

Проблеми та досягнення у вивченні метаболічної хвороби кісток у дітей раннього віку (огляд літератури)

Л. М. Боярська ^{id}*A,F, Л. С. Овчаренко ^{id}B,C, І. І. Редько ^{id}C,D, Т. С. Герасімчук ^{id}B,D,E, Т. О. Левчук-Воронцова ^{id}B,E,F

Запорізький державний медико-фармацевтичний університет, Україна

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

Ключові слова:

діти, новонароджені, недоношені діти, неонатальна остеопенія, вітамін D₃, кальцій, ультразвукова денситометрія, паратгормон, кальцитонін.

Keywords:

children, newborns, preterm infants, neonatal osteopenia, vitamin D₃, calcium, ultrasound densitometry, parathyroid hormone, calcitonin.

Надійшла до редакції /
Received: 21.05.2024

Після доопрацювання /
Revised: 27.06.2024

Схвалено до друку /
Accepted: 02.07.2024

Конфлікт інтересів:
відсутній.

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

***E-mail:**
kaf.pediatric.fpo@gmail.com

Протягом останніх років інтенсивних досліджень кісткового метаболізму у дітей раннього віку відбувся значний прогрес у розумінні та характеристиці розладів, що впливають на формування скелета. Актуальним залишається вивчення ролі вітаміну D₃ у покращенні здоров'я матері, зниженні ризику порушень розвитку плода, новонародженого та немовляти, особливо передчасно народжених. Тому нові патофізіологічні дані щодо формування кісток можуть допомогти оптимізувати діагностику та профілактику порушень кісткового метаболізму.

Мета роботи – систематизувати та проаналізувати дані наукових досліджень, описати патофізіологічні механізми, що спричиняють розвиток метаболічних захворювань кісток у передчасно народжених дітей, а також здійснити пошук інноваційних підходів до діагностики та профілактики захворювання.

Метаболічна хвороба кісток (неонатальна остеопенія) є складним медичним викликом під час надання допомоги недоношеним дітям, які народжені з дуже низькою масою тіла, та хворим немовлятам. Зусилля медичної спільноти спрямовані на максимальне збільшення щільності кісткової тканини в різні періоди росту, починаючи з внутрішньоутробного та неонатального періодів розвитку, для сприяння формуванню та збереженню кісткової тканини надалі.

Висновки. Найбезпечнішим і універсальним скринінговим методом оцінювання мінеральної щільності кісткової тканини у недоношених дітей є кількісне ультразвукове дослідження. Нині заплановано та здійснюють чимало фундаментальних досліджень, результати яких стануть основою для розроблення уніфікованих настанов з діагностики, лікування та профілактики метаболічної хвороби кісток для підвищення якості життя дітей із порушеннями кісткового метаболізму.

Сучасні медичні технології. 2024. Т. 16, № 3(62). С. 228-234

Problems and achievements in the study of metabolic bone disease in young children (literature review)

L. M. Boiarska, L. S. Ovcharenko, I. I. Redko, T. S. Herasimchuk, T. O. Levchuk-Vorontsova

In recent years, intensive research on bone metabolism in early childhood has led to significant progress in understanding and characterizing disorders affecting skeletal formation. The role of vitamin D₃ in improving maternal health and reducing the risk of developmental disorders in the fetus, newborn, and especially premature born infants, is an important area of research today. Therefore, understanding new pathophysiological aspects of bone formation can help optimize the diagnosis and prevention of bone metabolism disorders.

Aim. The aim of this work is to systematize and analyze scientific research data, to reveal pathophysiological mechanisms contributing to the development of metabolic bone diseases in premature infants, and to search innovative approaches to diagnosis and prevention of these disorders.

Materials and methods. The study involved reviewing and analyzing domestic and foreign literature sources using the PubMed and Scopus databases for the period 2019–2024. The literature was searched and selected using the keywords: newborns, preterm infants, neonatal osteopenia, metabolic bone disease, and ultrasound densitometry. Full-text articles from studies with evidence levels I–II were included to this review in order to systematize and summarize the findings.

Metabolic bone disease (neonatal osteopenia) presents a significant medical challenge in the care of preterm infants, especially those born with very low birth weight and sick neonates. The current requirements of the medical community are aimed to maximize bone density during growth periods, starting from the intrauterine and neonatal stages, to promote the formation and preservation of bone tissue in later life.

Conclusions. The safest and most universal screening method for assessing bone mineral density in preterm infants is quantitative ultrasound. It is expected that over the next decade, many fundamental studies will form the basis for the development of unified guidelines for the diagnosis, treatment and prevention of metabolic bone disease to improve the quality of life of children with bone metabolism disorders.

Modern medical technology. 2024;16(3):228-234

Остеопороз є глобальною проблемою охорони здоров'я, його поширеність зростає зі збільшенням тривалості життя населення [1,2,3]. Хоча він розвивається на пізніх стадіях життя, однак бере свій початок ще в педіатричному віці – у дитинстві та підлітковому віці. Відтак, профілактика втрати мінеральної маси кісток на цих життєво важливих стадіях може зменшити ризик остеопоротичних переломів протягом життя [3,4].

З'являється все більше доказів, що здоров'я кісток можна «запрограмувати» в перші роки життя. Під час внутрішньоутробного періоду розвитку різні фактори, й зокрема материнське харчування, можуть впливати на розвиток скелета нащадків, а отже визначати ризик розвитку остеопорозу на наступних етапах життя. Адже відомо, що остеопороз не тільки безпосередньо впливає на стан здоров'я, але й є соціально-економічною, медичною проблемою [3,5].

Окрім внутрішньоутробного розвитку, періодами найбільшого, найшвидшого росту й розвитку кісткової системи людини є дитинство та підлітковий вік. Саме в ці періоди спостерігають процеси прискореного росту, особливо в ранньому дитинстві; далі настає час доволі стабільного зростання в дошкільному та шкільному віці, а в періоді статевого дозрівання знову визначають пришвидшення зростання [5,6].

Розуміння фізіології кальцієвого та фосфатного гомеостазу необхідне для лікування пацієнтів із порушеннями цієї гомеостатичної системи. Порушення кальцієвого, фосфатного та скелетного обміну належать до найпоширенішої групи захворювань в ендокринології. Скелет може мати низьку щільність кісткової тканини, як-от при остеопорозі та остеомалачії, або високу щільність кісткової тканини – тоді діагностують хворобу Педжета, остеопетроз та інші остеосклеротичні розлади [7,8,9]. Метаболічна функція кістки полягає в тому, щоб забезпечити гомеостатичний мінеральний резерв, насамперед для кальцію, та інших мінералів, зокрема магнію та фосфору. Ці кісткові мінерали можуть бути мобілізовані для підтримки системного мінерального гомеостазу. Метаболічна функція кістки переважає над структурною, оскільки кальцій та інші мінерали видаляються з кістки та замінюються в ній для забезпечення системних гомеостатичних потреб незалежно від втрати структурної цілісності скелета [7].

Мета роботи

Систематизувати та проаналізувати дані наукових досліджень, описати патофізіологічні механізми, що спричиняють розвиток метаболічних захворювань кісток у передчасно народжених дітей, а також здійснити пошук інноваційних підходів до діагностики та профілактики захворювання.

Матеріали і методи дослідження

Дослідження здійснене шляхом вивчення й аналізу даних вітчизняної та зарубіжної наукової літератури. Для пошуку релевантних джерел за 2019–2024 рр. використали бази даних PubMed і Scopus. Пошук і відбір публікацій здійснили за ключовими словами: новонароджені, недоношені діти, неонатальна остеопенія, метаболічна хвороба кісток, ультразвукова

денситометрія. До огляду включено повнотекстові статті, у яких наведено результати досліджень рівнів доказовості I–II, для систематизації й узагальнення даних. Пошук наукової літератури включав такі етапи: перегляд заголовків і анотацій, відбір статей за критеріями залучення, аналіз зібраних даних відповідно до теми дослідження. Списки літератури, наведені в публікаціях, перевірили вручну для ідентифікації додаткових релевантних статей. Неопубліковані дані, як-от матеріали конференцій, не включали до огляду, аби забезпечити високу достовірність і якість даних.

Результати

Особливості формування кісткової тканини у плода. Мінералізація кісток розпочинається на ембріональній стадії розвитку людини, але найактивніше процес перебігає у третьому триместрі вагітності, коли зберігається до 80 % мінерального вмісту. До 25 тижня вагітності накопичення мінералів становить приблизно 60 мг на день і зростає до 300 мг на день у гестаційному віці 35–38 тижнів [10,11]. Остеобласти формують органічний кістковий матрикс для зберігання кальцію та фосфату, що призводить до поступового збільшення об'єму кістки внаслідок збільшення товщини трабекул. У пацієнтів із генетичними та метаболічними захворюваннями визначають порушення ремоделювання кісток, що супроводжується збільшенням остеокластогенезу [10,11].

Кісткова тканина, що складається з трьох типів клітин: остеобластів, остеоцитів і остеокластів, – є активною в метаболічному аспекті та характеризується високою динамічністю завдяки постійному процесу ремоделювання протягом життя [11,12].

Розрізняють два типи окостеніння кісток: внутрішньомембранозне та ендохондральне. Обидва процеси починаються з мезенхімальної тканини-попередника, але їх перетворення на кістку різні. При внутрішньомембранозному окостенінні мезенхімальна тканина безпосередньо перетворюється на кісткову, утворюючи пласкі кістки черепа та щелеп, а також лопатку або ключицю. Ендохондральна осифікація починається з того, що мезенхімальна тканина перетворюється на проміжну хрящову, що згодом замінюється кісткою. Цей процес сприяє збереженню частин осьового скелета та формуванню довгих кісток [13,14].

Процеси проліферації, диференціації хрящових клітин та окостеніння контролюють гормони, як-от паратиреоїдний гормон (ПТГ), цитокіни (IL-1, IL-6), фактори росту (трансформувальний фактор росту- β , фактор росту фібробластів, інсуліноподібний фактор росту, білки морфогенезу кістки), а також вітаміни (A, D, C і K) [11,15].

Зв'язок між високим градієнтом мінералів у плода та матері полягає у низькому рівні ПТГ, кальцитріолу та статевих стероїдів, а також високому рівні кальцитоніну та білка, що зв'язується з ПТГ [16].

Кальцієві рецептори спричиняють пригнічення синтезу ПТГ у відповідь на підвищені рівні кальцію у крові плода. Низькі рівні кальцитріолу у плода, ймовірно, пов'язані з пригніченням ниркової 1 α -гідроксилази через низький рівень ПТГ, фактора росту фібробластів-23, високий рівень кальцію

та фосфату, асоційовані з підвищеною активністю катоблічного ферменту 24-гідроксилази. Збільшена активність плацентарної 24-гідроксилази призводить до перетворення 25(OH)D у 24,25(OH)₂D, який не здатний перетворюватися в кальцитріол [16,17].

Кальцитонін, який сприяє відкладенню мінералів, продукується щитоподібною залозою плода та плацентою; його рівень у крові плода майже вдвічі вищий, ніж у сироватці крові матері [12,16].

Після народження відбуваються швидкі зміни в організмі немовляти, включаючи мінеральний обмін, гормональний стан і механічні навантаження. При цьому переривається джерело транспорту мінералів через плаценту, яке забезпечувало їхню доставку до плода під час вагітності [12,16].

Ремоделювання кісток передбачає два фундаментальних процеси: формування кістки остеобластами та резорбцію кістки остеокластами. Ці дії формування та резорбції кістки не завжди тісно пов'язані (крім власне процесу ремоделювання). Незважаючи на те, що формування та резорбція кістки можуть відбуватися незалежно на різних поверхнях, вони не є абсолютно незалежними: ці процеси одночасно перебігають у всьому скелеті та координуються для ефективного формування кісток [7,18].

Регуляторний вплив вітаміну D₃ на кістковий метаболізм у плода. Не менш важливим є статус матері за насиченістю організму вітаміном D₃ під час зачаття, гестаційного періоду та перинатальних стадій розвитку плода. Вітамін D₃ допомагає регулювати ембріогенез, сприяє розвитку скелета та корегує рівень кальцію у плода, який росте [19]. У гестаційному періоді відбувається низка фізіологічних змін в організмі матері для досягнення здорових, неускладнених пологів і забезпечення оптимального внутрішньоутробного середовища для плода [20].

Під час вагітності статус вітаміну D₃ регулюють три адаптаційні механізми, зокрема збільшення материнського кальцитріолу, концентрації білка, що зв'язує вітамін D₃, й адекватна доступність безпосередньо 25(OH)D у матері. Ці варіації очевидні на рівнях системного та плацентарного кровообігу та підтверджують, що плацента є основним місцем метаболізму вітаміну D₃ [19].

Плід не може синтезувати власний вітамін D₃ (кальциферол), тому материнський вітамін D₃ або інші його біологічні метаболіти мають бути передані плоду через плаценту. Він не переноситься в активній формі 1,25(OH)₂D через плацентарну тканину, імовірноше – як інактивована форма-попередник, 25(OH)D, що долає плацентарний бар'єр до плода [19].

Плацента містить фермент 1-α-гідроксилазу, який, вочевидь, може активувати утворення 1,25(OH)₂D зі сполуки 25(OH)D [20].

До другого триместру вагітності сироваткова концентрація 1,25(OH)₂D збільшується вдвічі порівняно з показниками до вагітності, і концентрація продовжує постійно зростати на 200–300 % порівняно з невагітними жінками. Встановлено, що концентрація 1,25(OH)₂D у пуповинній крові тісно пов'язана з концентрацією 25(OH)D у плода, і ця концентрація не залежить від загального механізму, що регулюється кальцієм. Проте механізм метаболізму й передачі вітаміну D₃ через

плаценту та його вплив на тканини плаценти досі остаточно не встановлено [19,20].

У великому ретроспективному когортному дослідженні, що здійснили Q. Zhang et al., виявлено: плоди матерів із недостатньою / дефіцитною кількістю вітаміну D₃ на ранніх термінах вагітності мали зменшені розміри тім'ячка порівняно з групою з достатньою кількістю вітаміну D₃ під час внутрішньоутробного розвитку. У тій самій материнській групі ризик ранньої затримки розвитку плода також підвищений на 13 % [21]. Так само автори R. T. Judistiani et al. у проспективному дослідженні виявили значущі позитивні зв'язки між рівнями вітаміну D₃ у матері в першому триместрі з біпаріетальним діаметром плода в третьому триместрі та обводом живота [22].

Предиктори розвитку метаболічної хвороби кісток у новонароджених. Перші зміни кісткової щільності можна виявити у недоношених новонароджених. Метаболічна хвороба кісток (МХК) недоношених – складне супутнє захворювання у передчасно народжених дітей із низькою вагою. Оскільки основна частина внутрішньоутробного накопичення кальцію (Ca) і фосфору (P) відбувається протягом третього триместру, багато з цих дітей мають недостатні запаси мінеральних речовин [23].

Метаболічне захворювання кісток характеризується зниженням мінерального вмісту кісткової тканини порівняно з очікуваним рівнем для дитини з відповідною масою тіла або гестаційним віком. Це можна визначити через зміни результатів лабораторних і рентгенологічних досліджень [11].

Наказ МОЗ України від 16.04.2022 р. № 650 та відповідна клінічна настанова визначають МХК (синонім – остеопенія новонароджених), яка характеризується неповною мінералізацією остеоїда, як захворювання, що може мати легкий перебіг без будь-яких клінічних симптомів і може бути діагностоване лише на основі виявлення остеопенії [23,24]. Однак у деяких випадках МХК може мати тяжкий перебіг, супроводжуватися переломами кісток під час росту новонароджених, оскільки клінічні прояви цієї хвороби залежать від ступеня демінералізації. МХК у недоношених дітей може мати клінічні ознаки гіпокальціємії (нервово збудження, тетанія), може супроводжуватися краніотабесом, розходженням швів на черепі, великим розміром тім'ячка. Крім того, МХК виявляють за множинними патологічними або спонтанними переломами ребер і довгих кісток, що визначають у 10 % недоношених новонароджених, а також за зменшенням рухової активності або болем під час маніпуляцій [23,24].

Предиктори розвитку метаболічної хвороби кісток у новонароджених. Групи населення, що мають найвищий ризик розвитку метаболічних захворювань кісток, включають недоношених дітей, немовлят із низькою масою тіла при народженні, особливо з дуже низькою масою або надзвичайно низькою масою при народженні, а також немовлят із внутрішньоутробною затримкою розвитку. До цієї групи також належать немовлята із супутніми захворюваннями, що часто пов'язані з недоношеністю, як-от сепсис, холестаза, бронхолегенева дисплазія, некротичний ентероколіт. Високий ризик розвитку МХК мають також немовлята, які тривалий час потребують повного парентерального харчування, народжені від матерів із захворюваннями, пов'язаними з вагітністю

(пreeклампсія, хоріоамніоніт, гестаційний діабет), а також діти, народжені від матерів з дефіцитом вітаміну D₃ [11,24].

Підтримувати рівні кальцію і фосфору в парентеральному харчуванні складно через обмежену розчинність і температурну лабільність. Тому депонування Ca та P у ранньому неонатальному періоді не може відповідати потребам, спричиненим внутрішньоутробною швидкістю росту кісток, у недоношених немовлят [25,26].

Негативний вплив на мінералізацію кісткової тканини має тривала штучна вентиляція легень. Цей аспект вивчили G. Torgó-Ferrero et al., здійснивши рандомізоване контрольоване дослідження з використанням гомілкової швидкості звуку (tibial-SOS) як маркера здоров'я кісток [27].

Разом з тим, як зазначають S. Kavurt et al., складно визначити, МХК є причиною або наслідком хвороб, що часто діагностують у передчасно народжених дітей, наприклад бронхолегеневої дисплазії. Дійсно, з одного боку, постійне застосування певних ліків і тривала нерухомість через механічну вентиляцію можуть бути першим кроком до зміни відкладення мінералів у кістках, а з іншого, – власне зміна мінералізації та структури кісток може впливати на податливість грудної стінки та ускладнювати відлучення пацієнтів від штучної вентиляції легень [28].

Wang J. et al. встановили, що такі чинники, як маса при народженні менше ніж 1000 г, гестаційний вік менше ніж 32 тижні, наявність септицемії, тривалість парентерального харчування, холестази і затримка внутрішньоутробного розвитку можуть підвищити ризик розвитку метаболічних захворювань кісток у недоношених дітей [26].

Проблема доставки Ca, P і мікроелементів для відбудови кісткової системи у передчасно народжених дітей залишається вкрай актуальною. Однак грудне вигодовування не може відповідати потребам зростання недоношених дітей за темпами внутрішньоутробного розвитку. Жіноче молоко для недоношених дітей містить недостатню кількість кальцію, фосфору та вітаміну D₃. Концентрація вітаміну D₃ у жіночому молоці становить 25–50 МО/л, що вкрай недостатньо для підтримки рівня 25-гідроксивітаміну D₃ (25(OH)D) у сироватці крові на рівні понад 20 нг/мл у недоношених немовлят. Цей дефіцит вітаміну D₃ призводить до гіпокальціємії, вторинного гіперпаратиреозу, що спричиняє фосфатурію [29,30].

Повідомляли, що 55 % немовлят із надзвичайно низькою масою тіла при народженні і 23 % немовлят із дуже низькою масою тіла мають прояви МХК. Захворюваність на МХК у недоношених дітей, які перебувають на грудному вигодовуванні, становить 40 %, а в недоношених немовлят, які перебувають на штучному вигодовуванні, – 16 %, оскільки суміші штучно можуть бути насичені необхідними мінералами, що коригують їхній склад до оптимального, для зростання недоношених дітей [29].

За даними M. Dursun et al., а також A. Montaner Ramón, частота МХК становила 24 % у недоношених з масою тіла <1000 г, 7,6 % – у недоношених із масою тіла 1000–1500 г і 16,5 % у всій когорті. Проте в останні роки захворюваність зменшилася до 10–20 % у новонароджених із низькою масою тіла завдяки ранній підтримці парентерального харчування, а також завдяки регулярному використанню збагачувачів грудного молока та сумішей [31,32].

Біохімічні зміни при метаболічній хворобі кісток. Метаболічні зміни при МХК визначають під час лабораторних досліджень, що передбачають вимірювання рівнів Ca, P, ПТГ та лужної фосфатази (ЛФ) в сироватці крові, а також визначення вмісту Ca і P у сечі [33]. Оцінювання тільки рівня Ca в сироватці крові не є надійним інструментом скринінгу, оскільки новонароджені можуть підтримувати нормальні значення кальцію, незважаючи на істотні втрати кальцію в кістках. Крім того, на рівень Ca в сироватці крові також можуть впливати інші розлади, як-от гіпофосфатемія [33].

Гіпофосфатемія (зниження рівня P до значень нижче ніж 4,5 мг/дл) є однією з головних біохімічних змін, що характерні для МХК [10,11]. Для діагностики МХК гіпофосфатемія є ознакою порушення метаболізму Ca/P з чутливістю 100 % і специфічністю 94 %, а рівень ЛФ >900 МО/л у діагностиці МХК недоношених дітей має 100 % чутливість і 70 % специфічність [10,11].

Результати досліджень показали: рівень ЛФ >500 МО/л і рівень P ≥4,5 мг/дл слід класифікувати як легкий перебіг МХК, а рівень ЛФ >500 МО/л і рівень P <4,5 мг/дл треба визначати як тяжку форму МХК [31].

Зміни кісткового метаболізму під час гіпофосфатемії супроводжуються зниженням вивільнення ПТГ, що впливає на збільшення реабсорбції фосфатів у ниркових канальцях. Водночас зниження рівня фосфатів безпосередньо стимулює синтез вітаміну D₃ у ниркових канальцях і сприяє всмоктуванню Ca в кишечнику. Отже, дефіцит фосфатів, порушуючи баланс кальцію, призводить до гіперкальціємії, гіперкальціурії та нефрокальцинозу [34].

Досі не виявлено єдиний біохімічний маркер, що дав би підстави діагностувати МХК. Однак у сучасних дослідженнях показано, що підвищення ПТГ у плазмі є і чутливішим, і специфічнішим показником для діагностики МХК у недоношених дітей, ніж ЛФ [10].

Розвиток МХК досягає піку на 4–8 тижні життя, і тому недоношених дітей слід обстежувати на 4–6 тижні постнатального періоду. Використання параметрів комплексного скринінгу вмісту Ca, P, ЛФ і ПТГ у сироватці крові, а також визначення канальцевої реабсорбції фосфатів дасть змогу характеризувати зміни кісткового метаболізму у передчасно народжених дітей. Доцільно поєднувати біохімічні дослідження з оцінюванням мінеральної щільності кісткової тканини (МЩКТ) за допомогою радіологічного зображення [10,23].

Оцінювання мінеральної щільності кісткової тканини у дітей. Оскільки тяжкі клінічні прояви МХК зазвичай виявляють пізно, діагностику доклінічної фази захворювання можна здійснити шляхом оцінювання МЩКТ [35]. МЩКТ визначають, використовуючи кілька методів візуалізації, але жоден із них досі не дає змоги одержати вірогідні дані щодо здоров'я кісток у дітей і навіть у дорослих [36].

Вимірювання кісткової маси залишається предметом наукових дискусій, адже дослідники часто оцінювали її за допомогою різних методів. Проте протягом багатьох років двоенергетичну рентгенівську абсорбціометрію (ДРА) вважають золотим стандартом для вимірювання кісткової маси, метод використовують і під час клінічних обстежень, і в дослідних роботах [37].

Незважаючи на переваги технології, виробники ДРА мають обмежені контрольні значення, доступні для педіатричного використання, а для немовлят контрольні рівні не визначені. У дослідній галузі немає консенсусу щодо відповідних нормативних значень мінерального вмісту кісткової тканини немовлят через різницю у віці передчасно народжених немовлят [38].

Згідно з рекомендацією Міжнародного товариства з клінічної денситометрії (ISCD) 2019 року, для скринінгу та динамічного моніторингу стану МЩКТ у недоношених дітей найбільш безпечним і універсальним методом є кількісні ультразвукові дослідження. Ультразвукові денситометри використовують еталонні педіатричні бази даних швидкості ультразвуку для стандартизованих ділянок кісткової тканини у недоношених дітей різних гестаційних термінів народження. Це дає змогу надійно визначити параметри дефіциту кісткової тканини у недоношених новонароджених [24,39].

Кількісне ультразвукове дослідження дає інформацію про мікроархітектуру кістки, крім даних щодо МЩКТ, вимірюючи час, за який ультразвуковий сигнал проходить через кісткову тканину. Це час поширення між двома передавачами та двома приймачами ультразвуку, що є елементами зонда ультразвукового денситометра. Цей показник використовують на підставі запатентованого алгоритму для визначення проходження швидкості ультразвуку (SOS) через кістку та вимірюють у метрах за секунду (м/с) [36].

Вимірювання SOS оцінюють у середньоквадратичному відхиленні від норми (Z-балах) для віку, зросту у дорослих до стадії статевого дозрівання відповідно до бази даних ультразвукового пристрою. Так само, як і в інтерпретації ДРА у дітей, вимірювання менше ніж -2 SD визначає порушення здоров'я кісток; його оцінюють як «низький мінеральний статус кісток» щодо цієї антропометричної змінної [36,40].

Втім, використання методу кількісного ультразвукового дослідження має певні обмеження. Окремі дослідники припускають, що розмір кістки та місце вимірювання також можуть впливати на точність визначення МЩКТ, особливо у дітей, які ростуть. Це один чинник, який викликає сумніви щодо надійності, – єдине місце вимірювання МЩКТ, яке може не характеризувати стан інших частин скелета [36]. Крім того, референтні значення нормальної МЩКТ є рідкісними в педіатричній популяції, особливо у новонароджених, і можуть відрізнятися залежно від етнічної групи. Тому дуже важливо є сертифікація пристроїв [41].

Враховуючи всі обмеження, наведені в науковій літературі, стає зрозуміло, що цей метод кількісної ультразвукової денситометрії має потенціал як інструмент початкового скринінгу для ідентифікації новонароджених із МХК, а також для оцінювання наступного розвитку здоров'я кісток, у тому числі для моніторингу відповіді на лікування [40].

Отже, кількісне ультразвукове дослідження може бути корисним для оцінювання здоров'я кісток у немовлят, оскільки це проста та безпечна у використанні методика без випромінювання з високою відтворюваністю. Крім того, її можна використовувати разом із ДРА [40].

Профілактика мінеральної хвороби кісток у дітей. Профілактика МХК у недоношених дітей відіграє важливу роль,

ніж лікування, спрямована на забезпечення адекватного постачання Ca та P для сприяння нормальному розвитку кісток [42]. Важливо контролювати доцільність тривалого призначення петльових діуретиків, метилксантинів і глюкокортикоїдів у недоношених новонароджених. Необхідно враховувати, що недоношені немовлята мають інші потреби в мінералах, ніж доношені новонароджені, для цього доцільно оптимізувати дієту, приділяючи особливу увагу споживанню мінералів (Ca, P) і вітаміну D₃ [16,33,42].

Відомості проаналізованих наукових джерел свідчать, що концентрація 25(OH)D у новонароджених становить близько 80 % від концентрації у матері, тому немовлята, які народжені матерями з дефіцитом вітаміну D₃, ймовірно, також мають дефіцит вітаміну D₃ [43].

Рівні 25(OH)D у новонароджених швидко знижуються, оскільки період його напіврозпаду становить близько 21 дня, якщо не розпочати приймання вітаміну D₃ одразу після початку ентерального годування. Вітамін D₃ має бути допований у вагітних, особливо в країнах, де поширений його дефіцит [43].

Сучасні дослідження підтверджують доцільність щоденної дози 800 МО вітаміну D₃ для немовлят віком до 32 тижнів, які перебувають у відділенні інтенсивної терапії новонароджених, що сприяє підвищенню рівня 25(OH)D через 4 тижні, збільшенню щільності кісткової тканини та покращенню лінійного зростання [43,44].

Відомо, що під час ентерального харчування всмоктування фосфору з шлунково-кишкового тракту може досягати понад 90 %. Тому в перші тижні життя недоношених дітей ентеральне харчування забезпечує ефективне засвоєння Ca і P [21,44].

Встановлено, що немовлята, яких годували тільки грудним молоком, мали нижчий рівень фосфору в сироватці, ніж ті, яких годували спеціальними сумішами або приймали мінеральні добавки [45]. Ентеральне годування в об'ємі 180–200 мл за добу незбагаченого грудного молока, ймовірно, забезпечують лише 1/3 рівня Ca та P під час росту немовляти, незважаючи на те, що дитина засвоює 60 % кальцію та 80 % фосфору з грудного молока. Тому збагачення грудного молока залишається важливим для забезпечення адекватного споживання мінеральних речовин [45,46].

Автори найновіших досліджень зауважують, що додавання фосфатів недоношеним новонародженим є стандартним методом лікування метаболічних захворювань кісток у недоношених дітей [45,46].

Висновки

1. Мінеральна щільність кісткової тканини – основний визначальний фактор крихкості кісток у подальшому житті людини, що починає створюватися ще внутрішньоутробно, формується в дитинстві та змінюється у разі передчасного народження.

2. Хоча вітамін D₃ є найбільш вивченим біомаркером обміну кісткової тканини під час вагітності, сучасні дослідження акцентують на змінах метаболізму кісткової тканини через ендокринні та метаболічні шляхи у плодів.

3. Показано важливість скринінгу та профілактики метаболічних порушень кісток у недоношених дітей і доцільність наступних досліджень із цього питання для розроблення уніфікованих протоколів.

Відомості про авторів:

Боярська Л. М., канд. мед. наук, професор, зав. каф. дитячих хвороб, Запорізький державний медико-фармацевтичний університет, Україна. ORCID ID: 0000-0002-2297-7635

Овчаренко Л. С., д-р мед. наук, професор каф. дитячих хвороб, Запорізький державний медико-фармацевтичний університет, Україна. ORCID ID: 0000-0001-9711-1329

Редько І. І., д-р мед. наук, професор каф. дитячих хвороб, Запорізький державний медико-фармацевтичний університет, Україна. ORCID ID: 0000-0001-8165-7036

Герасімчук Т. С., канд. мед. наук, доцент каф. дитячих хвороб, Запорізький державний медико-фармацевтичний університет, Україна. ORCID ID: 0000-0001-5251-2444

Левчук-Воронцова Т. О., канд. мед. наук, асистент каф. дитячих хвороб, Запорізький державний медико-фармацевтичний університет, Україна. ORCID ID: 0000-0003-4926-1271

Information about the authors:

Boiarska L. M., MD, PhD, Professor, Head of the Department of Pediatric Diseases, Zaporizhzhia State Medical and Pharmaceutical University, Ukraine.

Ovcharenko L. S., MD, PhD, DSc, Professor of the Department of Pediatric Diseases, Zaporizhzhia State Medical and Pharmaceutical University, Ukraine.

Redko I. I., MD, PhD, DSc, Professor of the Department of Pediatric Diseases, Zaporizhzhia State Medical and Pharmaceutical University, Ukraine.

Herasimchuk T. S., MD, PhD, Associate Professor of the Department of Pediatric Diseases, Zaporizhzhia State Medical and Pharmaceutical University, Ukraine.

Levchuk-Vorontsova T. O., MD, PhD, Associate Professor of the Department of Pediatric Diseases, Zaporizhzhia State Medical and Pharmaceutical University, Ukraine.

References

- Gregson CL, Armstrong DJ, Bowden J, Cooper C, Edwards J, Gittoes NJ, et al. UK clinical guideline for the prevention and treatment of osteoporosis. *Arch Osteoporos*. 2022;17(1):58. doi: 10.1007/s11657-022-01061-5
- Ramchand SK, Leder BZ. Sequential Therapy for the Long-Term Treatment of Postmenopausal Osteoporosis. *J Clin Endocrinol Metab*. 2024;109(2):303-11. doi: 10.1210/clinem/dgad496
- Foessel I, Dimai HP, Obermayer-Pietsch B. Long-term and sequential treatment for osteoporosis. *Nat Rev Endocrinol*. 2023;19(9):520-33. doi: 10.1038/s41574-023-00866-9
- Cuadrado-Soto E, López-Sobaler AM, Jiménez-Ortega AI, Aparicio A, Bermejo LM, Hernández-Ruiz Á, et al. Usual Dietary Intake, Nutritional Adequacy and Food Sources of Calcium, Phosphorus, Magnesium and Vitamin D of Spanish Children Aged One to <10 Years. Findings from the EsNuPI Study. *Nutrients*. 2020;12(6):1787. doi: 10.3390/nu12061787
- Masztalerz-Kozubek D, Zielinska-Pukos MA, Hamulka J. Maternal Diet, Nutritional Status, and Birth-Related Factors Influencing Offspring's Bone Mineral Density: A Narrative Review of Observational, Cohort, and Randomized Controlled Trials. *Nutrients*. 2021;13(7):2302. doi: 10.3390/nu13072302
- de Lamas C, de Castro MJ, Gil-Campos M, Gil Á, Couce ML, Leis R. Effects of Dairy Product Consumption on Height and Bone Mineral Content in Children: A Systematic Review of Controlled Trials. *Adv Nutr*. 2019;10(suppl_2):S88-S96. doi: 10.1093/advances/nmy096
- Shaker JL, Deftos L. Calcium and Phosphate Homeostasis. 2023 May 17. In: Feingold KR, Anawalt B, Blackman MR, Boyce A, Chrousos G, Corpas E, et al, editors. *Endotext* [Internet]. South Dartmouth (MA): MDText.com, Inc.; 2000. PMID: 25905252.
- Carpenter TO. Primary Disorders of Phosphate Metabolism. 2022 Jun 8. In: Feingold KR, Anawalt B, Blackman MR, Boyce A, Chrousos G, Corpas E, et al, editors. *Endotext* [Internet]. South Dartmouth (MA): MDText.com, Inc.; 2000. PMID: 25905395.
- Lieberman U, Bikle DD. Disorders in the Action of Vitamin D. 2023 Jul 6. In: Feingold KR, Anawalt B, Blackman MR, Boyce A, Chrousos G, Corpas E, et al, editors. *Endotext* [Internet]. South Dartmouth (MA): MDText.com, Inc.; 2000. PMID: 25905373.
- Chinoy A, Mughal MZ, Padidela R. Metabolic bone disease of prematurity-National survey of current neonatal and paediatric endocrine approaches. *Acta Paediatr*. 2021;110(6):1855-62. doi: 10.1111/apa.15654
- Perrone S, Caporilli C, Grassi F, Ferrocino M, Biagi E, Dell'Orto V, et al. Prenatal and Neonatal Bone Health: Updated Review on Early Identification of Newborns at High Risk for Osteopenia. *Nutrients*. 2023;15(16):3515. doi: 10.3390/nu15163515
- Wang K, Ren Y, Lin S, Jing Y, Ma C, Wang J, et al. Osteocytes but not osteoblasts directly build mineralized bone structures. *Int J Biol Sci*. 2021;17(10):2430-48. doi: 10.7150/ijbs.61012
- Breeland G, Sinkler MA, Menezes RG. Embryology, Bone Ossification. 2023 May 1. In: *StatPearls* [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2024. PMID: 30969540.
- Kim JM, Lin C, Stavre Z, Greenblatt MB, Shim JH. Osteoblast-Osteoclast Communication and Bone Homeostasis. *Cells*. 2020;9(9):2073. doi: 10.3390/cells9092073
- Dimas A, Politi A, Bargiota A, Panoskaltis T, Vlahos NF, Valsamakis G. The Gestational Effects of Maternal Bone Marker Molecules on Fetal Growth, Metabolism and Long-Term Metabolic Health: A Systematic Review. *Int J Mol Sci*. 2022;23(15):8328. doi: 10.3390/ijms23158328
- Faienza MF, D'Amato E, Natale MP, Grano M, Chiarito M, Brunetti G, et al. Metabolic Bone Disease of Prematurity: Diagnosis and Management. *Front Pediatr*. 2019;7:143. doi: 10.3389/fped.2019.00143
- Kovacs CS. Calcium, phosphorus, and bone metabolism in the fetus and newborn. *Early Hum Dev*. 2015;91(11):623-8. doi: 10.1016/j.earlhumdev.2015.08.007
- Šromová V, Sobola D, Kaspar P. A Brief Review of Bone Cell Function and Importance. *Cells*. 2023;12(21):2576. doi: 10.3390/cells12212576
- Arshad R, Sameen A, Murtaza MA, Sharif HR, lahtisham-UI-Haq, Dawood S, et al. Impact of vitamin D on maternal and fetal health: A review. *Food Sci Nutr*. 2022;10(10):3230-40. doi: 10.1002/fsn3.2948
- Simner CL, Ashley B, Cooper C, Harvey NC, Lewis RM, Cleal JK. Investigating a suitable model for the study of vitamin D mediated regulation of human placental gene expression. *J Steroid Biochem Mol Biol*. 2020;199:105576. doi: 10.1016/j.jsbmb.2019.105576
- Zhang Q, Zhang C, Wang Y, Zhao J, Li H, Shen Q, et al. Relationship of maternal obesity and vitamin D concentrations with fetal growth in early pregnancy. *Eur J Nutr*. 2022;61(2):915-24. doi: 10.1007/s00394-021-02695-w
- Judistiani RT, Madjid TH, Irianti S, Natalia YA, Indrati AR, Ghozali M, et al. Association of first trimester maternal vitamin D, ferritin and hemoglobin level with third trimester fetal biometry: result from cohort study on vitamin D status and its impact during pregnancy and childhood in Indonesia. *BMC Pregnancy Childbirth*. 2019;19(1):112. doi: 10.1186/s12884-019-2263-1
- Rayannavar A, Calabria AC. Screening for Metabolic Bone Disease of prematurity. *Semin Fetal Neonatal Med*. 2020;25(1):101086. doi: 10.1016/j.siny.2020.101086
- Tsymbal AY, Kotlova YV. [Assessment of risk factors for osteopenia development in premature babies]. *Modern medical technology*. 2023;(4):27-36. Ukrainian. doi: 10.34287/MMT.4(59).2023.4
- Ministry of Health of Ukraine. [Unified clinical protocol of the secondary (specialized) and tertiary (highly specialized) medical care "Parenteral nutrition newborn children"]. Order dated 2022 Apr 18, No. 650. [Internet]. 2022 [cited 2024 Apr 12]. Ukrainian. Available from: https://www.dec.gov.ua/wp-content/uploads/2022/04/2022_650_ykpmnd_pex_novonar.pdf
- Wang J, Zhao Q, Chen B, Sun J, Huang J, Meng J, et al. Risk factors for metabolic bone disease of prematurity: A meta-analysis. *PLoS One*. 2022;17(6):e0269180. doi: 10.1371/journal.pone.0269180
- Torró-Ferrero G, Fernández-Rego FJ, Agüera-Arenas JJ, Gomez-Conesa A. Effect of physiotherapy on the promotion of bone mineralization in preterm infants: a randomized controlled trial. *Sci Rep*. 2022;12(1):11680. doi: 10.1038/s41598-022-15810-6
- Kavurt S, Demirel N, Yücel H, Unal S, Yıldız YT, Bas AY. Evaluation of radiologic evidence of metabolic bone disease in very low birth weight infants at fourth week of life. *J Perinatol*. 2021;41(11):2668-73. doi: 10.1038/s41372-021-01065-y

29. Chacham S, Pasi R, Chegondi M, Ahmad N, Mohanty SB. Metabolic Bone Disease in Premature Neonates: An Unmet Challenge. *J Clin Res Pediatr Endocrinol.* 2020;12(4):332-9. doi: [10.4274/jcrpe.galenos.2019.2019.0091](https://doi.org/10.4274/jcrpe.galenos.2019.2019.0091)
30. Nuti R, Brandi ML, Checchia G, Di Munno O, Dominguez L, Falaschi P, et al. Guidelines for the management of osteoporosis and fragility fractures. *Intern Emerg Med.* 2019;14(1):85-102. doi: [10.1007/s11739-018-1874-2](https://doi.org/10.1007/s11739-018-1874-2)
31. Dursun M, Ozcabi B, Sariaydin M. Factors Affecting Metabolic Bone Disease of Prematurity: Is Hypothyroxinemia Included? *Sisli Etfal Hastan Tip Bul.* 2022;56(1):84-90. doi: [10.14744/SEMB.2021.99076](https://doi.org/10.14744/SEMB.2021.99076)
32. Montaner Ramón A. Risk factors of bone mineral metabolic disorders. *Semin Fetal Neonatal Med.* 2020;25(1):101068. doi: [10.1016/j.siny.2019.101068](https://doi.org/10.1016/j.siny.2019.101068)
33. Xu X, Ma H, Cheng S, Xue J. Effect of early preventive supplementation with calcium and phosphorus on metabolic bone disease in premature infants. *BMC Pediatr.* 2024;24(1):171. doi: [10.1186/s12887-024-04654-w](https://doi.org/10.1186/s12887-024-04654-w)
34. El Demellawy D, Davila J, Shaw A, Nasr Y. Brief Review on Metabolic Bone Disease. *Acad Forensic Pathol.* 2018;8(3):611-40. doi: [10.1177/1925362118797737](https://doi.org/10.1177/1925362118797737)
35. Kralick AE, Zemel BS. Evolutionary Perspectives on the Developing Skeleton and Implications for Lifelong Health. *Front Endocrinol (Lausanne).* 2020;11:99. doi: [10.3389/fendo.2020.00099](https://doi.org/10.3389/fendo.2020.00099)
36. Shalof H, Dimitri P, Shuweihi F, Offiah AC. "Which skeletal imaging modality is best for assessing bone health in children and young adults compared to DXA? A systematic review and meta-analysis". *Bone.* 2021;150:116013. doi: [10.1016/j.bone.2021.116013](https://doi.org/10.1016/j.bone.2021.116013)
37. Ramot R, Kachhawa G, Kulshreshtha V, Varshney S, Sankar MJ, Devasenathipathy K, Sreenivas V, Khadgawat R. Bone Mass in Newborns Assessed by DXA – A Systematic Review and Meta-analysis. *Indian J Endocrinol Metab.* 2019;23(2):198-205. doi: [10.4103/ijem.IJEM_681_18](https://doi.org/10.4103/ijem.IJEM_681_18)
38. Jiang H, Guo J, Li J, Li C, Du W, Canavese F, et al. Artificial Neural Network Modeling to Predict Neonatal Metabolic Bone Disease in the Prenatal and Postnatal Periods. *JAMA Netw Open.* 2023;6(1):e2251849. doi: [10.1001/jamanetworkopen.2022.51849](https://doi.org/10.1001/jamanetworkopen.2022.51849)
39. Official positions 2019 – Pediatric. Skeletal Health Assessment in Children from Infancy to Adolescence [Internet]. ISCD. 2019 [cited 2024 Aug 12]. Available from: <https://iscd.org/wp-content/uploads/2021/09/2019-Official-Positions-Pediatric-1.pdf>
40. Cerar S, Paro-Panjan D, Soltirovska-Šalamon A. The role of quantitative ultrasound in diagnosing severe bone metabolic diseases in newborns. *Front Pediatr.* 2023;11:1109553. doi: [10.3389/fped.2023.1109553](https://doi.org/10.3389/fped.2023.1109553)
41. Loxton P, Narayan K, Munns CF, Craig ME. Bone Mineral Density and Type 1 Diabetes in Children and Adolescents: A Meta-analysis. *Diabetes Care.* 2021;44(8):1898-1905. doi: [10.2337/dc20-3128](https://doi.org/10.2337/dc20-3128)
42. Miyamoto T, Miyakoshi K, Sato Y, Kasuga Y, Ikenoue S, Miyamoto K, et al. Changes in bone metabolic profile associated with pregnancy or lactation. *Sci Rep.* 2019;9(1):6787. doi: [10.1038/s41598-019-43049-1](https://doi.org/10.1038/s41598-019-43049-1)
43. Pettifor JM, Thandrayen K. Metabolic Bone Disease of Prematurity. *Indian Pediatr.* 2022;59(11):833-4.
44. Anderson-Berry A, Thoene M, Wagner J, Lyden E, Jones G, Kaufmann M, et al. 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. *PLoS One.* 2017;12(10):e0185950. doi: [10.1371/journal.pone.0185950](https://doi.org/10.1371/journal.pone.0185950)
45. Angelika D, Ugrasena ID, Etika R, Rahardjo P, Bos AF, Sauer PJ. The incidence of osteopenia of prematurity in preterm infants without phosphate supplementation: A prospective, observational study. *Medicine (Baltimore).* 2021;100(18):e25758. doi: [10.1097/MD.00000000000025758](https://doi.org/10.1097/MD.00000000000025758)
46. Grover M, Ashraf AP, Bowden SA, Calabria A, Diaz-Thomas A, Krishnan S, et al. Invited Mini Review Metabolic Bone Disease of Prematurity: Overview and Practice Recommendations. *Horm Res Paediatr.* 2024 Jan 11. doi: [10.1159/000536228](https://doi.org/10.1159/000536228)