32 [31; 33]	1690 [1340; 1850]	2802 [2713; 2867]
1 «Б»-м (n=10)	32 [31; 33]	1750 [1370;1860]	2836 [2697; 2908]
1«Б»-М (n=10)	32 [31; 33]	1880 [1800; 1960]	2804 [2731; 2898]
2 одноплідні (n = 28)	35 [34; 36]	2340 [1810; 2520]	2950 [2851; 3001]*
2 «Б»-м (n = 14)	35 [34; 36]	1970 [1880; 2200] <sup>#</sup>	2924 [2887; 3036] <sup>#</sup>
2 «Б»-М (n = 14)	35 [34; 36]	2315 [2070; 2530] <sup>#</sup>	2855 [2800;2907] <sup>*#</sup>

Примітка 1. (\*) – статистично достовірна різниця між показниками у недоношених сибсів та дітей групи контролю,  $p < 0,05$ ;

Примітка 2. (<sup>#</sup>) – статистично достовірна різниця між показниками у недоношених сибсів,  $p < 0,05$ .

Порівняли показники SOS у недоношених близнюків від багатоплідних (двійнею) вагітностей, народжених в гестаційному терміні – 33 та менше тижнів (група 1 «Б») та народжених в гестаційному віці 34 та більше тижнів (група 2 «Б») в залежності від маси сибсів в двійнях при народженні.

Новонароджені групи 1 «Б» мали кількісні показники SOS, які статистично достовірно не відрізнялися ( $p > 0,05$ ) ні між сибсами груп 1 «Б»-м і 1 «Б»-М, ні між сибсами та контрольною групою дітей від одноплідної вагітності («1-одноплідні»).

У дітей сибсів групи 2 «Б» визначили статистично значущу відмінність ( $p < 0,05$ ) кількісного показника SOS між дітьми груп на 69 м/с, тобто SOS (м/с) через діафіз великогомілкової кістки у дітей меншої маси тіла (група 2 «Б»-м), була більшою, ніж у їх сибсів з більшою масою тіла при народженні. Одночасно, кількісний показник SOS у близнюків з меншою масою при народженні (група 2 «Б»-м) не мав статистично значущих відмінностей ( $p > 0,05$ ) з показником SOS групи порівняння «2-одноплідні».



Навпаки, кількісний показник SOS у сибсів більшої маси із пар близнюків (група 2 «Б»-М) був статистично значущо нижчим ( $p < 0,05$ ), ніж у дітей відповідного гестаційного віку від одноплідних вагітностей (група «2 одноплідні»), та не мав статистично значущих відмінностей ( $p > 0,05$ ) з меншими за гестаційний вік народження малюками від одноплідних вагітностей (група «1 одноплідні») [134].

**Резюме розділу.** Таким чином, ми встановили, що всі передчасно народжені діти мають нижчі показники SOS (м/с) в порівнянні з доношеними дітьми ( $p < 0,05$ ). Визначили, що серед 70 (100%) недоношених дітей (гестаційний вік 28–36 тижнів) при народженні неонатальну остеопенію мали 18 (25,7%) пацієнтів.

Протягом перших 4 тижнів життя майже у всіх недоношених дітей спостерігали зниження показника  $SOS_3$  в порівнянні з виміром  $SOS_1$ : у 44,6% в межах середніх значень Z-score або в межах помірних значень Z-score. У 14,3% немовлят визначили зниження середніх значень Z-score  $SOS_1$  до помірних показників Z-score  $SOS_3$ . Серед немовлят з глибокою та помірною недоношеністю неонатальну остеопенію спостерігали у переважаючої більшості малюків (58,6%), серед дітей з пізньою недоношеністю майже в 4 рази рідше (14,8%).

Усі передчасно народжені діти – як від одноплідної вагітності, так і близнюки від двоплідної вагітності – мають однакову траєкторію накопичення МЩКТ лише до 33 тижнів гестаційного віку включно. При народженні в більш пізньому терміні недоношеності близнюки з більшою масою тіла мають нижчі показники SOS ( $p < 0,05$ ) аніж їх сибси з меншою вагою.

*Результати досліджень цього розділу наведено в 3 наукових статтях та 5 тезах [129-134].*



## РОЗДІЛ 4

### ФАКТОРИ РИЗИКУ ФОРМУВАННЯ НЕОНАТАЛЬНОЇ ОСТЕОПЕНІЇ У НЕДОНОШЕНИХ ДІТЕЙ

#### 4.1 Взаємозв'язок щільності кісткової тканини недоношених дітей з гестаційним віком народження

Досліджено 70 недоношених новонароджених дітей від одноплідної вагітності та 20 доношених новонароджених. В групі 1 об'єднали дітей з глибокою та помірною недоношеністю – народжених в гестаційному терміні 33 тижні та менше, в групі 2 – з пізньою недоношеністю (гестаційний вік народження 34 тижні та більше).

Порівняно з доношеними дітьми всі передчасно народжені діти мали статистично достовірно ( $p < 0,05$ ) нижчі показники  $SOS_1$  (табл. 4.1).

Таблиця 4.1 – Показник  $SOS_1$  (м/с) в залежності від гестаційного віку народження дітей

	Гестаційний вік народження (тижні)		
	28–33 (n = 33)	34 – 36 (n = 37)	37 – 40 (n= 20)
$SOS_1$ , м/с	2762 [2719; 2855]*.&	2921 [2852; 2955]*.&	3076 [3033; 3116]*

Примітка 1. (\*) – статистично достовірна різниця між показниками недоношених дітей та групи контролю,  $p < 0,05$ ;

Примітка 2. (&) – статистично достовірна різниця між показниками недоношених дітей,  $p < 0,05$ .

Нами було визначений статистично достовірний ( $p < 0,05$ ) прямий високий кореляційний зв'язок ( $r = 0,78$ ) показників  $SOS$  з гестаційним віком народження дітей за рівнянням парної лінійної регресії (4.1):

$$SOS = 1533,3 + 40,1 * n, \quad (4.1)$$

де,  $SOS$  – швидкість ультразвуку, зафіксована в кістковій тканині, (м/с);





n – гестаційний вік народження дитини.

Розрахунки продемонстрували що, збільшення гестаційного терміну народженні на 1 тиждень супроводжувалося збільшенням показника SOS на 40,1 м/с. У відповідності з коефіцієнтом детермінації ( $R^2$ ) враховано 68,9 % досліджених випадків.

За допомогою ROC аналізу отримали залежність низьких значень Z-score SOS, що відповідають стану неонатальної остеопенії, від гестаційного терміну народження недоношених дітей (табл. 4.2).

Таблиця 4.2 – Аналіз залежності Z-score SOS, що відповідають стану неонатальної остеопенії, від гестаційного віку народження за ROC-аналізом

№ п/п.	Фактори постнатального догляду	Характеристика ROC-кривої	Z-score $\leq -2,0$
1	Гестаційний вік народження	AUC (S $\pm$ SE), 95% [довірчий інтервал]	0,872 $\pm$ 0,056 [0,755; 0,946]
		p	< 0,0001
		Індекс Юдена	0,672
		Гранична точка відсікання ГВ (%)	$\leq 32$
		Se (%)	86,67
		Sp (%)	80,49

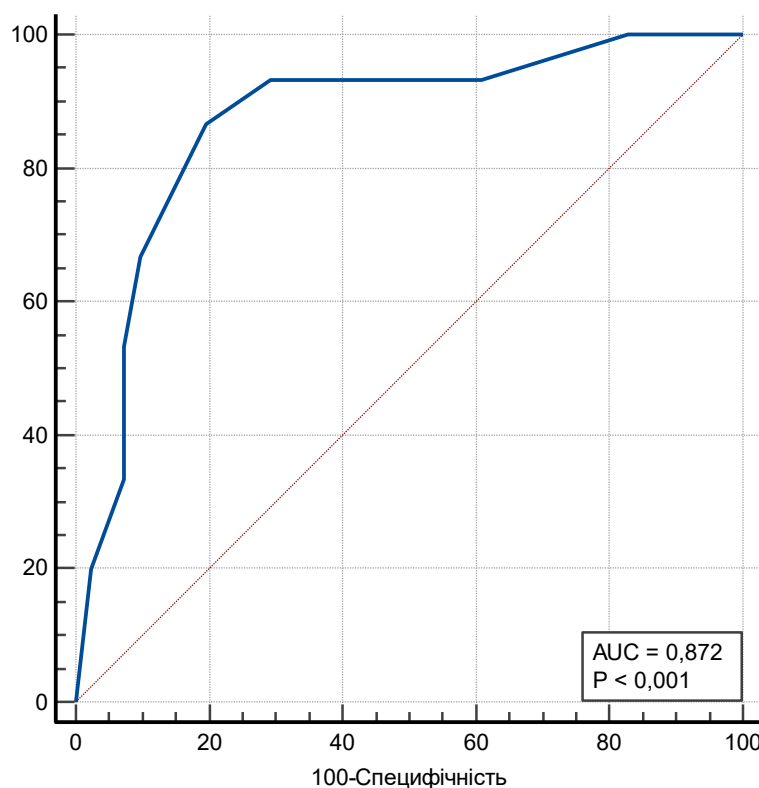
Порогове значення логістичної функції P в точці cut-off, якому відповідає найвище значення індексу Юдена, дорівнює 0,672, відповідає віку 32 та менше тижнів гестації при народженні, коли вірогідніше прогнозуємий розвиток неонатальної остеопенії. Чутливість математичної моделі 86,67%, специфічність 80,49% (рис. 4.1).

Отже, термін гестації народження дитини до 32 тижнів включно – один із факторів ризику розвитку неонатальної остеопенії.

Результати ROC-аналізу дозволяють уточнити шанси на розвиток недостатньої мінералізації кісткової тканини саме у дітей, народжених в гестаційному віці 32 тижні та менше, за умов, що серед 8 недоношених дітей гестаційного віку 33 тижні лише у 1 спостерігали неонатальну остеопенію. Отже, шанси зниження МЦКТ до стану неонатальної остеопенії у дітей, народжених в



гестаційному віці 32 тижні та менше, вищі в 13,05 разів, ніж шанси дітей старшого гестаційного віку (OR = 13,05; 95% ДІ [13,57; 47,64]).



AUC – показник площі під ROC-кривою, p - статистична значущість показника

Рисунок 4.1 – ROC-крива залежності низьких показників Z-score SOS (SD) від гестаційного віку недоношених дітей.

#### 4.2 Взаємозв'язки щільності кісткової тканини недоношених дітей з показниками їх фізичного розвитку

Аналіз взаємозв'язків щільності кісткової тканини за показником SOS (м/с), Z-score SOS (SD) та антропометричними характеристиками недоношених дітей проводили в групах пацієнтів, розподілених за  $Z_1$ -score: в групі А  $Z_1$ -score від -1,0 SD та більше у 32 (45,7%) з 70 дітей, в групі В  $Z_1$ -score від -1,1 до -2,0 SD – у 20 (28,6%) з 70 пацієнтів, в групі С у 18 (25,7%) дітей  $Z_1$ -score від -2,0 SD.

Антропометричні показники дітей при народженні та через  $24,8 \pm 3,9$  доби життя представлені в таблиці 4.3.



Таблиця 4.3 – Гестаційний вік та антропометричні показники новонароджених (абсолютний показник /6 відхилення Ме [Q 25; Q 75])

Показник	ГВ/ ПКВ	Маса тіла	Довжина тіла	Обвід голови
1	2	3	4	5
Група А (n = 32)	34,0 [33,0; 35,0]^	1840 [1650; 2215]^ § -0,70 [-1,30; 0,20] § *	45,0 [43,0; 48,0]^ 0,37 [-0,73; 1,16]	30,2 [29,7; 32,0]^ 0,11 [-0,75; 1,20]
Група В (n = 20)	34,0 [32,0; 35,0]^	1970 [1670; 2435]^ § 0,0 [-0,80; 0,60] §	44,0 [42,0; 47,0]^ 0,48 [-0,18; 0,99]	31,0 [29,0; 31,7]^ 0,15 [-0,42; 0,93]
Група С (n = 18)	31,0 [29,0; 32,0]^*	1370 [1280; 1880]^* 0,30 [-0,20; 0,80] *	42,0 [41,0; 44,0]^* 0,38 [0,24; 1,59]	29,0 [27,5; 31,0]^* 0,76 [0,35; 1,42]
Доношені діти (n = 20)	39,0 [38,0; 39,5]^	3245 [3000; 3520]^ 0,20 [-0,70; 0,90]	52,0 [51,0; 53,0]^ 0,42 [-0,55; 1,80]	34,5 [33,5; 35,0]^ 0,55 [-0,65; 1,55]
Група А# <sub>3</sub> (n = 12)	36,7 [35,0; 37,0]^	2130 [2100; 2580]^Δ -1,10 [-1,60; -1,0]^*	45,8 [44,0; 49,0]^ -0,74 [-1,44; 0,40]	32,3 [30,5; 33,8]^ -0,46 [-0,95; 0,73]
Група В# <sub>3</sub> (n = 23)	36,6 [34,0; 37,0]^	2360 [2220; 2610]^Δ -0,80 [-1,50; -0,30]^	45,0 [44,0; 48,0]^ -0,28 [-1,06; 0,48]	32,0 [31,5; 33,0]^ -0,17 [-0,60; 0,50]
Група С# <sub>3</sub> (n = 21)	34,8 [33,0; 36,0]^	1480 [1380; 1810]^* -0,50 [-1,00; -0,20]^*	43,0 [40,8; 44,0]^* -0,36 [-1,27; 0,24]	30,0 [28,0; 30,8]^* 0,04 [-0,64; 0,08]
Доношені діти # <sub>3</sub> (n = 20)	41,5 [41,0; 42,5]^	3910 [3550; 4300]^ -0,0 [-0,50; 0,70]^	55,0 [52,5; 56,0]^ 0,10 [-0,90; 0,80]	36,0 [34,5; 37,0]^ 0,10 [-0,50; 0,95]

Примітка 1. (#<sub>3</sub>) – групи недоношених новонароджених при перерозподілі за змінами Z<sub>3</sub>-score SOS<sub>3</sub> в динаміці спостереження;

Примітка 2. (^) – статистично достовірна різниця показників у недоношених новонароджених груп А, В, С з доношеними дітьми, груп А#<sub>3</sub>, В#<sub>3</sub>, С#<sub>3</sub> з доношеними дітьми #<sub>3</sub>, p < 0,05;

Примітка 3. (\*) – статистично достовірна різниця при порівнянні показників групи С з групами А та В, групи С#<sub>3</sub> з групами А#<sub>3</sub> та В#<sub>3</sub>, p < 0,05;

Примітка 4. (§) – статистично достовірна різниця між показниками маси тіла при народженні у недоношених дітей в групах А та В, p < 0,05;

Примітка 5. (Δ) – статистично достовірна різниця між показниками маси тіла в динаміці спостереження в групах А#<sub>3</sub> та В#<sub>3</sub>, p < 0,05.

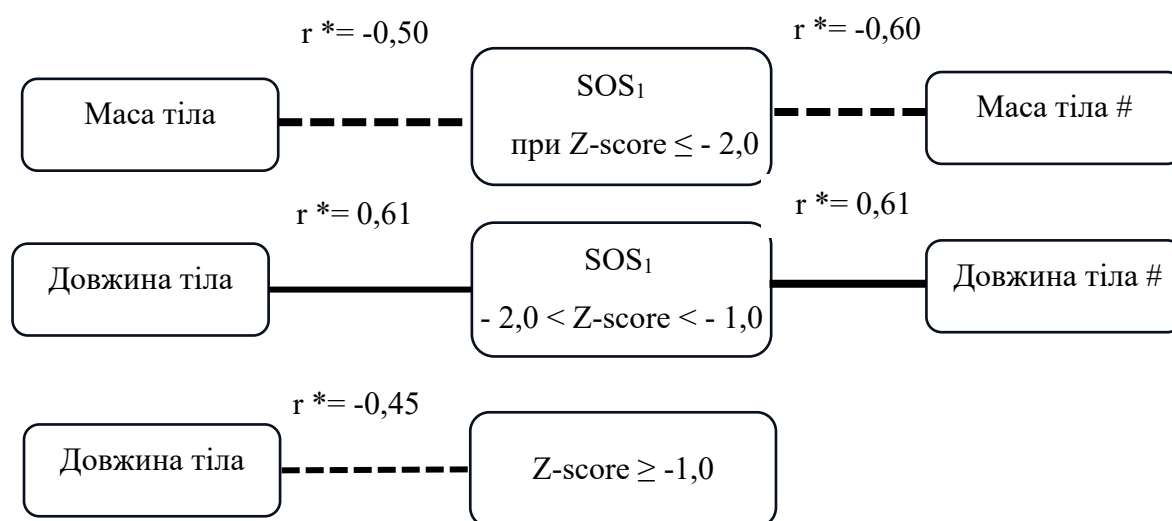


Не встановлено статистично достовірної різниці ( $p > 0,05$ ) в показниках фізичного розвитку при народженні (обводу голови, довжини та маси тіла) за оцінкою 6-відхилень у недоношених новонароджених всіх груп спостереження та у доношених дітей.

Проте встановлено статистично достовірну різницю ( $p < 0,05$ ) маси тіла у 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 новонароджених статистично достовірну різницю ( $p < 0,05$ ) лише за меншими темпами набору маси тіла мала місце у недоношених малюків в групах А та С ( $-1,1$   $[-1,6; -1,0]$  SD та  $-0,5$   $[-1,0; -0,2]$  SD, відповідно) та недоношених дітей всіх груп спостереження (в тому числі групи В ( $-0,8$   $[-1,5; -0,3]$  SD) проти групи доношених немовлят ( $-0,03$   $[-0,46; 0,67]$  SD).

Визначили зміну кореляційних зв'язків між оцінкою Z-score SOS (SD) та фізичним розвитком новонароджених досліджуваних груп (рис.4.2).



Примітка. (\*) – статистично значущий показник,  $p < 0,05$

Рисунок 4.2 – Кореляційні взаємозв'язки Z-score SOS (SD) з антропометричними характеристиками недоношених дітей.

При народженні недоношених дітей встановили статистично достовірні кореляційні зв'язки: в групі А – зворотній помірної сили ( $r = -0,45$ ,  $p < 0,05$ )



Z<sub>1</sub>-score з довжиною тіла при народженні, в групі В – прямий помітної сили ( $r = 0,61$ ,  $p < 0,05$ ) показника SOS<sub>1</sub> з довжиною тіла при народженні, в групі С зворотній помітний ( $r = -0,50$ ,  $p < 0,05$ ) показника SOS<sub>1</sub> з масою тіла при народженні.

По мірі зростання дітей на третьому тижні життя ( $24,8 \pm 3,9$ ) статистично достовірні ( $p < 0,05$ ) помітної сили кореляційні зв'язки з тими ж показниками зберігалися: в групі В#<sub>3</sub> – прямий ( $r = 0,61$ ) з довжиною тіла немовлят та зворотній в групі С#<sub>3</sub> ( $r = -0,60$ ) з масою тіла. В групі контролю кореляційних зав'язків між SOS (м/с) та показниками фізичного розвитку доношених дітей не встановлено.

#### **4.3 Взаємозв'язки щільності кісткової тканини недоношених дітей з показниками періоду внутрішньоутробного розвитку**

Проаналізували анамнестичні дані щодо особливостей перебігу вагітностей у матерів 70 недоношених дітей, народжених з різною МЦКТ за оцінкою Z-score SOS (SD) та доношених дітей (табл. 4.4).

Не встановлено статистично значущої різниці ( $p > 0,05$ ) між опосередкованими симптомами можливого дефіциту Са у жінок під час вагітності (карієс, судоми в литкових м'язах) та зміною МЦКТ їх новонароджених дітей. Екстрагенітальні захворювання матерів, серед яких найбільш частими були хронічні запальні захворювання ЛОР-органів (тонзиліт, отит), запальні захворювання нирок, хронічні захворювання травного тракту та анемія, не мали статистично значущої різниці ( $p > 0,05$ ) в частоті серед досліджуваних груп та контрольної групи доношених дітей. При вивченні споживання жінками Са, вітаміну D<sub>3</sub> не встановлено статистично достовірного ( $p > 0,05$ ) впливу на різницю SOS у дітей з груп, що порівнювалися [125].

Аналіз груп дослідження показує, що матері недоношених дітей статистично достовірно ( $p < 0,05$ ) частіше мали ознаки фето-плацентарної недостатності та були старші за 30 років в порівнянні з матерями доношених дітей.



Таблиця 4.4 – Характеристика акушерсько-гінекологічного, соматичного анамнезу та перебігу вагітності матерів в досліджуваних групах дітей

Пренатальні фактори	Група А $Z \geq -1,0$ SD n = 32		Група В $Z < -1,0$ $Z > -2,0$ SD n = 20		Групи А+В $Z > -2,0$ SD n = 52		Група С $Z \leq -2,0$ SD n = 18		Доношені діти $Z > -2,0$ SD n = 20	
	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11
Вік матері більше 30 років	14	43,8	14 <sup>^</sup>	70,0	28 <sup>^</sup>	53,8	12 <sup>^</sup>	66,7	5 <sup>^</sup>	25,0
Інтервал між вагітностями не більше 2 років	9	28,1	8	40,0	17	32,7	10	55,6	5	25,0
Вагітність друга чи більша кількість попередніх вагітностей	15*	46,9	14	70,0	29*	55,8	15*	83,3	12	60,0
Гестаційний термін народження 33 тижня та менше	10*	31,3	8*	40,0	18*	34,6	15*	83,3	0	0
Фето-плацентарна недостатність	11 <sup>^</sup>	34,4	6 <sup>^</sup>	30,0	17 <sup>^</sup>	32,7	8 <sup>^</sup>	44,4	1 <sup>^</sup>	5,0
Прееклампсія	3*	9,4	5	25,0	8*	15,4	7 <sup>^</sup>	38,9	1 <sup>^</sup>	5,0
Карієс у матері	8	25,0	4 <sup>^</sup>	20,0	12 <sup>^</sup>	23,1	6	33,3	10	50,0
Кіфо-сколіотичні порушення осанки (1-2 ступеню) у матері	3	9,4	4	20,0	7	13,5	4	22,2	1	5,0
Судоми в литкових м'язах під час вагітності	8	25,0	5	25,0	13	25,0	10	55,6	9	45,0
Екстрагенітальні захворювання матерів:										
Хронічні захворювання ШКТ	4	12,5	2	10,0	6	11,5	2	11,1	1	5,0
Серцево-судинні захворювання	6	18,8	1	5,0	7	13,5	1	5,6	2	10,0
Анемія	6	18,8	4	20,0	10	19,2	3	16,7	0	0
Прийом вітаміну Д	19	59,4	15	75,0	34	65,4	8	44,4	15	75,0
Прийом препаратів Са	22	68,8	15	75,0	37	71,2	8	44,4	14	70,0

Примітка 1. (\*) – статистично достовірна різниця між групою дослідження С в порівнянні з групами А, В, (А+В),  $p < 0,05$ ;

Примітка 2. (^) – статистично достовірна різниця між групами дослідження А, В, С, (А+В) та доношеними дітьми,  $p < 0,05$ .



Вік матерів недоношених дітей статистично достовірно ( $p < 0,011$ ) був більший, ніж вік матерів, що народили дітей у терміни доношеної вагітності (31,0 [27,0; 34,0] проти 28,0 [25,0; 29,0], відповідно) [125].

У всіх дітей з неонатальною остеопенією такі фактори, як народження дитини від другої чи однією з наступних вагітностей та наявність ускладнення вагітності (пreekлампсія) зустрічалися статистично достовірно ( $p < 0,036$ ) частіше, ніж у дітей відповідного віку – групи А+В разом та група А.

При передчасному народженні дитини від другої чи більшою за кількістю попередніх вагітностей шанси мати низьку мінералізацію кісткової тканини до відповідного терміну народження в 3,97 рази вищі, відмінність шансів статистично значуща (OR = 3,97; ДІ 95% [1,02; 15,37]). При наявності у матері ускладнень вагітності (пreekлампсії) шанси мати недостатню мінералізацію кісткової тканини до відповідного терміну народження в 3,50 рази вищі. Відмінність шансів статистично значуща (OR = 3,50; ДІ 95% [1,04; 11,74]).

#### **4.4 Вплив на формування кісткової маси недоношених дітей технологій їх виходжування**

У 56 недоношених дітей, народжених від одноплідних вагітностей, проаналізували технології постнатального виходжування, які мали вірогідний вплив на МЦКТ немовлят.

Підсумки результатів аналіз наведені в таблиці 4.5.

Таблиця 4.5 – Характеристика технології постнатального виходжування у недоношених дітей груп дослідження

№ з/п	Показник	Група А	Група В	Група С
1	2	3	4	5
1	Співвідношення тривалості ШВЛ відносно загальної тривалості лікування (%)	13,1 [11,5; 33,3]*	13,6 [5,6; 35,8] ~	22,4 [10,8; 28,0]* ~
2	Тривалість ШВЛ (доба)	3,0 [2,0; 9,0]	5,0 [1,0; 9,0]	6,0 [4,0; 7,0]



## Продовження таблиці 4.5

1	2	3	4	5
3	Курсова доза глюкокортико-стероїдних препаратів (в/в, мг/кг)	3,0 [3,0; 3,0]	2,2 [1,5; 2,5]	2,8 [2,5; 4,0]
4	Курсова доза кофеїну цитрату (мг/кг)	74,5 [70,0; 87,0]	77,5 [69,5; 82,5]	77,0 [75,0; 100,0]
5	Курсова доза діуретичних препаратів (мг/кг)	0,4 [0,2; 1,3] <sup>&amp;</sup>	1,3 [1,0; 1,5] <sup>&amp;</sup>	1,2 [0,6; 1,5]
6	Тривалість повного/часткового парентерального вигодовування (доба)	5,0 [1,0 ; 9,0] *	5,0 [4,0; 11,0]	11,0 [5,5; 18,5]*
7	<i>Курсова доза Са(г/кг) у складі:</i>			
7.1	глюконату Са довенного	0,41 [0,29; 0,58]	0,42 [0,33; 0,76]	0,51 [0,42; 0,62]
7.2.	часткового ентерального вигодовування	0,5 [0,3;0,8]*	0,4 [0,2;0,9]	1,0 [0,6;1,9]*
7.3.	ентерального вигодовування	3,6 [2,7; 4,9]	4,3 [1,9; 6,8]	4,9 [4,0; 6,6]
8	<i>Курсова доза Р(г/кг) у складі:</i>			
8.1.	часткового ентерального вигодовування	0,3 [0,1;0,6]	0,3 [0,1;0,5]	0,6 [0,3;1,0]
8.2.	ентерального вигодовування	2,0 [1,5; 2,9]	2,4 [1,1; 3,9]	2,8 [2,2;3,8]

Примітка 1. (\*) – статистично достовірна різниця показників в групах С та А  $p < 0,05$ ;

Примітка 2. (~) – статистично достовірна різниця показників в групах В та С  $p < 0,05$ ;

Примітка 3. (&) – статистично достовірна різниця показників в групах В та А  $p < 0,05$ .

Статистично значуща різниця ( $p < 0,05$ ) між групами спостерігалась у співвідношенні тривалості ШВЛ відносно загальної тривалості лікування (ШВЛ/ЗТЛ,%), тривалістю повного/часткового парентерального вигодовування (ТПВ, доби) немовлят та пов'язаних з тривалістю лікування характеристик – загальної дози Са у складі часткового ентерального вигодовування [125].





На вплив зазначених факторів менеджменту постнатального догляду недоношених дітей на стан їх кісткової маси за оцінкою Z-score SOS (SD) вказують результати кореляційного аналізу (табл. 4.6).

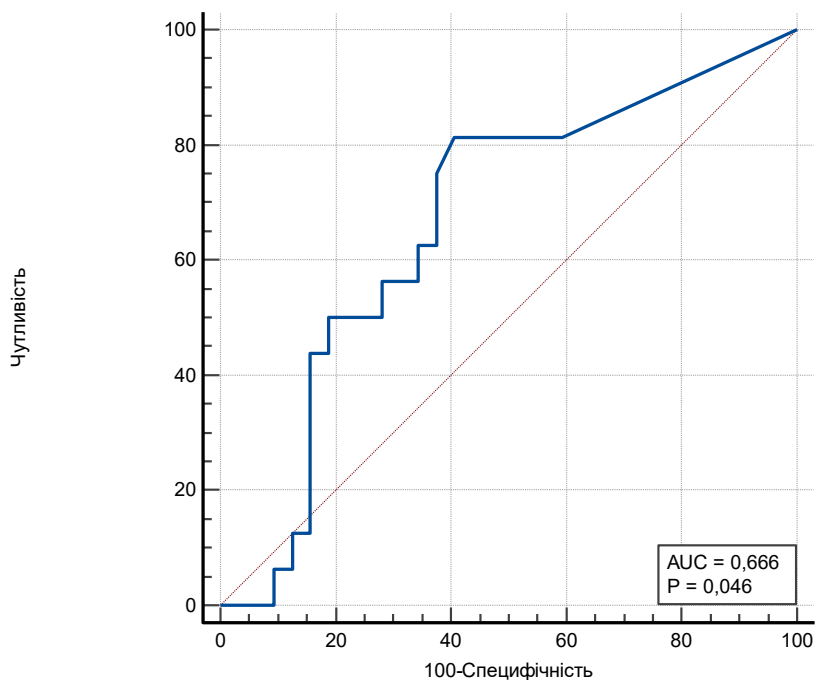
Таблиця 4.6 – Результати кореляційного аналізу технології постнатального догляду за недоношеними дітьми та Z<sub>3</sub>-score SOS<sub>3</sub> (SD)

№ з/п	Показник	Характеристика кореляційного зв'язку		
		r	Сила зв'язку	p
1	2	3	4	5
1	Співвідношення тривалості ШВЛ відносно загальної тривалості лікування (%)	-0,42	помірна	p < 0,05
2	Тривалість повного/часткового парентерального вигодовування (доба)	-0,51	помітна	p < 0,05

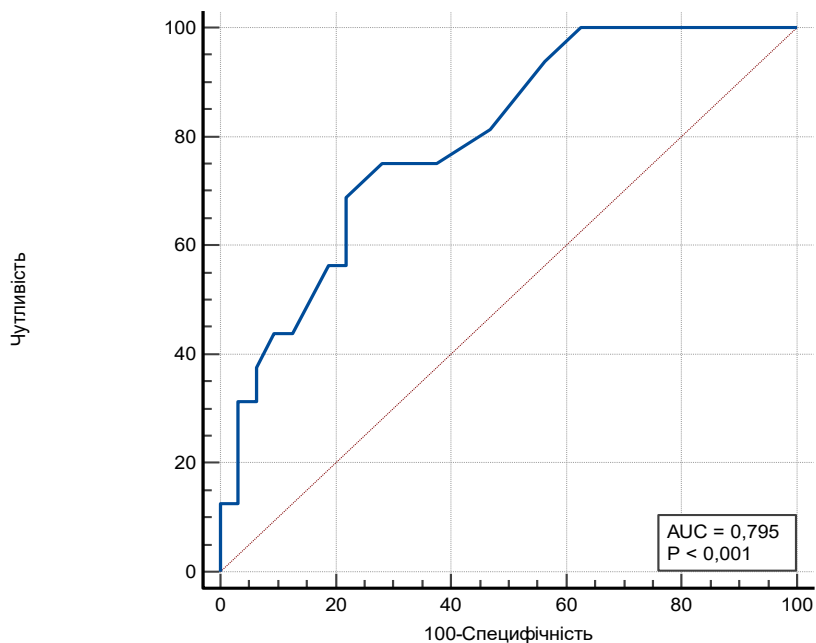
За допомогою ROC аналізу отримали залежність Z-score SOS, що відповідні неонатальній остеопенії ( $Z \leq -2,0$ ), від факторів постнатального догляду за недоношеними дітьми (табл. 4.7, рис.4.3, 4.4) [125].

Таблиця 4.7 – Аналіз залежності Z<sub>3</sub>-score SOS<sub>3</sub> (SD) від факторів постнатального догляду за недоношеними дітьми за показниками ROC-аналізу

№ з/п	Фактори постнатального догляду	Характеристика ROC-кривої	Z-score $\leq -2,0$
1	Співвідношення тривалості ШВЛ відносно загальної тривалості лікування	AUC (S±SE), 95% [довірчий інтервал]	0,666±0,083, [0,515; 0,795]
		p	< 0,046
		Індекс Юдена	0,672
		Гранична точка відсікання показника ШВЛ/ЗТЛ (%)	>6,48
		Se (%)	86,67
		Sp (%)	59,38
2	Тривалість повного/часткового парентерального вигодовування	AUC (S ± SE), 95% [довірчий інтервал]	0,795± 0,066 [0,654; 0,898]
		p	< 0,0001
		Індекс Юдена	0,469
		Гранична точка відсікання тривалості ЧПВ (%)	>8
		Se (%)	75,00
		Sp (%)	71,87



AUC – показник площі під ROC-кривою, p – статистична значущість показника  
Рисунок 4.3 – ROC-крива залежності наднизьких показників Z-score SOS (SD) від показника ІТ/ПІВ (%).



AUC – показник площі під ROC-кривою, p – статистична значущість показника  
Рисунок 4.4 – ROC-крива залежності наднизьких показників Z-score SOS (SD) від показника ТПВ (доба життя).



Співвідношення тривалості ШВЛ відносно загальної тривалості лікування недоношених дітей більший за 6,48% прогнозувало наявність SOS меншого за  $-2,0$  Z-score, за показниками AUC ( $S \pm SE$ ) модель задовільна. «Гранична точка відсікання» для тривалості парентерального повного/часткового вигодовування дорівнювала терміну більшому за 8 діб для показників SOS менших за  $-2,0$  Z-score, за показниками AUC ( $S \pm SE$ ) модель добра [125].

**Резюме розділу.** Підтверджена наявність статистично значущого ( $p < 0,05$ ) прямого високого кореляційного зв'язку ( $R = 0,78$ ) показників  $SOS_1$  від гестаційного віку народження дітей, на підставі рівняння парної лінійної регресії, нами враховано 68,9% досліджуваних спостережень за показником коефіцієнта детермінації ( $R^2$ ).

Гестаційний термін народження дитини до 32 тижнів включно – фактор ризику формування неонатальної остеопенії, який статистично достовірно ( $p < 0,05$ ) в 13,05 разів збільшує шанси виникнення неонатальної остеопенії у дітей цього гестаційного віку при народженні, ніж шанси дітей, народжених в 33-36 тижнів вагітності (OR = 13,05; 95% ДІ [13,57; 47,64]). Кореляційні взаємозв'язки Z-score SOS (SD) та абсолютних показників SOS (м/с) з антропометричними показниками недоношених дітей мали різні характеристики: статистично значущим ( $p < 0,05$ ) визначений зворотній помітний кореляційний зв'язок SOS (м/с) з масою тіла дітей з діагностованою неонатальною остеопенією, який спостерігали і при народженні, і наприкінці неонатального періоду розвитку.

Статистично значущий вплив на розвиток неонатальної остеопенії у недоношених новонароджених мали такі фактори, як народження дитини від другої чи більшою за кількістю попередніх вагітностей ( $p < 0,032$ ) та наявність ускладнення вагітності (пreekлампсія) ( $p < 0,036$ ). Визначили, що серед технологій виходжування недоношених дітей статистично достовірно сприяли розвитку неонатальної остеопенії саме: тривалість надання інтенсивної допомоги – збільшення співвідношення тривалості ШВЛ відносно загальної



2281617162729935

тривалості лікування за 6,48% ( $p < 0,001$ ) та тривале парентеральне вигодовування (триваліше за 8 діб) ( $p < 0,001$ ).

*Результати досліджень цього розділу наведено в 1 науковій статті [125].*



## РОЗДІЛ 5

### ЗМІНИ РЕГУЛЯТОРІВ МІНЕРАЛІЗАЦІЇ КІСТОК У НЕДОНОШЕНИХ ДІТЕЙ

#### 5.1 Зміни рівнів показників остеогенезу у недоношених дітей при остеопенії новонароджених

Дослідили рівні показників остеогенезу у сироватці крові та сечі 67 недоношених дітей від одноплідної вагітності, розподілених в групи А#<sub>2</sub>, В#<sub>2</sub>, С#<sub>2</sub> за виміром Z<sub>2</sub>-score SOS<sub>2</sub> (SD), та 20 доношених дітей. Встановлювали в сироватці крові концентрації макро- та мікроелементів, які впливають на метаболізм зростаючої кістки, – кальцій (Ca), фосфор (P) та магній (Mg), концентрації кальціотропних гормонів – паратиреоїдного гормону (ПТГ), вітаміну D<sub>3</sub> (25 (OH) D<sub>3</sub>) та білку, що зв'язує вітамін D<sub>3</sub> (VDBP); рівні показників кісткового остеосинтезу – лужної фосфатази (ЛФ) та неколагенового білку остеокальцину (ОК). В сечі визначили продукт деградації кісткового колагену типу 1, показник резорбції кісткової тканини – дезоксипіридинолін (DPD).

Порівняли вміст речовин-регуляторів кісткового метаболізму у новонароджених різного гестаційного терміну народження та доношених дітей групи контролю. У дітей групи 1 (n = 33), народжених в терміні гестації 28-33 тижні, в сироватці крові концентрація Ca дорівнювала 2,26 [2,14; 2,39] ммоль/л, Mg – 2,1 [1,8; 2,4] мг/дл, P – 5,7 [4,8; 8,2] мг/дл. У малюків групи 2 (n = 34) з гестаційним віком народження 34-36 тижні в сироватці крові рівні Ca становили 2,30 [2,20; 2,41] ммоль/л, Mg – 1,9 [1,7; 2,2] мг/дл та P – 6,2 [5,3; 7,8] мг/дл. У доношених дітей групи контролю відповідно – Ca 2,40 [2,24; 2,56] ммоль/л, Mg 1,9 [1,7; 2,1] ммоль/л, P 6,1 [5,2; 7,1] мг/дл. Не встановлено статистично достовірної різниці (p>0,05) між вмістом в сироватці крові Ca, Mg та P у недоношених дітей груп дослідження та групи контролю.

У малюків з терміном гестації 28-33 тижні вміст у сироватці крові ПТГ визначався в межах 23,7 [14,8; 53,0] пг/мл, ОК 20,0 [11,4; 24,7] нг/мл. У пацієнтів



з гестаційним віком народження 34-36 тижнів відповідно ПТГ 15,0 [6,3; 23,4] пг/мл та ОК 14,7 [6,5; 20,0] нг/мл. Це дозволило констатувати, що вміст у сироватці крові ПТГ та ОК більш високий ( $p < 0,05$ ) саме у дітей, народжених в терміні гестації меншому ніж 34 тижні, тоді як у недоношених, народжених в 34–36 тижнів гестації, концентрації ПТГ, ОК не відрізнялися ( $p > 0,05$ ) від контрольної групи, відповідно 9,2 [2,5; 20,9] пг/мл та 13,1 [4,5; 17,6] нг/мл.

Встановили статистично достовірні ( $p < 0,05$ ) більш високі концентрації ЛФ в сироватці крові у недоношених дітей обох вікових груп народження, ніж у доношених малюків: у дітей з гестаційним віком народження 28-33 тижні – 301,0 [244,0; 362,0] од/л, народжені в терміні гестації 34-36 тижні – 300,0 [241,5; 316,0] од/л, у доношених новонароджених дітей – 225,0 [190,0; 244,0] од/л. Привернуло увагу статистично достовірні ( $p < 0,05$ ) значно менші концентрації DPD в сечі недоношених новонароджених порівняно з доношеними дітьми: у дітей з гестаційним віком народження 28-33 тижні – 48,7 [28,9; 74,7] нмоль/л, у народжених в терміні гестації 34-36 тижні – 52,1 [37,6; 102,0] нмоль/л, у доношених новонароджених дітей – 135,0 [83,2; 291,0] нмоль/л. Рівні показників кісткового метаболізму у дітей в залежності від гестаційного віку представлені в таблиці 5.1.

Таблиця 5.1 – Показники маркерів остеогенезу в залежності від гестаційного віку народження дітей

Показник	Гестаційний вік народження, тижні (кількість дітей)		
	28-33 (n = 33)	34-36 (n = 34)	37-40 (n= 20)
ПТГ (пг/мл)	23,7 [14,8; 53,0] <sup>1,2</sup>	15,0 [6,3; 23,4] <sup>2</sup>	9,2 [2,5; 20,9] <sup>1</sup>
ОК (нг/мл)	20,0 [11,4; 24,7] <sup>1,2</sup>	14,7 [6,5; 20,0] <sup>2</sup>	13,1 [4,5; 17,6] <sup>1</sup>
ЛФ (од/л)	301,0 [244,0; 362,0] <sup>1</sup>	300,0 [241,5; 316,0] <sup>1</sup>	225,0 [190,0; 244,0] <sup>1</sup>
Са (ммоль/л)	2,26 [2,14; 2,39]	2,30 [2,20; 2,41]	2,40 [2,24; 2,56]
Mg (мг/дл)	2,1 [1,8; 2,4]	1,9 [1,7; 2,2]	1,9 [1,7; 2,1]
P (мг/дл)	5,7 [4,8; 8,2]	6,2 [5,3; 7,8]	6,1 [5,2; 7,1]
DPD в сечі (нмоль/л)	48,7 [28,9; 74,7] <sup>1</sup>	52,1 [37,6; 102,0] <sup>1</sup>	135,0 [83,2; 291,0] <sup>1</sup>

Примітка 1. <sup>(1)</sup> – статистично достовірна різниця між показниками у недоношених дітей груп дослідження та групи контролю,  $p < 0,05$ ;

Примітка 2. <sup>(2)</sup> – статистично достовірна різниця між показниками груп недоношених дітей,  $p < 0,05$ .



Статистично достовірних кореляційних зв'язків ( $p > 0,05$ ) між віком народження недоношених дітей та маркерами кісткового метаболізму нами не встановлено (табл. 5.2).

Таблиця 5.2 – Кореляційні зв'язки між гестаційним віком народження та концентраціями маркерів кісткового метаболізму у недоношених дітей

Коефіцієнт кореляції (R) з ГВ народження	ПТГ (пг/мл)	ОК (нг/мл)	ЛФ (од/л)	DPD в сечі (нмоль/л)	p
R	-0,60	-0,19	-0,09	0,17	$p > 0,05$

Аналізували вплив речовин-регуляторів кісткового метаболізму на МЦКТ за  $Z_2$ -score  $SOS_2$  (SD) у новонароджених в групах порівняння.

Концентрація ПТГ у сироватці крові новонароджених групи А#<sub>2</sub> складала 15,0 [7,3; 19,8] пг/мл, у групі В#<sub>2</sub> - 17,8 [13,1;24,4] пг/мл та у групі С#<sub>2</sub> – 25,2 [16,8; 60,7] пг/мл. У дітей групи С#<sub>2</sub> з найнижчими показниками МЦКТ за  $Z_2$ -score  $SOS_2$  (SD) визначений найвищий вміст ПТГ у сироватці крові та доведена статистично достовірною різниця ( $p < 0,05$ ) вмісту ПТГ у сироватці крові дітей групи С#<sub>2</sub> порівняно з новонародженими груп А#<sub>2</sub>, В#<sub>2</sub> та доношеними дітьми.

Вміст ОК в сироватці крові новонароджених групи А#<sub>2</sub> складав 14,8 [5,5; 20,0] нг/мл, у групі В#<sub>2</sub> – 14,3 [10,6; 18,0] нг/мл та групі С#<sub>2</sub> – 25,2 [16,8; 60,7] нг/мл. Доведена статистично достовірною ( $p < 0,05$ ) різниця більш високих концентрацій ОК в сироватці крові новонароджених у групі С#<sub>2</sub>, ніж у новонароджених груп А#<sub>2</sub>, В#<sub>2</sub> та доношених дітей.

Рівень ЛФ у сироватці крові новонароджених групи А#<sub>2</sub> дорівнював 301,5 [280,0; 337,0] од/л, в групі В#<sub>2</sub> – 289,0 [232,0; 306,0] од/л та групі С#<sub>2</sub> – 304,0 [248,0; 360,0] од/л. Вміст ЛФ в групах недоношених дітей А#<sub>2</sub>, В#<sub>2</sub>, С#<sub>2</sub> статистично достовірною ( $p > 0,05$ ) не відрізнявся, але був статистично достовірною вищий ( $p < 0,05$ ), ніж у доношених дітей групи контролю.

Концентрація в сечі продукту деградації кісткового колагену типу 1 в усіх досліджуваних групах недоношених (А#<sub>2</sub>, В#<sub>2</sub>, С#<sub>2</sub>) не мала статистично



достовірної відмінності ( $p > 0,05$ ), оскільки в групі А#<sub>2</sub> дорівнювала 49,9 [40,6; 69,9] нмоль/л, в групі В#<sub>2</sub> - 30,5 [25,6; 44,7] нмоль/л, в групі С#<sub>2</sub> - 57,2 [34,0; 70,0] нмоль/л.

Результати вивчення речовин-регуляторів кісткового метаболізму у новонароджених з різною МЦКТ представлені в таблиці 5.3.

Таблиця 5.3 – Рівні маркерів кісткового метаболізму у новонароджених з різною МЦКТ

№ з/п	Показник Ме (Q 25; Q 75)	Група А# <sub>2</sub> n = 19	Група В# <sub>2</sub> n = 22	Група С# <sub>2</sub> n = 26	Доношені діти n = 20
1	ПТГ (пг/мл)	15,0 [7,3; 19,8] <sup>2</sup>	17,8 [13,1; 24,4] <sup>3</sup>	25,2 [16,8; 60,7] <sup>1,2,3</sup>	9,2 [2,5; 20,9] <sup>1</sup>
2	ОК (нг/мл)	14,8 [5,5; 20,0] <sup>2</sup>	14,3 [10,6; 18,0] <sup>3</sup>	20,1 [17,3; 29,9] <sup>1,2,3</sup>	13,1 [4,5; 17,6] <sup>1</sup>
3	ЛФ (од/л)	301,5 [280,0; 337,0] <sup>1</sup>	289,0 [232,0; 306,0] <sup>1</sup>	304,0 [248,0; 360,0] <sup>11</sup>	225,0 [190,0; 244,0] <sup>1</sup>
4	Са (ммоль/л)	2,30 [2,20; 2,46]	2,30 [2,22; 2,41]	2,20 [2,14; 2,35]	2,40 [2,24; 2,56]
5	Mg (мг/дл)	2,0 [1,7; 2,1]	2,0 [1,7; 2,2]	2,1 [1,8; 2,4]	1,9 [1,7; 2,1]
6	Р (мг/дл)	6,9 [5,6; 7,4]	6,2 [4,9; 8,8]	6,12 [4,8; 8,2]	6,1 [5,2; 7,1]
7	DPD в сечі (нмоль/л)	49,9 [40,6; 69,9] <sup>1</sup>	30,5 [25,6; 44,7] <sup>1</sup>	57,2 [34,0; 70,0] <sup>1</sup>	35,0 [83,2; 291,0] <sup>1</sup>

Примітка. Статистично достовірна різниця між показниками:

<sup>(1)</sup> у недоношених дітей груп дослідження та групи контролю,  $p < 0,05$ ;

<sup>(2)</sup> у дітей групи А#<sub>2</sub> та С#<sub>2</sub>,  $p < 0,05$ ;

<sup>(3)</sup> у дітей групи В#<sub>2</sub> та С#<sub>2</sub>,  $p < 0,05$ .

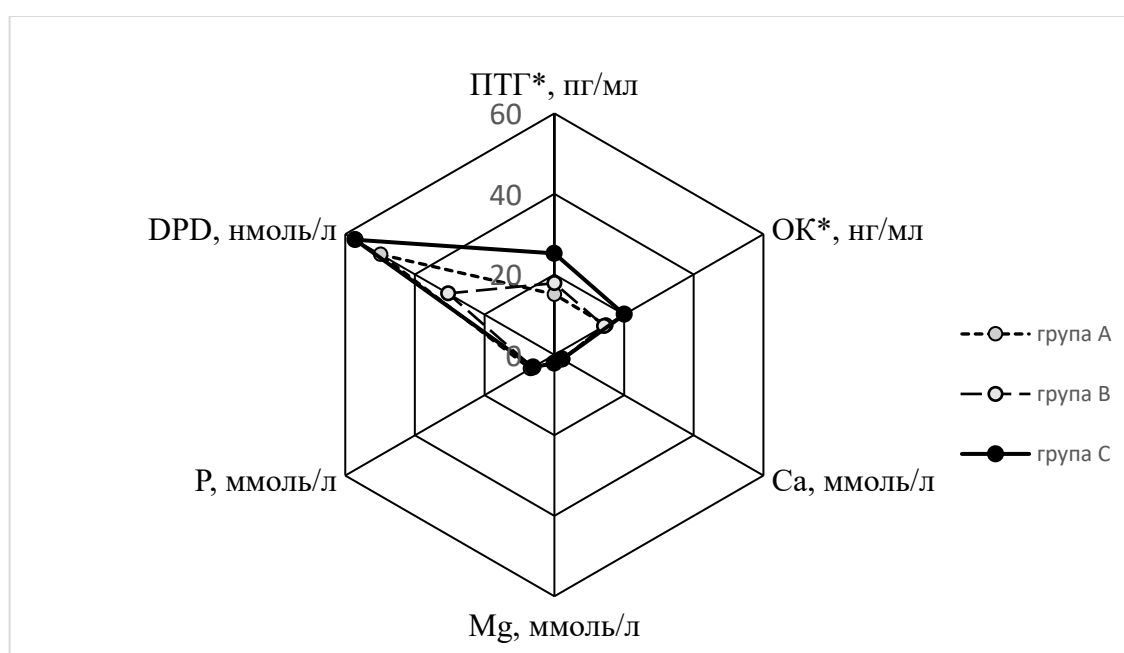
Не встановлено статистично значущої різниці ( $p > 0,05$ ) у вмісті катіонів Са, Mg та Р сироватки крові як між групами недоношених новонароджених з різною МЦКТ, так і у доношених дітей, оскільки визначені наступні їх концентрації в сироватці крові недоношених новонароджених: групи А#<sub>2</sub> вміст Са дорівнював 2,30 [2,20; 2,46] ммоль/л, Mg - 2,0 [1,7; 2,1] ммоль/л, Р - 6,9 [5,6; 7,4] мг/дл, у дітей в групі В#<sub>2</sub> рівні становили – Са - 2,30 [2,22; 2,41] ммоль/л, Mg - 2,0 [1,7; 2,2] ммоль/л, Р - 6,2 [4,9; 8,8] мг/дл,





у пацієнтів групи С#<sub>2</sub> – Ca 2,20 [2,14; 2,35] ммоль/л, Mg 2,1 [1,8;2,4] ммоль/л, P - 6,12 [4,8;8,2] мг/дл та доношених новонароджених, Ca - 2,40 [2,24; 2,56] ммоль/л, Mg 1,9 [1,7;2,1] ммоль/л, P 6,1 [5,2; 7,1] мг/дл.

При аналізі показників кісткового метаболізму в групах дітей розподілених відповідно Z<sub>2</sub>-score SOS<sub>2</sub> (SD) (групи недоношених А#<sub>2</sub>, В#<sub>2</sub> та С#<sub>2</sub>) встановили, що недоношені з неонатальною остеопенією, статистично достовірно (p < 0,05) мають вищі концентрації паратгормону та остеокальцину, як у порівнянні з групою контролю, так і серед груп інших недоношених дітей (рис.5.1).

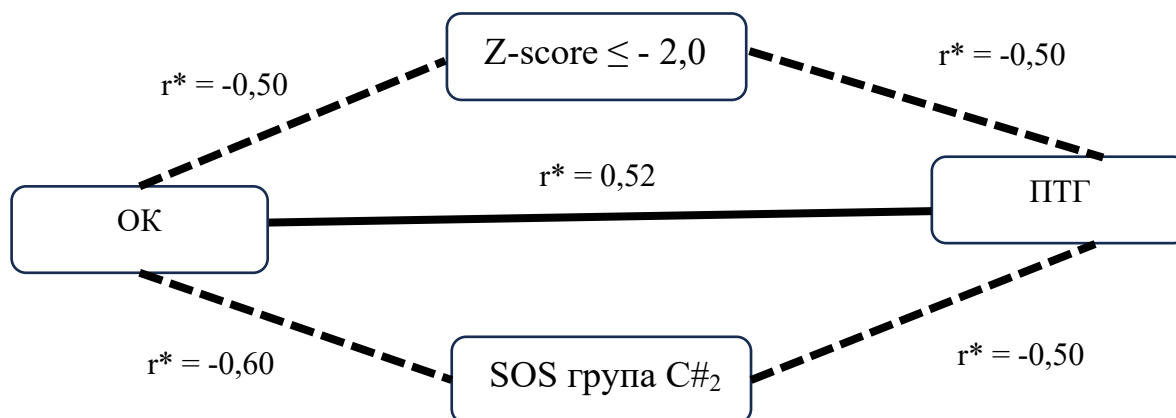


Примітка. (\*) – статистично значущий показник, p < 0,05

Рисунок 5.1 – Порівняння показників кісткового метаболізму у недоношених новонароджених з різною МЦКТ.

Кореляційний аналіз між показником Z-score SOS (SD) та вмістом ПТГ і ОК в сироватці крові недоношених дітей показав наявність статистично достовірного (p < 0,05) зворотного зв'язку помірної сили -0,38 та -0,3 відповідно.

Найбільший за силою – помітний (за R.E. Chaddock) зворотній статистично значущий зв'язок між цими показниками спостерігали у новонароджених в групі С#<sub>2</sub> – дітей з неонатальною остеопенією (рис 5.2).



Примітка. (\*) – статистично значущий показник,  $p < 0,05$

Рисунок 5.2 – Кореляційні зв'язки між показниками  $SOS_2$  (м/с),  $Z_2$ -score  $SOS_2$  (SD) та вмістом ПТГ і ОК в сироватці крові новонароджених в групі C#<sub>2</sub>.

За допомогою ROC аналізу отримали залежність між концентраціями ПТГ, ОК та низькими показниками  $Z_2$ -score  $SOS_2$  (SD) (табл.5.4).

Таблиця 5.4 – Аналіз залежності показників  $Z_2$ -score  $SOS_2$  (SD) від факторів постнатального догляду за недоношеними дітьми за ROC-аналізом

Показник	Характеристика ROC-кривої					
	AUC (S±SE), 95% [довірчий інтервал]	p	Індекс Юдена	Концентрації маркерів остеогенезу відповідні $Z$ -score ≤ - 2,0	Se (%)	Sp (%)
ПТГ	0,73±0,06 [0,60; 0,83]	< 0,001	0,41	>19,8(пг/мл)	73,1	68,3
ОК	0,72±0,06 [0,59; 0,83]	< 0,001	0,42	>18 (нг/мл)	73,1	68,3

Графіки ROC-кривих залежності між концентраціями ПТГ, ОК та низькими показниками  $Z_2$ -score  $SOS_2$  (SD) представлені на рисунках 5.3, 5.4.

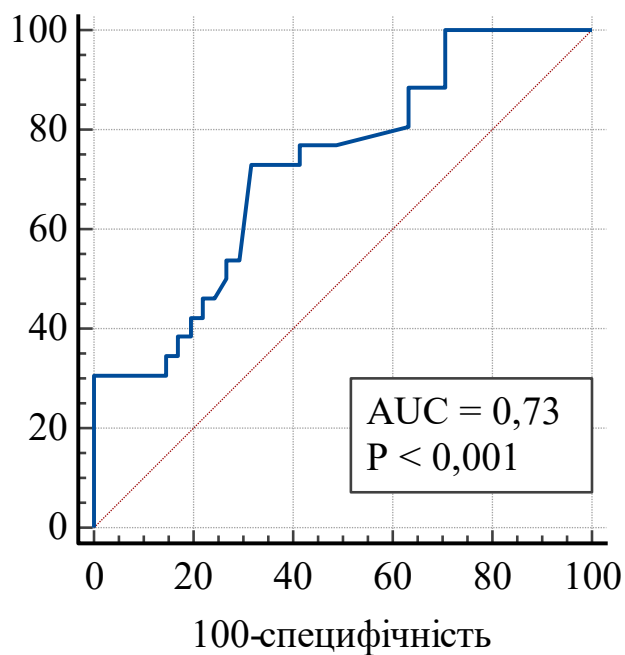


Рисунок 5.3 – ROC-крива залежності концентрацій паратгормону в сироватці крові та низьких показників  $Z_2$ -score  $SOS_2$  (SD) у недоношених новонароджених.

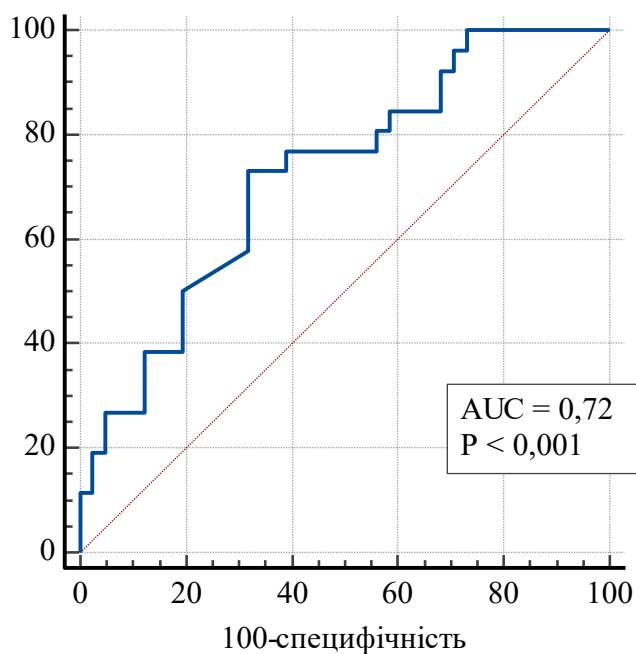


Рисунок 5.4 – ROC-крива залежності концентрацій остеокальцину в сироватці крові та низьких показників  $Z_2$ -score  $SOS_2$  (SD) у недоношених новонароджених.



Обидві ROC-моделі статистично достовірні ( $p < 0,05$ ), відповідали статусу «добрі», показник чутливості для маркерів кісткового ремоделювання дорівнював 73,1%, специфічність – 68,3%. Визначені концентрації маркерів остеогенезу, що відповідають низьким показникам  $Z_2$ -score  $SOS_2$  (SD), – ПТГ вищий за 19,8 (пг/мл), ОК – вищий за 18 (нг/мл).

## 5.2 Вплив рівня вітаміну D<sub>3</sub> на перебіг мінералізації кісткової тканини у дітей в залежності від гестаційного віку

Нами було проаналізовано вміст 25 (ОН) D<sub>3</sub> у сироватці крові та білку, що зв'язує метаболіти вітаміну D<sub>3</sub> (VDBP) у 67 недоношених, розподілених в групи A#<sub>2</sub>, B#<sub>2</sub>, C#<sub>2</sub> за виміром  $Z_2$ -score  $SOS_2$  (SD), та 20 доношених дітей. Відомо, що саме VDBP є основним транспортним білком для усіх метаболітів вітаміну D<sub>3</sub>, сучасні дані дослідників свідчать про те, що загальний рівень 25 (ОН) D<sub>3</sub>, хоча і має значення, але не є єдиний показник для адекватного відображення функціонального статусу вітаміну D<sub>3</sub> в організмі. Результати досліджень представлені у таблиці 5.5 [135].

Таблиця 5.5 – Рівні показників 25-гідроксिवітаміну D<sub>3</sub> та VDBP у новонароджених дітей

Показник Me (Q 25; Q 75)	Гестаційний вік народження, тижні (кількість)		
	28-33 (n = 33)	34-36 (n = 34)	37-40 (n = 20)
VDBP (пг/мл)	55,6 [52,9; 119,3] <sup>1</sup>	54,0 [51,3; 116,0] <sup>1</sup>	557,7 [459,3; 653,2] <sup>1</sup>
25 (ОН) D <sub>3</sub> (нг/мл)	25,6 [22,8; 29,6] <sup>1</sup>	29,0 [24,0; 32,0] <sup>1</sup>	41,7 [36,3; 44,4] <sup>1</sup>

Примітка. (<sup>1</sup>) – статистично достовірна різниця у недоношених дітей груп дослідження та групи контролю ( $p < 0,05$ ).

Оцінка вмісту вітаміну D<sub>3</sub> в сироватці крові у недоношених дітей свідчить, що жоден з дітей не мав його дефіциту. Серед недоношених пацієнтів достатній рівень 25 (ОН) D<sub>3</sub> мали 10 (36,4%) з 33 дітей, народжених в 28-33 гестаційному віці, та 12 (38,2%) серед 34 народжених в 34-36 гестаційний термін. Більшість



недоношених новонароджених мали недостатні рівні вітаміну D<sub>3</sub> – 63,6% та 61,8% відповідно [136].

Забезпеченість вітаміном D<sub>3</sub> у недоношених дітей статистично достовірно ( $p > 0,05$ ) не відрізнялась у дітей різного гестаційного терміну народження, але була в 1,5 рази нижчою, ніж у доношених дітей групи контролю ( $p < 0,05$ ). Аналогічно і концентрації VDBP у недоношених дітей статистично достовірно ( $p > 0,05$ ) не відрізнялись в залежності від гестаційного терміну народження, але були в 10 разів нижчими, ніж у доношених дітей. У малюків з гестаційним віком 28-33 тижні рівні VDBP становили 55,6 [52,9; 119,3] пг/мл та показники 25 (ОН) D<sub>3</sub> 25,6 [22,8; 29,6] нг/мл, відповідно передчасно народжені діти в терміні гестації 34-36 тижні мали показники 54,0 [51,3; 116,0] пг/мл VDBP та рівні 25 (ОН) D<sub>3</sub> 29,0 [24,0; 32,0] нг/мл.

Не спостерігали різниці в концентраціях VDBP у недоношених дітей в залежності від показників SOS<sub>2</sub> та Z<sub>2</sub>-score SOS<sub>2</sub> (SD) (табл.5.6).

Таблиця 5.6 – Концентрація VDBP у недоношених дітей в залежності від Z<sub>2</sub>-score SOS<sub>2</sub> (SD)

Показник Me (Q 25; Q 75)	Група А# <sub>2</sub> (n = 19)	Група В# <sub>2</sub> (n = 22)	Група С# <sub>2</sub> (n = 26)	Група контролю (n = 20)
VDBP (пг/мл)	54,5 <sup>1</sup> , [51,3; 119,7]	54,3 <sup>1</sup> , [53,2; 86,1]	55,6 <sup>1</sup> , [51,0; 119,3]	557,0 <sup>1</sup> [459,3; 653,1]

Примітка. (<sup>1</sup>) – статистично достовірна різниця між показниками у недоношених дітей груп дослідження та дітей групи контролю,  $p < 0,05$ .

Концентрація VDBP у недоношених дітей в залежності від Z<sub>2</sub>-score SOS<sub>2</sub> (SD) становили у групі А#<sub>2</sub> 54,5 [51,3; 119,7] пг/мл, відповідно у групі В#<sub>2</sub> - 54,3 [53,2; 86,1] пг/мл, та групі С#<sub>2</sub> - 55,6 [51,0; 119,3] пг/мл. Вміст VDBP у сироватці крові недоношених дітей з різним станом МЦКТ за Z<sub>2</sub>-score SOS<sub>2</sub> (SD) має статистично достовірну різницю між показниками у недоношених дітей груп дослідження та дітей групи контролю,  $p < 0,05$ .

Концентрації 25 (ОН) D<sub>3</sub> в сироватці крові недоношених дітей з різним станом МЦКТ за показниками кількісної ультразвукової денситометрії не мали



статистично достовірної різниці ( $p > 0,05$ : в групі A#<sub>2</sub> – 29,9 [23,4; 30,7]; в групі B#<sub>2</sub> – 26,4[20,9; 31,2]; в групі C#<sub>2</sub> – 27,3 [23,4; 29,4] (рис. 5.5).

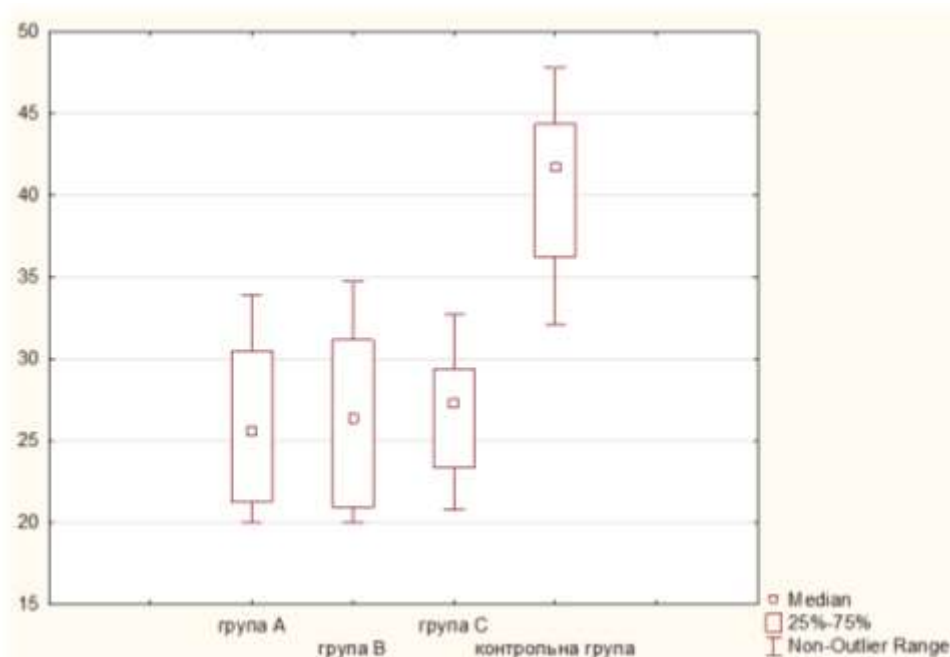
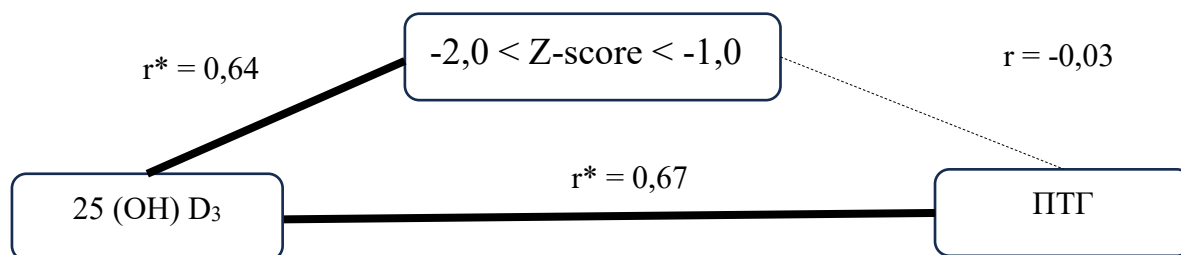


Рисунок 5.5 – Концентрація 25 (ОН) D<sub>3</sub> в сироватці крові недоношених дітей груп спостереження та доношених новонароджених.

Аналіз кореляційних зв'язків між МЩКТ за показниками кількісної ультразвукової денситометрії – Z<sub>2</sub>-score SOS<sub>2</sub> (SD) та рівнем 25 (ОН) D<sub>3</sub> в сироватці крові недоношених дітей показав наявність статистично достовірного прямого зв'язку помітної (за R.E. Chaddock) сили ( $r = 0,64, p < 0,05$ ) лише у дітей в групі В – з помітними змінами Z<sub>2</sub>-score SOS<sub>2</sub> (SD).

Вивчення кореляційних зв'язків між іншими регуляторами остеогенезу визначило статистично достовірний прямий зв'язок помітної сили ( $r = 0,67, p < 0,05$ ) між концентраціями 25 (ОН) D<sub>3</sub> та ПТГ в сироватці крові лише у дітей в групі B#<sub>2</sub> (рис. 5.6).

**Резюме розділу.** Доведено, що ПТГ та ОК – є найбільш чутливими маркерами остеобластної активності у дітей, народжених в терміні меншому ніж 34 тижні ( $p < 0,05$ ). У недоношених в більш старшому терміні народження (34 - 36 тижнів) концентрації ПТГ, ОК не відрізняю( $p > 0,05$ ) від рівнів доношених дітей.



Примітка. (\*) – статистично значущий показник.

Рисунок 5.6 – Кореляційні взаємозв'язки аналіз між показником  $Z_2$ -score  $SOS_2$  (SD) та вмістом 25 (OH) D<sub>3</sub> та ПТГ в сироватці крові новонароджених в групі В.

Незалежно від ступеню дефіциту кісткової тканини у всіх передчасно народжених дітей спостерігаються вищі рівні ЛФ ( $p < 0,05$ ) в порівнянні з доношеними малюками. Нами не встановлено статистично достовірних кореляційних зв'язків ( $p > 0,05$ ) між віком дітей, МЦКТ при денситометричній оцінці та іншими показниками кісткового метаболізму (Ca, Mg та P сироватки крові, дезоксипіридиноліну в сечі).

У дітей з неонатальною остеопенією виявлений найбільший за силою помітний зворотній статистично достовірний кореляційний зв'язок між  $SOS_2$ ,  $Z_2$ -score  $SOS_2$  (SD) та вмістом в сироватці крові ПТГ ( $r = -0,50$ ,  $p < 0,05$ ) і ОК ( $r = -0,50$ ,  $p < 0,05$ ).

Разом з тим в цій групі дітей між показниками ПТГ та ОК спостерігали прямий помітний статистично значущий кореляційний зв'язок ( $r = 0,52$ ,  $p < 0,05$ ). За результатами ROC-аналізу визначили, що концентрації маркерів остеогенезу – ПТГ вищій за 19,8 (пг/мл), ОК – вищій за 18 (нг/мл) – відповідають стану неонатальної остеопенії з чутливістю 73,1%, специфічністю – 68,3%.



Серед усіх передчасно народжених дітей не виявлено дефіциту 25 (ОН) D<sub>3</sub> – концентрації нижчої за 20 нг/мл. Недостатні рівні (20–30 нг/мл) 25 (ОН) D<sub>3</sub> у сироватці крові мали 67,2% передчасно народжених дітей. Лише у дітей з помірним Z<sub>2</sub>-score SOS<sub>2</sub> (SD) (група В#<sub>2</sub>) визначений прямий помітний статистично значущий кореляційний зв'язок між МЦКТ (Z<sub>2</sub>-score SOS<sub>2</sub> (SD)) і рівнем 25 (ОН) D<sub>3</sub> ( $r = 0,64, p < 0,05$ ), а також між рівнями 25 (ОН) D<sub>3</sub> та ПТГ в сироватці крові дітей цієї групи ( $r = 0,67, p < 0,05$ ).

*Результати досліджень цього розділу наведено в 1 тезах доповіді [136].*





## РОЗДІЛ 6

### ПРОГНОЗУВАННЯ РОЗВИТКУ НЕОНАТАЛЬНОЇ ОСТЕОПЕНІЇ У НЕДОНОШЕНИХ ДІТЕЙ

Формування кісткової маси у недоношених дітей є тривалим процесом пренатального та постнатального періодів розвитку дітей. Вплив багатьох факторів модифікує природній процес мінералізації кісткової тканини, призводячи до формування неонатальної остеопенії.

Нами встановлені наступні статистично достовірно ( $p < 0,05$ ) вірогідні предиктори неонатальної остеопенії: передчасне народження дитини до 32 тижнів гестації включно, народження дитини від другої чи більшою за кількістю попередніх вагітностей, наявність ускладнення вагітності (пreekлампсії). Визначили, що серед технологій виходжування недоношених дітей статистично достовірно ( $p < 0,05$ ) сприяли розвитку неонатальної остеопенії збільшення співвідношення тривалості ШВЛ відносно загальної тривалості лікування більше за 6,48 % та триваліше за 8 діб парентеральне вигодовування дітей. Вміст ПТГ та ОК в сироватці крові мали помітний зворотній статистично значущий кореляційний зв'язок ( $r = -0,50$ ,  $p < 0,05$  та  $r = -0,50$ ,  $p < 0,05$ , відповідно) з показниками SOS (м/с) та Z-score SOS (SD).

Для визначення індивідуального ризику розвитку неонатальної остеопенії використали багатофакторну прогностичну математичну модель множинної логістичної регресії [137].

За умов різного терміну впливу предикторів розвитку неонатальної остеопенії побудовано дві моделі розрахунку імовірностей: модель 1 – з урахуванням факторів пренатального розвитку дитини та модель 2 – з включенням предикторів, що обумовлювали постнатальне зростання та адаптацію недоношених дітей.

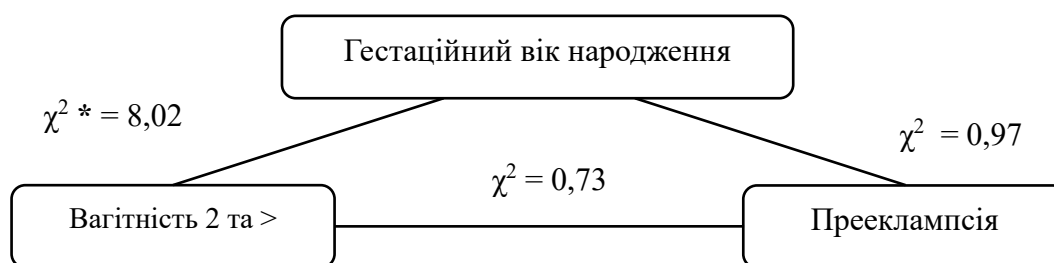
До складу моделі 1 включили гестаційний вік народження пацієнта, послідовність вагітностей - народження дитини від другої чи більшою за



кількістю попередніх вагітностей, наявність ускладнення вагітності (пreekлампсії).

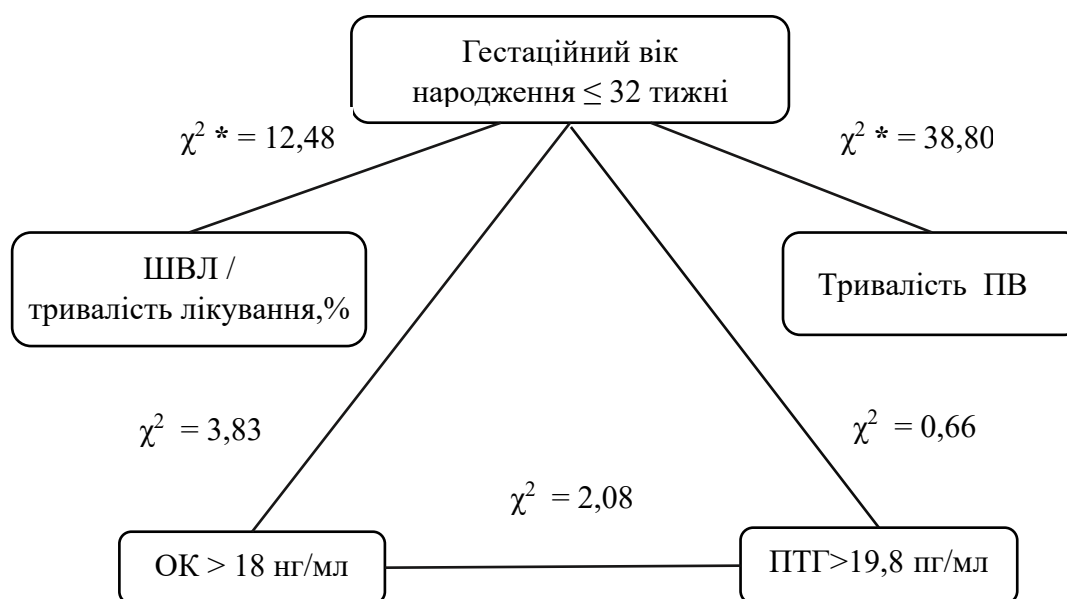
До складу моделі 2 включили гестаційний вік народження 32 тижні та менший, співвідношення тривалості ШВЛ відносно загальної тривалості лікування більше за 6,48 %, триваліше за 8 діб парентеральне вигодовування дітей, концентрації ПТГ вищій за 19,8 (пг/мл) та ОК– вищій за 18 (нг/мл) в сироватці крові.

При побудові багатофакторних прогностичних моделей провели перевірку складових для виключення взаємозалежностей предикторів (рис. 6.1, 6.2).



Примітка. (\*) – статистично значущий показник,  $p < 0,05$

Рисунок 6.1 – Взаємозалежні предиктори в моделі 1.



Примітка. (\*) - статистично значущий показник,  $p < 0,05$

Рисунок 6.2 – Взаємозалежні предиктори в моделі 2.



Використавши двофакторний логістичний регресійний аналіз, визначили, що саме гестаційний вік народження вірогідно знижує ризик розвитку неонатальної остеопенії (OR=0,56; 95% ДІ [0,42; 0,75]), тоді як наявність ускладнень перебігу вагітності у вигляді еклампсії, статистично значущого впливу не мала (OR=1,62; 95% ДІ [0,47; 5,59]). Зв'язку з чим, при складанні прогностичної математичної моделі 1 використали лише предикторний фактор - гестаційний вік народження (тижні) [125].

В моделі 2 до аналізу факторів залучили предиктори, які для уникнення взаємозалежності факторів оцінили за бінарною оцінкою (так/ні): гестаційний вік народження 32 тижні та менший, показники концентрацій ПТГ вищій за 19,8 (пг/мл) та ОК– вищій за 18 (нг/мл) в сироватці крові. Вірогідний вплив на наявність неонатальної остеопенії довели двофакторним логістичним регресійним аналізом: гестаційний вік народження 32 тижні та менший - OR=7,78; 95% ДІ [2,53; 23,86], концентрація ПТГ вища за 19,8 (пг/мл) - OR=3,87; 95% ДІ [1,35; 11,08], концентрація ОК вища за 18 (нг/мл) - OR=8,14; 95% ДІ [2,52; 26,28].

Модель 1 дозволяє розраховувати імовірність розвитку неонатальної остеопенії за загальним математичним рівнянням багатфакторної логістичної регресії (2.1) та гестаційним віком народження дитини (тижні) з відповідними коефіцієнтами регресії (табл. 6.1).

Модель 2 дозволяє розраховувати імовірність розвитку неонатальної остеопенії за загальним математичним рівнянням багатфакторної логістичної регресії (2.1) та бінарною оцінкою (так/ні) гестаційного віку народження (32 тижні та менше), показників концентрацій ПТГ (вищих за 19,8 (пг/мл)) та ОК (вищих за 18,0 (нг/мл)) в сироватці крові (табл. 6.1).



Таблиця 6.1 – Параметри математичних моделей багатофакторної логістичної регресії для оцінки імовірності розвитку неонатальної остеопенії у недоношених дітей

Математична модель	Предиктори	Коефіцієнти регресії (p)			
		A <sub>0</sub>	A <sub>1</sub>	A <sub>2</sub>	A <sub>3</sub>
1	X <sub>1</sub> - гестаційний вік народження (тижні)	17,737 (0,0003)	-0,579 (0,0001)	-	-
2	X <sub>1</sub> – гестаційний вік народження («1» - 32 тижні та менший, «0» – 33 тижні та старші) X <sub>2</sub> – ПТГ (пг/мл) в сироватці крові («1» - > 19,8; «0» - ≤ 19,8) X <sub>3</sub> – ОК (нг/мл) в сироватці крові («1» - > 18,0; «0» - ≤ 18,0)	-3,935 (0,001)	2,294 (0,002)	1,748 (0,019)	2,261 (0,002)

Примітка. (p) – статистична значущість.

Таким чином, згідно формул 2.1, 2.2 загальне математичне рівняння багатофакторної логістичної регресії для моделі 1 визначається як (6.1), (6.2):

$$P = \frac{1}{1+e^{-y}} = \frac{1}{1+e^{-(17,737+(-0,579*X_1)}}, \quad (6.1)$$

Для моделі 2 представлено наступним рівнянням (6.2):

$$P = \frac{1}{1+e^{-y}} = \frac{1}{1+e^{(3,935-2,294*X_1-1,748*X_2-2,261*X_3)}}, \quad (6.2)$$

де, P – імовірність розвитку неонатальної остеопенії (Z-score SOS ≤ -2,0 SD) у недоношеної новонародженої дитини, показник приймає значення від 0 до 1. Ризик прийнятий за високий, якщо p > 0,5;

e – експотенційна функція, дорівнює 2,71828,

y - змінна степея експотенційної функції, яка розраховується з використанням коефіцієнтів регресії

X<sub>1,2,3</sub> – предиктори неонатальної остеопенії



Якість прогнозування моделей 1 та 2 імовірності розвитку неонатальної остеопенії оцінена за критерієм  $\chi^2$ , ROC аналізом, тестом згоди Хосмера — Лемешева, результати представлені в таблиці 6.2.

Таблиця 6.2 – Характеристики якості прогностичних моделей імовірності розвитку неонатальної остеопенії у недоношених дітей

Математична модель	Критерій $\chi^2$ , p	ROC – аналіз: AUC (S±SE), 95% [довірчий інтервал],	% вірно класифікованих випадків	Тест згоди Хосмера — Лемешева, p	Se (%) / Sp (%)
1	20,02, p < 0,0001	0,87 ± 0,06, [0,76; 0,95], p < 0,0001	80,00%	2,73 p=0,74	82,76 / 66,67
2	31,69, p < 0,0001	0,86 ± 0,04, [0,75; 0,93], p < 0,05	74,63%	-	93,94 / 62,86

Примітка. (p) – статистична значущість.

За даними таблиці 6.2 обидві моделі показали достатню статистичну значущість з p < 0,0001, дуже добру прогностичну якість за результатами ROC-аналізу (0,80 ≤ AUC ≤ 0,90), модель 1 – добру узгодженість за тестом Хосмера — Лемешева теоретичних та реальних результатів.

Приклад 1.

Розрахунок імовірності розвитку неонатальної остеопенії для недоношених дітей при народженні для математичної моделі 1 (табл. 6.3) за рівнянням 6.1

Таблиця 6.3 – Розрахунок імовірності розвитку неонатальної остеопенії у недоношених дітей при народженні

X <sub>1</sub> , гестаційний вік (тижні)	27	28	29	30	31	32	33	34	35	36
y	2,10	1,53	0,95	0,37	-0,21	-0,79	-1,37	-1,95	-2,53	-3,11
P	0,89	0,82	0,72	0,59	0,45	0,31	0,20	0,12	0,07	0,04

Примітка. (y) – змінна степена експотенційної функції, яка розраховується з використанням коефіцієнтів регресії,  
(P) – імовірність розвитку неонатальної остеопенії.  
Ризик прийнятий за високий, якщо p > 0,5.

Чутливість та специфічність моделі 1: Se = 82,76%, Sp = 66,67%.



В клінічній ситуації народження дитини в гестаційному віці 30 тижнів імовірність розвитку неонатальної остеопенії, згідно розрахунків таблиці 6.3, дорівнює 0,59, ризик прийнятий за високий.

В клінічній ситуації новонародженого в гестаційному віці 32 тижні імовірність розвитку неонатальної остеопенії, згідно розрахунків таблиці 6.3, дорівнює 0,31, ризик не є високим, потребує динамічного спостереження та використання прогностичної математичної моделі 2 за показниками бінарної оцінки (так/ні) гестаційного віку народження 32 тижні та менше, оцінки показників концентрацій ПТГ та ОК в сироватці крові.

#### Приклад 2.

Розрахунок імовірності розвитку неонатальної остеопенії для недоношених дітей при народженні для математичної моделі 2 за рівнянням 6.2 представлені в таблиці 6.3. За умовами:

- Гестаційний вік народження  $\leq 32$  тижнів,  $\Rightarrow X_1 = 1$ ;
- Гестаційний вік народження  $> 32$  тижнів,  $\Rightarrow X_1 = 0$ ;
- ПТГ  $> 19,8$  нг/мл  $\Rightarrow X_2 = 1$ ; ПТГ  $< 19,8$  нг/мл  $\Rightarrow X_2 = 0$ ;
- ОК  $> 18,0$  нг/мл  $\Rightarrow X_3 = 1$ ; ОК  $< 18,0$  нг/мл  $\Rightarrow X_3 = 0$

Таблиця 6.4 – Розрахунок імовірності розвитку неонатальної остеопенії у недоношених дітей при зростанні

тижні	ПТГ $> 19,8$ нг/мл	ПТГ $> 19,8$ нг/мл	ПТГ $< 19,8$ нг/мл	ПТГ $< 19,8$ нг/мл
	ОК $> 18,0$ нг/мл	ОК $< 18,0$ нг/мл	ОК $> 18,0$ нг/мл	ОК $< 18,0$ нг/мл
ГВ $\leq 32$	0,91	0,53	0,65	0,16
ГВ $> 32$	0,52	0,10	0,16	0,02

Примітка. (y) – змінна степея експотенційної функції, яка розраховується з використанням коефіцієнтів регресії,

(P) – імовірність розвитку неонатальної остеопенії. Ризик прийнятий за високий, якщо  $p > 0,5$ .

Чутливість та специфічність моделі 1: Se = 93,94 %, Sp (%) = 62,86%

В клінічній ситуації новонародженого в гестаційному віці 32 тижні імовірність розвитку неонатальної остеопенії, згідно розрахунків таблиці 6.4,



приймається за високу за умов збільшення концентрацій ПТГ та/або ОК в сироватці крові більш ніж 19,8 пг/мл та 18,0 нг/мл, відповідно.

**Резюме розділу.** Створення математичної моделі дозволяє використовувати імовірність розвитку неонатальної остеопенії у недоношених дітей в динаміці спостереження – від народження до закінчення неонатального періоду зростання. Таблиця «Розрахунок імовірності розвитку неонатальної остеопенії у недоношених дітей при народженні» (табл.6.3, стор.117) та таблиця «Розрахунок імовірності розвитку неонатальної остеопенії у недоношених дітей при зростанні» (табл. 6.4, стор.118) є результуючими прогностичних математичних моделей множинної логістичної регресії і можуть використовуватися лікарями для визначення індивідуальних імовірностей розвитку неонатальної остеопенії.

*Результати досліджень цього розділу наведено в 1 науковій статті [125]:*



## РОЗДІЛ 7

### АНАЛІЗ І ОБГОВОРЕННЯ РЕЗУЛЬТАТІВ ДОСЛІДЖЕНЬ

Вагомість збереження здоров'я кісткової тканини у дітей підкреслюється численними науковими роботами у більшості країнах світу. Неонатальна остеопенія (KB61.3 (МКХ-XI)), або неонатальна метаболічна хвороба кісток – терміни, які використовуються для опису зменшення концентрації мінералів у кістках недоношених новонароджених дітей [2, 19].

Одним з варіантів характеристики неонатальної остеопенії у недоношених новонароджених є значне зниження швидкості мінералізації білкового матриксу та затримка у розвитку кісткової тканини. Це описується як безсимптомна форма остеопенії, яка не супроводжується переломами кісток, як зазначено у клінічній настанові, відповідно до наказу МОЗ України від 16.04.2022 року № 650 [6]. Протилежні відомості відносно нормативних стандартів діагностики та лікування остеопенії недоношених новонароджених підкреслюють актуальність проведення даного дослідження.

Мета роботи – удосконалити діагностику неонатальної остеопенії та оцінити ризики її прогресування на підставі отриманих нових наукових даних вивчення швидкості поширення ультразвуку в кістках, маркерів метаболізму кісткової тканини у передчасно народжених дітей.

Провели аналіз інформації, яка містилася в літературних джерелах, відносно поширеності неонатальної остеопенії та значущих факторів ризику її формування. Окремо акцентували увагу на ролі вітаміну D<sub>3</sub>, маркерів кісткового ремоделювання, макро-, мікроелементів у формуванні МЦКТ у недоношених дітей. Вивчили сучасні методи оцінки МЦКТ та діагностики неонатальної остеопенії у недоношених дітей.

Обсерваційне когортне проспективне дослідження включало 138 дітей, з них 70 недоношених новонароджених від одноплідної вагітності, 24 пари недоношених близнюків (48 дітей) та контрольна група 20 умовно здорових доношених дітей, у яких не було ознак порушення формування кістково-





суглобової системи. Термін народження недоношених дітей коливався від 28 тижнів  $\pm$  0/7 днів до 36 тижнів 6/7 днів. Обстеження та лікування недоношених дітей у стаціонарі тривало  $24,8 \pm 3,9$  доби залежно від терміну гестації при народженні та тяжкості стану пацієнтів. Доношені діти контрольної групи народилися з 37-го до 40-го тижня від соматично умовно здорових матерів.

Для визначення складу дослідницької групи були використані критерії: недоношені діти, народжені в гестаційному віці 28 тижнів 0/7 днів до 36 тижнів 6/7 днів, письмова згода батьків пацієнта на участь у дослідженні.

Група виключення із дослідження: ЗВУР у плода, діти з вадами розвитку, судомним синдромом, діти з патологією ендокринних залоз, захворюванням печінки, гіпербілірубінемією більше 200 мкмоль/л, НЕК, синдромом мальабсорбції наявність в анамнезі матерів захворювань опорно-кісткового апарату, ендокринопатій, автоімунних захворювань, незгода батьків пацієнта брати участь у дослідженні з будь-якої причини.

Розподіл дітей відбувався наступним чином: до групи 1 включили дітей від одноплідної вагітності з глибокою та помірною недоношеністю – народжених в гестаційному терміні – 33 тижні та менше. До групи 2 увійшли діти від одноплідної вагітності з пізньою недоношеністю – новонароджені, чий гестаційний вік народження дорівнював 34 тижні та більше.

Близнюки, народжені в гестаційному терміні – 33 та менше тижнів, об'єднали до груп 1 «Б», сибсів, народжених в 34 та більше тижнів, – до груп 2 «Б». Сибси-близнюки з меншою вагою при народженні включені до груп 1 «Б»-м та 2 «Б»-м, з більшою вагою – до 1 «Б»-М та 2 «Б»-М. До груп порівняння відібрані діти відповідної маси та гестаційного віку від одноплідних вагітностей ( $n = 48$ ).

Наступний етап наукової роботи включав оцінку МЦКТ у новонароджених. Використовували кількісний показник - швидкість поширення ультразвуку в кістковій тканині (SOS (м/с)), який порівнювали з середнім значенням SOS популяції новонароджених відповідного гестаційного віку, представленої у базі ультразвукового сонометру "Sunlight Omnisense 9000".



Результати виражалися у вигляді стандартного відхилення ( $Z$ -score SOS (SD)). Згідно з рекомендаціями Міжнародного товариства клінічної денситометрії (2019), кількісна ультразвукова денситометрія є доцільним скринінговим методом для оцінки дефіциту кісткової тканини у дітей [112].

Діапазон, який вважається «нижчим за очікуваний для даного віку», визначається за  $Z$ -score SOS (SD) «-2,0» SD або менше. Відповідно,  $Z$ -score SOS був класифікований як задовільний (середній) при значенні SD «-1,0» або вище, помірний – від -1,1 SD до -2,0 SD, а низький – коли він був нижче або дорівнював «-2,0» SD, що у новонароджених недоношених дітей відповідає стану неонатальної остеопенії.

Визначення абсолютного показника  $SOS_1$  (м/с) та його оцінку за  $Z_1$ -score (SD) провели у всіх недоношених та доношених дітей ( $n = 138$ ). Виміри проводили в перший тиждень життя ( $4,0 \pm 2,1$  доби життя) для отримання результатів максимально наближених до внутрішньоутробної мінералізації кістки.

Частоту неонатальної остеопенії досліджували у недоношених дітей від одноплідної вагітності ( $n = 70$ , група 1 та група 2) та новонароджених контрольної групи за  $Z$ -score (SD) від -2,0 SD і менше – в «діапазоні, нижчому за очікуваний для даного віку».

За результатами визначення  $Z_1$ -score  $SOS_1$  (SD) сформовані наступні групи спостереження: до групи А включили немовлят із оцінкою  $Z_1$ -score  $SOS_1$  при народженні за від -1,0 SD і вище – 32 випадків (45,7%) з 70 (100%) пацієнтів. Дітей, чий  $Z_1$ -score знаходився в діапазоні від -1,1 SD до -2,0 SD, було включено до групи В, що становило 20 (28,6%) пацієнтів. До групи С включено 18 (25,7%) новонароджених із 70 (100%), у яких значення  $SOS_1$  за  $Z_1$ -score було -2,0 SD і менше, що відповідало стану неонатальної остеопенії.

Для аналізу закономірностей формування кісткової тканини у недоношених новонароджених визначали SOS (абсолютний показник, (м/с)) у дітей від багатоплідних (двоплідних) ( $n = 48$ ) вагітностей.



На другому етапі дослідження наприкінці 2 тижня життя ( $12,7 \pm 3,2$  (доба життя)) у 67 одноплідних недоношених новонароджених виконали динамічне визначення  $SOS_2$  (м/с) з оцінкою  $Z_2$ -score  $SOS_2$  (SD) та лабораторні дослідження, що включали в себе: біохімічний аналіз крові (Ca, P, Mg, лужна фосфатаза), імуноферментним методом визначали у сироватці крові паратгормон (ПТГ), остеокальцин (ОК), 25-гідроксивітамін  $D_3$ , білок, що зв'язує вітамін  $D_3$  та дезоксипіридинолін у сечі (DPD). В групі контролю проведені аналогічні дослідження. За визначеним  $Z_2$ -score  $SOS_2$  (SD) недоношені діти розподілені за групами  $A\#_2$  - 19 (28,4%),  $B\#_2$  - 22 (32,8%) та  $C\#_2$  - 26 (38,8%) з 67 (100%).

На третьому етапі дослідження на  $24,8 \pm 3,9$  добу життя визначали  $SOS_3$  (м/с) з оцінкою  $Z_3$ -score (SD) у 56 одноплідних недоношених дітей. Перерозподіл дітей до груп  $A\#_3$ ,  $B\#_3$ ,  $C\#_3$  здійснили за показником  $Z_3$ -score  $SOS_3$  (SD) відповідно -  $A\#_3$  - 12 (21,4%) немовлят,  $B\#_3$  - 23 (41,1%) та  $C\#_3$  - 21 (37,5%) з 56 (100%) пацієнтів.

Встановлено, що всі абсолютні параметри  $SOS_1$  у передчасно народжених дітей статистично значуще ( $p < 0,05$ ) нижчі, ніж у групі контролю доношених дітей з середніми показниками  $SOS_1$  за  $Z_1$ -score. Це підтверджено і в інших проведених дослідженнях [138, 139].

Визначили, що серед 70 (100%) недоношених дітей при народженні (гестаційний вік 28–36 тижнів) неонатальну остеопенію мали 18 (25,7%) пацієнтів. Згідно з дослідженням авторів E. V. Schulz та Galaad Torró-Ferrero, неонатальна остеопенія виявляється у 10–54% немовлят, і найчастіше це спостерігається у дітей, які народилися до 34 тижнів вагітності [46].

Протягом перших 4 тижнів життя майже у всіх недоношених дітей спостерігали зменшення МЩКТ: у 44,6% в межах SD коливань з середніх до помірних  $Z_3$ -score  $SOS_3$ , у 14,3% немовлят до показників в межах помірних, та ще у 14,3% немовлят до стану, що відповідає неонатальній остеопенії.

Кількість дітей з низьким  $Z_3$ -score  $SOS_3$  збільшилася в 1,4 рази. Серед немовлят з глибокою та помірною недоношеністю неонатальну остеопенію



спостерігали у переважаючої більшості малюків (58,6%), серед дітей з пізньою недоношеністю майже в 4 рази рідше (14,8%).

Аналогічні висновки щодо зниження МЦКТ, зокрема за зменшенням SOS (м/с) в перші місяці життя недоношених малюків, зроблено в більшості досліджень [140, 141, 142]. Результати досліджень авторів демонструють, що з шести місяців скоригованого віку та до третього року життя темпи збільшення мінералізації кісток у недоношених немовлят менші, ніж у доношених немовлят. Навіть після нормалізації площі поверхні тіла або довжини все ще спостерігалася значна різниця стану мінеральної щільності кісток протягом перших 3 років життя [138].

У дітей з помірними  $Z_1$ -score зменшення  $SOS_1$  спостерігали, починаючи з другого тижня життя ( $p < 0,05$ ), в групі з середніми значеннями  $Z_1$ -score – дещо пізніше – на третьому тижні життя немовлят. У дітей з остеопенією показники  $SOS_3$  залишались з низькою оцінкою  $Z_3$ -score у більшості немовлят (86,7%) протягом всього терміну спостереження.

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 [38].

Зниження МЦКТ у перші тижні життя найчастіше пов'язують із постнатальним недостатнім споживанням мінералів, супутніми хворобами дітей [106]. 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 10% розчину Са глюконату. Завдяки цьому частково компенсують втрати мінералів, але не відновлюють до оптимальних значень МЦКТ. Про це свідчать результати нашого дослідження динамічних змін за критерієм  $Z_3$ -score  $SOS_3$  і відомості фахової літератури [45].



Нами простежено, що у дітей з неонатальною остеопенією не виявлено переломів кісток або фокальних ознак остеомалачії плоских кісток, окрім змін у показниках кількісної ультразвукової денситометрії. Аналогічні дані підтверджуються іншими дослідниками [14]. Більшість спостережень авторів стверджують, що діагноз неонатальної остеопенії в більшості випадків встановлюється за допомогою інструментального та біохімічного методу (визначення специфічних показників обміну кісткової тканини) [4].

Так, Perrone, M., Casirati, A. (2022) у своїх дослідженнях показали, що пацієнти з підтвердженою неонатальною остеопенією, які мали масу тіла при народженні навіть менше 1000 г і рівень ЛФ >1000 ОД/л, не мали ніяких клінічних проявів захворювання [4].

Для визначення траєкторії накопичення МЦКТ нами було досліджено 48 недоношених новонароджених, які народилися від багатоплідних вагітностей (двійнею). Відомо, що процес нарощування кісткової тканини внутрішньоутробно пов'язаний із збільшенням кісткової маси протягом третього триместру вагітності [143, 144, 145].

У недоношених дітей відсутній цей період накопичення мінералів, що робить їх схильними до розвитку остеопенічних станів, які ще поглиблюються під час постнатального зростання [143, 144, 145].

У випадку передчасних народжень дітей від багатоплідної вагітності, ризику змін у формуванні кісткової тканини важко передбачити [146].

Нами встановлено, усі передчасно народжені діти – як від одноплідної вагітності, так і близнюки від двоплідної вагітності – мають однакову траєкторію накопичення МЦКТ лише до 33 тижнів гестаційного віку включно. В дослідженнях Semra Kara та співавтори (2016) приходять до висновку, що маса при народженні сибсів в двійнях у гестаційному віці 33–34 тижні не є значущим фактором, що впливає на кількісний показник SOS, що співпадає з нашими спостереженнями [147].



Нами встановлено, що при народженні в більш пізньому терміні недоношеності (34 тижні гестації та старше) близнюки з більшою масою тіла в двійнях мали нижчі показники  $SOS_1$  ( $p < 0,05$ ), аніж їх сибси з меншою вагою.

Таким чином, у двійнят спостерігаються різні терміни та темпи формування кісткової маси: починаючи з 34 тижня вагітності процес кісткоутворення має відносно сповільнення завдяки збільшенню темпів набори маси дітей. Аналогічні закономірності зменшення темпів набору кісткової маси, незважаючи на загальне зростання, збільшення довжини кінцівок та біохімічних маркерів, спостерігали Tong, L. та співавт (2018) [106].

Ця тенденція здається нелогічною багатьом авторам, оскільки можна було б очікувати, що щільність і міцність кісток збільшуватимуться пропорційно зі зростанням немовлят. Особливості пов'язують з різною закономірністю післяпологового збільшення МЦКТ у недоношених та доношених дітей від багатоплідних вагітностей, експотенційними залежностями збільшення  $SOS$  від маси (Tong L., Gopal-Kothandapani J. S., & Offiah A. C. (2018)) [114].

Наступний етап дослідження включав проведення інтерв'ю-анкетування матерів дітей для вивчення факторів ризику розвитку метаболічних захворювань кісткової тканини. Аналізувалися терміни народження та дані материнського анамнезу, зокрема соматичний статус, перебіг вагітності та пологів, пренатальні порушення метаболізму Ca та P, використання стероїдних гормонів під час вагітності, метод розродження та наявність асфіксії плоду. Також розглядалися аспекти прийому вітамінів та мінеральних комплексів. Досліджувалися шкідливі звички матері та членів родини. У новонароджених аналізували вид годування, вивчали тривалість парентерального харчування, розраховували щоденне споживання білка та калорій, а також вивчали кількість Ca та P, які надходили ентерально та парентерально. Також враховували у малюків методики постнатального виходжування та лікування, включаючи співвідношення тривалості штучної вентиляції легень до загальної тривалості термінів лікування, дози глюкокортикостероїдів (в мг/кг курсові дози), діуретичних препаратів (в



мг/кг курсові дози) та вітаміну D<sub>3</sub>. Діагностика захворювань у дітей відбувалась згідно МКХ 10.

Більшості науковців стверджують, що гестаційний вік народження – провідний фактор виникнення остеопенії у новонароджених [15, 19, 64].

Наші дослідження підтверджують тезу прямої пропорційної залежності збільшення кісткової маси у передчасно народжених дітей з гестаційним віком [19].

Визначений статистично достовірний ( $p < 0,05$ ) прямий високий кореляційний зв'язок ( $R = 0,78$ ) показників  $SOS_1$  від гестаційного віку народження недоношених дітей, який був описаний в нашому дослідженні рівнянням парної лінійної регресії. За нашими розрахунками, збільшення гестаційного віку при народженні на 1 тиждень супроводжувалося збільшенням показника  $SOS_1$  на 40,1 м/с. У відповідності з коефіцієнтом детермінації ( $R^2$ ) нами враховано 68,9 % досліджуваних випадків.

Сучасні наукові публікації підтверджують, що розповсюдженість неонатальної остеопенії у недоношених дітей є обернено пропорційною гестаційному віку [19, 64]. Проведений нами ROC-аналіз визначив, що термін гестації при народженні дитини до 32 тижнів включно - фактор ризику розвитку неонатальної остеопенії. Чутливість математичної моделі 86,67%, специфічність 80,49%.

Отже, у дітей, які народилися саме в 32 тижнів або раніше, шанси на розвиток недостатньої мінералізації кісткової тканини до відповідного терміну народження у 13,05 рази вищі ( $OR = 13,05$ ; 95% ДІ [13,57; 47,64].), порівняно з шансами інших недоношених дітей мати такі зміни. Протягом першого місяця зростання в немовлят із меншим гестаційним віком народження шанси мати значний дефіцит кісткової маси в 8,15 разів вищі, ніж шанси у народжених в більшому гестаційному віці ( $OR = 8,15$ ; ДІ 95% [2,23; 29,70],  $p < 0,05$ ).

В наукових публікаціях обговорюються різні взаємозв'язки між антропометричними характеристиками новонароджених та  $SOS$  в кістковій тканині. Найчастіше новонароджені із неонатальною остеопенією мають нижчу



вагу при народженні [19, 148]. Низька вага при народженні може бути пов'язана з плацентарною недостатністю, і будь-який стан, який порушує функцію плаценти і, як наслідок, передачу поживних та регуляторних речовин, в тому числі Ca та P, може призвести до підвищеного ризику неонатальної остеопенії [3]. Хоча в дослідженнях S. Perrone стан МЩКТ, оцінений за допомогою ультразвукової денситометрії в перший тиждень життя, зворотно корелював з гестаційним віком і вагою при народженні [12].

За нашими даними лише у дітей з неонатальною остеопенією спостерігали зворотній помітний ( $r = -0,50$ ,  $p < 0,05$ ) кореляційний зв'язок між оцінкою  $Z_1$ -score  $SOS_1$  (SD) та масою тіла. У новонароджених з нормальними та помірними характеристиками  $Z_1$ -score  $SOS_1$  (SD) простежений як зворотній, так і прямий кореляційний зв'язок з довжиною тіла новонароджених. За результатами наших спостережень показники фізичного розвитку недоношених дітей не є надійними характеристиками для прогнозування наявності та розвитку неонатальної остеопенії.

Вивчаючи взаємозв'язки стану кісткової тканини недоношених дітей з характеристиками внутрішньоутробного розвитку, встановили, що матері недоношених дітей статистично достовірно ( $p < 0,05$ ) частіше мали ознаки фето-плацентарної недостатності та були старші за 30 років в порівнянні з матерями доношених дітей ( $p < 0,05$ ). Вікові особливості матерів недоношених дітей у сукупності з факторами народження дитини від другої чи більшою за кількістю попередніх вагітностей та наявністю ускладнення вагітності (пreekлампсії) зустрічалися статистично достовірно ( $p < 0,05$ ) частіше при наявності формуванні неонатальної остеопенії. Ці фактори обумовлені особливостями фетоплацентарного зв'язку, які впливають на постачання Ca та зменшення його запасу у матері, що пов'язано з попередніми вагітностями. Аналогічні дані зустрічаються у сучасних літературних джерелах [149, 150, 151].

Дослідження Chin L. K. та ін. (2018) підтвердило, що прееклампсія та хоріоамніоніт можуть сприяти змінам у плаценті та порушенню внутрішньоутробного мінерального обміну, що робить їх важливими факторами





у розвитку остеопенії у передчасно народжених дітей [69]. За даними дослідників будь-який стан, який порушує функцію плаценти та передачу поживних речовин, може збільшити ризик розвитку остеопенії [15, 64].

Сучасні методи догляду за недоношеними новонародженими враховують потреби дитини та адаптуються до її позаутробного життя. Ці методи включають як інвазійну, так і неінвазійну респіраторну підтримку, повне або часткове парентеральне харчування, а також волемічну та симпатикотонічну терапію, які обираються залежно від індивідуальних потреб дитини, її гестаційного віку, коморбідних захворювань та інших факторів. Дослідження показали, що співвідношення тривалості штучної вентиляції легень відносно загальної тривалості лікування (ШВЛ /ЗТЛ,%) та тривалості парентерального харчування є статистично достовірними ( $p < 0,05$ ) факторами ризику недостатньої мінералізації кісткової тканини у передчасно народжених дітей [15, 152, 153].

Дихальна недостатність і труднощі відміни ШВЛ спостерігаються у немовлят з неонатальною остеопенією частіше, що може бути пов'язано з незрілістю дихальної системи у дітей з глибокою та помірною недоношеністю. У недоношених новонароджених спостерігається зниження піддатливості грудної клітини, яка обумовлена напруженістю мінерального обміну у зв'язку з наявністю неонатальної остеопенії. Саме такі висновки описують науковці у своєму дослідженні, спостерігаючи ригідну грудну клітину та збільшення тривалості інвазивної та неінвазивної механічної вентиляції у недоношених немовлят з неонатальною остеопенією [159].

У наших дослідженнях були виявлені помірні ( $r = -0,42$ ,  $p < 0,05$ ) та значні ( $r = -0,51$ ,  $p < 0,05$ ) зворотні зв'язки між відповідними факторами та низькими показниками  $Z_3$ -score  $SOS_3$  (SD). Результати ROC-аналізу дозволили створити задовільну модель прогнозування змін  $SOS_3$  за оцінкою  $Z_3$ -score  $-2,0$  та менше за цим фактором. Пороговим значенням стало 6,48% співвідношення тривалості штучної вентиляції легень відносно загальної тривалості лікування недоношених ( $Se = 86,67\%$ ,  $Sp = 59,38\%$ ,  $p < 0,046$ ). Лікування недоношених дітей в умовах відділення інтенсивної терапії часто включає в себе інвазійні технології, які, з



одного боку, забезпечують ефективну діагностику, моніторинг та корекцію метаболічних порушень у дітей, а з іншого боку, можуть призводити до тривалої іммобілізації, що, за даними Torró-Ferrero, G. (2017, 2022), асоціюється з погіршенням мінералізації кісткової тканини [46, 52].

Організація повного та часткового парентерального вигодовування стикається з труднощами в розрахунку внутрішньоутробних темпів постачання нутрієнтів та електролітів. Швидкість накопичення Ca у плода протягом третього триместру складає 140 мг/кг/добу, фосфатів – 75 мг/кг/добу. Високу метаболічну потребу в цих речовинах складно задовольнити та забезпечити недоношеним дітям відразу після народження, якщо вони отримують повне чи часткове парентеральне харчування. Причинами порушень у формуванні кісткової тканини у недоношених немовлят є незрілість кишківника, обмежені можливості надання необхідних поживних речовин та мінералів при пероральному харчуванні, а також обмежена доступність фосфатів через продукти для дитячого харчування та підсилювачів грудного молока [6, 7].

Разом з тим, сприяти формуванню неонатальної остеопенії може процес організації повного чи часткового парентерального харчування. Так за даними Shiva S (2024), у недоношених дітей при болюсному періодичному введенні розчинів Ca неонатальна остеопенії була визначена в 2 рази частіше, ніж при безперервній інфузії розчинів Ca [160]. Саме такий спосіб введення розчинів Ca використовувався в наших дослідженнях.

У своєму дослідженні Körnmann M. N. та співавт. (2023) довели, що споживання тільки Ca було пов'язане з прогресуванням неонатальної остеопенії, тоді як споживання P мало значний позитивний вплив на довжину кісток, хоча незначно змінювало мінералізацію кісткової тканини. Стан МЦКТ у дітей був єдиним результатом, який вказував на позитивну взаємодію між Ca та P при одночасному прийомі. Разом з тим, на результати досліджень та їх інтерпретацію, за коментарями науковців, мав вплив невеликої кількості недоношених новонароджених, які досліджувалися за допомогою двохенергетичної рентгенівської абсорбціометрії, тому висновки



формулювалися з обережністю, оскільки результати могли не відтворюватися на загальній популяції недоношених дітей. Однак пояснення цього явища може полягати в тому, що обидва мінерали тісно пов'язані у формуванні кістки, і нестача одного з них може вплинути на дію іншого мінералу [139].

В наших спостереженнях за результатами ROC-аналізу було визначено, що термін тривалості парентерального повного/часткового вигодовування з додаванням розчинів амінокислот, ліпідів, вуглеводів, Ca та Mg більший за 8 діб, пов'язаний з розвитком неонатальної остеопенії (Se = 75,00%, Sp = 71,87%,  $p < 0,0001$ )

Таким чином, були визначені фактори ризику під час інтенсивної терапії недоношених новонароджених та їх постінтенсивного догляду, які сприяють підтримці та розвитку у них неонатальній остеопенії. [3].

Інтерпретація концентрацій маркерів метаболізму кісткової тканини в педіатрії є дискутабельною проблемою, оскільки досі відсутній консенсус щодо визначення маркерів, значень уніфікованих референтних інтервалів, що ускладнює визначення швидкості метаболізму кісткової тканини як низької, нормальної або високої [106, 154].

Демонструючи високу швидкість росту скелета і швидке оновлення кісткової тканини, дітям, що зростають, притаманні вищі рівні кісткового метаболізму, ніж у дорослих, однак клінічне інтерпретування даних ускладнено через вплив різних факторів на природне зростання та дозрівання [108].

Відомо, що для забезпечення інтенсивного зростання кісткової системи у дітей, підвищується активність резорбції кістки і цей процес - є фізіологічним [155].

У передчасно народжених дітей, які позбавлені періоду накопичення депо мінералів, фізіологічний процес остеорезорбції на фоні знижених показників вітаміну D<sub>3</sub> та високих потреб в мінералах для побудови кістки має негативний вплив на стан МЦКТ, чим пояснюється формування неонатальної остеопенії [154].



За нашими спостереженнями у дітей, які народилися до 34 тижнів вагітності, спостерігали більш високу остеобластну активність за показниками концентрацій ПТГ та ОК ( $p < 0,05$ ), ніж у недоношених дітей більш старшого гестаційного віку народження, у яких рівні ПТГ та ОК статистично достовірно не відрізнялися ( $p > 0,05$ ) від рівнів доношених новонароджених.

За результатами ROC-аналізу визначили, що концентрації маркерів остеогенезу – ПТГ вищій за 19,8 (пг/мл), ОК – вищій за 18,0 (нг/мл) – відповідають стану неонатальної остеопенії з чутливістю 73,1%, специфічністю – 68,3%.

У новонароджених з глибокою та помірною недоношеністю кісткова тканина продовжує активно розвиватися, збільшується її міцність. У пізніх недоношених дітей більша частина кісткової тканини вже сформована, і інтенсивний процес росту може зменшитися, тому рівні ПТГ та ОК можуть значно не відрізнятися від концентрацій в сироватці крові доношених новонароджених. Це може свідчити про те, що остеобластна активність в цьому періоді може бути меншою порівняно з дітьми, які народилися раніше, тому саме ПТГ і ОК можуть вважатися найбільш чутливими показниками кісткового ремоделювання у передчасно народжених дітей до 34 тижня гестації [108, 109].

Аналогічні дані доведено багатьма авторами, що концентрації ПТГ та ОК в сироватці крові можна використовувати разом з іншими параметрами як інструмент для скринінгу та моніторингу неонатальної остеопенії [12, 93, 156].

Підвищений рівень ПТГ в сироватці крові був виявлений у понад 80% недоношених немовлят з ознаками неонатальної остеопенії [12].

Новітні літературні джерела указують, що паратиреоїдний гормон є раннім біомаркером з більшою чутливістю, ніж ЛФ, для скринінгу метаболічної хвороби кісток у недоношених дітей. Це ґрунтується на припущенні, що рівні ПТГ надзвичайно чутливі навіть до незначних коливань іонізованого Са, а тривалий період дефіциту Са призводить до нерегульованої продукції ПТГ [11, 62, 93].

Це пов'язано з тим, що підвищений рівень ПТГ у плазмі, у відповідь на дефіцит Са, стимулюватиме демінералізацію кісток, що супроводжується



підвищенням ЛФ у сироватці та екскрецією фосфатів нирками (що призводить до низького рівня фосфатів у сироватці). Таким чином, збільшення концентрації ПТГ у плазмі може бути раннім маркером остеопенії і допомагає диференціювати переважно дефіцит Са від переважно дефіциту фосфатів [93].

У нашому дослідженні у дітей з неонатальною остеопенією виявлений найбільший за силою - помітний зворотній статистично достовірний кореляційний зв'язок між  $SOS_2$  (м/с),  $Z_2$ -score  $SOS_2$  (SD) та вмістом в сироватці крові ПТГ ( $r = -0,50$ ,  $p < 0,05$ ) і ОК ( $r = -0,50$ ,  $p < 0,05$ ). Підвищений рівень ПТГ асоціюється зі зниженням кісткової міцності, що відображається в показниках SOS та її оцінки за  $Z$ -score при неонатальній остеопенії. Це може бути результатом збільшеної демінералізації кісток, стимульованої високим рівнем ПТГ у відповідь на дефіцит Са в крові [12].

У дітей з неонатальною остеопенією нами визначили прямий помірний статистично значущий кореляційний зв'язок ( $r = 0,52$ ,  $p < 0,05$ ) між концентраціями ПТГ та ОК в сироватці крові.

Високий рівень ОК, ймовірно, є спробою організму компенсувати збільшену активність паратиреоїдних залоз і зберегти кісткову масу, але така компенсація може бути недостатньою [156].

Дані дослідників свідчать, що передчасно народжені діти, навіть в скорегованому віці 3 міс, з нижчими показниками МЦКТ мали більш високі рівні ОК у сироватці [156].

Деякі автори вказують на протиріччя в даних та стверджують, що немає достатньо доказів, які підтверджують зв'язок між підвищеними рівнями ОК у сироватці крові недоношених дітей та вмістом мінералів у їхніх кістках протягом перших чотирьох місяців життя [12].

До діагностичних біохімічних маркерів неонатальної остеопенії відносять ЛФ. У нашій роботі доведено, що незалежно від ступеню дефіциту кісткової тканини у всіх передчасно народжених дітей спостерігаються підвищені рівні ЛФ ( $p < 0,05$ ), ніж у доношених малюків. Відомо, що лужна фосфатаза (ЛФ) є сумою ізоформ кісткової тканини, печінки і кишківника, причому ізоформа



кістки становить близько 90% у малюків і являє собою маркер мінералізації кісток [38].

Дані багатьох авторів стверджують, що при метаболічних захворюваннях кісток загальна активність лужної фосфатази корелює з рівнем формування кісткової тканини [11, 38, 51, 157].

Автори у своїх дослідженнях доводять, що рівень ЛФ  $>500$  МО/л у новонароджених віком  $<30$  тижнів гестації пов'язаний з метаболічною хворобою кісток [158]. You S. K., Lee J. E (2017) дослідили у своїй роботі, що рівні ЛФ у недоношених дітей можна використовувати для верифікації діагнозу неонатальна остеопенія [159].

В пошуках найбільш чутливих маркерів неонатальної остеопенії в деяких сучасних дослідженнях (Shiva S. та співавт. (2024)) використовується одночасне визначення сироваткових рівнів ЛФ і Р – ЛФ  $> 900$  МО/л разом із Р  $< 5,6$  мг/дл. Але аналіз результатів діагностики неонатальної остеопенії показав меншу специфічність зазначених діагностичних критеріїв – визначено 32% дітей з неонатальною остеопенією проти 53% новонароджених з неонатальною остеопенією, яка встановлена лише за критерієм ЛФ  $> 900$  МО/л [160].

Як показали сучасні дослідження, підвищення сироваткової ЛФ у недоношених дітей у більшості випадків передуює рентгенологічним змінам, оскільки рентгенологічні зміни не очевидні доти, доки мінералізація кістки не зменшиться на  $\geq 20\%$ . Тому у клінічних умовах лужна фосфатаза у сироватці, зазвичай використовуються для скринінгу метаболічної хвороби кісток у недоношених новонароджених через її простоту та легкість виміру [157, 161].

Зростання кісток та кістковий метаболізм неможливий без таких складових, як Са, Р та Mg. Передбачається, що як дефіцит, так і надлишок мікроелементів можуть бути фактором ризику розвитку захворювань кісток [162].

Нами не встановлено статистично достовірних відмінностей ( $p > 0,05$ ) в концентраціях в сироватці крові та кореляційних зв'язків між віком дітей,



МЩКТ при денситометричній оцінці та іншими маркерами кісткового метаболізму – Ca, Mg та P сироватки крові, дезоксипіридиноліну в сечі.

Аналогічні дослідження авторів Boddu S. K. & Lankala R. (2022) показали, що сироватковий Ca не є надійним маркером, оскільки його концентрація у сироватці підтримується за рахунок виснаження запасів скелета при вторинному гіперпаратиреозі [62]. Оцінка рівня Ca у сироватці не є надійним інструментом скринінгу, тому що новонароджені можуть підтримувати нормальні значення Ca, незважаючи на його втрату кістковою тканиною, які ми спостерігали в наших дослідженнях. Крім того, на рівень Ca в сироватці можуть впливати інші порушення, такі як виснаження фосфатів і гіпофосфатазія [7, 38].

Рівень Ca в сироватці зазвичай є нормальним у немовлят з неонатальною остеопенією через швидку реакцію рецепторів, що сприймають Ca у паращитовидних залозах, і тому сироватковий Ca не є чутливим маркером у скринінгу неонатальної остеопенії [160].

Концентрація P в сироватці корелює з МЩКТ, є специфічною, але недостатньо чутливою для виявлення дітей з остеопенією [40]. У своїх дослідженнях науковці довели, що гіпофосфатемія проявляється як ранній маркер порушення мінерального обміну вже через 7–14 днів після народження, однак в наших спостереженнях кальцієво-фосфорні співвідношення були компенсовані, як і концентрації іонів Mg у сироватці крові [41].

Суперечливі дані припускають, що гіпофосфатемію яка виникла у дітей важко оцінити з кількох причин. По-перше, P в основному виявляється внутрішньоклітинно, тому концентрація у сироватці може бути неточним предиктором істинної достатності. По-друге, ці значення поширеності отримані з досліджень дорослих та дітей, у передчасно народжених дітей дані дослідження обмежені [163].

Маркер резорбції кістки дезоксипіридинолін в сечі відображає рівень активності остеокластів у процесі ремоделювання кістки. Навіть коли МЩКТ не знаходиться в межах остеопенічного діапазону, збільшення дезоксипіридиноліну



в сечі вказує на підвищену резорбцію кістки остеокластами та ризик переломів [164].

Наукові дані щодо інтерпретації концентрацій дезоксипіридиноліну у сечі недоношених дітей, – дуже суперечливі. Немає точних наукових даних, які описують взаємозв'язок рівнів дезоксипіридиноліну в сечі у передчасно народжених дітей та стану МЦКТ [165, 166].

Нами встановлена статистично значуща значна відмінність показника у недоношених та доношених дітей. Серед недоношених з різним станом МЦКТ та показниками дезоксипіридиноліну у сечі статистично значуща різниця була відсутня ( $p > 0,05$ ). Знайдені особливості, як зазначено в літературних джерелах, пов'язані з морфо-функціональною незрілістю недоношених дітей, особливостями нефрогенезу у передчасно народжених немовлят, що робить їх надзвичайно вразливими до пошкоджуючого впливу гіпоксії, ймовірного впливу лікарських засобів, що призводить до потенціювання нефротоксичних ефектів на скомпрометовані незрілі нирки [167].

Багатьма дослідниками було продемонстровано значне постнатальне підвищення маркерів синтезу колагену, що було пов'язано зі зниженням концентрації маркерів розпаду колагену за той же період. Невідповідність деяких результатів, щодо вмісту кісткових маркерів у сечі у висновках досліджень різних авторів, показує, що маркери кісткоутворення прогресивно збільшуються з постнатальним віком, а збільшення зростання кісток у ранньому неонатальному періоді вказує на наявність динамічної остеобластної активності та характеризує швидке кісткоутворення у цей період [165, 166].

Вітамін D<sub>3</sub> відіграє фундаментальну роль у регулюванні гомеостазу Ca та P і, зокрема, шляхів, залучених у мінералізацію кісткової тканини та набуття кісткової маси [171].

Незважаючи на те, що недоношені діти потребують добавок вітаміну D<sub>3</sub>, метаболічне захворювання кісток може виникнути навіть при нормальному або високому рівні 1,25-дигідроксिवітаміну D<sub>3</sub> в сироватці крові [169].





Оскільки сироватковий 25 (ОН) D<sub>3</sub> може бути нормальним, зниженим або підвищеним, тому його не використовують як скринінговий маркер неонатальної остеопенії [19].

Нами встановлено, що серед усіх передчасно народжених дітей не виявлено дефіциту 25 (ОН) D<sub>3</sub> – концентрації нижчої за 20 нг/мл. Недостатні рівні (20-30 нг/мл) 25 (ОН) D<sub>3</sub> у сироватці крові мали 67,2% передчасно народжених дітей. Передчасно народжені діти позбавлені періоду накопичення вітаміну D<sub>3</sub> від матері через переривання трансплацентарного перенесення тому мають нижчі показники вітаміну D<sub>3</sub> у сироватці крові в порівнянні з доношеними дітьми [170, 171].

Літературні дані свідчать, що більшість передчасно народжених дітей мають дефіцит вітаміну D<sub>3</sub> [173, 172].

Тим не менш, не було дано консенсусних рекомендацій щодо дефіциту вітаміну D<sub>3</sub> спеціально для недоношених дітей, оскільки є мало даних про швидкість мінералізації кісток у період внутрішньоутробного розвитку [170].

Прийнято вважати, що оптимальні показники 25(ОН)D<sub>3</sub> у сироватці впливають на швидкість всмоктування Са, запобігаючи остеопенії у недоношених дітей [170].

У нашій роботі лише у дітей з помірним Z<sub>2</sub>-score SOS<sub>2</sub> (SD) (група В#<sub>2</sub>) визначений прямий помітний статистично значущий кореляційний зв'язок між МЩКТ (Z<sub>2</sub>-score SOS<sub>2</sub> (SD)) і рівнем 25 (ОН) D<sub>3</sub> (r = 0,64, p < 0,05), а також між рівнями 25 (ОН) D<sub>3</sub> та ПТГ в сироватці крові дітей цієї групи (r = 0,67, p < 0,05), що на наш погляд характеризує фазу компенсації змін кісткової щільності. Однак цей механізм регуляції в групі дітей з неонатальною остеопенією був відсутній. Оскільки основною функцією 1,25(ОН)<sub>2</sub> D є підтримка гомеостазу Са та Р, наші результати вказують, про напружений процес ремоделювання кісток у дітей з помірним Z<sub>2</sub>-score SOS<sub>2</sub> (група В#<sub>2</sub>), з активним механізмом компенсації втрати МЩКТ [174].



В наших спостереженнях, як і в дослідженнях Saggese G., Vierucci F з співавт., не доведений зв'язок між рівнями 25(OH)D<sub>3</sub> у сироватці крові та параметрами кісткової маси при неонатальній остеопенії [175].

Дефіцит вітаміну D<sub>3</sub> пов'язаний з підвищеною концентрацією ПТГ, що збільшує реабсорбцію Ca та екскрецію P в ниркових каналцях, а також перетворення 25(OH)D<sub>3</sub> на активний 1,25-(OH)<sub>2</sub>D у нирках. Крім того, 1,25-(OH)<sub>2</sub>D підвищує активне всмоктування Ca в кишечнику та стимулює остеокластну резорбцію кісткової тканини, вивільняючи Ca із кістки в сироватку [176].

Нещодавня література демонструє нормалізацію ПТГ у популяції новонароджених за наявності адекватних рівнів 25(OH)D<sub>3</sub>, не менших, ніж 75 нмоль/л у сироватці [12].

Jaе-Hun Jung, та співавт. (2021) у своєму дослідженні довели, що більш ніж у чотирьох із п'яти недоношених дітей було діагностовано дефіцит вітаміну D<sub>3</sub> [171].

Важливо відзначити, що в раніше публікованих дослідженнях було відмічено зв'язок зниженого рівня 25(OH)D з більш малим гестаційним віком під час пологів, що співпадає з отриманими статистичними тенденціями ( $p > 0,05$ ) в змінах показників за результатами нашого дослідження [177].

Таким чином, нами простежено, що формування кісткової маси у недоношених дітей відбувається протягом і пренатального, і постнатального періодів розвитку дітей під впливом багатьох факторів, які змінюють процес мінералізації кісткової тканини з формуванням неонатальної остеопенії. За результатами дослідження щільності кісткової маси недоношених дітей та виділення предикторів розвитку неонатальної остеопенії визначили індивідуальний ризик розвитку неонатальної остеопенії за допомогою методу множинної логістичної регресії. Створені прогностичні математичні моделі.

Математична модель 1 враховувала фактори пренатального розвитку дитини. До її складу після ретельного аналізу та виключення взаємозалежностей факторів включений гестаційний вік народження дитини.



Математична модель 2 заснована на предикторах постнатального зростання та адаптації недоношених дітей. Після виключення колінеарних факторів та застосування бінарної оцінки предикторів, до складу математичної моделі 2 увійшли фактори: гестаційний вік народження 32 тижні та менший, концентрація ПТГ вища за 19,8 (пг/мл), концентрація ОК вища за 18 (нг/мл).

На прикладах проведений розрахунок імовірностей розвитку неонатальної остеопенії у недоношених дітей при народженні та з часом зростання після клініко-лабораторного визначення ПТГ та ОК. Обидві моделі показали достатню статистичну значущість з  $p < 0,0001$ , дуже добру прогностичну якість за результатами ROC-аналізу ( $0,80 \leq AUC \leq 0,90$ ), модель 1 – добру узгодженість за тестом Хосмера — Лемешева теоретичних та реальних результатів. Чутливість та специфічність математичних моделей 1 та 2:  $Se\ 1 = 82,76\%$ ,  $Sp\ 1 = 66,67\%$  та  $Se\ 2 = 93,94\%$ ,  $Sp\ 2 = 62,86\%$  відповідно. Таблиця «Розрахунок імовірності розвитку неонатальної остеопенії у недоношених дітей при народженні» (табл.6.3, стор.117) та таблиця «Розрахунок імовірності розвитку неонатальної остеопенії у недоношених дітей при зростанні» (табл. 6.4, стор.118) можуть бути використані лікарями для аналізу індивідуальних імовірностей розвитку неонатальної остеопенії.

**Резюме розділу.** Таким чином проведено співставлення результатів власних спостережень та досліджень швидкості поширення ультразвуку в кістковій тканині у недоношених дітей, народжених в різні гестаційні терміни за допомогою кількісної ультразвукової денситометрії, предикторів формування неонатальної остеопенії у недоношених дітей з світовими дослідженнями змін МЩКТ у дітей. Створена математична модель розрахунку імовірності розвитку неонатальної остеопенії у недоношених дітей в динаміці спостереження – від народження до закінчення неонатального періоду зростання.



## ВИСНОВКИ

Актуальними завданнями для раннього виявлення неонатальної остеопенії у недоношених дітей є використання ефективних та уніфікованих критеріїв для визначення діагнозу. В дисертаційній роботі представлені дані про частоту, основні предиктори формування та визначення імовірності розвитку неонатальної остеопенії у недоношених новонароджених дітей. Запропоновано впровадження раннього скринінгу – неінвазійного метода кількісної ультразвукової денситометрії для визначення швидкості розповсюдження ультразвуку (SOS (м/с)) в кістковій тканині з оцінкою показника за стандартним відхиленням (Z-score SOS (SD)). Цей метод може стати практичним рішенням для покращення діагностики неонатальної остеопенії та виявлення групи дітей з підвищеним ризиком розвитку захворювання.

1. Неонатальну остеопенію мають 25,7% недоношених дітей, народжених в гестаційному віці 28–36 тижнів від одноплідної вагітності. Серед немовлят з глибокою та помірною недоношеністю неонатальна остеопенія спостерігається у переважаючої більшості малюків (58,6 %), проте серед дітей з пізньою недоношеністю – майже в 4 рази рідше (14,8 %). Протягом перших 4 тижнів життя кількість дітей з Z-score SOS (SD)  $\leq -2,0$ , що відповідає неонатальній остеопенії, збільшується в 1,4 рази. У всіх недоношених дітей неонатальна остеопенія має безсимптомний клінічний перебіг, окрім наявності змін показників SOS (м/с). У більшості (58,9%) недоношених дітей протягом неонатального періоду спостерігається зменшення мінеральної щільності кісткової тканини в межах Z-score SOS (SD) до -2,0.

2. До предикторів неонатальної остеопенії відносяться: послідовність вагітностей – друга та більша за кількістю попередніх ( $p < 0,032$ ), наявність ускладнення вагітності (пreekлампсія) ( $p < 0,036$ ), співвідношення тривалості ШВЛ відносно загальної тривалості лікування більша за 6,48 % ( $p < 0,001$ ) та парентеральне вигодовування триваліше за 8 діб ( $p < 0,001$ ). Встановлений прямий високий кореляційний зв'язок ( $r = 0,78$ ,  $p < 0,05$ ) показників SOS (м/с) з



гестаційним віком народження дітей. Гестаційний термін народження до 32 тижнів збільшує в 13,5 шанси розвитку неонатальної остеопенії (OR=13,05; 95% ДІ [13,57; 47,64],  $p < 0,05$ ). У дітей з неонатальною остеопенією, народжених від одноплідної вагітності, відмічено зворотній кореляційний зв'язок SOS (м/с) з масою тіла і при народженні ( $r = - 0,50$ ,  $p < 0,05$ ), і наприкінці неонатального періоду ( $r = - 0,60$ ,  $p < 0,05$ ). У недоношених близнюків, народжених в гестаційному віці 33 тижні та більше, у сибсів з більшою масою тіла (2315 [2070; 2530] г) визначаються нижчі показники SOS ( $p < 0,05$ ), аніж у дітей з меншою вагою (1970 [1880; 2200] г).

3. Незалежно від мінеральної щільності кісткової тканини у всіх недоношених дітей спостерігаються підвищені рівні лужної фосфатази ( $p < 0,05$ ). Концентрації кальцію, фосфору та магнію в сироватці крові не залежать від ступеню недоношеності дітей та дефіциту кісткової тканини ( $p > 0,05$ ).

4. Паратгормон та остеокальцин – найбільш чутливі маркери остеобластної активності у дітей з глибокою та помірною недоношеністю ( $p < 0,001$ ). Концентрація маркерів остеогенезу (паратгормон вищий за 19,8 (пг/мл), остеокальцин вищий за 18 (нг/мл)) відповідають стану неонатальної остеопенії з чутливістю 73,1%, специфічністю 68,3%.

5. У недоношених дітей не встановлено дефіциту концентрації 25 (ОН) D<sub>3</sub> нижчої за 20 нг/мл в сироватці крові. Недостатні рівні 25 (ОН) D<sub>3</sub> (коливання 20-30 нг/мл у сироватці крові) мають 67,2 % недоношених дітей. Серед дітей з Z-score SOS від -1,1 SD до -2,0 SD визначений прямий кореляційний зв'язок між Z-score SOS (SD) та концентрацією 25 (ОН) D<sub>3</sub> в сироватці крові ( $r = 0,64$ ,  $p < 0,05$ ); концентраціями 25 (ОН) D<sub>3</sub> та ПТГ в сироватці крові ( $r = 0,67$ ,  $p < 0,05$ ).

6. Науково обґрунтовані запропоновані математичні моделі розрахунку імовірності розвитку неонатальної остеопенії у недоношених дітей в динаміці спостереження – з моменту народження до закінчення неонатального періоду. Обидві моделі мають достатню статистичну значущість з  $p < 0,0001$ . На підставі



ROC-аналізу найвищу діагностичну якість має модель 1 ( $0,80 \leq AUC \leq 0,90$ ), в якій за тестом Хосмера — Лемешева є добра узгодженість теоретичних та реальних результатів. Обидві математичні моделі мають достатні чутливість та специфічність (для моделі 1  $Se = 82,76\%$ ,  $Sp = 66,67\%$ , для моделі 2  $Se = 93,94\%$ ,  $Sp = 62,86\%$ ).



## ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ

1. При спостереженні недоношених новонароджених дітей слід враховувати наступні фактори ризику неонатальної остеопенії - гестаційний вік народження 32 тижні та менше, народження недоношеної дитини від другої чи за більшою кількістю попередніх вагітностей, наявність ускладнення вагітності (пreeклампсія), збільшення співвідношення тривалості ШВЛ відносно загального терміну лікування за 6,48%, тривалість парентерального вигодовування більша за 8 діб. До групи ризику по зменшенню мінеральної щільності кісткової тканини серед недоношених близнюків, народжених в гестаційному віці 33 тижні та більше, слід відносити сибса з більшою масою тіла при народженні.

2. Є доцільним проведення кількісної ультразвукової денситометрії кісткової тканини у недоношених дітей з наявними факторами ризику розвитку неонатальної остеопенії через безсимптомний клінічний перебіг захворювання в неонатальному віці. Оптимальним строком проведення дослідження є термін закінчення неонатального періоду – 4-й тиждень життя.

3.3 метою визначення неонатальної остеопенії доцільно проводити дослідження рівнів паратгормону та остеокальцину в сироватці крові у недоношених дітей на  $12,7 \pm 3,2$  добу життя. Концентрації паратгормону вища за 19,8 (пг/мл), остеокальцину вища за 18 (нг/мл) відповідають стану неонатальної остеопенії з чутливістю 73,1%, специфічністю – 68,3%.

4. Розрахунок індивідуальних імовірностей розвитку неонатальної остеопенії у недоношених дітей слід проводити при народженні та протягом неонатального періоду для розширення алгоритму діагностики та профілактики неонатальної остеопенії згідно таблиць «Розрахунок імовірності розвитку неонатальної остеопенії у недоношених дітей при народженні» (табл.6.3, стор.117) та «Розрахунок імовірності розвитку неонатальної остеопенії у недоношених дітей при зростанні» (табл. 6.4, стор.118).



## СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ

1. International classification of diseases (ICD). *World Health Organization (WHO)*. URL: <https://www.who.int/standards/classifications/classification-of-diseases> (дата звернення 14.04.2024).
2. Early calcium and phosphorus supplementation in VLBW infants to reduce metabolic bone disease of prematurity: a quality improvement initiative / M. Krithika et al. *BMJ open quality*. 2022. Vol. 11, Suppl 1. P. e001841. URL: <https://doi.org/10.1136/bmjoq-2022-001841> .
3. Metabolic bone disease of prematurity: risk factors and associated short-term outcomes / A. Avila-Alvarez et al. *Nutrients*. 2020. Vol. 12, no. 12. P. 3786. URL: <https://doi.org/10.3390/nu12123786> .
4. Don't forget the bones: incidence and risk factors of metabolic bone disease in a cohort of preterm infants / M. Perrone et al. *International journal of molecular sciences*. 2022. Vol. 23, no. 18. P. 10666. URL: <https://doi.org/10.3390/ijms231810666> .
5. Risk factors for metabolic bone disease (osteopenia of prematurity) in preterm infants with very low and extremely low birth weight / T. V. Saprina et al. *Voprosy detskoj dietologii*. 2022. Vol. 20, no. 5. P. 53–65. URL: <https://doi.org/10.20953/1727-5784-2022-5-53-65> .
6. Уніфікований клінічний протокол вторинної (спеціалізованої) та третинної (високоспеціалізованої) медичної допомоги «Парентеральне харчування новонароджених дітей». Вид. офіц. Київ, 2022. 49 с. URL: [https://www.dec.gov.ua/wpcontent/uploads/2022/04/2022\\_650\\_ykpmnd\\_pex\\_novonar.pdf](https://www.dec.gov.ua/wpcontent/uploads/2022/04/2022_650_ykpmnd_pex_novonar.pdf) .
7. The incidence of osteopenia of prematurity in preterm infants without phosphate supplementation / D. Angelika et al. *Medicine*. 2021. Vol. 100, no. 18. P. e25758. URL: <https://doi.org/10.1097/md.00000000000025758> .
8. A comprehensive model for scaling up care for small and/or sick newborns at district level—based on country experiences presented at a WHO-UNICEF expert





- consultation. *Journal of global health*. 2023. Vol. 13.  
URL: <https://doi.org/10.7189/jogh.13.03023> .
9. Standards for improving the quality of care for small and sick newborns in health facilities. Official edition. Geneva : World Health Organization, 2020. 152 p.  
URL: <https://www.who.int/publications/i/item/9789240010765> .
  10. Chinoy A., Mughal M. Z., Padidela R. Metabolic bone disease of prematurity: causes, recognition, prevention, treatment and long-term consequences. *Archives of disease in childhood - fetal and neonatal edition*. 2019. Vol. 104, no. 5. P. F560–F566. URL: <https://doi.org/10.1136/archdischild-2018-316330> .
  11. Rayannavar A., Calabria A. C. Screening for metabolic bone disease of prematurity. *Seminars in fetal and neonatal medicine*. 2020. Vol. 25, no. 1. P. 101086. URL: <https://doi.org/10.1016/j.siny.2020.101086> .
  12. Prenatal and neonatal bone health: updated review on early identification of newborns at high risk for osteopenia / S. Perrone et al. *Nutrients*. 2023. Vol. 15, no. 16. P. 3515. URL: <https://doi.org/10.3390/nu15163515> .
  13. Risk factors and clinical characteristics of metabolic bone disease of prematurity / M. Mutlu et al. *Am J perinatol*. 2023. No. 40 (5). P. 519–524. URL: <https://doi.org/10.1055/s-0041-1729559> .
  14. Montaner Ramón A. Risk factors of bone mineral metabolic disorders. *Seminars in fetal and neonatal medicine*. 2020. Vol. 25, no. 1. P. 101068. URL: <https://doi.org/10.1016/j.siny.2019.101068> .
  15. Artificial neural network modeling to predict neonatal metabolic bone disease in the prenatal and postnatal periods / H. Jiang et al. *JAMA network open*. 2023. Vol. 6, no. 1. P. e2251849. URL: <https://doi.org/10.1001/jamanetworkopen.2022.51849> .
  16. A.S.P.E.N. clinical guidelines / D. Nehra et al. *Journal of parenteral and enteral nutrition*. 2013. Vol. 37, no. 5. P. 570–598. URL: <https://doi.org/10.1177/0148607113487216> .
  17. «Which skeletal imaging modality is best for assessing bone health in children and young adults compared to DXA? A systematic review and meta-analysis» /



- H. Shalof et al. *Bone*. 2021. Vol. 150. P. 116013. URL: <https://doi.org/10.1016/j.bone.2021.116013> .
18. Radial quantitative ultrasound and dual energy x-ray absorptiometry: intermethod agreement for bone status assessment in children / K. H. Chong et al. *BioMed research international*. 2015. Vol. 2015. P. 1–7. URL: <https://doi.org/10.1155/2015/232876> .
19. Risk factors for metabolic bone disease of prematurity: a meta-analysis / J. Wang et al. *Plos one*. 2022. Vol. 17, no. 6. P. e0269180. URL: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0269180> .
20. Antipsychotic medication use in association with quantitative heel ultrasound (QUS) / B. A. Manavi et al. *Bone reports*. 2023. P. 101694. URL: <https://doi.org/10.1016/j.bonr.2023.101694> .
21. Стан здоров'я дитячого населення – майбутнє країни (частина 1) / Ю. Г. Антипкін та співавт. *Здоров'я дитини*. 2018. Т. 13, № 1. С. 1–11. .
22. Стан здоров'я дитячого населення – майбутнє країни (частина 2) / Ю. Г. Антипкін та співавт. *Здоров'я дитини*. 2018. Т. 13, № 2. С. 13–23. .
23. Appropriate phosphorus intake by parenteral nutrition prevents metabolic bone disease of prematurity in extremely low-birth-weight infants / K. Motokura et al. *Journal of parenteral and enteral nutrition*. 2020. URL: <https://doi.org/10.1002/jpen.1993> .
24. Федоришина Л. Дослідження сучасного стану здоров'я дитячого населення України. *Інноваційна економіка*. 2020. № 1-2. С. 138–148. URL: <http://inneco.org/index.php/innecoua/article/view/243> .
25. Моїсеєнко Р. О. Аналіз стану захворюваності та поширеності захворювань у дітей в Україні за період 2011–2015 роки. *Современная педиатрия*. 2017. № 2. С. 17–27. URL: [http://nbuv.gov.ua/UJRN/Sped\\_2017\\_2\\_5](http://nbuv.gov.ua/UJRN/Sped_2017_2_5) .
26. Osteoporosis in children and adolescents: when to suspect and how to diagnose it / S. Ciancia et al. *European journal of pediatrics*. 2022. URL: <https://doi.org/10.1007/s00431-022-04455-2> .



27. The National Osteoporosis Foundation’s position statement on peak bone mass development and lifestyle factors: a systematic review and implementation recommendations / C. M. Weaver et al. *Osteoporosis international*. 2016. Vol. 27, no. 4. P. 1281–1386. URL: <https://doi.org/10.1007/s00198-015-3440-3> .
28. Bone mass in newborns assessed by DXA – A systematic review and meta-analysis / R. Khadgawat et al. *Indian journal of endocrinology and metabolism*. 2019. Vol. 23, no. 2. P. 198. URL: [https://doi.org/10.4103/ijem.ijem\\_681\\_18](https://doi.org/10.4103/ijem.ijem_681_18) .
29. Fitzgerald E., Hor K., Drake A. J. Maternal influences on fetal brain development: the role of nutrition, infection and stress, and the potential for intergenerational consequences. *Early human development*. 2020. Vol. 150. P. 105190. URL: <https://doi.org/10.1016/j.earlhumdev.2020.105190> .
30. Briana D. D., Malamitsi-Puchner A. Perinatal biomarkers implying ‘Developmental Origins of Health and Disease’ consequences in intrauterine growth restriction. *Acta paediatrica*. 2019. Vol. 109, no. 7. P. 1317–1322. URL: <https://doi.org/10.1111/apa.15022> .
31. Expert panel consensus recommendations for diagnosis and treatment of secondary osteoporosis in children / R. Galindo-Zavala et al. *Pediatric rheumatology*. 2020. Vol. 18, no. 1. URL: <https://doi.org/10.1186/s12969-020-0411-9> .
32. Цимбал А. Ю., Котлова Ю. В. Філософія виходжування дітей з остеопенією. *Соціально-етичні та деонтологічні проблеми сучасної медицини (немедичні проблеми в медицині)* : збірник матеріалів II Всеукр. науково-практ. конф. з міжнар. участю (м. Запоріжжя, 18-19 лют., 2021 р.). Запоріжжя: ЗДМУ, 2021. С. 130-131
33. 152 million babies born preterm in the last decade. *World Health Organization (WHO)*. URL: <https://www.who.int/news/item/09-05-2023-152-million-babies-born-preterm-in-the-last-decade> .
34. Status of medical care for newborns in Ukraine / Y. Antypkin et al. *Neonatology, surgery and perinatal medicine*. 2020. Vol. 10, no. 4(38). P. 5–24. URL: <https://doi.org/10.24061/2413-4260.x.4.38.2020.1> .



35. Backström M. C., Kuusela A.-L., Mäki R. Metabolic bone disease of prematurity. *Annals of medicine*. 1996. Vol. 28, no. 4. P. 275–282. URL: <https://doi.org/10.3109/07853899608999080> .
36. Цимбал А.Ю., Котлова Ю.В. Місія філософії в сучасній діагностиці стану мінеральної щільності кісток у передчасно народжених – близнюків. *Соціально-етичні та деонтологічні проблеми сучасної медицини (немедичні проблеми в медицині)* : збірник матеріалів III Всеукр. науково-практ. конф. з міжнар. участю (м. Запоріжжя, 24-25 лют., 2022 р.). Запоріжжя: ЗДМУ, 2022. С. 162-163.
37. Early elevated alkaline phosphatase as a surrogate biomarker of ongoing metabolic bone disease of prematurity / E. Motte-Signoret et al. *European journal of pediatrics*. 2023. URL: <https://doi.org/10.1007/s00431-023-04839-y> .
38. Metabolic bone disease of prematurity: diagnosis and management / M. F. Faienza et al. *Frontiers in pediatrics*. 2019. Vol. 7. URL: <https://doi.org/10.3389/fped.2019.00143> .
39. Osteopenia of prematurity and associated nutritional factors: case–control study / M. R. C. Pinto et al. *BMC pediatrics*. 2022. Vol. 22, no. 1. URL: <https://doi.org/10.1186/s12887-022-03581-y> .
40. Rehman M. U. Metabolic bone disease in the preterm infant: current state and future directions. *World journal of methodology*. 2015. Vol. 5, no. 3. P. 115. URL: <https://doi.org/10.5662/wjm.v5.i3.115> .
41. Rustico S. E., Calabria A. C., Garber S. J. Metabolic bone disease of prematurity. *Journal of clinical & translational endocrinology*. 2014. Vol. 1, no. 3. P. 85–91. URL: <https://doi.org/10.1016/j.jcte.2014.06.004> .
42. Expert consensus on clinical management of metabolic bone disease of prematurity (2021)\* / Y.-M. Chang et al. *Chin J contemp pediatr*. 2021. Vol. 23, no. 8. URL: <https://doi.org/10.7499/j.issn.1008-8830.2105152>.
43. Growth parameters in neonates - педіатрія - MSD manual professional edition. *MSD Manual Professional Edition*. URL:



- <https://www.msmanuals.com/uk/professional/pediatrics/perinatal-problems/growth-parameters-in-neonates> .
44. Risk factors for metabolic bone disease of prematurity in very/extremely low birth weight infants: a multicenter investigation in China / X. R. He et al. *Chinese journal of contemporary pediatrics*. 2021. No. 23 (6). P. 555–562. URL: <https://doi.org/10.7499/j.issn.1008-8830.2012055> .
45. Schulz E. V., Wagner C. L. History, epidemiology and prevalence of neonatal bone mineral metabolic disorders. *Seminars in fetal and neonatal medicine*. 2020. Vol. 25, no. 1. P. 101069. URL: <https://doi.org/10.1016/j.siny.2019.101069> .
46. Torró-Ferrero G., Fernández-Rego F. J., Gómez-Conesa A. Physical therapy to prevent osteopenia in preterm infants: a systematic review. *Children*. 2021. Vol. 8, no. 8. P. 664. URL: <https://doi.org/10.3390/children8080664> .
47. The long-term impact of very preterm birth on adult bone mineral density / L. F. Xie et al. *Bone reports*. 2019. Vol. 10. P. 100189. URL: <https://doi.org/10.1016/j.bonr.2018.100189> .
48. Metabolic bone disease in premature neonates: an unmet challenge / S. Chacham et al. *Journal of clinical research in pediatric endocrinology*. 2020. Vol. 12, no. 4. P. 332–339. URL: <https://doi.org/10.4274/jcrpe.galenos.2019.2019.0091> .
49. Factores de riesgo y marcadores bioquímicos de la enfermedad metabólica ósea del recién nacido prematuro / A. Montaner Ramón et al. *Revista chilena de pediatría*. 2017. Vol. 88, no. 4. P. 487–494. URL: <https://doi.org/10.4067/s0370-41062017000400007> .
50. Evaluation of radiologic evidence of metabolic bone disease in very low birth weight infants at fourth week of life / S. Kavurt et al. *Journal of perinatology*. 2021. URL: <https://doi.org/10.1016/j.bonr.2018.100189> .
51. Relationship of caffeine regimen with osteopenia of prematurity in preterm neonates: a cohort retrospective study / M. Kumar et al. *BMC pediatrics*. 2022. Vol. 22, no. 1. URL: <https://doi.org/10.1186/s12887-022-03493-x> .



52. Effect of physiotherapy on the promotion of bone mineralization in preterm infants: a randomized controlled trial / G. Torr -Ferrero et al. *Scientific reports*. 2022. No. 12(1). P. 11680. URL: <https://doi.org/10.1038/s41598-022-15810-6>.
53. Calor A. K., Yumani D. F. J., van Weissenbruch M. M. Early nutrition during hospitalization in relation to bone health in preterm infants at term age and six months corrected age. *Nutrients*. 2021. Vol. 3, no. 4. P. 1192. URL: <https://doi.org/10.3390/nu13041192>.
54. 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, no. 5. P. 1470. URL: <https://doi.org/10.3390/nu13051470>.
55. Tactile/kinesthetic stimulation (TKS) increases tibial speed of sound and urinary osteocalcin (U-MidOC and unOC) in premature infants (29–32weeks PMA) / S. Haley et al. *Bone*. 2012. Vol. 51, no. 4. P. 661–666. URL: <https://doi.org/10.1016/j.bone.2012.07.016>.
56. Body fat and bone mineral content of infants fed breast milk, cow's milk formula, or soy formula during the first year of life / A. Andres et al. *The journal of pediatrics*. 2013. Vol. 163, no. 1. P. 49–54. URL: <https://doi.org/10.1016/j.jpeds.2012.12.067>.
57. Jones G., Hynes K. L., Dwyer T. The association between breastfeeding, maternal smoking in utero, and birth weight with bone mass and fractures in adolescents: a 16-year longitudinal study. *Osteoporosis international*. 2012. Vol. 24, no. 5. P. 1605–1611. URL: <https://doi.org/10.1007/s00198-012-2207-3>.
58. Natesan V., Kim S.-J. Metabolic bone diseases and new drug developments. *Biomolecules & therapeutics*. 2022. URL: <https://doi.org/10.4062/biomolther.2022.007>.
59. Effect of breastfeeding on bone mass from childhood to adulthood: a systematic review of the literature / L. C. Muniz et al. *International breastfeeding journal*. 2015. Vol. 10, no. 1. URL: <https://doi.org/10.1186/s13006-015-0056-3>.



60. Karpen H. E. Mineral homeostasis and effects on bone mineralization in the preterm neonate. *Clinics in perinatology*. 2018. Vol. 45, no. 1. P. 129–141. URL: <https://doi.org/10.1016/j.clp.2017.11.005> .
61. Optimizing early neonatal nutrition and dietary pattern in premature infants / C. Wiechers et al. *International journal of environmental research and public health*. 2021. Vol. 18, no. 14. P. 7544. URL: <https://doi.org/10.3390/ijerph18147544> .
62. Boddu S. K., Lankala R. Are we undertreating calcium deficiency in metabolic bone disease of prematurity? A case report and review. *Frontiers in pediatrics*. 2022. Vol. 10. URL: <https://doi.org/10.3389/fped.2022.991488> .
63. The growth rates and influencing factors of preterm and full-term infants: a birth cohort study / X. Zhonggui et al. *Medicine*. 2022. Vol. 101, no. 34. P.e30262. URL: <https://doi.org/10.1097/md.00000000000030262> .
64. Risk factors for metabolic bone disease among preterm infants less than 32 weeks gestation with Bronchopulmonary dysplasia / W. Chen et al. *BMC pediatrics*. 2021. Vol. 21, no. 1. URL: <https://doi.org/10.1186/s12887-021-02705-0> .
65. Dursun M. Factors affecting metabolic bone disease of prematurity: is hypothyroxinemia included? *SiSli etfal hastanesi tip bulteni / the medical bulletin of sisli hospital*. 2021. URL: <https://doi.org/10.14744/semb.2021.99076> .
66. Determinants of severe metabolic bone disease in very low-birth-weight infants with severe bronchopulmonary dysplasia admitted to a tertiary referral center / A. White et al. *American journal of perinatology*. 2015. Vol. 33, no. 01. P. 107–113. URL: <https://doi.org/10.1055/s-0035-1560043> .
67. Association of physical education with improvement of health-related physical fitness outcomes and fundamental motor skills among youths / A. García-Hermoso et al. *JAMA pediatrics*. 2020. Vol. 174, no. 6. P. e200223. URL: <https://doi.org/10.1001/jamapediatrics.2020.0223> .
68. Motlagh A. J., Davoodvandi A., Saeieh S. E. Association between vitamin D level in mother's serum and the level of vitamin D in the serum of pre-term



- infants. *BMC pediatrics*. 2023. Vol. 23, no. 1.  
URL: <https://doi.org/10.1186/s12887-023-03854-0> .
69. Risk factors analysis and prevention of metabolic bone disease of prematurity / W. Chen et al. *Medicine*. 2018. Vol. 97, no. 42. P. e12861.  
URL: <https://doi.org/10.1097/md.00000000000012861> .
70. Research priorities in pediatric parenteral nutrition: a consensus and perspective from ESPGHAN/ESPEN/ESPR/CSPEN / M. J. Johnson et al. *Pediatric research*. 2021. URL: <https://doi.org/10.1038/s41390-021-01670-9> .
71. The Gestational Effects of Maternal Bone Marker Molecules on Fetal Growth, Metabolism and Long-Term Metabolic Health: A Systematic Review / Dimas, A. et al. *International journal of molecular sciences*. 2022. Vol. 23, no.15. P. 8328.  
<https://doi.org/10.3390/ijms23158328>
72. Matrix Vesicle-Mediated Mineralization and Osteocytic Regulation of Bone Mineralization / Hasegawa, T. et al. *International journal of molecular sciences*. 2022. Vol. 23, no.17. P. 9941. <https://doi.org/10.3390/ijms23179941>
73. Ryan B. A., Kovacs C. S. Calciotropic and phosphotropic hormones in fetal and neonatal bone development. *Seminars in fetal and neonatal medicine*. 2020. Vol. 25, no. 1. P. 101062. URL: <https://doi.org/10.1016/j.siny.2019.101062> .
74. Sethi A., Priyadarshi M., Agarwal R. Mineral and bone physiology in the foetus, preterm and full-term neonates. *Seminars in fetal and neonatal medicine*. 2020. Vol. 25, no. . P. 101076. URL: <https://doi.org/10.1016/j.siny.2019.101076> .
75. Couce M. L., Saenz de Pipaon M. Bone mineralization and calcium phosphorus metabolism. *Nutrients*. 2021. Vol. 13, no. 11. P. 3692.  
URL: <https://doi.org/10.3390/nu13113692> .
76. Shore R. M. Disorders of phosphate homeostasis in children, part 1: primer on mineral ion homeostasis and the roles of phosphate in skeletal biology. *Pediatric radiology*. 2022. URL: <https://doi.org/10.1007/s00247-022-05374-y> .
77. Pinto M. R. C. Fatores nutricionais de risco e de proteção na doença metabólica óssea em recém-nascidos pré-termo de uma maternidade de referência : doctoral





- dissertation. FORTALEZA, 2020. 75 p. URL: [https://repositorio.ufc.br/bitstream/riufc/64534/1/2022\\_dis\\_mrcpinto.pdf](https://repositorio.ufc.br/bitstream/riufc/64534/1/2022_dis_mrcpinto.pdf) .
78. Prevalence of vitamin D deficiency among infants in northern india: a hospital based prospective study / S. Chacham et al. *Cureus*. 2020. URL: <https://doi.org/10.7759/cureus.11353> .
79. Hussain S., Elnajeh M. Prevalence and risk factors for hypovitaminosis D among healthy adolescents in kota bharu, kelantan. *Journal of the ASEAN federation of endocrine societies*. 2020. Vol. 35, no. 2. P. 176–180. URL: <https://doi.org/10.15605/jafes.035.02.05> .
80. Marushko Y. V., Hyshchak T. V. Prevention of vitamin D deficiency in children. The state of the problem in the world and in Ukraine. *Modern pediatrics. ukraine*. 2021. No. 4(116). P. 36–45. URL: <https://doi.org/10.15574/sp.2021.116.36> .
81. Infants' vitamin D nutritional status in the first year of life in northern Taiwan / C.-M. Chen et al. *Nutrients*. 2020. Vol. 12, no. 2. P. 404. URL: <https://doi.org/10.3390/nu12020404> .
82. Kochar I., Vij V., Sethi A. Prevalence of Vitamin D deficiency in cord blood. *J clin neonatol*. 2019. No. 8. P. 10–14.
83. Vitamin D: before, during and after pregnancy: effect on neonates and children / J. L. Mansur et al. *Nutrients*. 2022. Vol. 14, no. 9. P. 1900. URL: <https://doi.org/10.3390/nu14091900> .
84. Wagner C. L., Hollis B. W. Early-Life effects of vitamin D: a focus on pregnancy and lactation. *Annals of nutrition and metabolism*. 2020. Vol. 76, no. 2. P. 16–28. URL: <https://doi.org/10.1159/000508422> .
85. Relationship of maternal obesity and vitamin D concentrations with fetal growth in early pregnancy / Zhang, Q. et. al. *European journal of nutrition*. 2022. Vol. 61, no. 2. P. 915–924. <https://doi.org/10.1007/s00394-021-02695-w>.
86. Aydeniz E. G., Sari U., Tekin I., Dilek T. U. K. The Relationship between First Trimester 25-Hydroxyvitamin D3 Levels and Second Trimester Femur Length and Their Effects on Birth Weight and Length at Birth: A Preliminary



- Study. *Obstetrics and gynecology international*. 2019. P. 3846485.  
<https://doi.org/10.1155/2019/3846485>.
87. Maternal vitamin D concentrations during pregnancy, fetal growth patterns, and risks of adverse birth outcomes / Miliku, K. et. al. *The American journal of clinical nutrition*. 2016. Vol. 103, no. 6. P. 1514–1522.  
<https://doi.org/10.3945/ajcn.115.123752>
88. Sarma D., Saikia U. K., Das D. V. Fetal Skeletal Size and Growth are Relevant Biometric Markers in Vitamin D Deficient Mothers: A North East India Prospective Cohort Study. *Indian journal of endocrinology and metabolism*. 2018. Vol. 22, no. 2. P. 212–216. [https://doi.org/10.4103/ijem.IJEM\\_652\\_17](https://doi.org/10.4103/ijem.IJEM_652_17).
89. Fang K. He Y., Mu M., Liu K. Maternal vitamin D deficiency during pregnancy and low birth weight: a systematic review and meta-analysis. *The journal of maternal-fetal & neonatal medicine : the official journal of the European Association of Perinatal Medicine, the Federation of Asia and Oceania Perinatal Societies, the International Society of Perinatal Obstetricians*. 2021. Vol. 34, no. 7. P. 1167–1173. <https://doi.org/10.1080/14767058.2019.1623780>.
90. Yu H., Fu J., Feng Y. Utility of umbilical cord blood 25-hydroxyvitamin D levels for predicting bronchopulmonary dysplasia in preterm infants with very low and extremely low birth weight. *Frontiers in pediatrics*. 2022. Vol. 10. URL: <https://doi.org/10.3389/fped.2022.956952>.
91. Kołodziejczyk-Nowotarska A., Bokinić R., Seliga-Siwecka J. Monitored supplementation of vitamin D in preterm infants: a randomized controlled trial. *Nutrients*. 2021. Vol. 13, no. 10. P. 3442. URL: <https://doi.org/10.3390/nu13103442> .
92. Ukarapong S., Zegarra W., Navarrete C., Seeherunvong T., Berkovitz G. Vitamin D status among preterm infants with cholestasis and metabolic bone disease. *Pediatric research*. 2019. Vol. 86, no. 6. P. 725–731.  
<https://doi.org/10.1038/s41390-019-0501-x>



93. Chinoy A., Mughal M. Z., Padidela R. Metabolic bone disease of prematurity– National survey of current neonatal and paediatric endocrine approaches. *Acta paediatrica*. 2020. URL: <https://doi.org/10.1111/apa.15654> .
94. Abrams S. A. Vitamin D in preterm and full-term infants. *Annals of nutrition and metabolism*. 2020. Vol. 76, no. 2. P. 6–14. URL: <https://doi.org/10.1159/000508421> .
95. Kovacs C. S. Calcium, phosphorus, and bone metabolism in the fetus and newborn. *Early human development*. 2015. Vol. 91, no. 11. P. 623–628. URL: <https://doi.org/10.1016/j.earlhumdev.2015.08.007> .
96. Impact of vitamin D on pregnancy-related disorders and on offspring outcome / K. von Websky et al. *The journal of steroid biochemistry and molecular biology*. 2018. Vol. 180. P. 51–64. URL: <https://doi.org/10.1016/j.jsbmb.2017.11.008> .
97. Effect of oral vitamin D3 supplementation in exclusively breastfed newborns: prospective, randomized, double-blind, placebo-controlled trial / C. Lin et al. *Journal of bone and mineral research*. 2022. Vol. 37, no. 4. P. 786–793. URL: <https://doi.org/10.1002/jbmr.4521> .
98. Low prevalence of vitamin D insufficiency among nepalese infants despite high prevalence of vitamin D insufficiency among their mothers / J. Haugen et al. *Nutrients*. 2016. Vol. 8, no. 12. P. 825. URL: <https://doi.org/10.3390/nu8120825> .
99. Prevalence and risk factors for low vitamin D status among breastfeeding mother– infant dyads in an environment with abundant sunshine / A. Dawodu et al. *International journal of women's health*. 2016. Volume 8. P. 529–535. URL: <https://doi.org/10.2147/ijwh.s107707> .
100. Tan M. L., Abrams S. A., Osborn D. A. Vitamin D supplementation for term breastfed infants to prevent vitamin D deficiency and improve bone health. *Cochrane database of systematic reviews*. 2020. URL: <https://doi.org/10.1002/14651858.cd013046.pub2> .
101. Maternal and neonatal vitamin-D status in twin versus singleton pregnancies / D. Goswami et al. *Journal of obstetrics and gynaecology research*. 2016. Vol. 42, no. 10. P. 1250–1257. URL: <https://doi.org/10.1111/jog.13060> .



102. Practical guidelines for the supplementation of vitamin D and the treatment of deficits in Central Europe – recommended vitamin D intakes in the general population and groups at risk of vitamin D deficiency / P. Płudowski et al. *Endokrynologia polska*. 2013. Vol. 64, no. 4. P. 319–327. URL: <https://doi.org/10.5603/ep.2013.0012> .
103. Vitamin D supplementation guidelines for general population and groups at risk of vitamin D deficiency in poland—recommendations of the polish society of pediatric endocrinology and diabetes and the expert panel with participation of national specialist consultants and representatives of scientific societies—2018 update / A. Rusińska et al. *Frontiers in endocrinology*. 2018. Vol. 9. URL: <https://doi.org/10.3389/fendo.2018.00246> .
104. Effects of oral vitamin D supplementation on linear growth and other health outcomes among children under five years of age / S. L. Huey et al. *Cochrane database of systematic reviews*. 2020. URL: <https://doi.org/10.1002/14651858.cd012875.pub2> .
105. Recommendations on the measurement and the clinical use of vitamin D metabolites and vitamin D binding protein – A position paper from the IFCC Committee on bone metabolism / K. Makris et al. *Clinica chimica acta*. 2021. Vol. 517. P. 171–197. URL: <https://doi.org/10.1016/j.cca.2021.03.002> .
106. Broad application prospects of bone turnover markers in pediatrics / Y. Zhang et al. *Journal of clinical laboratory analysis*. 2022. URL: <https://doi.org/10.1002/jcla.24656> .
107. Bayer M. Reference values of osteocalcin and procollagen type I N-propeptide plasma levels in a healthy Central European population aged 0–18 years. *Osteoporosis international*. 2013. Vol. 25, no. 2. P. 729–736. URL: <https://doi.org/10.1007/s00198-013-2485-4> .
108. Serum procollagen type I n-terminal propeptide and osteocalcin levels in korean children and adolescents / J. S. Choi et al. *Yonsei medical journal*. 2019. Vol. 60, no. 12. P. 1174. URL: <https://doi.org/10.3349/ymj.2019.60.12.1174> .



109. Correlates of selected biochemical markers of bone turnover among postmenopausal women / B. Khadka et al. *Journal of nepal medical association*. 2018. Vol. 56, no. 212. P. 754–758. URL: <https://doi.org/10.31729/jnma.3604> .
110. Beresheim A. C., Pfeiffer S., Grynpas M. Ontogenetic changes to bone microstructure in an archaeologically derived sample of human ribs. *Journal of anatomy*. 2019. Vol. 236, no. 3. P. 448–462. URL: <https://doi.org/10.1111/joa.13116> .
111. Bone Mass in Newborns Assessed by DXA - A Systematic Review and Meta-analysis / Ramot R. et. al. *Indian journal of endocrinology and metabolism*. 2019. Vol. 23, no. 2. P. 198–205. [https://doi.org/10.4103/ijem.IJEM\\_681\\_18](https://doi.org/10.4103/ijem.IJEM_681_18).
112. The International Society for Clinical Densitometry. Skeletal health assessment in children from infancy to adolescence. *ISCD*. URL: <https://iscd.org/wp-content/uploads/2021/09/2019-Official-Positions-Pediatric-1.pdf>.
113. Марушко Ю. В., Волоха Т. І., Асонов А. О. Ультразвукова денситометрія (аксіальне вимірювання) у діагностиці остеопенічного синдрому у дітей з різною соматичною патологією. *Современная педиатрия*. 2016. № 1(73). С. 54–58. URL: <https://med-expert.com.ua/journals/ua/ultrazvukova-densitometrija-aksialne-vimirjuvannja-u-diagnostici-osteopenichnogo-sindromu-u-ditej-z-riznoju-somatichnoju-patologiiieju/>.
114. Цимбал А. Ю., Котлова Ю. В. Стан мінеральної щільності кісткової тканини у новонароджених та їх матерів при ранній підлітковій вагітності. *Актуальні питання клінічної медицини : тези за матеріалами XIV Всеукр. науково-практ. конф. молодих вчених з міжнар. участю (м. Запоріжжя, 20 лист. 2020 р.)*. Запоріжжя, 2020. С. 247.
115. 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, no. 11. P. 1537–1549. URL: <https://doi.org/10.1007/s00247-018-4161-5> .



116. Kehinde F., Marinescu A., Turchi R. Catch it before it breaks!. *Current opinion in pediatrics*. 2021. Publish Ahead of Print. URL: <https://doi.org/10.1097/mop.0000000000001060> .
117. Cerar S., Paro-Panjan D., Soltirovska-Šalamon A. The role of quantitative ultrasound in diagnosing severe bone metabolic diseases in newborns. *Frontiers in pediatrics*. 2023. Vol. 11. URL: <https://doi.org/10.3389/fped.2023.1109553> .
118. Про затвердження Порядку проведення клінічних випробувань лікарських засобів та експертизи матеріалів клінічних випробувань і Типового положення про комісії з питань етики : Наказ МОЗ України від 23.09.2009 р. № 690 : станом на 4 груд. 2023 р. URL: <https://zakon.rada.gov.ua/laws/show/z1010-09#Text> .
119. 01131. Настанова. Фізикальне обстеження новонародженої дитини. Чинний від 2018-02-02. Вид. офіц. 11 с. URL: <https://guidelines.moz.gov.ua/documents/3843> .
120. 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, no. 1. URL: <https://doi.org/10.1186/1471-2431-13-59> .
121. Protein localization by fluorescence microscopy: a practical approach / ed. by A. V. J. Oxford : Oxford University Press, 2000. 231 p.
122. Профілактика та лікування аліментарного рахіту. Вид. офіц. Київ, 2023. 16 с. URL: [https://www.dec.gov.ua/wp-content/uploads/2023/04/2023\\_730\\_smd-rahit.pdf](https://www.dec.gov.ua/wp-content/uploads/2023/04/2023_730_smd-rahit.pdf).
123. *BeamMed Bone Density | Leader in Portable Bone Density Solutions*. URL: <https://www.beamed.com/wp-content/uploads/2021/12/OmniSense-9000.pdf> .
124. Halushko N.A. Features of the transmission mechanism of viral hepatitis C in Ukraine. *Східноукраїнський медичний журнал*. 2020. Т. 8, № 2. С. 161-175. - DOI: [https://doi.org/10.21272/eumj.2020;8\(2\):161-175](https://doi.org/10.21272/eumj.2020;8(2):161-175).



125. Цимбал А. Ю., Котлова Ю. В. Оцінювання факторів ризику формування остеопенії в недоношених дітей. *Сучасні медичні технології*. 2023. № 4 (59). С.27-36. [DOI:10.34287/MMT.4\(59\).2023.4](https://doi.org/10.34287/MMT.4(59).2023.4)
126. High correlation between quantitative ultrasound and DXA during 7 years of follow-up / P. Trimpou et al. *European journal of radiology*. 2010. Vol. 73, no. 2. P. 360–364. URL: <https://doi.org/10.1016/j.ejrad.2008.11.024> .
127. Цимбал А. Ю., Котлова Ю. В. Рівні мінеральної щільності кісткової тканини у доношених дітей та їх матерів. *Актуальні питання сучасної медицини і фармації – 2021* : збір. матеріалів Всеукр. науково-практ. конф. молодих вчених та студ. з міжнар. участю (м. Запоріжжя, 15-16 квіт., 2021 р.). Запоріжжя: ЗДМУ, 2021. С. 76
128. Цимбал А. Ю., Котлова Ю. В. Використання кількісної ультразвукової денситометрії у новонароджених різного гестаційного віку. *Проблеми сьогодення в педіатрії* : матеріали VI науково-практ. конф. молодих вчених з міжнар. участю (м. Харків, 18 лют., 2021 р.). Харків, 2021. С. 16
129. Цимбал А. Ю., Котлова Ю. В. Характеристика мінеральної щільності кісткової тканини недоношених дітей. *Досягнення сучасної медичної та фармацевтичної науки – 2022*: матеріали Всеукр. науково-практ. конф. студентів та молодих вчених (м. Запоріжжя, 4 лют., 2022 р.). Запоріжжя: ЗДМУ, 2022. С. 32.
130. Цимбал А. Ю., Котлова Ю. В. Стан мінеральної щільності кісткової тканини у новонароджених та їх матерів різних вікових груп. *Неонатологія, хірургія та перенатальна медицина*. 2021. Т. 11, № 2 (40). С. 17-20. DOI: <https://doi.org/10.24061/2413-4260.XI.2.40.2021.3>.
131. Цимбал А. Ю., Котлова Ю. В. Динаміка змін швидкості поширення ультразвуку в кістковій тканині недоношених дітей за даними ультразвукової денситометрії. *Патологія*. 2023. Т. 20, № 2 (58). С. 154-161. [DOI: 10.14739/2310-1237.2023.2.279312](https://doi.org/10.14739/2310-1237.2023.2.279312).
132. Цимбал А.Ю., Котлова Ю.В. Оцінка мінеральної щільності кісткової тканини у передчасно народжених дітей–близнюків за допомогою



- ультразвукової денситометрії. *Педіатричні здобутки сьогодення*: матеріали Всеукр. науково-практ. конф. з міжнар. участю присвяченій 130-річчю кафедр педіатрії ХНМУ. (м. Харків, 13–14 січ., 2022 р.) / редкол. : М. О. Гончар та ін. Харків, 2022. С.94-95.
133. Tsymbal A. Bone tissue mineral density of pre-born infant twins and its correlations with the prenatal factors of their mothers. *Актуальні питання сучасної медицини і фармації – 2022»* : збірник тез доповідей 82 Всеукр. науково-практ. конф. з міжнар. участю молодих вчених та студ. (м. Запоріжжя, 17 трав., 2022 р.). Запоріжжя: ЗДМУ, 2022. С. 46-47.
134. Цимбал А.Ю., Котлова Ю.В. Кількісне ультразвукове оцінювання стану кісткової тканини в недоношених новонароджених близнюків. *Патологія*. 2022. Т. 19, № 1 (54). С. 53-57. DOI: [10.14739/2310-1237.2022.1.252562](https://doi.org/10.14739/2310-1237.2022.1.252562).
135. Relationships between total, free and bioavailable vitamin D and vitamin D binding protein in early pregnancy with neonatal outcomes: a retrospective cohort study / M. Fernando et al. *Nutrients*. 2020. Vol. 12, no. 9. P. 2495. URL: <https://doi.org/10.3390/nu12092495> .
136. Цимбал А. Ю., Котлова Ю. В. Визначення рівнів вітаміну D у недоношених дітей. *Актуальні питання сучасної медицини і фармації – 2024»* : збірник тез доповідей 84 Всеукр. науково-практ. конф. з міжнар. участю молодих вчених та студ. (м. Запоріжжя, 23-24 трав., 2024 р.). Запоріжжя: ЗДМУ, 2024. С. 57.
137. Puziy YeO, Dubossarska YuO. (2022). Significance of antimicrobial peptide expression and vitamin 25(OH)D content as prognostic markers of perinatal loss in preterm premature rupture of membranes before 36 weeks of gestation. *Ukrainian Journal Health of Woman*. 6(163): 4-13; doi 10.15574/HW.2022.163.4
138. 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 / W. Mihatsch et al. *Nutrients*. 2021. Vol. 13, no. 3. P. 1005. URL: <https://doi.org/10.3390/nu13031005>





139. Growth and bone mineralization of very preterm infants at term corrected age in relation to different nutritional intakes in the early postnatal period / M. Körnmann et al. *Nutrients*. 2017. Vol. 9, no. 12. P. 1318. URL: <https://doi.org/10.3390/nu9121318> .
140. de Lange A., Maaskant J. M., van Weissenbruch M. M. Is quantitative ultrasound a measure for metabolic bone disease in preterm-born infants? A prospective subcohort study. *European journal of pediatrics*. 2021. URL: <https://doi.org/10.1007/s00431-021-04081-4> .
141. Postnatal changes in tibial bone speed of sound of preterm and term infants during infancy / H.-L. Chen et al. *Plos one*. 2016. Vol. 11, no. 11. P. e0166434. URL: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0166434> .
142. Trajectories of length, weight, and bone mineral density among preterm infants during the first 12 months of corrected age in China / Z. Zhao et al. *BMC pediatrics*. 2015. Vol. 15, no. 1. URL: <https://doi.org/10.1186/s12887-015-0396-6> .
143. Early life vitamin D depletion alters the postnatal response to skeletal loading in growing and mature bone / S. A. Borg et al. *Plos one*. 2018. Vol. 13, no. 1. P. e0190675. URL: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0190675> .
144. Intrauterine growth restriction in twin pregnancies: incidence and associated risk factors / N. Fox et al. *American journal of perinatology*. 2010. Vol. 28, no. 04. P. 267–272. URL: <https://doi.org/10.1055/s-0030-1270116> .
145. Diagnostic accuracy of ultrasound in predicting birth-weight discordance in twin pregnancy: systematic review and meta-analysis / M. Leombroni et al. *Ultrasound in obstetrics & gynecology*. 2017. Vol. 50, no. 4. P. 442–450. URL: <https://doi.org/10.1002/uog.17348> .
146. Determinants of bone mineral density through quantitative ultrasound screening of healthy children visiting ambulatory paediatric clinics / A. Al-Agha et al. *Saudi medical journal*. 2019. Vol. 40, no. 6. P. 560–567. URL: <https://doi.org/10.15537/smj.2019.6.24234> .



147. Evaluation of bone metabolism in newborn twins using quantitative ultrasound and biochemical parameters / S. Kara et al. *The journal of maternal-fetal & neonatal medicine*. 2015. Vol. 29, no. 6. P. 944–948. URL: <https://doi.org/10.3109/14767058.2015.1025743> .
148. Doença metabólica óssea da prematuridade em recém-nascidos de muito baixo peso: estudo observacional retrospectivo / R. Costa et al. *Acta médica portuguesa*. 2019. Vol. 32, no. 7-8. P. 536. URL: <https://doi.org/10.20344/amp.10994> .
149. Kralick A. E., Zemel B. S. Evolutionary perspectives on the developing skeleton and implications for lifelong health. *Frontiers in endocrinology*. 2020. Vol. 11. URL: <https://doi.org/10.3389/fendo.2020.00099> .
150. Kovacs C. S. Calcium and phosphate metabolism and related disorders during pregnancy and lactation. South Dartmouth, 2021. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK279173/>.
151. Bone mineral accrual from 8 to 30 years of age: an estimation of peak bone mass / A. D. Baxter-Jones et al. *Journal of bone and mineral research*. 2011. Vol. 26, no. 8. P. 1729–1739. URL: <https://doi.org/10.1002/jbmr.412> .
152. Assessment of skeletal development in preterm and term infants by quantitative ultrasound / E. Ritschl et al. *Pediatric research*. 2005. Vol. 58, no. 2. P. 341–346. URL: <https://doi.org/10.1203/01.pdr.0000169996.25179.ec> .
153. Changes in quantitative ultrasound in preterm and term infants during the first year of life / N. Tansug et al. *European journal of radiology*. 2011. Vol. 79, no. 3. P. 428–431. URL: <https://doi.org/10.1016/j.ejrad.2010.03.001> .
154. Williams C., Sapiro A. Osteoporosis markers. *StatPearls*. 2023. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK559306/>.
155. Динаміка сироваткового вмісту маркерів метаболізму кісткової тканини у дітей хворих на бронхіальну астму, на фоні вживання вітаміну Д3 та солей Са. | Інтернет-видання "Новини медицини та фармації". URL: <http://www.mif-ua.com/archive/article/42535> .



156. The clinical and biochemical predictors of bone mass in preterm infants / J. Czech-Kowalska et al. *Plos one*. 2016. Vol. 11, no. 11. P. e0165727. URL: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0165727> .
157. Screening of serum alkaline phosphatase and phosphate helps early detection of metabolic bone disease in extremely low birth weight infants / H. Zhang et al. *Frontiers in pediatrics*. 2021. Vol. 9. URL: <https://doi.org/10.3389/fped.2021.642158> .
158. Metabolic bone disease / S. Viswanathan et al. *Journal of parenteral and enteral nutrition*. 2013. Vol. 38, no. 8. P. 982–990. URL: <https://doi.org/10.1177/0148607113499590> .
159. Metabolic bone disease in preterm infants: relationship between radiologic grading in the wrist and serum biochemical markers / S. K. You et al. *Diagnostic and interventional imaging*. 2017. Vol. 98, no. 11. P. 785–791. URL: <https://doi.org/10.1016/j.diii.2017.06.008> .
160. Continuous versus intermittent bolus infusion of calcium in preterm infants receiving total parenteral nutrition: a randomized blind clinical trial / Shiva S. et. al. *BMC pediatrics*. 2024. Vol. 24. No.1. P. 35. <https://doi.org/10.1186/s12887-023-04516-x>.
161. Modified serum ALP values and timing of apparition of knee epiphyseal ossification centers in preterm infants with cholestasis and risk of concomitant metabolic bone disease of prematurity / S. Llorente-Pelayo et al. *Nutrients*. 2020. Vol. 12, no. 12. P. 3854. URL: <https://doi.org/10.3390/nu12123854> .
162. The effects of calcium, magnesium, phosphorus, fluoride, and lead on bone tissue / Ž. Ciosek et al. *Biomolecules*. 2021. Vol. 11, no. 4. P. 506. URL: <https://doi.org/10.3390/biom11040506> .
163. Hypophosphatemia in Children Hospitalized Within an Intensive Care Unit / F. S. de Menezes et al. *Journal of Intensive Care Medicine*. 2006. Vol. 21, no. 4. P. 235–239. URL: <https://doi.org/10.1177/0885066606287081> .
164. Bone density, osteocalcin and deoxypyridinoline for early detection of osteoporosis in obese children / G. El-Dorry et al. *Open access macedonian*



- journal of medical sciences*. 2015. Vol. 3, no. 3. P. 413–419.  
URL: <https://doi.org/10.3889/oamjms.2015.092> .
165. Kislal F. M., Dilmen U. Effect of different doses of vitamin D on osteocalcin and deoxypyridinoline in preterm infants. *Pediatrics international*. 2008. Vol. 50, no. 2. P. 204–207. URL: <https://doi.org/10.1111/j.1442-200x.2008.02553.x> .
166. Ng P. C. Changes in markers of bone metabolism during dexamethasone treatment for chronic lung disease in preterm infants. *Archives of disease in childhood - fetal and neonatal edition*. 2002. Vol. 86, no. 1. P. 49F–54. URL: <https://doi.org/10.1136/fn.86.1.f49> .
167. Biomarker-Guided risk assessment for acute kidney injury: time for clinical implementation? / C. Albert et al. *Annals of laboratory medicine*. 2021. Vol. 41, no. 1. P. 1–15. URL: <https://doi.org/10.3343/alm.2021.41.1.1> .
168. Vitamin D in pediatric age: consensus of the italian pediatric society and the italian society of preventive and social pediatrics, jointly with the italian federation of pediatricians / G. Saggese et al. *Italian journal of pediatrics*. 2018. Vol. 44, no. 1. URL: <https://doi.org/10.1186/s13052-018-0488-7> .
169. Comparing the effects of two feeding methods on metabolic bone disease in newborns with very low birth weights / A. Lotfi et al. *Global journal of health science*. 2015. Vol. 8, no. 1. P. 249. URL: <https://doi.org/10.5539/gjhs.v8n1p249> .
170. Cho S. Y., Park H.-K., Lee H. J. Efficacy and safety of early supplementation with 800 IU of vitamin D in very preterm infants followed by underlying levels of vitamin D at birth. *Italian journal of pediatrics*. 2017. Vol. 43, no. 1. URL: <https://doi.org/10.1186/s13052-017-0361-0> .
171. Vitamin D status and factors associated with vitamin D deficiency during the first year of life in preterm infants / J.-H. Jung et al. *Nutrients*. 2021. Vol. 13, no. 6. P. 2019. URL: <https://doi.org/10.3390/nu13062019> .
172. Association between umbilical cord vitamin D levels and adverse neonatal outcomes / M. Treiber et al. *Journal of international medical research*. 2020. Vol. 48, no. 10. P. 030006052095500. URL: <https://doi.org/10.1177/0300060520955001> .



173. Associations of vitamin D deficiency, parathyroid hormone, calcium, and phosphorus with perinatal adverse outcomes. A prospective cohort study / Í. M. Pérez-Castillo et al. *Nutrients*. 2020. Vol. 12, no. 11. P. 3279. URL: <https://doi.org/10.3390/nu12113279> .
174. Update of the tolerable upper intake level for vitamin D for infants / D. Turck et al. *EFSA journal*. 2018. Vol. 16, no. 8. URL: <https://doi.org/10.2903/j.efsa.2018.5365> .
175. Vitamin D in pediatric age: consensus of the italian pediatric society and the italian society of preventive and social pediatrics, jointly with the italian federation of pediatricians / G. Saggese et al. *Italian journal of pediatrics*. 2018. Vol. 44, no. 1. URL: <https://doi.org/10.1186/s13052-018-0488-7> .
176. Serum 25-hydroxyvitamin D insufficiency in search of a bone disease / S. Shah et al. *The journal of clinical endocrinology & metabolism*. 2017. Vol. 102, no. 7. P. 2321–2328. URL: <https://doi.org/10.1210/jc.2016-3189> .
177. Randomized trial of two doses of vitamin D3 in preterm infants <32 weeks: Dose impact on achieving desired serum 25(OH)D3 in a NICU population / A. Anderson-Berry et al. *Plos one*. 2017. Vol. 12, no. 10. P. e0185950. URL: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0185950> .



## ДОДАТОК А 1



## АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

**1. Назва пропозиції для впровадження:**

«Спосіб визначення стану кісткової тканини та оцінки динаміки змін швидкості поширення ультразвуку кісткової тканини у недоношених дітей (близнюків) при народженні та протягом терміну інтенсивного виходжування за показниками кількісної ультразвукової денситометрії»

**2. Установа, розробник, автор:** Запорізький державний медико-фармацевтичний університет МОЗ України, (м. Запоріжжя, пр. Маяковського, 26, 69035), Цимбал А.Ю., Котлова Ю.В.

**3. Джерело інформації:**

Цимбал А.Ю., Котлова Ю.В. Кількісне ультразвукове оцінювання стану кісткової тканини в недоношених новонароджених близнюків. *Патологія*. Том 19, № 1(54), С. 53-57 DOI: 10.14739/2310-1237.2022.1.252562

**4. Базова установа, яка проводить впровадження:** кафедра педіатрії №1 із неонатологією, ЗВО «Полтавський державний медичний університет»

**5. Форма впровадження:** Дні авторів впроваджені під час викладання наступних тем: «Недоношені діти. Етіологічні фактори недоношеності. Анатомо-фізіологічні особливості. Морфологічна та нейро-функціональна зрілість недоношених дітей. Особливості адаптації недоношених новонароджених та синдроми дизадаптації. Принципи виходжування та виходжування недоношених та маловагових дітей» (для здобувачів вищої освіти 5 курсу ОКК Педіатрія), «Ультразвукова діагностика невідкладних станів у новонароджених дітей» (для слухачів спеціалізації за спеціальністю «Неонатологія»).

**6. Термін впровадження:** травень 2022 року – жовтень 2023 року.

**7. Зауваження, пропозиції:** Включення викладеної у джерелі інформації до матеріалів практичних занять зі здобувачами освіти 5 курсу ОКК Педіатрія, модуль № 2 «Неонатологія» та слухачами спеціалізації за спеціальністю «Неонатологія» сприяє підвищенню рівня фахової підготовки з питань ведення та виходжування недоношених дітей.

**8. Відповідальні за впровадження:** к.мед.н., доц. Цвіренко С.М., к.мед.н., доц. Соловйова Г.О.

Обговорено і затверджено на засіданні кафедри педіатрії №1 із неонатологією, протокол № 5 від 24.10.2023р.

Завідувач кафедри педіатрії №1  
із неонатологією, доцент

Світлана ЦВІРЕНКО



## ДОДАТОК А 2

«ЗАТВЕРДЖУЮ»

Проректор  
закладу вищої освіти з науково-педагогічної  
роботи Тернопільського національного  
медичного університету ім. І.Я.  
Горбачевського МОЗ України  
доктор медичних наук, професор  
Шульгай А. С.

« 30 » жовтня 2023 р.



## АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. **Найменування пропозицій для впровадження:** «Спосіб визначення стану кісткової тканини та оцінки динаміки змін швидкості поширення ультразвуку кісткової тканини у недоношених дітей (близнюків) при народженні та протягом терміну інтенсивного виходжування за показниками кількісної ультразвукової денситометрії»
2. **Установа-розробник:** Запорізький державний медико-фармацевтичний університет МОЗ України, (м. Запоріжжя, пр. Маяковського, 26, 69035), Цимбал А.Ю., Котлова Ю.В.
3. **Джерело інформації:** Цимбал А.Ю., Котлова Ю.В. Кількісне ультразвукове оцінювання стану кісткової тканини в недоношених новонароджених близнюків. *Патологія*. Том 19, № 1(54), С. 53-57 DOI: 10.14739/2310-1237.2022.1.252562
4. **Базова установа, яка проводить впровадження:** Запорізький державний медико-фармацевтичний університет МОЗ України, кафедра дитячих хвороб
5. **Терміни впровадження:** вересень 2022 року – червень 2023 року.
6. **Форма впровадження:** навчальний процес (матеріали лекцій, практичних занять), наукові дослідження кафедри.
7. **Зауваження, пропозиції:** зауважень немає, рекомендовано для використання в навчальному процесі, проведенні наукових досліджень

« 30 » жовтня 2023 р.

Відповідальний за впровадження:  
Завідувачка кафедри педіатрії №2  
Тернопільського національного медичного  
університету імені І. Я. Горбачевського  
доктор медичних наук, професор

Г.А.Павлишин



## ДОДАТОК А 3



## про впровадження в практику охорони здоров'я матеріалів наукових досліджень

- Найменування пропозиції для впровадження:** «Спосіб визначення стану кісткової тканини та оцінки динаміки змін швидкості поширення ультразвуку кісткової тканини у недоношених дітей (близнюків) при народженні та протягом терміну інтенсивного виходжування за показниками кількісної ультразвукової денситометрії»
- Установа-розробник:** Запорізький державний медико-фармацевтичний університет МОЗ України, (м. Запоріжжя, пр. Маяковського, 26, 69035), Цимбал А.Ю, Котлова Ю.В.
- Джерело інформації:** Цимбал А.Ю., Котлова Ю.В. Кількісне ультразвукове оцінювання стану кісткової тканини в недоношених повонароджених близнюків. *Патологія*. Том 19, № 1(54), С. 53-57 DOI: 10.14739/2310-1237.2022.1.252562
- Впроваджено в роботу відділення патології новонароджених дітей КНП «Міська дитяча лікарня №5» ЗМП
- Терміни впровадження:** травень 2022 року – жовтень 2023 року.
- Загальна кількість – 40 спостережень.
- Ефективність впровадження згідно з критеріями, викладеними у джерелі інформації (п.4-5): кількісна ультразвукова денситометрія кісткової тканини на практиці дозволяє дослідити стан мінеральної щільності кісткової тканини у передчасно народжених дітей (близнюків) з гестаційним віком 30-36 тижнів, оцінити в динаміці зміни поширення швидкості ультразвуку та визначити дітей групи ризику.

Показники	За даними	
	Розробників	Установи, яка проводила впровадження
Скорочення: -строків лікування -тимчасової непрацездатності Зменшення: - детальності - інвалідності - захворюваності - зменшення частоти ускладнень та функціональних порушень, економічні показники та ін.	95%	93 %

- Форма Зауваження, додатки: не вносились.  
«26 » жовтня 2023 р.

Завідувачка відділенням патології новонароджених дітей

Курочкіна Т.І.





## ДОДАТОК А 4

«ЗАТВЕРДЖУЮ»  
 Директор  
 КНП «Обласний перинатальний центр» ЗОР  
 О.Д. Кирилюк

« 26 » жовтня 2023 р.

**АКТ**  
**про впровадження в практику охорони здоров'я**  
**матеріалів наукових досліджень**

- Найменування пропозиції для впровадження:** «Спосіб визначення стану кісткової тканини та оцінки динаміки змін швидкості поширення ультразвуку кісткової тканини у недоношених дітей (близнюків) при народженні та протягом терміну інтенсивного виходжування за показниками кількісної ультразвукової денситометрії»
- Установа-розробник:** Запорізький державний медико-фармацевтичний університет МОЗ України, (м. Запоріжжя, пр. Маяковського, 26, 69035), Цимбал А.Ю., Котлова Ю.В.
- Джерело інформації:** Цимбал А.Ю., Котлова Ю.В. Кількісне ультразвукове оцінювання стану кісткової тканини в недоношених новонароджених близнюків. *Паталогія*. Том 19, № 1(54), С. 53-57 DOI: 10.14739/2310-1237.2022.1.252562
- Впроваджено в роботу відділення постінтенсивного догляду та виходжування новонароджених КНП «Обласний перинатальний центр» ЗОР
- Терміни впровадження:** травень 2022 року – жовтень 2023 року.
- Загальна кількість – спостережень.
- Ефективність впровадження згідно з критеріями, викладеними у джерелі інформації (п.4-5): кількісна ультразвукова денситометрія кісткової тканини на практиці дозволяє дослідити стан мінеральної щільності кісткової тканини у передчасно народжених дітей (близнюків) з гестаційним віком 30-36 тижнів, оцінити в динаміці зміни поширення швидкості ультразвуку та визначити дітей групи ризику.

Показники	За даними	
	Розробників	Установи, яка проводила впровадження
Скорочення: -строків лікування -тимчасової непрацездатності Зменшення: - детальності - інвалідності - захворюваності - зменшення частоти ускладнень та функціональних порушень, економічні показники та ін.	95%	92%

- Форма Зауваження, додатки: не вносились.  
 «26» жовтня 2023 р.

Завідувачка відділенням постінтенсивного догляду та виходжування новонароджених

*Мар'янова* О.І. Мар'янова



## ДОДАТОК А 5

«ЗАТВЕРДЖУЮ»

Проректор

з науково-педагогічної роботи

НУОЗ України імені П.Л. Шупика

Зчен-кореспондент НАМН України

Професор Толстанов О.К.

жовтня 2023 р.



## АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. **Найменування пропозиції для впровадження:** «Спосіб визначення стану кісткової тканини та оцінки динаміки змін швидкості поширення ультразвуку кісткової тканини у недоношених дітей (близнюків) при народженні та протягом терміну інтенсивного виходжування за показниками кількісної ультразвукової денситометрії»
2. **Установа-розробник:** Запорізький державний медико-фармацевтичний університет МОЗ України, (м. Запоріжжя, пр. Маяковського, 26, 69035), Цимбал А.Ю., Котлова Ю.В.
3. **Джерело інформації:** Цимбал А.Ю., Котлова Ю.В. Кількісне ультразвукове оцінювання стану кісткової тканини в недоношених новонароджених близнюків. *Патологія*. Том 19, № 1(54), С. 53-57 DOI: 10.14739/2310-1237.2022.1.252562
4. **Базова установа, яка проводить впровадження:** Національний університет охорони здоров'я України імені П.Л. Шупика МОЗ України, кафедра педіатрії
5. **Терміни впровадження:** травень 2022 року – жовтень 2023 року.
6. **Форма впровадження:** у наукову роботу (застосування методики), навчальний процес (в матеріали лекцій, практичних занять, самостійної роботи лікарів-інтернів, лікарів-слухачів).
7. **Зауваження, пропозиції:** немає.

« 26 » жовтня 2023 р.

Відповідальний за впровадження:

Завідувач кафедри педіатрії НУОЗ України імені П.Л. Шупика  
доктор медичних наук, професор Т.В. Марушко



2281617162729935

## ДОДАТОК А 6

«Затверджую»

Генеральний директор

КНП «Тернопільська обласна дитяча клінічна лікарня» ТОР

д.мед.н. Корницький Г. І.

«30» жовтня 2023р.



## АКТ

## про впровадження в практику охорони здоров'я матеріалів наукових досліджень

1. **Найменування пропозиції для впровадження:** «Спосіб виявлення групи ризику по зменшенню щільності кісткової тканини у недоношених близнюків при народженні та протягом терміну інтенсивного виходжування для попередження розвитку неонатальної остеопенії»
2. **Установа-розробник:** Запорізький державний медико-фармацевтичний університет МОЗ України, (м. Запоріжжя, пр. Маяковського, 26, 69035), кафедра дитячих хвороб. Цимбал А.Ю., Котлова Ю.В.
3. **Джерело інформації:** Цимбал А.Ю., Котлова Ю.В. Кількісне ультразвукове оцінювання стану кісткової тканини в недоношених новонароджених близнюків, *Патологія*, Том 19, № 1(54), С. 53-57 DOI: 10.14739/2310-1237.2022.1.252562
4. **Де і коли впроваджено:** КНП «Тернопільська обласна дитяча клінічна лікарня» ТОР, неонатальний центр
5. **Терміни впровадження:** січень 2023 рік – вересень 2023 рік
6. **Загальна кількість:** 18 спостережень
7. **Ефективність впровадження** – пізні та помірно недоношені немовлята, близнюки – група ризику по формуванню остеопенії новонароджених за змінами мінеральної щільності кісткової тканини. Додатковими факторами ризику є збільшення кількостей вагітностей та монохоріальна багатоплідна вагітність.
8. **Зауваження, пропозиції:** немає.

«26» жовтня 2023 р.

Керівник неонатального центру  
КНП «Тернопільська обласна дитяча клінічна лікарня» ТОР,  
д.мед.н., професор

Павлишин Г. А.



## ДОДАТОК А 7

«ЗАТВЕРДЖУЮ»  
Директор  
Методико-педагогічної роботи  
Запорізького державного  
медико-фармацевтичного університету  
доктор медичних наук, професор  
В.А. Візір  
« 26 » жовтня 2023 р.

## АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. **Найменування пропозиції для впровадження:** «Спосіб визначення стану кісткової тканини та оцінки динаміки змін швидкості поширення ультразвуку кісткової тканини у недоношених дітей (близнюків) при народженні та протягом терміну інтенсивного виходжування за показниками кількісної ультразвукової денситометрії»
2. **Установа-розробник:** Запорізький державний медико-фармацевтичний університет МОЗ України, (м. Запоріжжя, пр. Маяковського, 26, 69035), Цимбал А.Ю., Котлова Ю.В.
3. **Джерело інформації:** Цимбал А.Ю., Котлова Ю.В. Кількісне ультразвукове оцінювання стану кісткової тканини в недоношених новонароджених близнюків. *Патологія*. Том 19, № 1(54), С. 53-57 DOI: 10.14739/2310-1237.2022.1.252562
4. **Базова установа, яка проводить впровадження:** Запорізький державний медико-фармацевтичний університет МОЗ України, кафедра дитячих хвороб
5. **Терміни впровадження:** травень 2022 року – жовтень 2023 року.
6. **Форма впровадження:** у наукову роботу (застосування методики), навчальний процес (в матеріали лекцій, практичних занять, самостійної роботи лікарів-інтернів, лікарів-слухачів).
7. **Зауваження, пропозиції:** немає.

« 26 » жовтня 2023 р.

Відповідальний за впровадження:

Завідувач кафедри дитячих хвороб  
Запорізького державного медико-фармацевтичного університету  
доктор медичних наук, професор

Боярська Л.М.



## ДОДАТОК А 8



**АКТ**  
**про впровадження в практику охорони здоров'я**  
**матеріалів наукових досліджень**

- Найменування пропозиції для впровадження:** «Спосіб визначення стану кісткової тканини та оцінки динаміки змін швидкості поширення ультразвуку кісткової тканини у недоношених дітей (близнюків) при народженні та протягом терміну інтенсивного виходжування за показниками кількісної ультразвукової денситометрії»
- Установа-розробник:** Запорізький державний медико-фармацевтичний університет МОЗ України, (м. Запоріжжя, пр. Маяковського, 26, 69035), Цимбал А.Ю., Котлова Ю.В.
- Джерело інформації:** Цимбал А.Ю., Котлова Ю.В. Кількісне ультразвукове оцінювання стану кісткової тканини в недоношених новонароджених близнюків. *Патологія*. Том 19, № 1(54), С. 53-57 DOI: 10.14739/2310-1237.2022.1.252562
- Впроваджено в роботу відділення раннього дитинства з неонатальними ліжками
- Терміни впровадження:** травень 2022 року – жовтень 2023 року.
- Загальна кількість – 30 спостережень.
- Ефективність впровадження згідно з критеріями, викладеними у джерелі інформації (п.4-5): кількісна ультразвукова денситометрія кісткової тканини на практиці дозволяє дослідити стан мінеральної щільності кісткової тканини у передчасно народжених дітей (близнюків) з гестаційним віком 30-36 тижнів, оцінити в динаміці зміни поширення швидкості ультразвуку та визначити дітей групи ризику.

Показники	За даними	
	Розробників	Установи, яка провела впровадження
Скорочення: -строків лікування -тимчасової непрацездатності Зменшення: - летальності - інвалідності - захворюваності - зменшення частоти ускладнень та функціональних порушень, економічні показники та ін.	95%	94%

- Форма Зауваження, додатки: не вносились.

«26» жовтня 2023 р.

Завідувачка відділенням раннього дитинства з неонатальними ліжками

Олена ЩЕРБАНЬ



## ДОДАТОК А 9

«ЗАТВЕРДЖУЮ»

Проректор з наукової роботи

Дніпровського державного

медичного університету

доктор медичних наук, професор

Олександр РУДАВЯН



» листопада 2023 р.

## АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. **Найменування пропозиції для впровадження:** «Спосіб визначення стану кісткової тканини та оцінки динаміки змін швидкості поширення ультразвуку кісткової тканини у недоношених дітей (близнюків) при народженні та протягом терміну інтенсивного виходжування за показниками кількісної ультразвукової денситометрії»
2. **Установа-розробник:** Запорізький державний медико-фармацевтичний університет МОЗ України, (м. Запоріжжя, пр. Маяковського, 26, 69035), Цимбал А.Ю., Котлова Ю.В.
3. **Джерело інформації:** Цимбал А.Ю., Котлова Ю.В. Кількісне ультразвукове оцінювання стану кісткової тканини в недоношених новонароджених близнюків. *Патологія*. Том 19, № 1(54), С. 53-57 DOI: 10.14739/2310-1237.2022.1.252562
4. **Базова установа, яка проводить впровадження:** Полтавський державний медичний університет МОЗ України, кафедра педіатрії № 2
5. **Терміни впровадження:** травень 2022 року – жовтень 2023 року.
6. **Форма впровадження:** у навчальний процес (в матеріали лекцій, практичних занять, самостійної роботи лікарів-інтернів, лікарів-слухачів).
7. **Зауваження, пропозиції:** немає.

« 06 » листопада 2023 р.

Відповідальний за впровадження:

Завідувач кафедри педіатрії №3 та неонатології  
Дніпровського державного медичного університету  
доктор медичних наук, професор

Т.К.Мавропуло



## ДОДАТОК Б

## СПИСОК ОПУБЛІКОВАНИХ АВТОРОМ ПРАЦЬ ЗА ТЕМОЮ ДИСЕРТАЦІЇ

1. Цимбал А. Ю., Котлова Ю. В. Стан мінеральної щільності кісткової тканини у новонароджених та їх матерів різних вікових груп. *Неонатологія, хірургія та перенатальна медицина*. 2021. Т. 11, № 2 (40). С. 17-20. DOI: <https://doi.org/10.24061/2413-4260.XI.2.40.2021.3>. (Цимбал А. Ю. – проведено літературний пошук, збір матеріалу, статистична обробка даних та підготовка до друку; Котлова Ю. В. – концепція та дизайн дослідження, остаточне затвердження статті);
2. Цимбал А.Ю., Котлова Ю.В. Кількісне ультразвукове оцінювання стану кісткової тканини в недоношених новонароджених близнюків. *Патологія*. 2022. Т. 19, № 1 (54). С. 53-57. DOI: [10.14739/2310-1237.2022.1.252562](https://doi.org/10.14739/2310-1237.2022.1.252562). (Особистий внесок автора: відбір пацієнтів, обстеження, лікування, літературний пошук, оформлення статті, Котлова Ю. В. – остаточне затвердження статті );
3. Цимбал А. Ю., Котлова Ю. В. Динаміка змін швидкості поширення ультразвуку в кістковій тканині недоношених дітей за даними ультразвукової денситометрії. *Патологія*. 2023. Т. 20, № 2 (58). С. 154-161. DOI: [10.14739/2310-1237.2023.2.279312](https://doi.org/10.14739/2310-1237.2023.2.279312). (Цимбал А. Ю. – інструментальна діагностика, аналіз та статистична обробка даних, підготовка статті до друку, Котлова Ю. В. – концепція дослідження, остаточне затвердження статті);
4. Цимбал А. Ю., Котлова Ю. В. Оцінювання факторів ризику формування остеопенії в недоношених дітей. *Сучасні медичні технології*. 2023. № 4 (59). С.27-36. DOI:[10.34287/MMT.4\(59\).2023.4](https://doi.org/10.34287/MMT.4(59).2023.4) (Цимбал А. Ю. – проведено обстеження пацієнтів у динаміці, статистичний аналіз, оформлення статті, Котлова Ю. В. – остаточне затвердження статті);
5. Цимбал А. Ю., Котлова Ю. В. Стан мінеральної щільності кісткової тканини у новонароджених та їх матерів при ранній підлітковій вагітності. *Актуальні*



- питання клінічної медицини* : тези за матеріалами XIV Всеукр. науково-практ. конф. молодих вчених з міжнар. участю (м. Запоріжжя, 20 лист. 2020 р.). Запоріжжя, 2020. С. 247. (Цимбал А. Ю. – проведено літературний пошук, збір матеріалу, статистична обробка даних та підготовка до друку; Котлова Ю. В. – дизайн дослідження)
6. Цимбал А. Ю., Котлова Ю. В. Використання кількісної ультразвукової денситометрії у новонароджених різного гестаційного віку. *Проблеми сьогодення в педіатрії* : матеріали VI науково-практ. конф. молодих вчених з міжнар. участю (м. Харків, 18 лют., 2021 р.). Харків, 2021. С. 16. (Цимбал А. Ю. – проведено літературний пошук, збір матеріалу, статистична обробка даних та підготовка до друку; Котлова Ю. В. – концепція та дизайн дослідження, остаточне затвердження роботи.);
  7. Цимбал А. Ю., Котлова Ю. В. Рівні мінеральної щільності кісткової тканини у доношених дітей та їх матерів. *Актуальні питання сучасної медицини і фармації – 2021* : збір. матеріалів Всеукр. науково-практ. конф. молодих вчених та студ. з міжнар. участю (м. Запоріжжя, 15-16 квіт., 2021 р.). Запоріжжя: ЗДМУ, 2021. С. 76. (Цимбал А. Ю. – проведено літературний пошук, збір матеріалу, статистична обробка даних та підготовка до друку; Котлова Ю. В. – концепція та дизайн дослідження.);
  8. Цимбал А.Ю., Котлова Ю.В. Оцінка мінеральної щільності кісткової тканини у передчасно народжених дітей–близнюків за допомогою ультразвукової денситометрії. *Педіатричні здобутки сьогодення*: матеріали Всеукр. науково-практ. конф. з міжнар. участю присвяченій 130-річчю кафедр педіатрії ХНМУ. (м. Харків, 13–14 січ., 2022 р.) / редкол. : М. О. Гончар та ін. Харків, 2022. С.94-95. (Цимбал А. Ю. – проведено літературний пошук, збір матеріалу, статистична обробка даних та підготовка до друку; Котлова Ю. В. – концепція та дизайн дослідження.);
  9. Цимбал А. Ю., Котлова Ю. В. Філософія виходжування дітей з остеопенією. *Соціально-етичні та деонтологічні проблеми сучасної медицини (немедичні проблеми в медицині)* : збірник матеріалів II Всеукр. науково-практ. конф. з





- міжнар. участю (м. Запоріжжя, 18-19 лют., 2021 р.). Запоріжжя: ЗДМУ, 2021. С. 130-131. (Цимбал А. Ю. – проведено літературний пошук, збір матеріалу, статистична обробка даних та підготовка до друку; Котлова Ю. В. – дизайн дослідження);
10. Цимбал А.Ю., Котлова Ю.В. Місія філософії в сучасній діагностиці стану мінеральної щільності кісток у передчасно народжених – близнюків. *Соціально-етичні та деонтологічні проблеми сучасної медицини (немедичні проблеми в медицині)* : збірник матеріалів III Всеукр. науково-практ. конф. з міжнар. участю (м. Запоріжжя, 24-25 лют., 2022 р.). Запоріжжя: ЗДМУ, 2022. С. 162-163. (Цимбал А. Ю. – проведено літературний пошук, збір матеріалу, статистична обробка даних та підготовка до друку; Котлова Ю. В. – концепція роботи);
11. Tsymbal A. Bone tissue mineral density of pre-born infant twins and its correlations with the prenatal factors of their mothers. *Актуальні питання сучасної медицини і фармації – 2022»* : збірник тез доповідей 82 Всеукр. науково-практ. конф. з міжнар. участю молодих вчених та студ. (м. Запоріжжя, 17 трав., 2022 р.). Запоріжжя: ЗДМУ, 2022. С. 46-47. (Цимбал А. Ю. – проведено літературний пошук, збір матеріалу, статистична обробка даних та підготовка до друку; Котлова Ю. В. – остаточне затвердження роботи);
12. Цимбал А. Ю., Котлова Ю. В. Характеристика мінеральної щільності кісткової тканини недоношених дітей. *Досягнення сучасної медичної та фармацевтичної науки – 2022*: матеріали Всеукр. науково-практ. конф. студентів та молодих вчених (м. Запоріжжя, 4 лют., 2022 р.). Запоріжжя: ЗДМУ, 2022. С. 32. (Цимбал А. Ю. – проведено літературний пошук, збір матеріалу, статистична обробка даних та підготовка до друку; Котлова Ю. В. – остаточне затвердження роботи);
13. Цимбал А. Ю., Котлова Ю. В. Визначення рівнів вітаміну D у недоношених дітей. *Актуальні питання сучасної медицини і фармації – 2024* : збірник тез доповідей 84 Всеукр. науково-практ. конф. з міжнар. участю молодих вчених та студ. (м. Запоріжжя, 23-24 трав., 2024 р.). Запоріжжя: ЗДМУ, 2024. С. 57.



2281617162729935

*(Цимбал А. Ю. – проведено літературний пошук, збір матеріалу, статистична обробка даних та підготовка до друку; Котлова Ю. В. – остаточне затвердження роботи).*



## ДОДАТОК В

## ВІДОМОСТІ ПРО АПРОБАЦІЮ РЕЗУЛЬТАТІВ ДИСЕРТАЦІЇ

1. XXII Всеукраїнська науково-практична конференція «Актуальні питання педіатрії (Сідельниковських читань)» м. Київ, 16-17 вересня, 2020 р. (стендова доповідь на конференції);
2. XIV Всеукраїнська науково-практична конференція молодих вчених з міжнародною участю «Актуальні питання клінічної фармації» м. Запоріжжя, 20 листопада, 2020 р. (публікація тез);
3. Всеукраїнська науково-практична конференція молодих вчених та студентів з міжнародною участю «Актуальні питання сучасної медицини і фармації – 2021» м. Запоріжжя, 15-16 квітня, 2021 р. (публікація тез та усна доповідь на конференції);
4. VI науково-практична конференція молодих вчених з міжнародною участю «Проблеми сьогодення в педіатрії» м. Харків, 18 лютого, 2021 р. (публікація тез);
5. XXIII Всеукраїнська науково-практична конференція «Актуальні питання педіатрії (Сідельниковських читань)», м. Київ, 15-17 вересня, 2021 р. (стендова доповідь на конференції);
6. II Всеукраїнська науково-практична конференція з міжнародною участю «Соціально-етичні та деонтологічні проблеми сучасної медицини (немедичні проблеми в медицині)» м. Запоріжжя, 18-19 лютого, 2021 р. (публікація тез та усна доповідь на конференції);
7. Всеукраїнська науково-практична конференція студентів та молодих вчених «Досягнення сучасної медичної та фармацевтичної науки – 2022» м. Запоріжжя, 4 лютого, 2022 р. (публікація тез та усна доповідь на конференції);
8. Всеукраїнська науково-практична конференція з міжнародною участю присвяченій 130-річчю кафедр педіатрії ХНМУ «Педіатричні здобутки сьогодення» м. Харків, 13–14 січня 2022 р. (публікація тез);



2281617162729935

9. III Всеукраїнська науково-практична конференція з міжнародною участю «Соціально-етичні та деонтологічні проблеми сучасної медицини (немедичні проблеми в медицині)» м. Запоріжжя, 24-25 лютого, 2022 р. (публікація тез та усна доповідь на конференції).

На електронний документ накладено: 1 (Один) підписи чи печатки:  
На момент друку копії, підписи чи печатки перевірено:  
Програмний комплекс: eSign v. 2.3.0;  
Засіб кваліфікованого електронного підпису чи печатки: ПТ Користувач ЦСК-1  
Експертний висновок: №04/05/02-1277 від 09.04.2021;  
Цілісність даних: не порушена;



2281617162729935



Підпис № 1 (реквізити підписувача та дані сертифіката)  
Підписувач: Цимбал Анна Юріївна 3371913887;  
Належність до Юридічної особи: ;  
Код юридичної особи в ЄДР: 3371913887;  
Серійний номер кваліфікованого сертифіката: 382367105294AF9704000000CB0F9100A1034E02;  
Видає кваліфікований надавач електронних довірчих послуг;  
Тип носія особистого ключа: Захищений;  
Тип підпису: Кваліфікований;  
Сертифікат: Кваліфікований;  
Час та дата підпису (позначка часу для підпису): 10:31 25.06.2024;  
Чинний на момент підпису. Підтверджено позначкою часу для підпису від АЦСК (кваліфікованого надавача електронних довірчих послуг)  
Час та дата підпису (позначка часу для даних): 10:31 25.06.2024;  
Чинний на момент підпису. Підтверджено позначкою часу для даних від АЦСК (кваліфікованого надавача електронних довірчих послуг)