

МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ
ХАРКІВСЬКИЙ НАЦІОНАЛЬНИЙ МЕДИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ

МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ
ХАРКІВСЬКИЙ НАЦІОНАЛЬНИЙ МЕДИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ

Кваліфікаційна наукова
праця на правах рукопису

ОСМАН НАТАЛІЯ СЕРГІЇВНА

УДК: 616-053.6-018.4-008.9-07:577.118:575.174.015.3(043.3)

ДИСЕРТАЦІЯ

ОПТИМІЗАЦІЯ ДІАГНОСТИКИ ТА ПРОГНОЗУВАННЯ СТРУКТУРНО-
ФУНКЦІОНАЛЬНИХ ПОРУШЕНЬ КІСТКОВОЇ ТКАНИНИ У ДІТЕЙ В
ПЕРІОД РОСТОВОГО СПУРТУ

за спеціальністю 228 «Педіатрія», спеціалізація «Педіатрія»

Подається на здобуття наукового ступеня доктора філософії

Дисертація містить результати власних досліджень. Використання ідей,
результатів і текстів інших авторів мають посилання на відповідне джерело

_____ Н.С. Осман

Науковий керівник: д.мед.н., професор Фролова Т.В.

м. Харків – 2022

АНОТАЦІЯ

Осман Н.С. Оптимізація діагностики та прогнозування структурно-функціональних порушень кісткової тканини у дітей в період ростового спурту. – Кваліфікаційна наукова праця на правах рукопису.

Дисертація на здобуття наукового ступеня доктора філософії за спеціальністю 228 «Педіатрія», спеціалізація «Педіатрія» – Харківський національний медичний університет, Харків, 2022.

Захист дисертації відбудеться на базі Харківського національного медичного університету.

Важливість питання підтримки здоров'я кісткової тканини у дітей підтверджується багатьма дослідженнями, як вітчизняними, так і зарубіжними [1, 2, 4, 6, 48, 59]. Не зважаючи на велику кількість існуючої інформації щодо особливостей структурно-функціонального стану кісткової тканини у дітей різного віку та її порушень, залишаються питання, які потребують відповіді. Продовжується процес відкриття нових механізмів, які мають вплив на різноманітні біохімічні процеси та злагоджену роботу багатьох систем організму людини [9, 14, 23, 46, 65]. Коли відбувається поломка лише одного ланцюжка, це призводить до запуску, цілого каскаду процесів, які відображаються на роботі багатьох органів та систем, в тому числі й кісткової системи [8, 32, 71, 80].

На тепер відкритими залишаються питання діагностики та лікування метаболічних захворювань кісткової тканини у дітей, відсутній чіткий алгоритм діагностики, критерії захворювання та рекомендації щодо їх лікування та профілактики. На теперішній час в Україні відсутні клінічні протоколи, які б регламентували надання допомоги дітям з метаболічними захворюваннями кісткової тканини, немає загальноприйнятої класифікації порушень мінералізації кісткової тканини. Ці зміни відображені в наступних педіатричних позиціях «The International Society For Clinical Densitometry» (ISCD, 2019) [160] і Методичних рекомендаціях з лікування та профілактики

дефіциту вітаміну D у населення країн Центральної Європи: рекомендовані дози препаратів вітаміну D для здорової популяції та груп ризику, 2013 [143].

Відомо, що передумовою порушення мінералізації кісткової тканини є низка факторів до яких відносять незбалансоване харчування у період дитинства; дефіцит вітаміну D – як внаслідок зниження надходження його з їжею, так і недостатнього синтезу в шкірі; неадекватна віку дитини фізична активність; несприятливі умови навколишнього середовища; наявність хронічної соматичної патології та ін. [12, 17, 26, 30, 54, 72, 74].

Усе вищезазначене призводить до підвищення частоти низько-енергетичних переломів у дитячому віці та розвитку остеопорозу у майбутньому [11, 15, 76, 81, 129]. Дуже важливим є врахування вікових особливостей структурно-функціонального стану кісткової тканини під час діагностики зниження мінералізації кісткової тканини. Так, у період другого ростового спурту розрідження мінерального матриксу може бути обумовлено не тільки аліментарними факторами чи генетичною складовою, а й невідповідністю швидкості процесу росту дитини забезпеченню адекватної мінералізації кісткової тканини [1, 39, 142].

Безумовно структурно-функціональний стан кісткової тканини залежить від рівню вітаміну D в організмі людини. Дефіцит вітаміну D має асоціацію із захворюваннями серцево-судинної, дихальної, нервової систем, з розвитком онкопатології, ментальними порушеннями [45, 49, 94, 114, 159], впливає на перебіг вірусних та бактеріальних інфекцій, в тому числі тих, які супроводжуються запуском каскадних реакцій цитокінового шторму [68, 128, 140, 176, 177]. Він впливає на всі ланки біохімічних процесів в організмі дитини [41, 44, 53, 62, 73, 99, 100, 125, 130, 137, 146]. І в той же час, населення всіх країн світу має його тотальний дефіцит чи недостатність [28, 29, 31, 33, 39, 40, 50, 69, 70, 82, 155, 157, 161].

Дослідження генетичної складової біохімічних процесів посідає одне з ведучих місць у діагностиці метаболічних порушень кісткової тканини [7, 40,

51, 64, 120, 172]. Значна кількість генів вже розшифровані, деякі гени вже можна досліджувати не тільки в контексті наукових досліджень, а й у практичній діяльності, оскільки молекулярна діагностика все більше стає рутинною. Це дає можливість лікарям не тільки припускати зміни в геномі, але й чітко виділяти мутації генів і визначати об'єм лікувальної допомоги, яку потребує пацієнт.

Усе вищезазначене обумовило актуальність виконання даного дослідження метою якого стала оптимізація діагностики та прогнозування структурно-функціональних порушень кісткової тканини у дітей в періоди ростового спурту на підставі визначення мінеральної щільності кісткової тканини, статусу вітаміну D, рівнів макроелементів, маркерів кісткового моделювання та діагностики поліморфізмів BSM1 та Fok1 гену VDR.

У ході проведення дослідження обстежено 205 дітей віком 9-17 років, які постійно мешкають у м. Харків. Критеріями включення в дослідження було: народження в строк, відповідність фізичного та нервово-психічного розвитку віку дитини, необтяжений сімейний анамнез (щодо захворювань кісткової, ендокринної систем, порушень обміну речовин, тощо); відсутність прийому вітамінно-мінеральних комплексів, в тому числі вітаміну D протягом 6 місяців до моменту проведення обстеження. До критеріїв виключення відносили: наявність хронічної соматичної, ендокринної та спадкової патології.

З урахуванням наявності та інтенсивності ростового спурту діти були розподілені на три групи: до I групи увійшли 50 дітей, які за поточний рік прибавили у рості від 8 до 12 см; до II групи – 46 дітей, які за поточний рік прибавили у рості більш ніж 12 см, до III групи – 109 дітей, які не мали ростового спурту. Дослідження проводили у 3 етапи. На I етапі обстежено 205 дітей, яким проведено визначення вмісту макроелементів (загальний та іонізований кальцій, фосфор, магній), маркерів кісткового моделювання (хондроїтинсульфати, глікозаміноглікани (ГАГ), лужна фосфатаза) та статусу

вітаміну D. Всім дітям була проведена ультразвукова денситометрія. На II етапі 32 дітям була проведена рентгенівська денситометрія. На III етапі 50 дітям повторно визначено рівень вітаміну D.

Доведено, що гетерозиготна мутація поліморфізмів BSML та FokI гену VDR у дітей без ростового спурту значною мірою впливає на мінеральну щільність кісткової тканини, в той же час, у дітей з інтенсивним ростовим спуртом головним чинником зниження BMD залишається невідповідність мінералізації кісткової тканини лінійному росту, зростанню кісток.

Доведено, що у період другого ростового спурту в розвитку порушень мінералізації кісткової тканини відіграє роль не тільки дефіцит вітаміну D, а й активність процесів моделювання кісткової тканини та спроможність організму забезпечити адекватний рівень речовин, в першу чергу – кальцію та фосфору для побудови кісткової тканини.

Визначено, що у дітей під час другого ростового спурту діагностовано кількісні зміни в складі ГАГ- зниження рівня загальних ГАГ з підвищенням рівня I фракції ГАГ та зниженням рівнів II та III фракцій ГАГ, що свідчить про напруженість процесів моделювання кісткової тканини та підтверджує активність процесів в кістковій тканині у таких дітей.

Встановлено, що у дітей з інтенсивним ростовим спуртом значно частіше діагностується зниження мінеральної щільності кісткової тканини, що підтверджено позитивним кореляційним зв'язком між зниженням МЦКТ та ростовим стрибком. В той же час у дітей без ростового спурту, показник Z-score (за даними денситометрії) має позитивний кореляційний зв'язок з рівнем вітаміну D.

Обґрунтовано та запропоновано методи раннього прогнозування розвитку порушення мінералізації кісткової тканини в залежності від наявності та інтенсивності ростового спурту, які сприяють підвищенню рівню надання медичної допомоги дітям пубертатного віку.

Отримані у ході дослідження результати свідчать про низьку забезпеченість вітаміном D дітей підліткового віку, що співпадає з даними закордонних досліджень.

Ключові слова: діти, фізичний розвиток, мінеральний профіль, колагеноутворення, вітамін D, денситометрія, поліморфізм гену VDR.

ABSTRACT

Osman N.S. Optimization of diagnosis and forecasting of structural and functional disorders of bone tissue in children during period of growth spurt. – Qualifying scientific work on manuscript rights.

Dissertation for obtaining the scientific degree of Doctor of Philosophy in speciality 228 "Pediatrics", specialization "Pediatrics". - Kharkiv National Medical University, Kharkiv, 2022.

The defense of the dissertation will take place on the basis of the Kharkiv National Medical University.

The importance of maintaining the health of bone tissue in children is confirmed by many studies, both domestic and foreign [1, 2, 4, 6, 48, 59]. Despite the large amount of existing information on the peculiarities of the structural and functional state of bone tissue in children of various ages and its disorders, there are still questions that need to be answered. The process of discovering new mechanisms that have an impact on various biochemical processes and the coordinated work of many systems of the human body continues [9, 14, 23, 46, 65]. When only one chain is broken, it leads to the launch of a whole cascade of processes that are reflected in the work of many organs and systems, including the bone system[8, 32, 71, 80].

At present, the issues of diagnosis and treatment of metabolic diseases of bone tissue in children remain open, there is no clear diagnostic algorithm, disease criteria and recommendations for their treatment and prevention. Currently, there are no clinical protocols in Ukraine that would regulate the provision of assistance to children with metabolic diseases of bone tissue, there is no generally accepted classification of bone mineralization disorders. These changes are reflected in the following pediatric positions of "The International Society For Clinical Densitometry" (ISCD, 2019) [160] and Methodological recommendations for the treatment and prevention of vitamin D deficiency in the population of Central

European countries: recommended doses of vitamin D preparations for healthy populations and risk groups, 2013[143].

It is known that the prerequisite for bone mineralization is a number of factors, including unbalanced nutrition during childhood; deficiency of vitamin D - both due to a decrease in its intake with food and insufficient synthesis in the skin; physical activity inappropriate for the child's age; adverse environmental conditions; presence of chronic somatic pathology, etc. [12, 17, 26, 30, 54, 72, 74].

All of the above leads to an increase in the frequency of low-energy fractures in childhood and the development of osteoporosis in the future [11, 15, 76, 81, 129] . It is very important to take into account the age-related features of the structural and functional state of bone tissue during the diagnosis of decreased mineralization of bone tissue. Thus, in the period of the second growth spurt, the thinning of the mineral matrix can be caused not only by nutritional factors or genetic components, but also by the inconsistency of the speed of the child's growth process to ensure adequate mineralization of bone tissue [1, 39, 142].

Undoubtedly, the structural and functional state of bone tissue depends on the level of vitamin D in the human body. Vitamin D deficiency is associated with diseases of the cardiovascular, respiratory, and nervous systems, with the development of oncopathology, mental disorders [45, 49, 94, 114, 159], affects the course of viral and bacterial infections, including those accompanied by the initiation of cascading reactions of a cytokine storm [68, 128, 140, 176, 177]. It affects all links of biochemical processes in the child's body [41, 44, 53, 62, 73, 99, 100, 125, 130, 137, 146]. And at the same time, the population of all countries of the world has its total deficiency or insufficiency [28, 29, 31, 33, 39, 40, 50, 69, 70, 82, 155, 157, 161].

The study of the genetic component of biochemical processes occupies one of the leading places in the diagnosis of metabolic disorders of bone tissue [7, 40, 51, 64, 120, 172]. A significant number of genes have already been deciphered, some genes can already be studied not only in the context of scientific research, but

also in practical activities, since molecular diagnostics is increasingly becoming routine. This enables doctors not only to assume changes in the genome, but also to clearly identify gene mutations and determine the amount of medical care that the patient needs.

All of the above determined the relevance of this study, the purpose of which was to optimize the diagnosis and prognosis of structural and functional disorders of bone tissue in children during growth spurts based on the determination of bone mineral density, vitamin D status, levels of macroelements, markers of bone modeling, and diagnosis of BSML and FokI polymorphisms the VDR gene.

In the course of the research, 205 children aged 9-17, who live permanently in the city of Kharkiv, were examined. The criteria for inclusion in the study were: birth on time, conformity of physical and neuropsychological development to the child's age, unencumbered family history (regarding diseases of the bone and endocrine systems, metabolic disorders, etc.); absence of taking vitamin-mineral complexes, including vitamin D for 6 months before the examination. Exclusion criteria included: the presence of chronic somatic, endocrine and hereditary pathology.

Taking into account the presence and intensity of growth spurts, the children were divided into three groups: the first group included 50 children who increased in height from 8 to 12 cm during the current year; to the II group - 46 children who have increased in height by more than 12 cm in the current year, to the III group - 109 children who did not have a growth spurt. The research was conducted in 3 stages. At the first stage, 205 children were examined, and the content of macronutrients (total and ionized calcium, phosphorus, magnesium), markers of bone modeling (chondroitin sulfates, total and fractional GAG, alkaline phosphatase) and vitamin D status were determined. All children underwent ultrasound densitometry. At the II stage, 32 children underwent X-ray

densitometry. At the III stage, the level of vitamin D was re-determined for 50 children.

It has been proven that the heterozygous mutation of BSML and FokI polymorphisms of the VDR gene in children without growth spurt significantly affects the mineral density of bone tissue, at the same time, in children with intense growth spurt, the main factor in BMD reduction remains the discrepancy of bone tissue mineralization with linear growth, bone growth .

It has been proven that during the second growth spurt, not only vitamin D deficiency plays a role in the development of bone mineralization disorders, but also the activity of bone tissue modeling processes and the body's ability to provide an adequate level of substances, primarily calcium and phosphorus for building bone tissue.

It was determined that quantitative changes in the composition of GAG were diagnosed in children during the second growth spurt - a decrease in the level of total GAG with an increase in the level of the I fraction of GAG and a decrease in the levels of the II and III fractions of GAG, which indicates the intensity of bone tissue modeling processes and confirms the activity of processes in the bone tissue in such children.

It was established that children with an intense growth spurt are significantly more often diagnosed with a decrease in bone mineral density, which is confirmed by a positive correlation between a decrease in BMD and a growth spurt. At the same time, in children without a growth spurt, the Z-score (according to densitometry data) has a positive correlation with the level of vitamin D.

Methods of early prediction of the development of bone mineralization disorders depending on the presence and intensity of growth spurt, which contribute to increasing the level of medical care for pubertal children, are substantiated and proposed.

The results obtained in the course of the study indicate a low supply of vitamin D in adolescent children, which is consistent with the data of foreign studies.

Key words: children, physical development, mineral profile, collagen formation, vitamin D, densitometry, VDR gene polymorphism.

СПИСОК ПУБЛІКАЦІЙ ЗА ТЕМОЮ ДИСЕРТАЦІЇ

Праці, в яких опубліковані основні наукові результати дисертації:

1. Фролова Т.В., Осман Н.С., Стенкова Н.Ф. Стан кісткової тканини та вітамін D-статус у дітей в період другого ростового спурту. Актуальні питання педіатрії, акушерства та гінекології. 2020; 1: 36-42. DOI <https://doi.org/10.11603/24116-4944.2020.1.11481>
2. Osman N.S. Peculiarities of the process of bone modeling in children during the second growth spurt. Moderní aspekty vědy. Svazek XVII mezinárodní kolektivní monografie. 2022; 17: 42-54.
3. Фролова Т.В., Осман Н.С. Структурно-функціональний стан кісткової тканини у дітей в період другого ростового спурту. Сучасна педіатрія. Україна. 2022; 1(121): 31-35. DOI <https://doi.org/10.15574/SP.2022.121.31>
4. Frolova T.V., Lazurenko V.V., Osman N.S., Stenkova N.F., Lyashchenko O.A., Ovcharenko O.B. Reproductive health and vitamin D status of adolescent girls with overweight and obesity. *Azerbaijan medical journal*. 2022; 1: 38-44. DOI: <https://doi.org/10.34921/amj.2022.1.006>
5. Фролова Т.В., Осман Н.С., Стенкова Н.Ф., Амаш А.Г. Денситометричні особливості стану кісткової тканини у дітей в період ростового стрибка з урахуванням поліморфізмів гену VDR та рівню вітаміну D. «Український радіологічний та онкологічний журнал». 2022; 1: 57-66. DOI: <https://doi.org/10.46879/ukroj.1.2022.57-66>

Праці, які засвідчують апробацію матеріалів дисертації:

6. Фролова Т.В. Атаманова О.В., Осман Н.С., Ємець Т.В., Берус А.В. Особливості забезпеченості вітаміном Д у дітей шкільного віку, які мають коморбідну патологію. В: Проблемні питання діагностики та лікування дітей з соматичною патологією. Матеріали української науково-практичної конференції лікарів-педіатрів з

міжнародною участю; 2019 Берез 19-20; Харків. Харків; 2019. с. 237-239.

7. Фролова Т.В., Стенкова Н.Ф., Осман Н.С. Гендерні особливості формування піку кісткової маси у дітей харківського регіону. В: Гендер. Екологія. Здоров'я: матеріали VI Міжнародної науково-практичної конференції; 2019 Квіт 18–19; Харків. Харків; 2019. с. 174-175.

8. Фролова Т.В., Осман Н.С., Стенкова Н.Ф. Метаболічний профіль при недиференційованій дисплазії сполучної тканини - клінічний випадок. В: КНІАСМ. Збірник матеріалів науково-практичної конференції студентів, молодих вчених та лікарів; 2019 Трав 30-31; Харків. Харків; 2019. с. 121-122.

9. Tymoshchuk M., Popova T., Osman N. Analysis for monitoring of osteopenic disorders in children of the east region of Ukraine. В: ISIC; 2019 Septem 18-20; Kharkiv. Kharkiv; 2019. p. 150-151.

10. Осман Н.С. Визначення статусу вітаміну Д₃ у дітей м. Харкова. В: Актуальні питання сучасної медицини. Тези доповідей; 2020 Берез 26-27; Харків. Харків; 2020. с. 180-181.

11. Frolova T., McGowan D., Osman N., Stenkova N., Siniaieva I., Lazurenko V., Koliushko K., McGowan K. Bone Density and vitamin D status in children during growth spurt. В: World congress on osteoporosis, osteoarthritis and musculoskeletal diseases. Abstract book; 2020 August 20-22; Barcelona. Barcelona; 2020. p. 313.

12. Frolova T., Osman N., Stenkova N., Siniaieva I. Structural and functional status of the bone tissue in children during growth spurt. В: PReS 2020 e-Congress. Abstract book; 2020 Septem 23-25; Virtual; 2020. p. 348.

13. Osman N. Structural and functional status of the bone tissue and vitamin D status in children during the second growth spurt. В: ISIC; 2020 Octob 8-9; Kharkiv. Kharkiv; 2020. p. 216-218.

14. Фролова Т.В., Осман Н.С., Стенкова Н.Ф., Сіняєва І.Р. Забезпеченість кальцієм та вітаміном Д₃ дітей в період ростового спурту. В: Проблеми сьогодення в педіатрії. Матеріали VI науково-практичної конференції молодих вчених з міжнародною участю; 2021 Лют 18; Харків. Харків; 2021. с. 36-37.

15. Фролова Т.В., Осман Н.С., Стенкова Н.Ф. Забезпеченість вітаміном Д₃ та магнієм дітей в період ростового спурту. В: Проблемні питання діагностики та лікування дітей з соматичною патологією. Матеріали української науково-практичної конференції лікарів-педіатрів з міжнародною участю; 2021 Берез 17-18; Харків. Харків; 2021. с. 193-195.

16. Фролова Т.В., Атаманова О.В., Осман Н.С., Терещенкова І.І., Стенкова Н.Ф., Сіняєва І.Р., Кононенко О.В. Забезпеченість вітаміном Д₃ дітей, які хворіють на респіраторні захворювання з рекурентним перебігом. В: Проблемні питання діагностики та лікування дітей з соматичною патологією. Матеріали української науково-практичної конференції лікарів-педіатрів з міжнародною участю; 2021 Берез 17-18; Харків. Харків; 2021. с. 192-193.

17. Фролова Т.В., Стенкова Н.Ф., Осман Н.С. Гендерні особливості поліморфізму BSML гену VDR у дітей Харківського регіону. В: Гендер. Екологія. Здоров'я: матеріали VII Міжнародної науково-практичної конференції; 2021 Квіт 22-23; Харків. Харків; 2021. с. 140-141.

18. Осман Н.С., Стенкова Н.Ф. Терещенкова І.І., Атаманова О.В., Кононенко О.В. Забезпеченість вітаміном Д₃ та фосфором дітей в період ростового спурту. В: Актуальні питання сучасної медицини. Тези доповідей; 2021 Квіт 22-23; Харків. Харків; 2021. с.119-120.

19. Frolova T. McGowan D., Osman N., Stenkova N., Siniaieva I. State of the bone tissue in children during the growth spurt taking into account the VDR gene polymorphism. В: World congress on osteoporosis,

osteoarthritis and musculoskeletal diseases. Abstract book; 2021 Aug 26-28; London. London; 2021. p.481-482.

20. Frolova T., Osman N., Stenkova N., Atamanova E. Structural and functional condition of the bone tissue in children during the growth spurt depending on the VDR gene polymorphism. В: PReS 2021 e-Congress. Abstract book; 2021 Septem 19-21; Virtual; 2021.- P. 129-130.

21. Осман Н.С., Фролова Т.В., Стенкова Н.Ф., Саркісян М.О. Стан кісткової тканини дітей у період другого ростового спурту залежно від поліморфізмів BSML та FOKL гену VDR. В: Міжнародний журнал педіатрії, акушерства та гінекології. Актуальні проблеми педіатрії. Матеріали XV конгресу педіатрів України; 2021 Жовт 12-13; Київ. Київ; 2021. с.97.

22. Осман Н.С., Фролова Т.В., Стенкова Н.Ф., Коліушко К.Г. Результати вибіркового моніторингу поліморфізмів BSML та Fokl гену VDR у дітей. В: IV Науковий симпозіум з міжнародною участю «Захворювання кістково-м'язової системи та вік», присвяченому пам'яті В.В.Поворознюка. Матеріали симпозіуму; 2021 Жовт 21-22; Київ. Київ; 2021. с. 72.

23. Фролова Т.В., Осман Н.С., Стенкова Н.Ф., Терещенкова І.І. Стан кісткової тканини у дітей в період ростового спурту з урахуванням поліморфізмів гену VDR. В: Всеукраїнська науково-практична конференція з міжнародною участю «Педіатричні здобутки сьогодення». Матеріали конференції; 2022 Січ 13-14; Харків. Харків; 2022. с. 89-90.

24. Фролова Т.В., Осман Н.С., Стенкова Н.Ф. Особливості стану кісткової тканини з урахуванням мінерального обміну та рівню вітаміну D у дітей в період ростового спурту. В: Всеукраїнська науково-практична конференція з міжнародною участю «Педіатричні здобутки сьогодення». Матеріали конференції; 2022 Січ 13-14; Харків. Харків; 2022. с. 86-88.

25. Frolova T., McGowan D., Osman N., Stenkova N., Lazurenko V. Condition of the bone tissue in school-aged children taking account of VDR gene polymorphism and vitamin D levels. World congress on osteoporosis, osteoarthritis and musculoskeletal diseases. Abstract book; 2022 Mar 24-26; Berlin. Berlin; 2022. p. 369-370.

ЗМІСТ

АНОТАЦІЯ	стр.2
СПИСОК ПУБЛІКАЦІЙ ЗА ТЕМОЮ ДИСЕРТАЦІЇ	стр. 12
ЗМІСТ	стр. 17
ПЕРЕЛІК УМОВНИХ СКОРОЧЕНЬ	стр. 20
ВСТУП	стр. 21
РОЗДІЛ 1. СУЧАСНИЙ ПОГЛЯД НА СТАН КІСТКОВОЇ ТКАНИНИ У ДІТЕЙ В ПЕРІОД РОСТОВОГО СПУРТУ	
1.1. Сучасний погляд на роль вітаміну D в організмі дитини	стр. 29
1.2. Фізичний розвиток та стан мінеральної щільності кісткової тканини у дітей	стр. 33
1.3. Вплив макроелементів (магній, фосфор, кальцій) на мінеральну щільність кісткової тканини	стр. 35
1.4. Генетичні складові розвитку порушень мінералізації кісткової тканини у дітей	стр. 39
1.5. Сучасні методи обстеження кісткової системи у практиці лікаря- педіатра	стр. 42
РОЗДІЛ 2. МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ	стр. 46
РОЗДІЛ 3. КЛІНІЧНА ХАРАКТЕРИСТИКА ДІТЕЙ	стр. 57
РОЗДІЛ 4. ЗАБЕЗПЕЧЕНІСТЬ ВІТАМІНОМ D ДІТЕЙ ШКІЛЬНОГО ВІКУ І ЗАЛЕЖНІСТЬ СТАТУСУ ВІТАМІНУ D ВІД ПОЛІМОРФІЗМІВ ГЕНУ VDR	
4.1 Рівень забезпеченості вітаміном D дітей шкільного віку, які мешкають у Харківському регіоні	стр. 67

4.2 Розповсюдженість поліморфізмів BSML та FokI гену VDR у дітей Харківського регіону стр. 74

4.3 Залежність статусу вітаміну D від наявності поліморфізмів BSML та FokI гену VDR у обстежених дітей..... стр. 76

РОЗДІЛ 5. ОСОБЛИВОСТІ СТАНУ КІСТКОВОЇ ТКАНИНИ У ДІТЕЙ В ПЕРІОД РОСТОВОГО СПУРТУ В ЗАЛЕЖНОСТІ ВІД ЗАБЕЗПЕЧЕНОСТІ ВІТАМІНОМ D ТА ПОЛІМОРФІЗМІВ BSML та FokI ГЕНУ VDR

5.1 Особливості стану кісткової тканини у дітей шкільного віку, які постійно мешкають у м. Харків..... стр. 82

5.2. Особливості стану кісткової тканини в залежності від забезпеченості вітаміном Dстр. 85

5.3 Особливості стану кісткової тканини у дітей в залежності від поліморфізмів гену рецептора вітаміну Dстр. 87

РОЗДІД 6. ВЗАЄМОЗВ'ЯЗОК СТАНУ КІСТКОВОЇ ТКАНИНИ ТА МАРКЕРІВ КІСТКОВОГО МЕТАБОЛІЗМУ З ПОЛІМОРФІЗМАМИ ГЕНУ VDR У ДІТЕЙ З ДРУГИМ РОСТОВИМ СПУРТОМ

6.1 Забезпеченість дітей макроелементами, які впливають на мінералізацію кісткової тканинистр.92

6.2 Стан кальцій-фосфорного обміну у дітей в залежності від забезпеченості вітаміном D і поліморфізмів гену VDRстр. 96

6.3 Особливості рівнів глікозаміногліканів та хондроїтинсульфатів у дітей в період ростового спурту в залежності від стану кісткової тканинистр. 100

РОЗДІЛ 7. ПРОГНОЗУВАННЯ РИЗИКУ ЗНИЖЕННЯ МЦКТ У ДІТЕЙ В ПЕРІОД РОСТОВОГО СПУРТУ З УРАХУВАННЯМ ВИЯВЛЕНИХ ПАТОЛОГІЧНИХ ВАРІАНТІВ ГЕНУ VDR ТА ІНТЕНСИВНОСТІ РОСТОВОГО СПУРТУ

7.1. Прогнозування ризику розвитку зниження МЩКТ у дітей в залежності від інтенсивності росту	стр. 105
7.2 Прогнозування ризику розвитку зниження МЩКТ у дітей в залежності від рівню вітаміну D	стр. 108
АНАЛІЗ І УЗАГАЛЬНЕННЯ РЕЗУЛЬТАТІВ ДОСЛІДЖЕННЯ	стр. 111
ВИСНОВКИ	стр. 121
ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ	стр. 123
СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ	стр. 124
ДОДАТОК А. СПИСОК ПУБЛІКАЦІЙ ЗДОБУВАЧА ЗА ТЕМОЮ ДИСЕРТАЦІЇ І ВІДОМОСТІ ПРО АПРОБАЦІЮ РЕЗУЛЬТАТІВ ДИСЕРТАЦІЇ	стр. 145

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ СКОРОЧЕНЬ

- DXA** –двохенергетична рентгенівська абсорбціометрія
- DXR** – цифрова рентгенівська радіометрія
- HR-pQCT** – периферичну кількісну комп’ютерну томографію роздільної здатності
- pQCT** – периферичну кількісну комп’ютерну томографію
- QCT** – кількісну комп’ютерну томографію
- АХЛШ** –аномальна хорда лівого шлуночка
- ГАГ** – глікозоаміноглікани
- ІМТ** – індекс маси тіла
- КМ** – кісткова маса
- КМС** – кістково-м’язова система
- КТ** – кісткова тканина
- ЛФ** – лужна фосфатаза
- МРТ** – магнітно-резонансна томографія
- МЩКТ** – мінеральна щільність кісткової тканини
- НДСТ** – недиференційована дисплазія сполучної тканини
- ПКМ** – пік кісткової маси
- ПД** – плацентарна дисфункція
- РС** – ростовий спурт
- УД** – ультразвукова денситометрія
- ФР** – фізичний розвиток

ВСТУП

Актуальність теми. За соціально-економічною та медичною значимістю метаболічні захворювання скелету з порушенням кальцієвого обміну після серцево-судинних, онкологічних хвороб та цукрового діабету, посідають одне з провідних місць та є одним з найбільших показників приросту у структурі захворюваності дитячого населення за останні десятиріччя (+105,3%) [1, 2, 8]. Ростовий спурт або пубертатний спурт це другий (істинний) ростовий стрибок, який характеризується статевим дозріванням і посиленням ростом тіла дитини в довжину та віддзеркалюється на всіх системах організму. Цей процес у першу чергу відбувається під впливом статевих гормонів та гормону росту [90, 93, 115, 139]. Добре відомо, що періоди інтенсивного росту дитини взаємопов'язані та збігаються в часі з періодами активного накопичення кісткової маси. У дитячому віці процеси моделювання кісткової тканини (КТ) домінують над процесами резорбції. За період пубертату накопичується 40-60% кісткової маси (КМ), а до його закінчення дитина має вже 80-89% КМ від дорослої людини [38, 43]. Пік кісткової маси (ПКМ) завершує формуватися в середньому в 25-30 років.

Усе вищезазначене потребує підвищеної уваги з боку педіатрів і/або сімейних лікарів щодо забезпечення дитини есенціальними елементами (кальцієм, магнієм, фосфором, залізом та ін.) і вітамінами (А, С, Е, К та D) в періоди ростового спурту, оскільки саме їх дефіцит може призвести до порушення процесів моделювання кісткової тканини, і, як наслідок, розвитку низької мінеральної щільності кісткової тканини, низькоенергетичних переломів та формуванню остеопорозу в майбутньому [4, 42, 43, 164, 166]. Звертає на себе увагу також забезпечення адекватного співвідношення Mg:Ca, яке можливо розглядати у якості прогностичного критерію розвитку остеопорозу дитини в майбутньому, а саме чим більш високе співвідношення Mg:Ca, тим менший ризик розвитку остеопорозу [162].

Проте, за даними сучасних досліджень тільки 1 з 10 дівчат та 1 з 4 хлопчиків віком 11-15 років в Україні мають в раціоні достатню кількість кальцію [39, 42]. Майже всі діти віком 8-16 років з недиференційованою дисплазією сполучної тканини мають дефіцит магнію [42]; дефіцит вітаміну D зустрічається у 92% школярів та у 81% дорослих [29, 31], що співпадає з даними науковців інших країн [88, 103]. Результати дослідження дитячої популяції Харківського регіону свідчать про те, що потреба дітей віком 9-17 років в системоутворюючих мінеральних речовинах нерівномірна за періодами життя, а при зниженні надходження есенціальних елементів виникає певний дисбаланс, який, в свою чергу створює передумови для підвищеної чутливості зростаючого організму до негативних чинників навколишнього середовища [42].

Існує також загальноприйняте поняття – транзиторна остеопенія, що виникає внаслідок нерівномірного накопичення мінералів в кістковій тканині переважно в підлітковому році, не потребує медикаментозної корекції, самостійно зникає і не призводить до розвитку остеопорозу в майбутньому [4, 38, 40].

На тепер діагностика зниження мінеральної щільності кісткової тканини у дітей відбувається на підставі аналізу результатів інструментальних методів дослідження (рентгенівська або ультразвукова денситометрія), визначення лабораторних маркерів (рівень загального та іонізованого кальцію, магнію, фосфору, вітаміну D); маркерів колагеноутворення (лужна фосфатаза, ГАГ) та паратгормону [40, 142].

Ураховуючи данні про значну кількість дітей з дефіцитом вітаміну D в нашій країні [18, 28, 29, 30, 33] та стійкий зріст розповсюженості дисметаболических захворювань кісткової тканини серед дитячого населення, потребує більш глибокого вивчення також ген рецептора вітаміну D, що локалізується в 12q13.11 та складається з 11 екзонів. Діагностичне значення мають наступні поліморфні варіанти гену VDR: 27823 C>T (FokI), 60890 G>A

(BsmI), 61888 G>T (ApaI) та 61968 T>C (TaqI). Їх дослідження вже проводилося в асоціації з вивченням онкопатології, автоімунних захворювань, системних захворювань (остеопороз, остеоартроз, цукровий діабет та ін.), але їх результати неоднозначні, іноді навіть суперечливі і, можливо, пов'язані з етнічними та кліматогеографічними особливостями регіонів [40], що потребує подальшого вивчення.

Відомо, що велика кількість захворювань, у тому числі і захворювання кістко-м'язової системи (КМС) у дорослих розпочинаються ще в дитячому віці. Саме тому, своєчасне діагностування, патогенетична терапія та рання профілактика патології КМС у подальшому дозволять зменшити ризик її прогресування, хронізації, інвалідизації та летальності серед дорослого населення.

Усе вищезазначене обумовлює актуальність проведення даного дослідження, результати якого сприятимуть отриманню нових даних стосовно необхідності корекції порушень структурно-функціонального стану кісткової тканини у дітей в період другого ростового спурту.

Зв'язок роботи з науковими програмами, темами. Роботу виконано у межах комплексної науково-дослідної роботи педіатричних кафедр Харківського національного медичного університету «Медико-біологічні аспекти адаптації дітей з соматичною патологією в сучасних умовах» (№ державної реєстрації 0120U102471).

Здобувачем здійснено аналіз вітчизняної та зарубіжної літератури за темою дослідження, проведено інформаційно-патентний пошук, обстеження дітей та формування груп в залежності від наявності та інтенсивності ростового спурту, виконано систематизацію та аналіз отриманих результатів і підготовку публікацій до друку.

Мета дослідження. Удосконалення діагностики та прогнозування структурно-функціональних порушень кісткової тканини на підставі

вивчення кісткового гомеостазу, даних ультразвукової та рентгенівської денситометрії та поліморфізмів BSML і FokI гену VDR у дітей в період другого ростового спурту.

Для досягнення поставленої мети були визначені наступні **завдання**:

1. Визначити забезпеченість вітаміном D і макроелементами, які приймають участь у побудові кісткового матриксу у дітей в період другого ростового спурту.
2. Визначити особливості структурно-функціонального стану кісткової тканини за допомогою ультразвукової денситометрії у дітей в період швидкого росту.
3. Проаналізувати взаємозв'язок маркерів колагенуутворення: глікозаміноглікани, хондроїтинсульфати і лужна фосфатаза з інтенсивністю ростового спурту.
4. Провести аналіз впливу та взаємозв'язку поліморфізмів BSML та FokI гену VDR зі станом кісткової тканини у дітей в період ростового спурту.
5. На підставі отриманих даних розробити прогностичний алгоритм порушень структурно-функціонального стану кісткової тканини у дітей в період другого ростового спурту.

Об'єкт дослідження: порушення структурно-функціонального стану кісткової тканини у дітей в період другого ростового спурту.

Предмет дослідження: антропометричні показники; рівні іонізованого та загального кальцію, фосфору, магнію, ГАГ, хондроїтинсульфатів, лужної фосфатази, вітаміну D (за рівнем активного метаболіту 25-(OH)-D) в сироватці крові; показники ультразвукової та рентгенівської денситометрії; поліморфізми BSML та FokI гену VDR.

Методи дослідження :клініко-анамнестичний, соматометричний та соматоскопічний, біохімічний, імуноферментний, інструментальний, генетичний, аналітико-статистичний.

Наукова новизна роботи. Визначені особливості мінерального профілю та статусу вітаміну D у дітей 9-17 років, які підтвердили загальну світову тенденцію щодо зниження рівню забезпеченості вітаміном D у дитячій популяції.

Встановлені особливості структурно-функціонального стану кісткової тканини у дітей в період другого ростового спурту: 60,87 % дітей з інтенсивним ростовим спуртом та 48 % дітей з ростовим спуртом мають зниження мінеральної щільності кісткової тканини (МЩКТ).

Доведено взаємозв'язок між рівнем вітаміну D та мінералізацією кісткової тканини у дітей без ростового спурту та його вплив на мінеральну щільність кісткової тканини у дітей в період інтенсивного росту.

Визначено, що наявність інтенсивного другого ростового спурту у дитини (збільшення росту більше ніж на 12 см за поточний рік) є критерієм ризику зниження мінеральної щільності кісткової тканини, який не залежить від рівню вітаміну D та забезпеченості кальцієм, фосфором і магнієм.

Отримані дані розповсюдженості поліморфних варіантів BSM1 та Fok1 гену VDR розширяють знання щодо генетичних маркерів порушення мінералізації кісткової тканини.

Розроблено прогностичний алгоритм порушень структурно-функціонального стану кісткової тканини у дітей в період швидкого росту в залежності від інтенсивності ростового спурту та забезпеченості вітаміном D.

Практичне значення одержаних результатів. Розроблений алгоритм проведення моніторингу стану кісткової тканини у дітей в період другого ростового спурту надає можливість практикуючим педіатрам і\або лікарям загальної практики сімейної медицини вчасно виявляти порушення

мінералізації кісткової тканини та проводити необхідні профілактичні та лікувальні заходи.

Отримані дані розповсюдженості поліморфних варіантів BSM1 та Fok1 гену VDR суттєво розширюють знання щодо генетичних маркерів порушення мінералізації кісткової тканини і дозволяють практикуючим лікарям (педіатрам і\або лікарям загальної практики сімейної медицини) вчасно проводити профілактичні заходи.

Результати дослідження впроваджено в практичну діяльність: Комунальне некомерційне підприємство «Центр первинної медико-санітарної допомоги Нововодолазького району» Нововодолазької районної ради Харківської області, Комунальне некомерційне підприємство «Міська дитяча поліклініка №1» Харківської міської ради, «Західноукраїнський спеціалізований дитячий медичний центр».

Особистий внесок здобувача. Здобувачка самостійно обрала напрямок дослідження, провела патентний пошук та його аналіз, розробила дизайн дослідження та індивідуальні карти обстеження пацієнтів, сформувала групи дітей, які приймали участь в дослідженні та отримала згоду батьків що до участі дитини в дослідженні, виконала клінічний етап, проаналізувала та узагальнила отримані результати. Особисто виконано статистичну обробку даних, що були отримані в ході виконання роботи, сформулювала висновки і практичні рекомендації. Підготовка результатів до друку, апробація отриманих результатів на наукових форумах різних рівнів, їх впровадження у заклади практичної охорони здоров'я були проведені здобувачкою самостійно.

Апробація роботи. Основні результати, що отримані в ході виконання роботи були обговорені на всеукраїнських та міжнародних форумах різних рівнів: VI Міжнародна науково-практична конференція «Гендер. Екологія. Здоров'я» (18–19 квітня 2019 р., м. Харків); Українська науково-практична конференція лікарів-педіатрів з міжнародною участю (19-20 березня 2019 р.,

м. Харків); World congress on osteoporosis, osteoarthritis and musculoskeletal diseases (он-лайн) (20-22 серпня 2020 р., м. Барселона); PReS 2020 e-Congress (Virtual) (23-25 вересня 2020 р., м. Прага); Українська науково-практична конференція лікарів-педіатрів з міжнародною участю (он-лайн) (17-18 березня 2021 р., м. Харків); конференція Актуальні питання сучасної медицини (он-лайн) (22-23 квітня 2021 р., м. Харків); World congress on osteoporosis, osteoarthritis and musculoskeletal diseases (он-лайн) (26-28 серпня 2021 р., м. Лондон); PReS 2021 e-Congress (Virtual) (19-21 вересня 2021 р., м. Прага); VI науково-практична конференція молодих вчених з міжнародною участю (он-лайн) (18 лютого 2021р., м. Харків); VII Міжнародна науково-практична конференція (он-лайн) (22-23 квітня 2021 р., м. Харків); XV конгрес педіатрів України (он-лайн) (12-13 жовтня 2021 р., м. Київ); IV Науковий симпозіум з міжнародною участю «Захворювання кістково-м'язової системи та вік» (он-лайн) (21-22 жовтня 2021 р., м. Київ); Всеукраїнська науково-практична конференція з міжнародною участю «Педіатричні здобутки сьогодення» (он-лайн) (13-14 січня 2022 р., м. Харків); World congress on osteoporosis, osteoarthritis and musculoskeletal diseases (он-лайн) (24-26 березня 2022 р., м. Берлін).

Публікації. За результатами дисертаційної роботи опубліковано 25 наукових праць, з них 1 стаття в наукових фахових виданнях, рекомендованих МОН України, 2 статті в українських журналах, які входять до наукометричної бази Scopus, 1 стаття в зарубіжному журналі, який входить до наукометричної бази Web of Science, 20 тез у матеріалах наукових форумів різних рівнів, розділ у колективній монографії.

Обсяг і структура дисертації. Дисертаційна робота викладена українською мовою на 149 сторінках машинописного тексту за загальноприйнятою формою і складається з анотації, вступу, огляду літератури, розділу «Матеріали та методи дослідження», розділу «Клінічна характеристика дітей», чотирьох розділів власних досліджень, аналізу й

обговорення результатів, висновків, практичних рекомендацій, списку літератури та додатку.

Перелік використаної літератури містить 178 наукових джерел, з яких 44 – кирилицею та 135 – латиницею. Робота проілюстрована 33 рисунками та 23 таблицями.

РОЗДІЛ 1

1.1. Сучасний погляд на роль вітаміну D в організмі дитини

Вітамін D є жиророзчинним вітаміном, який в невеликій кількості знаходиться в продуктах харчування. В організм він поступає у вигляді холекальциферола. Окрім того він виробляється в клітинах шкіри під впливом ультрафіолетового випромінювання, де з 7-дегідрохолестерола утворюється холекальциферол для активації якого необхідно двократне гідроксилювання. Перше гідроксилювання проходить у печінці, де вітамін D біотрансформується у 25-гідроксвітамін D (25-(ОН)-D) чи кальцидіол. Друга біотрансформація проходить переважно у нирках, де з 25-(ОН)-D утворюється 1,25-дігідроксвітамін D (1,25-(ОН)₂-D) чи кальцитріол. Остання форма є найбільш активною [31, 123,162].

Кількість вітаміну D регулюється рівнем паратгормону, який впливає на гідроксилювання 25-(ОН)-D в проксимальних звитих каналцях на 1,25-(ОН)₂-D за допомогою активації вітамін D – 1-альфа-гідроксілази [37, 75, 77]. Але утворення активної форми вітаміну D не є достатньою для реалізації всіх його функцій. Свою дію вітамін D реалізує за допомогою білків-переносників та рецепторів на мембрані кліток-мішеней. Після утворення 1,25-(ОН)₂-D в нирках, він переноситься по кров'яному руслу за допомогою вітамін-D-зв'язуючого білку до клітин-мішеней. Далі кальцитріол контактує з рецепторами на мембрані клітини та зв'язується з її ДНК через яку і реалізує свою функцію. Такі рецептори є в усіх тканинах організму. При цьому до кальцитріолу вони в 100 разів більш чутливі, ніж до кальцидіолу. Після контакту з рецептором починається реалізація функцій вітаміну, яка може проходити двома шляхами: перший – вітамін D впливає на клітини нервової та імунної систем за допомогою регулювання активності аденілатциклази, фосфоліпази, тирозінкінази та білка MARRS (асоційованого з мембраною протеїну швидкого зв'язування стероїдів); і другий шлях, коли вітамін D

являє собою фактор транскрипції та як наслідок цього починається синтез РНК і наступний за цим синтез білків. Кальцитріол має прямий вплив на геном клітини та на синтез необхідних білків усередині клітини [75, 162].

На теперішній час з певністю можна стверджувати, що вітамін D не є тільки «антирахітичним» вітаміном [17, 31, 102, 147]. При його дефіциті відбуваються порушення функцій майже всіх систем організму людини: підвищується частота інфекційних захворювань за рахунок зниження функції макрофагів та синтезу антимікробних пептидів [131]; порушення секреції інсуліну і розвиток толерантності до глюкози [125]; розвиток високоренівної гіпертонії, підвищення тромбогенезу, підвищений ризик розвитку інфаркту міокарду [46, 57]; підвищення частоти міопатій [73, 78]; збільшується в 13 і більше разів частота розвитку пневмонії [140, 177]. Загалом, вітамін D грає ключову роль в регуляції клітинного циклу. Його дефіцит призводить до підвищення ризику розвитку онкологічної патології [63].

Звертає увагу вплив вітаміну D на інсуліноподібний фактор росту у дітей, які мають його дефіцит. Якщо його рівень достатній, інсуліноподібний фактор росту має «стабільну» форму та може підтримувати баланс між жировою та м'язовою тканинами. Тоді як дефіцит вітаміну D призводить до домінування жирової тканини і як наслідок розвитку атеросклеротичних уражень судин. Це обумовлено прямим впливом активної форми вітаміну D на геном клітини [5, 117, 148, 167, 176].

Відомо, що на теперішній час саме метаболічні захворювання опорно-рухового апарату займають одне з провідних місць у структурі захворюваності населення багатьох країн світу. В деяких регіонах вони знаходяться майже на рівні з онкологічними захворюваннями та порушеннями з боку серцево-судинної системи [1, 2]. За існуючими прогнозами до 2050 року частота ранніх переломів у дітей, які пов'язані з метаболічними порушеннями КТ збільшиться у 2-4 рази [6, 152], що

обумовлено небалансованим харчуванням, гіпокінезією та багатьма іншими факторами.

Вітамін D відіграє, безумовно важливу роль в процесах регуляції мінерального гомеостазу та підтримки здоров'я КТ як у дорослих, так і у дітей [18, 27, 34, 36]. В першу чергу це пов'язано з його участю у фосфорно-кальцієвому обміні та підтримкою мінералізації КТ. Основним вектором впливу на мінеральний гомеостаз є збільшення проникності мембрани ентероцитів для іонів кальцію та більш активне всмоктування фосфору в кишечнику. Це відбувається за рахунок активації рецепторів вітаміну D та підвищення синтезу кальцій-зв'язуючого протеїну, який транспортує кальцій через стінку кишечника в кровоток [162].

Усе вищезазначене пояснює увагу науковців та лікарів до питання забезпеченості вітаміном D та його впливу на розвиток різноманітних патологічних процесів в організмі людини. Особливе значення дане питання має для сучасної педіатрії і обґрунтовує вивчення забезпеченості вітаміном D саме дитячого населення. Незалежно від рівня інсоляції в кожному окремому регіоні, їх результати демонструють низький рівень забезпеченості дитячої популяції вітаміном D.

В Україні дефіцит вітаміну D мають 92% школярів та 81% дорослого населення [26, 28]. Дефіцит вітаміну D спостерігається у 87,0 % дітей із середнім показником 34,20 нмоль/л; недостатність вітаміну D – 10,0 % дітей із середнім показником 64,50 нмоль/л, і лише у 3 % дітей рівень вітаміну D має показники у межах норми із середнім показником – 79,50 нмоль/л [25]. Результати багаторічних спостережень за дитьмивіком 1-15 років, які мешкають в Італії виявили зниження рівня вітаміну D у 85% дітей. При цьому тяжкий дефіцит (<10 нг/мл) зафіксовано у 15% дітей, помірний (10-20 нг/мл) – у 40% дітей та м'який (20-30 нг/мл) – у 30% дітей [69, 132, 150].

Результати обстеження дітей віком від 5 місяців до 18 років, які мешкають у Норвегії показали, що недостатність або дефіцит вітаміну D

мають 60,3 % дітей. Причому його рівень має залежність від віку та етнічної приналежності дитини, з найнижчими показниками у підлітків. Середній рівень 25-(ОН)-D склав 70,0 нмоль/л зі значними сезонними коливаннями в середині зими та наприкінці літа. Виявлено, що 1,0 % дітей мають тяжкий дефіцит вітаміну D; 21,0% –помірний дефіцит; 38,3 % дітей – недостатність вітамінуD; 39,7% дітей мають його нормальний рівень [104].

Слід звернути увагу, що поширення дефіциту або недостатності вітаміну D спостерігається також і у дітей в країнах з достатньою інсоляцією. Так, результати обстеження дітей шкільного віку, які проживають у Мехіко показали, що 54 % з них мають дефіцит вітаміну D та 28 % дітей його недостатність [92].

Результати обстеження дітей віком 14-18 років білої та афро-американської рас, які мешкають на південному сході США показали, що більш виражений дефіцит зустрічається у дітей афро-американської раси, серед яких виражений дефіцит мають 11,5 % дітей та 59,9 % дітей мають його дефіцит. Недостатність вітаміну D мають 30 % білих дітей та 17,1 % дітей з темною шкірою [103].

В країнах Європи серед дітей віком 12,5-17,5 років субоптимальний рівень вітаміну D мають 80 %, недостатність –39 %, дефіцит –27 % дітей та виражений дефіцит – 15 % дітей [105, 151, 153].

Таким чином, дані щодо забезпеченості дитячого населення вітаміном D вказують на існуючу проблему його дефіциту або недостатності незалежно від характеристик регіону, в якому мешкає дитина.

Усе вищезазначене, а саме результати багатьох досліджень, які проводяться у різних країнах світу і свідчать про низьке забезпечення ним дитячого населення є приводом для подальшого вивчення впливу вітаміну D на зростаючий організм дитини, пошук шляхів для адекватної профілактики захворювань, спричинених його дефіцитом, особливо в критичні періоди дитячого віку до яких відносяться і періоди швидкого росту.

1.2. Фізичний розвиток та стан мінеральної щільності кісткової тканини удітей

Фізичний розвиток (ФР) дитини є інтегральним показником здоров'я та індикатором стану роботи всіх систем організму. Це динамічний процес зміни розмірів тіла, його пропорцій, статури та м'язової сили. Останнім часом в ФР дітей спостерігаються тенденції до припинення процесу акселерації та початку процесів децелерації [1,2], проте незмінними залишаються етапи його формування. Процес росту дитини характеризується нерівномірністю, коли інтенсивний зріст змінюється його уповільненням. Найбільш активно дитина росте в період внутрішньоутробного розвитку, на першому році життя, у 4-6 років та 11-14 років (у дівчаток в середньому це 11-12 років, у хлопчиків- 12-14 років) [13].

Інтенсивне зростання у віці 4-6 років називають полуростовим стрибком або полуростовим спуртом. За цей період дитина досягає 70 % росту дорослої людини за рахунок подовження кінцівок. Під впливом, перш за все соматотропного гормону в середньому за рік швидкість росту становить для хлопчиків 6,54 [6,09-7,0] см, для дівчаток 6,56 [6,09-7,03] см [35].

У пубертатному періоді можна спостерігати другий ростовий стрибок (пубертатний спурт, істинний ростовий спурт), який відбувається під впливом статевих та соматотропного гормонів і характеризується статевим дозріванням та посиленням ростом тіла дитини за рахунок подовження кінцівок та тулубу. У дівчат він відбувається раніше за хлопчиків у віці 11-12 років, коли в середньому швидкість росту за рік складає 7,4 см [6,5;8,33]. У хлопчиків істинний ростовий спурт спостерігається у віці 12-14 років та характеризується середньорічною швидкістю росту 8,01 см [7,98; 9,46] [35].

Відомо, що у дитячому віці процеси моделювання КТ домінують над процесами резорбції, при цьому пік кісткової маси (ПКМ) досягає максимуму до 25-30 років. За період пубертату накопичується 40-60 %, а до його

закінчення 80-89 % всієї КМ дорослої людини [42, 43]. Тому в періоди швидкого росту, коли відбувається максимальний приріст КМ необхідно забезпечити адекватне надходження макроелементів, в першу чергу кальцію, оскільки його дефіцит призводить до сповільнення її накопичення і реалізується в зниженні мінеральної щільності кісткової тканин (МЩКТ) та розвитку остеопорозу у майбутньому [40]. Низькоенергетичні переломи, які виникають на фоні зниження МЩКТ можуть негативно сказатися на якості життя дитини. Травма – це завжди тривалий процес реабілітації з імовірністю інвалідізації у майбутньому.

На МЩКТ впливає велика кількість факторів, в першу чергу це захворювання ендокринної системи, хронічні захворювання шлунково-кишкового тракту, дихальної системи, ревматичні хвороби, патологія сполучної тканини, як недиференційована форма, так і спадкові синдроми [24, 36, 56, 58, 61]. Великий вплив на стан мінералізації КТ мають і екологічні фактори. Солі важких металів акумулюються у КТ, тим самим заміщаючи солі кальцію [14, 15].

Ще декілька років тому вважалось, що зниження МЩКТ зустрічається лише у людей похилого віку, особливо у жінок в постменопаузі та після переломів при тривалій іммобілізації [3, 96]. Проте будь які порушення з боку ендокринної системи, яка є однією з основних для формування та розвитку, призводять до дисбалансу мінералізації КТ, затримки росту та формуванню патологічних змін, що останнім часом все частіше діагностуються у дітей [15, 109].

Збільшенню випадків зниження МЩКТ у дітей сприяє розширення можливостей діагностики, в тому числі використання ультразвукової денситометрії у якості скринінгового методу дослідження структурно-функціонального стану КТ [20]. Поряд з цим методом існують більш точні, такі як рентгенівська абсорбціометрія та МРТ.

Існує й окрема форма порушення мінералізації КТ, яка може сформуватися навіть при злагодженій роботі всіх систем, так звана транзиторна остеопенія. Згідно сучасних рекомендацій, при обстеженні дітей поняття «остеопенія» використовувати не рекомендується [158, 160]. У педіатричних звітах DXA, коли Z-показник BMD менший або дорівнює -2,0 використовується поняття «низька мінеральна маса КТ або МЦКТ». Наявність або відсутність клінічних ознак та змін показників крові буде вирішальним при постановці діагнозу [160]. Вважається, що низька мінеральна маса КТ є результатом нерівномірного накопичення мінералів у КТ в різні періоди дитинства, що може розглядатися як її критичний стан. Найчастіше ця форма зниження мінеральної маси КТ розвивається у дітей в період істинного ростового спурту та є наслідком прискореного лінійного росту дитини, коли навіть підвищене надходження нутрієнтів не є достатнім для забезпечення інтенсивного формування КТ [38, 40]. Це своєрідний дисбаланс, який відбувається у наслідок інтенсивного зростання дитини і не потребує корекції. Ці прояви зниження МЦКТ тимчасові і зникають самостійно, коли дитина перестає інтенсивно зростати. Але дуже важливо своєчасно провести диференційну діагностику між транзиторною формою та «справжньою» низькою мінеральною масою КТ та допомогти відновити належний баланс мінералів в організмі дитини.

1.3. Вплив макроелементів (магній, фосфор, кальцій) на мінеральну щільність кісткової тканини.

Основним мінеральним компонентом зрілої КТ є кристалічна сіль фосфату та гідрату кальцію – гідроксіапатит, тому мінералізація КТ залежить саме від надходження кальцію до організму [9].

До основних регуляторів остеогенезу відносять макро- та мікроелементи (кальцій, фосфор, цинк, фтор та ін.), вітамін D, гормони (паратгормон, кальцитонін, гормон росту, кортикостероїди та ін.), ростові фактори (ІРФ-1, ІРФ-2, ЕРФ, ФРФ та ін.), місцеві фактори кісткової резорбції

(ІЛ-1, ІЛ-6, ФНП, та ін.) та відповідне віку дитини фізичне навантаження [66, 79, 108, 116, 122, 126, 178]. Кожен з цих факторів відіграє окрему роль у процесах остеогенезу, який складається з декількох етапів. На першому етапі відбувається побудова білкового матриксу, для забезпечення якого необхідні білок, фосфор, мідь, фтор, цинк, залізо, марганець, селен, вітаміни А, D, К, С та групи В. Регулюючий вплив визначають гормон росту, інсулін, статеві гормони, фактори тімусу. На другому етапі відбувається безпосередня осифікація колагену, формування центрів кристалізації гідроксиапатиту з наступною мінералізацією остеоїду. Для забезпечення цього етапу необхідними є кальцій, фтор, фосфор, магній, марганець, цинк, мідь, вітамін D, лактоза. Регулюючий вплив мають кальцитонін, паратгормон, кислотно-основний склад крові. Третій етап – ремоделювання КТ, яке забезпечується за рахунок вітаміну D; а регулюючий вплив мають кальцитонін, паратгормон, рН крові [14]. Слід зауважити, що на усіх трьох етапах важливе значення має фізичне навантаження, відповідне віку дитини.

Ці етапи проходять в певній послідовності і залежать від усіх перелічених факторів. Ремоделювання КТ відбувається протягом всього життя людини, але найбільш інтенсивно – у період дитинства, особливо в пубертатному віці. Отже, саме у ці періоди організм дитини потребує адекватного надходження речовин, які забезпечують побудову кісткового матриксу, формування ПКМ, лінійне подовження кісток та гістологічне дозрівання КТ, процеси остеосинтезу, високу швидкість оновлення КТ (до 100 % за рік) [36].

Порушення кальцій-фосфорного обміну з різною частотою зустрічаються в усіх країнах світу і залежать від соціально-економічних, кліматичних, географічних та інших факторів. Кожного року відбувається ріст захворювань, обумовлених цією патологією [1, 2, 61]. З одного боку, причиною є незбалансоване харчування за есенціальними нутрієнтами, з іншого – збільшення дітей, які мають дефіцит вітаміну D [97, 105, 144].

За даними нещодавніх досліджень лише одна з десяти дівчат та один з чотирьох хлопчиків віком 11-15 років в Україні мають в раціоні достатню кількість кальцію [42], що свідчить про низьку забезпеченість есенціальними нутрієнтами. Дослідження, які проводились в інших країнах серед дітей шкільного віку також показали, що у 80-90 % дітей відмічається дефіцит кальцію в раціоні [67]. При зниженні його споживання з їжею нормальний рівень досягається за рахунок вимивання кальцію з кісткового матриксу, в якому знаходиться його основний запас (99%) [162]. Лише 1 % кальцію знаходиться в крові, міжклітинній рідині та м'яких тканинах – це іонізований кальцій і він є константою. У різні періоди життя людини потреба в кальції неоднакова – найбільш критичними періодами є дитячий та похилий вік, що зумовлено певним дисонансом між потребою та споживанням кальцію [39].

Він впливає на цитоплазматичні мембрани, регулюючи їх цілісність та проникність, приймає участь в передачі імпульсу у синапсі, регулює нервово-м'язову передачу, підтримує тонус вегетативної та центральної нервової системи, приймає участь у згортанні крові, регулює деякі гормональні механізми, контролює та активує ферментативні процеси, виступає у ролі інформаційної молекули для багатьох біологічних процесів [13].

До того ж звертає на себе увагу, що кальцію виступає не тільки як макроелемент, але й як мікроелемент. Свою дію у ролі макроелементу він відіграє при побудові КТ, тоді як при передачі інформації в синапсі, регуляції нервово-м'язової передачі виступає як мікроелемент [54, 83].

Підтримка рівню кальцію відбувається шляхом впливу на його всмоктування в кишечнику, реабсорбцію в нирках та мобілізацію з КТ. Регуляторами рівню кальцію в крові є паратгормон, кальцитонін, рівень фосфору та рівень вітаміну D. На кальцій-фосфорний обмін також мають вплив вітаміни А, С, Е, К та мікроелементи (мідь, марганець, цинк, стронцій,

магній, залізо та бор). Дефіцит цих мікронутрієнтів призводить до уповільнення накопичення КМ у дітей [85, 95, 101, 116, 119].

Найбільш вразливим щодо дефіциту кальцію є період раннього дитячого віку та період статевого дозрівання. Для створення оптимального балансу в організмі дитини важливу роль відіграє внутрішньоутробний період [42, 110]. Цей період характеризується підвищеною потребою кальцію для вагітної, який необхідний для побудови КТ плоду; перерозподілом вітамінів, коли утворюються їх депо у плаценті.

Особливу роль в стані КТ відіграє магній, який регулює мінералізацію, рівномірний ріст, гнучкість та міцність КТ. Також він є необхідним компонентом для підтримання репаративних властивостей кісток [19]. І в цей же час, низький рівень магнію є стримуючим фактором для успішної терапії остеопорозу. Низький рівень магнію напряду пов'язаний з низькою МЦКТ та остеопорозом [19]. Недостатність магнію є одним з факторів порушення структури сполучної тканини, що реалізується за рахунок зниження синтезу білків, дестабілізації тРНК, зниження активності гіалуронансинтеаз, підвищення активності металопротеїназ, підвищення активності гіалуронідаз та лізиноксідаз [162]. Важливим моментом впливу дефіциту магнію на КТ є співвідношення Mg:Ca. За його зниження в бік дефіциту магнію обмінні процеси в КТ сповільнюються, відбувається швидке депонування токсичних елементів в суглобах (кадмій, свинець), що призводить до зменшення рухливої активності суглобів та їхньої деформації. Чим більш високе співвідношення Mg:Ca, тим менший ризик розвитку остеопорозу [162]. Результати дослідження, що було проведено в Харківському регіоні показали, що діти 8-16 років з НДСТ незалежно від статі мають дефіцит цього мікроелемента [42].

Фосфор є не тільки важливим компонентом КТ, але й приймає участь в усіх метаболічних процесах в організмі людини. Основна його маса знаходиться в кістках (85 %) [142, 162]. Разом з кальцієм він входить до

мінерального матриксу кістки і забезпечує її міцність. Існує мінімальна концентрація іонів кальцію та фосфору, нижче якої мінералізація кісток не відбувається [9]. Функція фосфору реалізується за допомогою лужної фосфатази, яка є одним з біохімічних маркерів стану КТ. Механізм її дії є локальне збільшення рівню фосфору до точки насичення, за якою відбувається процес фіксації кальцій-фосфорних солей на органічній матриці кісток [162]. Відтак дефіцит фосфору також призводить до зниження мінералізації КТ, підвищеному ризику переломів та розвитку остеопорозу.

1.4. Генетичні складові розвитку порушень мінералізації кісткової тканини у дітей

Основну роль в формуванні, розвитку та функціонуванні КТ відіграє генетична складова. Саме наявність патологічних мутацій у гетеро- чи гомозиготному стані різноманітних поліморфних варіантів генів, які відповідають не тільки за моделювання, але й ремоделювання КТ і забезпеченість мінеральними речовинами [63, 106, 165].

Найчастіше в літературі можна зустріти інформацію щодо наступних генів, який мають вплив на моделювання і ремоделювання КТ: ген колагену COL1A 12046 G > T, ген лактази LCT 13910 T > C, ген GC (протеїн, який зв'язує вітамін D), поліморфні варіанти гена 7-дегідрохолестеринредуктази rs12785878 та rs3829251, ген VDR з різноманітними варіантами поліморфізмів (rs7041, rs731236 чи Taq, rs1544410 чи BSML, rs2228570 чи Folk, rs4516035, 61888 G > T (ApaI), 61968T > C (TaqI), 27823C > T (FokI) [118, 127, 136]. І це тільки невелика кількість генів, які активно обговорюються. На тепер не всі функції генів до кінця розкрито.

Одним з найбільш обговорюваних генів є ген рецептору вітаміну D (VDR), через який реалізуються різноманітні та важливі функції вітаміну.

Ген рецептору вітаміну D локалізується на 12q13.11 та складається з 11 екзонів. Дослідження поліморфізмів проводилося в асоціації з вивченням онкопатології [62], автоімунних захворювань [169], захворювань серцево-

судинної системи [120], центральної нервової системи [16], системних захворювань (остеопороз, остеоартроз, цукровий діабет та ін.) [163, 170], але популяційних досліджень щодо розповсюдження цього гену у населення України, яке не має хронічних захворювань не проводилося чи вибірка була настільки мала, що результати цих досліджень не можуть бути оприлюднені у якості популяційних. Деякі автори вважають, що дані про розповсюдженість поліморфізмів генів є неоднозначними та навіть суперечливими і, можливо, пов'язані з етнічними, клімато-географічними особливостями регіонів, де були проведені дослідження [40].

Такий підвищений інтерес до гену VDR обумовлено тим, що саме через рецептори до вітаміну D, які розташовані на мембранах клітин та які реагують лише на активну форму $1,25\text{-(OH)}_2\text{-D}$ реалізується його моделюючий вплив на гени-мішені шляхом транскрипції. Цей ген було віднесено до одного з основних генів, які відповідають за здоров'я КТ [136].

Перші дослідження було розпочато ще в 1994 році, коли вперше вивчили потенційний ефект генетичного поліморфізму VDR на МЦКТ [141]. Результати цих досліджень показали, що алельні відмінності в 8 інтроні 3'нетрасльованої області гену VDR можуть брати участь у регуляції МЦКТ шляхом зміни рівню рибонуклеїнової кислоти, що передає повідомлення. Цей поліморфізм має назву BSML [106]. Генетична варіація rs2228570 (FokI) розташована в екзоні 2 на 5'шаровій ділянці та розглядається, як поліморфізм початкового кодону [133].

Після взаємодії VDR в остеобластах з $1,25\text{-(OH)}_2\text{-D}$ відбувається стимуляція експресії ліганду рецептору-активатора ядерного фактору NF- κ B. Цей фактор далі взаємодіє з рецептором-активатором ядерного фактору NF- κ B, який в свою чергу індукує трансформацію моноядерних фагоцитів у зрілі остеокласти, які розчиняють матрикс та мобілізують мінеральні речовини КТ, в тому числі й кальцій. Окрім цього, ген VDR кодує рецептор, який регулює активність генів, що відповідають за секрецію паратгормону, таким

чином він також впливає на мінеральний гомеостаз та МЦКТ. Цей рецептор також функціонує як рецептор для вторинної жовчної кислоти – літохолової. Рецептор належить до сімейства транс-активних регуляторних факторів транскрипції та має подібність між послідовностями стероїдних та тіреїдних гормонів [141]. Наступні мішені цього ядерного гормонального рецептору насамперед приймають участь в регуляції мінерального обміну. Однонуклеотидний поліморфізм в старт-кодоні призводить до зміщення ініціаторного кодону на три кодони від початку. В результаті альтернативного сплайсінгу утворюються декілька варіантів транскриптів, які кодують різноманітні білки [130].

Ген рецептору вітаміну D було виявлено майже в усіх тканинах, але найбільша експресія генів виявлена в шлунково-кишковому тракті (дванадцятипала кишка, тонка кишка, пряма кишка) та нирках [136, 141]. Окрім цих органів VDR виявлено в органах ендокринної, центральної нервової та кістково-м'язової систем [136]. Це відкриття дозволило розширити функції вітаміну D, який стали вважати не тільки вітаміном, що регулює кальцієво-фосфорний обмін, а й гормоном, який має вплив на різноманітні органи та системи [107, 111, 113].

Результати низки досліджень показали зв'язок між поліморфізмом VDR та малотравматичними переломами [172]. Діти з алелем В поліморфізму BSML частіше мають нижчі рівні МЦКТ у порівнянні з дітьми, які мають генотип bb [169].

Активність рецептора VDR та, відповідно, рівень вітаміну D мають вплив і на хрящову тканину, стимулюючи вплив синтезу протеоглікану хондроцитами та моделюють активність матриксних металопротеїназ, які в свою чергу беруть участь у руйнуванні хрящу. Вважається, що мутантний варіант поліморфізму BSML зустрічається однаково у жіночого та чоловічого полу та має розповсюдженість 30-40% [7], що обумовлено аутосомно-домінантним типом спадкування мутації. Мутації поліморфізму FokI

зустрічаються приблизно у 40-50 % населення [110], але назвати такі дослідження популярними не можна, оскільки не достатня кількість обстежених. Для порівняння отриманих результатів можна використовувати наступні результати досліджень, проведених в Україні. При обстеженні 46 здорових дітей, 41,31 % мали нормальний генотип, 56,52 % гетерозиготну мутацію та 2,17 % – гомозиготну патологічну мутацію [16]; інші дослідження 78 здорових людей мали інші результати, нормальний генотип був у 24,3 % пацієнтів, гетерозиготна мутація була виявлена у 48,6 % пацієнтів, гомозиготна мутація – у 27,1 % пацієнтів [7]. Подібних досліджень з поліморфізмом FokI в Україні не проводилось, тому для порівняння можна використовувати дані міжнародних досліджень. Більшість досліджень демонструють наступні результати: патологічну гомозиготну мутацію мають 10 % пацієнтів, 44 % пацієнтів мають нормальний генотип та 46 % пацієнтів гетерозиготну мутацію [110].

Усе вищезазначене демонструє важливу роль рецептору вітаміну D у регулюванні мінерального гомеостазу та забезпеченні здоров'я КТ, особливо в один з критичних періодів її розвитку – період ростового спурту.

1.5. Сучасні методи обстеження кісткової системи у практиці лікаря педіатра.

Для оцінки структурно-функціонального стану КТ необхідним є не тільки аналіз анамнестичних і клінічних даних дитини, але й проведення додаткових лабораторних та інструментальних досліджень [15, 20, 47, 55]. До лабораторних показників, які відповідають за мінералізацію КТ відносяться загальний та іонізований кальцій, фосфор, лужна фосфатаза (особливо її кістковий ізофермент), гідроксипролін, глюкозаміноглікани, вітамін D, паратгормон, кальцитонін, тиреоїдні гормони, кортизол, естрогени, інсулін, соматотропний гормон [38]. Перелік біохімічних та гормональних показників залежить від клінічної картини захворювання в тому чи іншому конкретному випадку. Але не змінним та базовим дослідженням для всіх будуть

визначення мінерального профілю та рівню вітаміну D [32]. Інструментальні методи дослідження стану КТ будуть мати вирішальне значення. Оскільки вони допомагають візуалізувати архітекtonіку КТ та оцінити вплив біохімічних маркерів на її стан. На теперішній час для вимірювання BMD використовують: двохенергетичну рентгенівську абсорбціометрію (DXA), кількісну комп'ютерну томографію (QCT), периферичну кількісну комп'ютерну томографію (pQCT), магнітно-резонансну томографію (MRI), ультразвукову денситометрію (QUS) та цифрову рентгенівську радіометрію (DXR) [52, 98, 121, 154, 171]. «Золотим стандартом» діагностики остеопорозу та низької МЩКТ є DXA. В основі цього методу лежить використання рентгенівських променів, які виключають вплив м'яких тканин на остаточний результат. Вимірювання проводиться на поперекових хребцях та шийці стегнової кістки, що є найбільш інформативним в діагностиці зниження BMD [158]. Проте цей метод не може бути використаний у якості скринінгової діагностики стану КТ при обстеженні великих груп населення, оскільки його проведення потребує чітких показань – обтяжений сімейний анамнез, повторні переломи дитини протягом року, перелом хребта, низькоенергетичні переломи, прийом глюкокортикостероїдів, захворювання нирок та ШКТ, цукровий діабет I типу, гіпертиреоз, гіперпаратиреоз [40, 89, 91, 134].

Великий вклад в вивчення самої методики та критеріїв діагностики остеопорозу та низької МЩКТ внесла Міжнародна асоціація клінічної денситометрії (ISCD), останній перегляд педіатричних рекомендацій яких відбувся у 2019 р. [160]. Багато публікацій присвячено сучасному погляду на діагностику остеопорозу, але вони базуються саме на педіатричній позиції ISCD і в таких публікаціях більш детально розглядається кожна з рекомендацій в аспекті наявних захворювань у дитини [87, 156, 173, 174,].

Результати дослідження гендерно-специфічних, вікових та регіональних особливостей стану КТ дитячої популяції віком 4,5 - 20 років, які мешкають у Мексиці за допомогою DXA дозволили сформува

референтні значення для кожного віку та статі. Звертає на себе увагу, що дівчатка підліткового віку раніше досягають ПКМ та мають нижчі його значення, що пов'язано з впливом статевих гормонів, і в свою чергу є предиктором розвитку остеопорозу у більш старшому віці [86, 124, 145].

Результати дослідження стану КТ дітей віком 4-18 років з надмірною вагою показали, що МЩКТ знижується у дітей з більшим ступенем ожиріння, а окружність талії негативно корелює з мінералізацією КТ [91].

Аналіз результатів дослідження дітей віком 9-11 років за допомогою DXA дозволили зробити висновок, що на МЩКТ мають вплив не тільки забезпеченість мінеральними речовинами (діти споживали лише 25 % від добової потреби кальцію), фізична активність дітей та рівень вітаміну D, але й співвідношення жирового компонента тіла до м'язового. У той же час, у хлопчиків більший вплив на МЩКТ мала фізична активність, а у дівчаток споживання кальцію [71].

Обстеження дітей з ренальною патологією, яким проводили УД та DXA показали, що результати цих методів відрізняються. Найнижчі середні значення Z-score МЩКТ при проведенні DXA мали діти, які отримували терапію глюкокортикоїдами, тоді як середнє значення Z-score дітей цієї групи при проведенні УД знаходилось у межах норми і достовірно відрізнялось від даних DXA. В той же час, Z-score за результатами УД у дітей зі зниженою клубочковою фільтрацією була достовірно нижче, ніж Z-score при проведенні DXA [47].

Невідповідність результатів DXA та УД були оприлюднені і іншими дослідниками [138]. Так, відмінності між результатами УД та DXA у однієї дитини пояснюють нерівномірністю та інтенсивністю накоплення кісткової маси та різними механізмами її зниження в залежності від патології, яку має дитина. Також ці відмінності обумовлені особливостями методів діагностики. Так, DXA відображає стан трабекулярної частини кістки, а УД – кортикальної її частини [112,135]. Результати мета-аналізу, який порівнював декілька методів оцінки стану КТ (DXA, УД, pQCT, MPT та DXR) показали,

що найбільший позитивний кореляційний зв'язок був між DXR та DXA, що дозволяє вважати цей метод достовірним для діагностики стану КТ [112].

Результати обстеження здорових дітей віком 8-13 років, які мешкають у Новій Зеландії щодо порівняння результатів УД і DXA показали, що ці методи не можуть бути взаємозамінними для їхньої популяції [84]. Результати дослідження стану КТ у дітей з запальними захворюваннями кишківника з використанням і УД, і DXA показали, що обстежені пацієнти мали зниження МЩКТ при проведенні DXA, в той час як різниці між даними УД пацієнтів та групи контролю не відмічалось. Тобто, дослідники дістали висновку, що метод УД не може бути надійним методом контролю стану КТ у дітей з запальними захворюваннями кишківника [55].

В той же час, обстеження дітей за допомогою ультразвукового методу також проводяться і вони є актуальними, коли необхідно проведення моніторингу МЩКТ у дітей на рівні популяції, оскільки при його використанні відсутнє променеве навантаження; метод мобільний, відносно простий, що надає можливість його використання поза межами лікарні. Такі дослідження були проведені в Нігерії, коли було обстежено 457 дітей, які проживають в місті, та 559 дітей віком 6-14 років, які проживають в сільській місцевості [138]. Науковці прийшли до висновку, що діти, які проживають у містах мають вищі значення МЩКТ.

Тобто, для діагностики стану КТ можна використовувати різноманітні методи, вибір яких визначається метою дослідження та кількістю дітей, які в ньому приймають участь. Але, безумовно, «золотим стандартом» лишається DXA і саме його треба обирати при обстеженні дітей з хронічною патологією, особливо яка впливає на мінералізацію КТ. В той же час, коли метою дослідження буде популяційне обстеження здорових дітей, вибір має пасти на УД, який є мобільний, доступний, нешкідливий метод діагностики.

РОЗДІЛ 2

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

Дослідницька робота виконувалась протягом 2018-2022 рр. на клінічній базі кафедри пропедевтики педіатрії №1 ХНМУ педіатричному та дитячому травматологічному відділеннях КНП «Міська клінічна багатoproфільна лікарня №17» Харківської міської ради та КЗ «Харківська санаторна школа №9» ХОР і КЗ «Харківська санаторна школа №13» ХОР.

Дослідження було затверджено на засіданні проблемної та етичної комісії ХНМУ (протокол проблемної комісії № 1 від 06.09.2018 р., протокол етичної комісії № 7 від 11 вересня 2018 р.) та відповідало етичним принципам медичного дослідження, що проводяться на людях.

Дослідження було виконане згідно з принципами Хельсінкської декларації прав людини (1948 р.), Європейської конвенції з захисту прав та достоїнств людини в аспекті біомедицини (1997 р.) та згідно законів України (Закон України "Про лікарські засоби" від 04.04.1996 р. № 123/96 та Наказ МОЗ України «Про затвердження Порядку проведення клінічних випробувань лікарських засобів та експертизи матеріалів клінічних випробувань і Типового положення про комісії з питань етики» 23.09.2009 р. № 690) з мінімальними психологічними втратами з боку пацієнтів з урахуванням міжнародних біоетичних стандартів щодо згоди батьків на участь дитини у дослідженні. Діти та батьки були проінформовані щодо проведення дослідження, його методів та об'єму. Батьки надали письмову згоду на проведення обстеження дітей, для генетичного дослідження було отримано окрему згоду.

Відповідно до мети та завдань дослідження було проведено обстеження 205 умовно здорових дітей віком від 9 до 17 років. Середній вік дітей склав $12,7 \pm 1,08$ років.

Критеріями включення в дослідження були: народження дитини в строк, фізіологічний перебіг вагітності та пологів у матері, відповідність віку

фізичного та нервово-психічного розвитку дитини, необтяжений сімейний анамнез (щодо захворювань кісткової та ендокринної систем, порушень обміну речовин, тощо), відсутність вроджених вад розвитку та хромосомної патології; протягом 6 місяців до моменту проведення обстеження діти не приймали вітамінно-мінеральні комплекси, в тому числі – вітамін D, мали фізичне навантаження відповідно віку і не займалися спортом професійно.

До критеріїв виключення відносили: наявність у дитини грубої патології опорно-рухового апарату, хронічної патології ендокринної системи, порушення обміну речовин, хромосомної патології, вроджених вад розвитку, відмова батьків від участі дитини в обстеженні.

Діти були розподілені на три групи з урахуванням наявності та інтенсивності ростового спурту: до I групи увійшли 50 дітей, які за поточний рік прибавили у рості від 8 до 12 см, середній вік дітей склав $12,24 \pm 1,43$ років; до II групи – 46 дітей, які за поточний рік прибавили у рості більш ніж 12 см, середній вік дітей склав $13,65 \pm 1,09$ років; до III групи - 109 дітей, які не мали ростового спурту, середній вік дітей склав $12,6 \pm 2,04$ років.

Таблиця 2.1

Розподіл обстежених за статтю (абс., %)

Стать	I група (n=50)	II група (n=46)	III група (n=109)
Дівчатка	25 (50 %)	12 (26 %)	56 (51,4 %)
Хлопчики	25 (50 %)	34 (74 %)	53 (48,6 %)

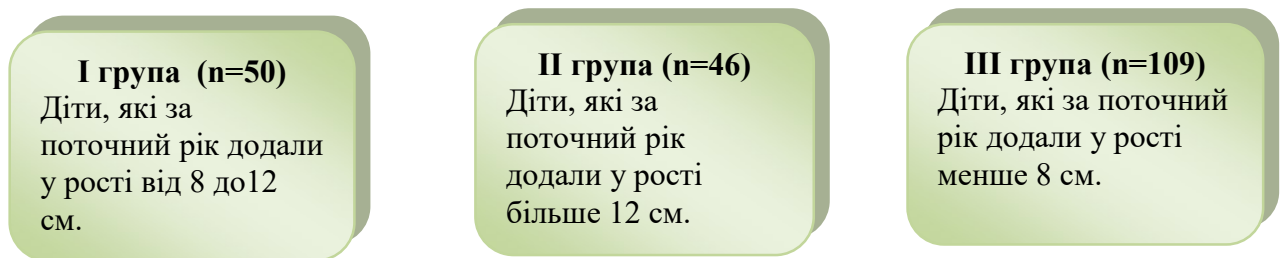
Представлена таблиця демонструє, що вірогідної різниці розподілу дітей в I та III групах за статтю не визначено. У групі дітей з інтенсивним спуртом переважають хлопчики, що пов'язано з особливостями їх фізичного розвитку, а саме з досягненням більших значень зросту по закінченню пубертатного періоду, ніж дівчатка. Відповідно саме хлопчики мають більш інтенсивний ростовий стрибок. Усі обстежені діти були постійними мешканцями різних районів м. Харкова.

Для встановлення діагнозу супутньої патології керувалися Міжнародною класифікацією хвороб X перегляду, Протоколом надання медичної допомоги дітям за спеціальністю «Дитяча ендокринологія» (наказ МОЗ України від 27.04.2016) [35], Методичними рекомендаціями з лікування та профілактики дефіциту вітаміну D у населення країн Центральної Європи: рекомендовані дози препаратів вітаміну D для здорової популяції та груп ризику (2013 р.) [143], Рекомендаціями The International Society For Clinical Densitometry (ISCD, 2019) [160].

Дослідження проводили у три етапи, які представлено на рисунках 2.1; 2.2; 2.3.

І етап дослідження

Обстежено 205 дітей віком 9-17 років



Методи дослідження:

1. Загальноклінічний.
2. Соматометрія та соматоскопія.
3. Біохімічний: визначення вмісту в сироватці крові рівня іонізованого та загального кальцію, фосфору, магнію, лужної фосфатази, ГАГ загальних та фракційних, хондроїтинсульфатів.
4. Імуноферментний: визначення рівню вітаміну D.
5. Інструментальний: ультразвукова денситометрія.
6. Генетичний: дослідження генетичного поліморфізму BSML та FOKL гену VDR.
7. Аналітико-статистичний.

Рис.2.1 І етап дослідження.

II етап дослідження

Обстежено 32 дитини віком 9-17 років

Додаткове обстеження дітей, у яких при проведенні ультразвукової денситометрії встановлено зниження мінеральної щільності кісткової тканини

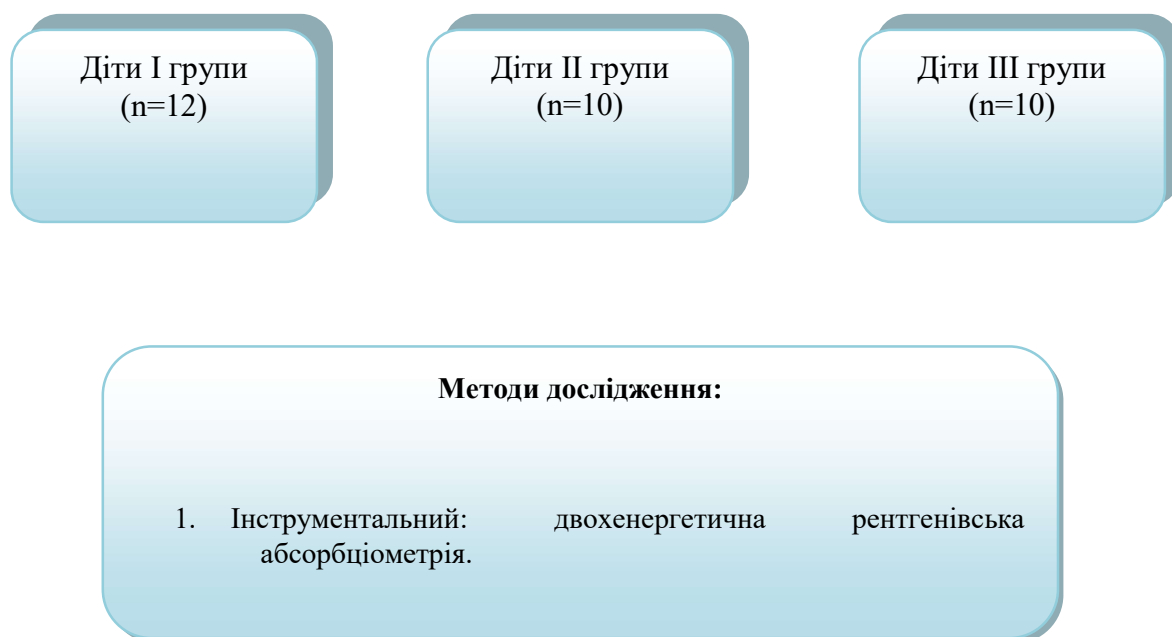


Рис.2.2 II етап дослідження.

Додаткове обстеження (DXA) було запропоновано усім дітям, у яких при проведенні ультразвукової денситометрії було виявлено зниження мінеральної щільності кісткової тканини згідно рекомендаціям ISCD, 2019 р. [160]. Батьки дітей, яким проводилось це дослідження, надавали додаткову згоду на його проведення. Двоенергетична рентгенівська абсорбціометрія була проведена протягом двох тижнів після проведення ультразвукової денситометрії, тобто вірогідних змін у структурі кісткової тканини за цей період не відбувалося.

III етап дослідження.

Обстежено 41 дитину віком 9-17 років після 6 місяців прийому препаратів вітаміну D у терапевтичних дозах.

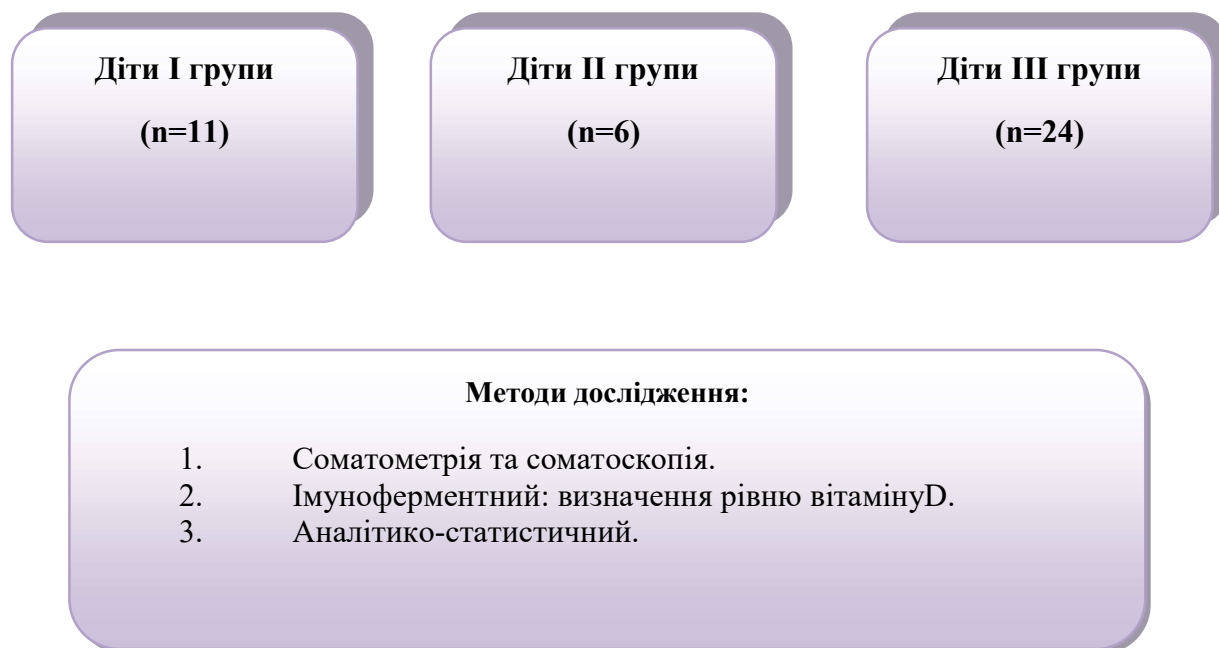


Рис.2.3. III етап дослідження.

При виконанні I та III етапів дослідження проведено комплексне клінічне обстеження пацієнтів, яке включало збір скарг, аналіз історій розвитку дітей згідно Наказу Міністерства охорони здоров'я України від 27 серпня 2010 р. № 728 «Про диспансеризацію населення», Наказу Міністерства охорони здоров'я України від 29.11.2002 р. № 434 «Про удосконалення амбулаторно-поліклінічної допомоги дітям в Україні». Для оцінки рівню фізичного розвитку проводилась соматоскопія та соматометрія з визначеннями зросту за допомогою вертикального ростоміру та ваги з використанням електронних вагів дітей за стандартними методиками [22] з подальшим визначенням індексу маси тіла за формулою $IMT = \text{вага, кг} / \text{зріст, м}^2$. Оцінка фізичного розвитку проводилась згідно рекомендацій WHO («Reference», 2007 р.) [168].

Оцінку статевого розвитку проводили з урахуванням старту менархе у дівчаток та даних соматоскопії. У дівчаток оцінювались: ріст волосся у

пахвинних ділянках та лобку, розвиток молочних залоз. У хлопчиків – ріст волосся на обличчі, у пахвинних ділянках та лобку; стан зовнішніх геніталій. Дані були внесені до карт огляду дітей з послідуною оцінкою за шкалою Таннера [35].

На I етапі дослідження обстежено 205 дітей, які увійшли у I-III групи.

Для визначення вмісту макроелементів (загальний та іонізований кальцій, фосфор, магній), маркерів кісткового моделювання (хондроїтин сульфати, ГАГ загальні та фракційні, лужна фосфатаза) та статусу вітаміну D у дітей була забрана кров методом венепункції у об'ємі не більше 3 мл, натщесерце.

Рівень вітаміну D визначався за вмістом у крові його активного метаболіту 25-гідроксикальциферолу (25-OH-D), який є основною його циркулюючою формою та має період напіввиведення з кровотоку 2-3 тижні, що дозволяє його вважати «золотим стандартом» визначення статусу вітаміну D [143]. Вміст 25-OH-D у сироватці крові вимірювали за допомогою методу твердо фазного імуноферментного аналізу (ELISA) (тест система LDN (Germany)) на аналізаторі «Stat Fax 1904» (Awareness Technology, USA). Референтними показниками вважали дані Методичних рекомендацій з лікування та профілактики дефіциту вітаміну D у населення країн Центральної Європи: рекомендовані дози препаратів вітаміну D для здорової популяції та груп ризику (2013 р.). Рівень 25-(OH)-D менш ніж 50 нмоль/л (20 нг/мл) розцінювався як дефіцит вітаміну D, при якому необхідна медикаментозна корекція; рівень 50-75 нмоль/л (20-30 нг/мл) – як недостатність вітаміну D, що вимагає помірного збільшення дози препарату вітаміну D; рівень 25-(OH)-D₃ 75-125 нмоль/л (30-50 нг/мл) вважався за оптимальний; рівень 125-250 нмоль/л (50-100 нг/мл) – вважався високим рівнем, дози препаратів вітаміну D при нижньому рівні можна не змінювати, а при верхньому – помірно знизити; рівень вищий 250 нмоль/л (100 нг/мл) вважався за небезпечний, що потребує припинення додаткового прийому

препаратів вітаміну D. Забір крові для проведення дослідження проводився на базі дитячого відділення КНП «МКБЛ №17» Харківської міської ради, визначення 25-(ОН)-D проведено на базі клініко-діагностичної лабораторії АЛВІС-КЛАС, м. Харків.

Дітям, які мали дефіцит та недостатність вітаміну D були призначені його терапевтичні дози згідно Методичних рекомендацій з лікування та профілактики дефіциту вітаміну D у населення країн Центральної Європи: рекомендовані дози препаратів вітаміну D для здорової популяції та груп ризику (2013 р.) [143] строком на 3 місяці з подальшою рекомендацією продовжити прийом вітаміну D в профілактичних дозах.

Вміст загального кальцію в сироватці крові визначався колориметричним методом на рідинному хроматографі «Міліхром-6» з флуориметричним детектором (виробник ЗАО «Научприбор»), використовувались тест-системи Liquick Cor-CALCIUM (Cormay Diagnostics, Poland). За референтні значення вважались 1,55-2,75 ммоль/л. Рівень іонізованого кальцію визначався іон-селективним методом на аналізаторі «Stat Fax 1904» (Awareness Technology, USA), референтними значеннями вважались 1,06-1,31 ммоль/л. Рівень органічного фосфору визначався на аналізаторі «Stat Fax 1904» (Awareness Technology, USA) з використанням тест-систем Liquick Cor-PHOSPHORUS (Cormay Diagnostics, Poland) кінетичним методом прямої фосфомолібдатної реакції. Референтними значеннями вважались: у дітей до 12 років – 1,45-1,78 ммоль/л, у дітей 12-17 років – 0,87-1,45 ммоль/л. Визначення рівню магнію проводилося на аналізаторі «Stat Fax 1904» (Awareness Technology, USA) фотометричним методом, використовувались тест-системи Magnesium Erba (ERBA Mannheim, Germany). Референтними значеннями вважались 0,66-1,03 ммоль/л.

Для визначення біохімічних маркерів кісткового ремоделювання було проведено визначення рівнів загальних та фракційних глікозаміногліканів крові та лужної фосфатази. Метаболізм глікозаміногліканів досліджувався

шляхом визначення кількості загальних гексозаміноглікансульфатів (ГАГ) у сироватці крові та їх фракційного складу за методом М.Р.Штерн (1982 р.). Першу фракцію складали хондроїтин-6-сульфати (ГАГ_I), другу – хондроїтин-4-сульфати та дерматансульфат (ГАГ_{II}) і третю – сума інших високосульфатованих гексозаміногліканів – кератансульфатів, гепарансульфатів і дерматансульфатів (ГАГ_{III}). Нормальними показниками вважались: хондроїтинсульфати – до 0,100 г/л, ГАГ_{заг.} – 11,1-13,1 Од., ГАГ_I – 5,4-6,3, ГАГ_{II} – 3,5-4,3 Од., ГАГ_{III} – 2,5-3,1 Од. Визначення рівня лужної фосфатази проводилось кінетичним методом на аналізаторі «Stat Fax 1904» (Awareness Technology, USA) з використанням тест-систем Liquick Cor-ALP (Cormay Diagnostics, Poland). Референтні значення для дітей різного віку та статі були різні: для дівчаток та хлопчиків до 15 років нормальними вважались рівні 54-369 Од/л, для дівчаток 16-17 років – 35-124 Од/л, для хлопчиків 16-17 років – 58-331 Од/л.

Для оцінки структурно-функціонального стану кісткової тканини використовували метод ультразвукової денситометрії (УД) на апараті «Sonost-2000» (Корея) на п'ятковій кістці в якості скринінгового методу. При визначенні структурно-функціонального стану кісткової тканини (еластичність, щільність, якість, міцність кістки) визначали наступні параметри: швидкість поширення ультразвуку через кістку (ШПУ, м/с), широкосмугове ослаблення ультразвуку (ШОУ, дБ/МГц); розраховували індекс міцності кістки (ІМ, %) на підставі яких програмою Sonost-2000 було визначено показник Z-score (Z-критерій – сигмальні відхилення (SD) від середнього показника МЦКТ осіб відповідного віку). Критеріями зниження мінеральної щільності КТ вважали показник Z-score ≤ -2 (Skeletal Health Assessment In Children from Infancy to Adolescence. Official Pediatric Positions of the ISCD, 2019) [160].

Дослідження генетичних поліморфізмів BSML (с.1024+283 G > A) та FOKL (30920 A > G) гену VDR було проведено з використанням методу

полімеразної ланцюгової реакції (Realtime, Rotore Gene 6000, Qiagen, Німеччина). В основі методу виділення геномної ДНК за допомогою реакції ампліфікації з двома парами алель-специфічних праймерів після синтезу достатньої кількості специфічних ділянок ДНК. Даний метод використовується для виділення ДНК з різних біологічних рідин. У якості біологічного матеріалу було використано букальний зішкріб. Забір матеріалу проводився зранку, натщесерце. Використовувався набір для взяття букального зішкріба.

На II етапі дослідження дітям, у яких при проведенні ультразвукової денситометрії було виявлено зниження мінеральної щільності кісткової тканини, було проведено двохенергетичну рентгенівську абсорбціометрію. Визначення стану кісткової тканини проводили на кістковому денситометрі «HOLOGIC QDR W Explorer» (USA) на базі лабораторії морфології сполучної тканини ДУ «Інститут патології хребта тасуглобів ім. проф. М. І. Ситенка НАМН України». Визначення мінеральної щільності кісткової тканини – кількість мінералізованої тканини при скануванні кісток на одиницю площі (г/см^2) проводили на хребцях L1-L4, критеріями зниження мінеральної щільності кісткової тканини вважали показник $Z\text{-score} \leq -2$ (ISCD, 2019) [160].

На III етапі 41 дитині було повторно проведено загальне клінічне обстеження, визначення рівню вітаміну D в сироватці крові за його активним метаболітом 25-ОН-D та ультразвукова денситометрія. На цей період дітям були призначені терапевтичні дози вітаміну D згідно Методичних рекомендацій з лікування та профілактики дефіциту вітаміну D у населення країн Центральної Європи: рекомендовані дози препаратів вітаміну D для здорової популяції та груп ризику (2013 р.) [143]. Частина дітей (56,09 %) призначення не виконувала і визначення рівню вітаміну D було проведено на фоні відсутності прийому вітаміну D.

Отримані дані були статистично опрацьовані методами варіаційної статистики у програмах Microsoft Office Excel 2007 та STATISTICA 7. Характер розподілу кількісних показників перевірявся за допомогою тесту Колмогорова-Смірнова й Лілієфорса (Kolmogorov-Smirnov & Lilliefors test for normality) з використання поправки Большева (для груп від 25 до 50 елементів) та Шапіро-Уїлка (Shapiro-Wilk's test of normality). Використовували параметричні та непараметричні статистичні методи залежно від типу розподілу даних [21]. При нормальному розподілі значень параметрів, які вивчались, були визначені середнєарифметичне значення (M) та стандартне відхилення ($\pm \sigma$). Якщо отримані дані не відповідали нормальному розподілу, було розраховано медіану (Me) та інтерквартильний розмах (25%; 75%) з наведенням значень нижнього, 25 % квантилю (LQ), та верхнього, 75 % квантилю (UQ), результат надавали у вигляді $Me [LQ; UQ]$. Перевірку гіпотези про рівність середніх значень отриманих даних, що відповідають нормальному закону розподілу, здійснювали за допомогою критерію Стюдента (t) для незалежних вибірок. Для оцінки значущості відмінностей якісних показників розраховували критерій Манна-Уїтні (U). Нульова гіпотеза була відхилена на довірчому рівні $p < 0,05$. Для порівняння відносних показників застосовували критерій Фішера, який може використовуватися при роботі з малими вибірками, довірчий рівень $p < 0,05$. Якісні показники були описані в абсолютних та відносних величинах, результати були надані у вигляді %. Для порівняння двох груп за якісною ознакою були сформовані чотирипільні таблиці і розрахований критерій χ^2 Пірсона (Pearson's chi-squared test). Оцінка зв'язку показників проводилась шляхом розрахунку коефіцієнта рангової кореляції Спірмена, r_s (Spearman rank correlation, R) [10]. При значенні коефіцієнта від 0 до -1,0, кореляція вважалася зворотною; якщо коефіцієнт приймав значення від 0 до 1,0, кореляція вважалася прямою. Коефіцієнти кореляції від 0 до 0,3 (0 до -0,3) свідчили про слабкий зв'язок; від 0,4 до 0,7 (відповідно від -0,4 до -0,7) – про зв'язок помірної сили; від 0,7 до 1,0 (відповідно від -0,7 до -1,0) трактувалися

як зв'язок високої сили між ознаками. Порогова величина рівня значущості в роботі була прийнята 0,05 ($p = 0,05$) із зазначенням точного значення рівня достовірності p . Для синтезу математичних моделей прогнозування розвитку патології мінералізації кісткової тканини у дітей розраховувалася бінарна логістична регресія, що дозволила достатньо чітко виявити ознаки, які мають суттєвий вплив на виникнення патології. Для проведення даного аналізу використовували комп'ютерну програму Statistica 7.

$$Y = \frac{\exp(b_0 + b_1 \times X_1 + \dots + b_n \times X_n)}{1 + \exp(b_0 + b_1 \times X_1 + \dots + b_n \times X_n)}$$

де Y – ймовірність прогнозованої події;

де $X_1 - X_n$ – значення незалежних змінних

$b_0 - b_n$ – розрахункові значення постійної

Комісією з біоетики Харківського національного медичного університету (протокол № 2 від 12 жовтня 2022 р.) з'ясовано, що проведені дослідження відповідали етичним принципам медичного дослідження, що проводяться на людях.

КЛІНІЧНА ХАРАКТЕРИСТИКА ДІТЕЙ

У межах виконання роботи проведено обстеження 205 дітей 9-17 років, які постійно мешкають у м. Харкові: 112 хлопчиків (54,63 %) та 93 дівчинки (45,37 %). Відповідно до мети та завдань наукової роботи дослідження складалося з трьох етапів. На I етапі проведено клініко-лабораторне та інструментальне обстеження всіх дітей, які приймали участь у дослідженні. На II етапі 32 дітям, які мали зміни при проведенні ультразвукової денситометрії було проведено DXA обстеження. На III етапі проведено повторне клініко-лабораторне обстеження 41 дитини після 6 місяців прийому препаратів вітаміну D.

Середній вік дітей складав $12,76 \pm 1,8$ років. Пацієнти за віком розподілялися наступним чином: молодший шкільний вік – 61 дитина, середній шкільний вік – 104 дитини, старший шкільний вік – 40 дітей (рис. 3.1).

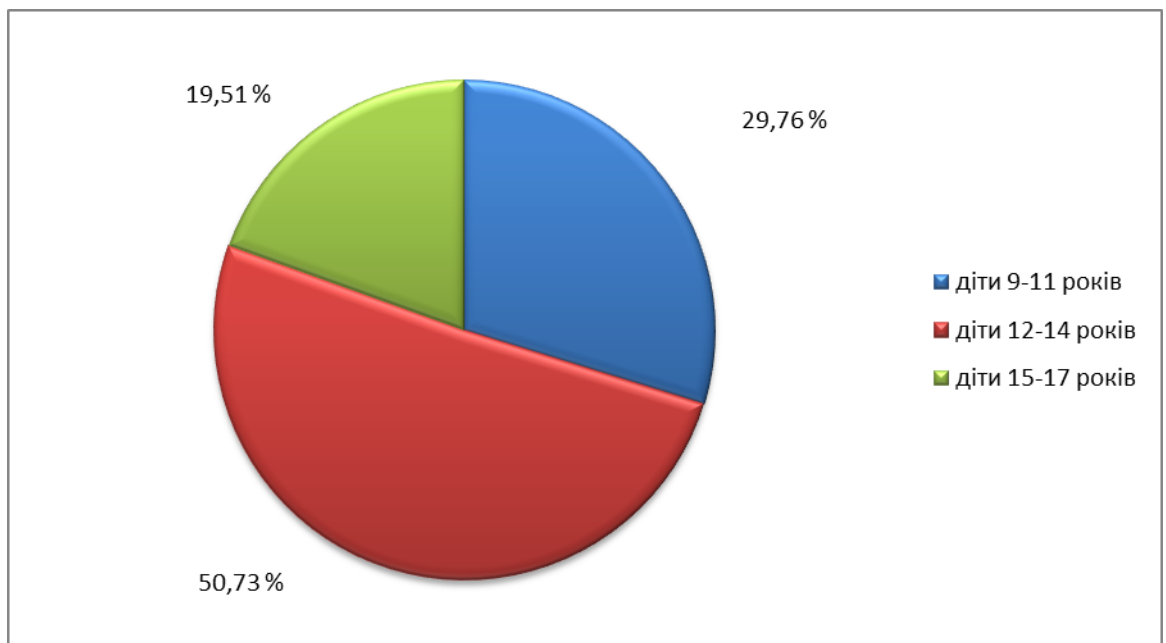


Рис. 3.1. Розподіл обстежених дітей за віком.

У залежності від наявності та інтенсивності ростового спурту діти були розподілені на три групи. До I групи увійшли 50 дітей, які за поточний рік

прибавили у рості від 8 до 12 см, серед яких 25 дівчат (50 %) та 25 хлопчиків (50 %), середній вік яких склав $12,24 \pm 1,44$ [10;16] років. До II групи увійшли 46 дітей, які за поточний рік прибавили у рості більш ніж 12 см, серед яких 73,9 % ($n = 34$) хлопчиків та 26,1 % ($n = 12$) дівчаток, середній вік дітей склав $13,65 \pm 1,09$ [12;15] років. До III групи увійшли 109 дітей, які не мали ростового спурту, серед яких було 48,62 % ($n = 53$) хлопчиків та 51,38 % ($n = 56$) дівчаток, середній вік дітей склав $12,61 \pm 2,05$ [9;17]. Таким чином, достовірних відмінностей за віком по групах не відмічалось.

Переважає більшість дітей 99,02 % ($n = 203$), народилися доношеними з середнім терміном гестації $39,5 \pm 1$ тиждень. В одному випадку (0,49 %) вагітність наступила за допомогою допоміжних репродуктивних технологій, але її перебіг був сприятливим; четверо дітей (1,95 %) народилися із двійні. Дані стосовно ще однієї дитини відсутні, оскільки вона була всиновлена у віці 3 років. За шкалою Апгар всі діти отримали оцінку 8-9 балів на 1-й та 5-й хвилині життя. Шляхом фізіологічних пологів народилося 76,1 % ($n = 156$) дітей без значного коливання по групах, шляхом кесаревого розтину – 23,9 % ($n = 49$). На момент пологів вік матерів складав в середньому $28,04 \pm 4,15$ років, з коливанням від 19 до 37 років. Під час вагітності у матерів відмічались наступні патологічні стани: токсикоз I триместру вагітності відмічали 46,07 % ($n = 94$) всіх жінок, II триместру – 23,53 % ($n = 48$) жінок, III триместру – 4,9 % ($n = 10$) жінок, плацентарну дисфункцію (ПД) було діагностовано у 21,08 % ($n = 43$) жінок, материнсько-плодова інфекція зустрічалась у 25,49 % ($n = 52$) жінок, загрозу передчасних пологів діагностовано у 5,37 % ($n = 11$) жінок, анемія зустрічалась у 29,27 % ($n = 60$) жінок, хронічний пієлонефрит діагностовано у 1,95 % ($n = 4$) жінок, в одному випадку вагітність протікала на фоні хронічної ниркової недостатності; в одному випадку – на фоні прееклампсії у терміні 32 тижні.

Середня маса тіла дітей при народженні складала $3380,5 \pm 58,3$ г, довжина тіла - $52,3 \pm 0,4$ см.

Прикладання до грудей протягом першої години після народження було у 76,1 % (n = 156) дітей, протягом першої доби – у 16,1 % (n = 36), на третю добу після народження у зв'язку з протипоказаннями (крововтрата, прийом антибактеріальних препаратів та ін.) з боку матері прикладено 7,8 % (n = 13) дітей.

На виключно грудному вигодовуванні до 6 місяців знаходилося 40,49 % (n = 83) дітей. Блюда прикорму були введені в раціон дітей згідно з рекомендаціями Європейської Асоціації дитячих гастроентерологів, гепатологів, нутриціологів (ESPGHAN) та невеликими зсувами на 5-7днів, в залежності від стану здоров'я дитини на момент введення прикорму.

З анамнезу життя на момент огляду відомо, що діти найчастіше хворіли на гострі респіраторні вірусні інфекції, вітряну віспу та гострі прості бронхіти без вірогідних відмінностей по групах. Дані з перенесених захворювань у дітей наведені у таблиці 3.1.

Таблиця 3.1

Анамнестичні дані обстежуваних дітей (абс., %)

Перенесені захворювання	Кількість випадків, (абсолютне значення)	Кількість випадків, (%)
Гостра респіраторна вірусна інфекція	205	100 %
Вітряна віспа	92	44,88 %
Травматичний перелом трубчастих кісток	37	18,05 %
Гострий простий бронхіт	25	12,19 %
Гострий катаральний отит	12	5,85 %
Позагоспітальна пневмонія	8	3,9 %
Гострий обструктивний бронхіт	7	3,41 %
Скарлатина	6	2,93 %

Ацетонемічний синдром	6	2,93 %
Гіпертрофія аденоїдів	6	2,93 %
Гострий синусит	4	1,95 %
Дерматит, спричинений речовинами, прийнятими всередину	4	1,95 %

При аналізі анамнезу життя були отримані наступні дані: найближчі родичі (мати, батько, сестри, брати, бабусі, дідусі) мали наступні захворювання: патологія серцево-судинної системи у 23,41 % (n = 48) випадків ($p < 0,05$), яка проявлялась ішемічною хворобою серця, артеріальною гіпертензією та атеросклеротичними змінами судин; онкологічні хвороби у 12,68 % (n = 26) випадків ($p < 0,05$); хвороби ШКТ у 12,19 % (n = 25) випадків ($p > 0,05$), які проявлялися виразковою хворобою шлунка та дванадцятипалої кишки, жовчнокам'яною хворобою та хронічним гастритом; ураження сечовивідної системи у 7,32 % (n = 15) випадків ($p > 0,05$), які проявлялися найчастіше хронічним пієлонефритом, в одному випадку ХПН; бронхіальна астма у 7,32 % (n = 15) випадків ($p < 0,05$); сезонний алергічний риніт у 5,85 % (n = 12) випадків ($p < 0,05$); хронічний бронхіт у 4,88 % (n = 10) випадків ($p < 0,05$); ендокринна патологія у 4,39 % (n = 9) випадків ($p > 0,05$), яка проявлялась автоімунним тиреоїдитом та гіпофункцією щитоподібної залози. Достовірної різниці щодо частоти випадків захворювань по групах немає.

При аналізі матеріально-побутових умов родин, в яких мешкали діти, було визначено, що всі діти проживали в задовільних умовах. Повну сім'ю мали 84,39 % (n = 173) дітей без достовірної різниці по групах ($p > 0,05$). При аналізі сімейного анамнезу у 19,51 % (n = 40) ($p > 0,05$) випадків один з батьків мав тютюнозалежність. Інформацію щодо випадків алкогольної залежності та наркоманії зафіксовано не було.

При проведенні оцінки рівня фізичного розвитку (зріст дитини до віку) [168] показники знаходились в межах стандартних відхилень, що відповідають нормальним значенням. Розподіл середніх показників росту дітей в залежності від статі по групах наведено в таблиці 3.2.

Таблиця 3.2.

Розподіл середніх значень показників росту дітей по групах в залежності від статі, ($M \pm \sigma$)

Групи	Зріст дівчатка, см ($M \pm \sigma$)	Зріст хлопчика, см ($M \pm \sigma$)
I група (n = 50)	154,68 ± 9,45 см	160,4 ± 12,51 см
II група (n = 46)	169,42 ± 4,50 см	166,47 ± 5,37 см
III група (n = 109)	158,11 ± 9,63 см	157,17 ± 15,47 см

При визначенні ІМТ встановлено, що 12,68 % (n = 26) дітей з усіх обстежених мали ризик розвитку надмірної ваги, 3,90 % дітей (n = 8) – надмірну вагу, 0,96 % (n = 2) дітей мали недостатню вагу. Розподіл показників фізичного розвитку (ІМТ) наведено в таблиці 3.3.

Таблиця 3.3.

Оцінка фізичного розвитку дітей за ІМТ

ІМТ	I група, (абс., %) (n = 50)	II група, (абс., %) (n = 46)	III група, (абс., %) (n = 109)
Нормальна вага	38 (76,0 %)	46 (100 %)	85 (77,98 %)
Недостатня вага	1 (2,0 %)	-	1 (0,92 %)
Ризик надмірної ваги	11 (22,0 %)	-	15 (13,76 %)
Надмірна вага	-	-	8 (7,34 %)

Статевий розвиток дітей всіх груп відповідав віковим нормам. Рівні статевого розвитку за Танером по групах наведені в таблиці 3.4.

Таблиця 3.4.

Статевий розвиток дітей по групах*

Групи	I стадія, кількість дітей, абс. (%)	II стадія, кількість дітей, абс. (%)	III стадія, кількість дітей, абс. (%)	IV стадія, кількість дітей, абс. (%)	V стадія, кількість дітей, абс. (%)
I група (n = 50)					
-дівчатка	-	8 (32,0 %)	9 (36,0 %)	8 (32,0 %)	-
-хлопчики	-	6 (24,0 %)	6 (24,0 %)	6 (24,0 %)	7 (28,0 %)
II група (n = 46)					
-дівчатка	-	3 (25,0 %)	4 (33,33 %)	5 (41,67 %)	-
-хлопчики	-	8 (23,53 %)	8 (23,53 %)	9 (26,47 %)	9 (26,47 %)
III група (n = 109)					
-дівчатка	-	18 (32,14 %)	8 (14,28 %)	7 (12,50 %)	23 (41,07 %)
-хлопчики	24 (45,28 %)	10 (18,87 %)	6 (11,32 %)	-	13 (24,53 %)

*- за Танером [1].

Більшість дітей, що були обстежені мали прояви недиференційованої дисплазії сполучної тканини – 64,88 % (n = 133); 54,14 % (n = 72) з них мали два та більше проявів НДСТ. Розподіл виявлення НДСТ по групах наведено на рисунку 3.2, вірогідної різниці по групах не спостерігалось.

Найчастіше проявами НДСТ були сколіотична осанка, плоскостопість, пролапс мітрального клапану, аномальна хорда лівого шлуночка. По групах ці особливості розподілялися наступним чином (таблиця 3.5).

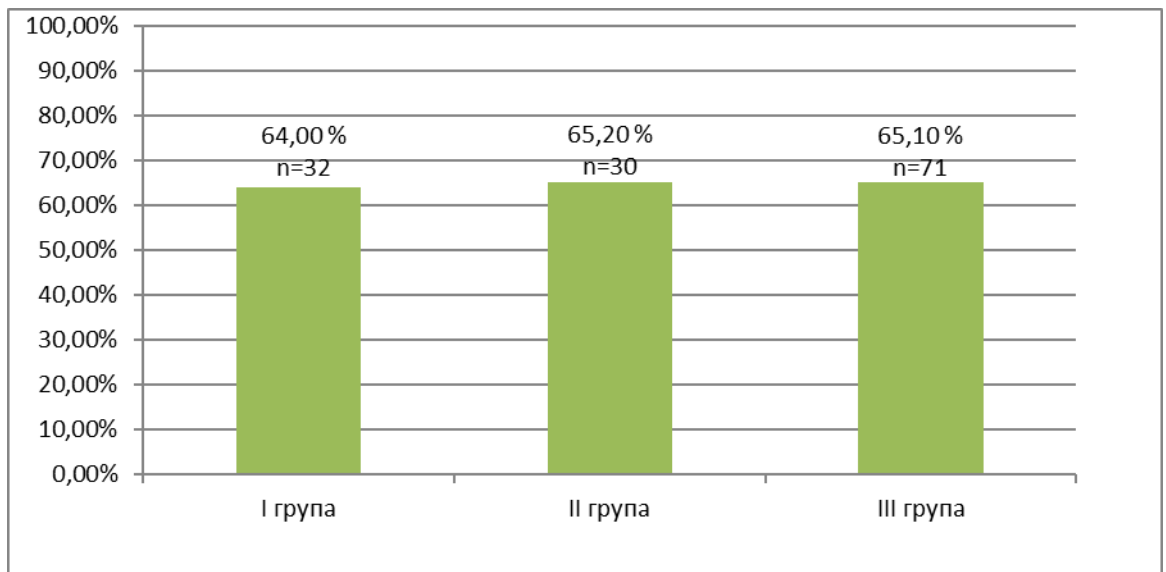


Рис.3.2. Прояви НДСТ по групах.

Таблиця 3.5.

Прояви НДСТ у дітей в залежності від статі

Прояви НДСТ	I група, кількість дітей, (%) (n = 50)		II група, кількість дітей (%) (n = 46)		III група, кількість дітей (%) (n = 109)	
	Дівчатка (n =25)	Хлопчики (n =25)	Дівчатка (n =12)	Хлопчики (n =34)	Дівчатка (n =56)	Хлопчики (n =53)
Сколиотична осанка та кіфосколиотична осанка	76,00 % (n=19)	64,00 % (n=16)	75,00 % (n=9)	67,65 % (n=23)	75 % (n=42)	64,15 % (n=34)
Плоскостопість	16,00 % (n=4)	16,00 % (n=4)	16,67 % (n=2)	14,7 % (n=5)	16,07 % (n=9)	16,98 % (n=9)
Пролапс мітрального клапану	16,00 % (n=4)	12,00 % (n=3)	16,67 % (n=2)	11,76 % (n=4)	14,29 % (n=8)	13,2 % (n=7)
АХЛШ	20,00 % (n=5)	24,00 % (n=6)	16,67 % (n=2)	23,53 % (n=8)	19,64 % (n=11)	24,53 % (n=13)
Міопія	28,00 % (n=7)	28,00 % (n=7)	33,33 % (n=4)	29,41 % (n=10)	28,57 % (n=16)	30,19 % (n=16)

Результати представлені в наступних роботах:

1. Фролова Т.В., Осман Н.С., Стенкова Н.Ф. Стан кісткової тканини та вітамін D-статус у дітей в період другого ростового спурту. Актуальні питання педіатрії, акушерства та гінекології. 2020; 1: 36-42. DOI <https://doi.org/10.11603/24116-4944.2020.1.11481>

2. Фролова Т.В., Осман Н.С. Структурно-функціональний стан кісткової тканини у дітей в період другого ростового спурту. Сучасна педіатрія. Україна. 2022; 1(121): 31-35. DOI <https://doi.org/10.15574/SP.2022.121.31>

3. Frolova T.V., Lazurenko V.V., Osman N.S., Stenkova N.F., Lyashchenko O.A., Ovcharenko O.B. Reproductive health and vitamin D status of adolescent girls with overweight and obesity. Azerbaijan medical journal. 2022; 1: 38-44. DOI: <https://doi.org/10.34921/amj.2022.1.006>

4. Фролова Т.В., Осман Н.С., Стенкова Н.Ф., Амаш А.Г. Денситометричні особливості стану кісткової тканини у дітей в період ростового стрибка з урахуванням поліморфізмів гену VDR та рівню вітаміну D. «Український радіологічний та онкологічний журнал». 2022; 1: 57-66. DOI: <https://doi.org/10.46879/ukroj.1.2022.57-66>

5. Frolova T., McGowan D., Osman N., Stenkova N., Siniaieva I., Lazurenko V., Koliushko K., McGowan K. Bone Density and vitamin D status in children during growth spurt. B: World congress on osteoporosis, osteoarthritis and musculoskeletal diseases. Abstract book; 2020 August 20-22; Barcelona. Barcelona; 2020. p. 313.

6. Frolova T., Osman N., Stenkova N., Siniaieva I. Structural and functional status of the bone tissue in children during growth spurt. B: PReS 2020 e-Congress. Abstract book; 2020 Septem 23-25; Virtual; 2020. p. 348.

7. Osman N. Structural and functional status of the bone tissue and vitamin D status in children during the second growth spurt. В: ISIC; 2020 Octob 8-9; Kharkiv. Kharkiv; 2020. p. 216-218.

8. Фролова Т.В., Осман Н.С., Стенкова Н.Ф., Сіняєва І.Р. Забезпеченість кальцієм та вітаміном Д₃ дітей в період ростового спурту. В: Проблеми сьогодення в педіатрії. Матеріали VI науково-практичної конференції молодих вчених з міжнародною участю; 2021 Лют 18; Харків. Харків; 2021. с. 36-37.

9. Фролова Т.В., Осман Н.С., Стенкова Н.Ф. Забезпеченість вітаміном Д₃ та магнієм дітей в період ростового спурту. В: Проблемні питання діагностики та лікування дітей з соматичною патологією. Матеріали української науково-практичної конференції лікарів-педіатрів з міжнародною участю; 2021 Берез 17-18; Харків. Харків; 2021. с. 193-195.

10. Осман Н.С., Стенкова Н.Ф. Терещенкова І.І., Атаманова О.В., Кононенко О.В. Забезпеченість вітаміном Д₃ та фосфором дітей в період ростового спурту. В: Актуальні питання сучасної медицини. Тези доповідей; 2021 Квіт 22-23; Харків. Харків; 2021. с.119-120.

11. Frolova T., Osman N., Stenkova N., Atamanova E. Structural and functional condition of the bone tissue in children during the growth spurt depending on the VDR gene polymorphism. В: PReS 2021 e-Congress. Abstract book; 2021 Septem 19-21; Virtual; 2021.- P. 129-130.

12. Осман Н.С., Фролова Т.В., Стенкова Н.Ф., Саркісян М.О. Стан кісткової тканини дітей у період другого ростового спурту залежно від поліморфізмів BSML та FOKL гену VDR. В: Міжнародний журнал педіатрії, акушерства та гінекології. Актуальні проблеми педіатрії. Матеріали XV конгресу педіатрів України; 2021 Жовт 12-13; Київ. Київ; 2021. с.97.

13. Осман Н.С., Фролова Т.В., Стенкова Н.Ф., Коліушко К.Г. Результати вибіркового моніторингу поліморфізмів BSML та FokI гену VDR у дітей. В: IV Науковий симпозіум з міжнародною участю «Захворювання кістково-м'язової системи та вік», присвяченому пам'яті В.В.Поворознюка. Матеріали симпозіуму; 2021 Жовт 21-22; Київ. Київ; 2021. с. 72.

14. Фролова Т.В., Осман Н.С., Стенкова Н.Ф., Терещенкова І.І. Стан кісткової тканини у дітей в період ростового спурту з урахуванням поліморфізмів гену VDR. В: Всеукраїнська науково-практична конференція з міжнародною участю «Педіатричні здобутки сьогодення». Матеріали конференції; 2022 Січ 13-14; Харків. Харків; 2022. с. 89-90.

15. Фролова Т.В., Осман Н.С., Стенкова Н.Ф. Особливості стану кісткової тканини з урахуванням мінерального обміну та рівню вітаміну D у дітей в період ростового спурту. В: Всеукраїнська науково-практична конференція з міжнародною участю «Педіатричні здобутки сьогодення». Матеріали конференції; 2022 Січ 13-14; Харків. Харків; 2022. с. 86-88.

РОЗДІЛ 4

ЗАБЕЗПЕЧЕНІСТЬ ВІТАМІНОМ D ДІТЕЙ ШКІЛЬНОГО ВІКУ І ЗАЛЕЖНІСТЬ ЙОГО СТАТУСУ ВІД ПОЛІМОРФІЗМІВ BSMLта FokI ГЕНУ VDR

4.1. Рівень забезпеченості вітаміном D дітей шкільного віку, які мешкають у Харківському регіоні.

Недостатність та дефіцит вітаміну D є глобальною проблемою всіх країн світу залежно від характеристик навколишнього середовища, інтенсивності режиму інсоляції, матеріально-соціальних умов [103]. При цьому залишається відкритим питання, чому населення всіх країн страждає від дефіциту цього вітаміну і як можливо вплинути на цю ситуацію.

Аналіз отриманих результатів щодо статусу вітаміну D у дітей шкільного віку, які постійно мешкають у Харківському регіоні виявив, що недостатній рівень забезпеченості вітаміном мають 100 % дітей, які приймали участь у дослідженні. Недостатність вітаміну D мали 33 (16,10 %) дитини, дефіцит було діагностовано у 172 (83,90 %) дітей. Оптимального рівня чи підвищеного статусу вітаміну D не мала жодна дитина.

Так, серед дітей з ростовим спуртом недостатність вітаміну D мали 9 дітей, тоді як його дефіцит – 41 дитина. У дітей з інтенсивним ростовим спуртом недостатність вітаміну D діагностовано у 6 дітей, а його дефіцит – у 40 дітей. У дітей без ростового спурту недостатність 25-(ОН)-D виявлено у 18 дітей, тоді як його дефіцит – у 91 дитини (рис.4.1.1).

При оцінці статусу вітаміну D в залежності від статі достовірної різниці між показниками у хлопчиків та дівчаток не відмічалось. (рис.4.1.2).

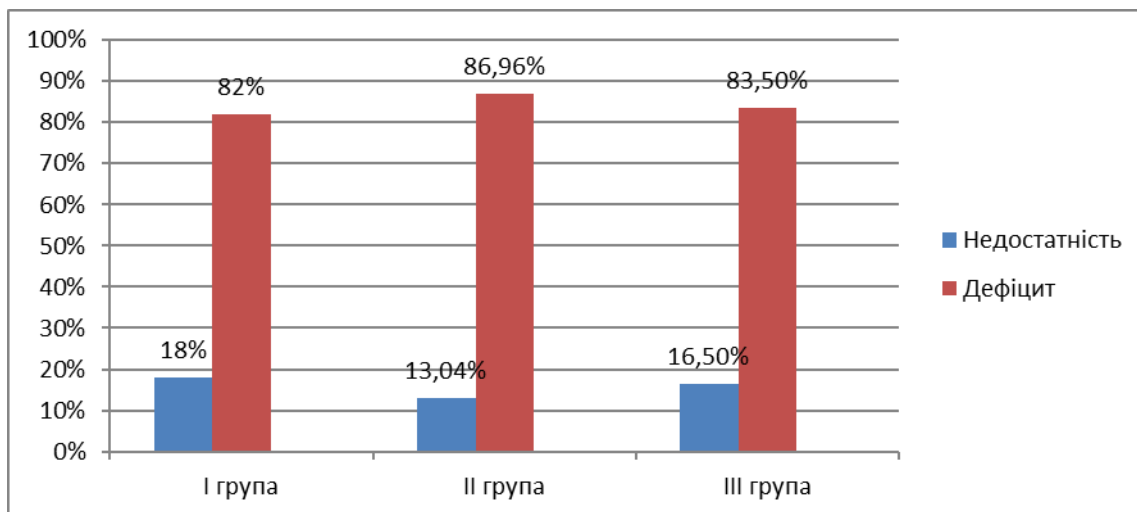


Рис.4.1.1 Забезпеченість вітаміном D дітей з урахуванням наявності та інтенсивності ростового спурту,(%).

Середні рівні вітаміну D при недостатності та його дефіциті наведені в таблиці 4.1.1.

Таблиця 4.1.1

Статус вітаміну D при недостатності та дефіциті по групах.

Рівень вітаміну D, нмоль/л (M±σ)	I група, (n=50)	II група, (n=46)	III група,(n=109)
Недостатність	53,65± 4,19	53,58 ± 2,60	55,74 ± 3,70
Дефіцит	38,57 ± 7,05	45,06 ± 6,89	37,45 ± 7,06

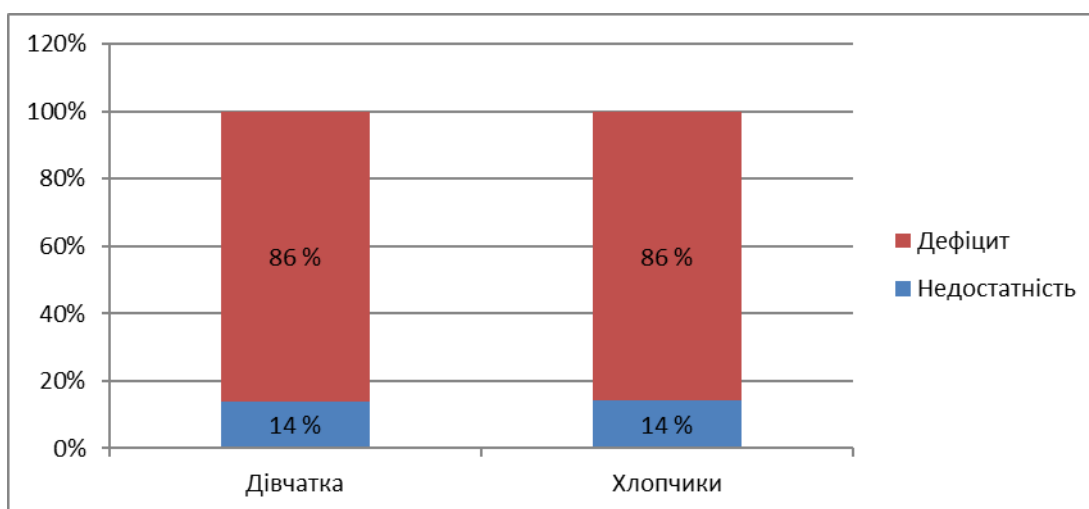


Рис. 4.1.2 Забезпеченість вітаміном D у дітей в залежності від статі, (%).

Проте, відмічається нерівномірність розподілу показників статусу вітаміну D по групах, що наведено на рисунках 4.1.3 та 4.1.4.

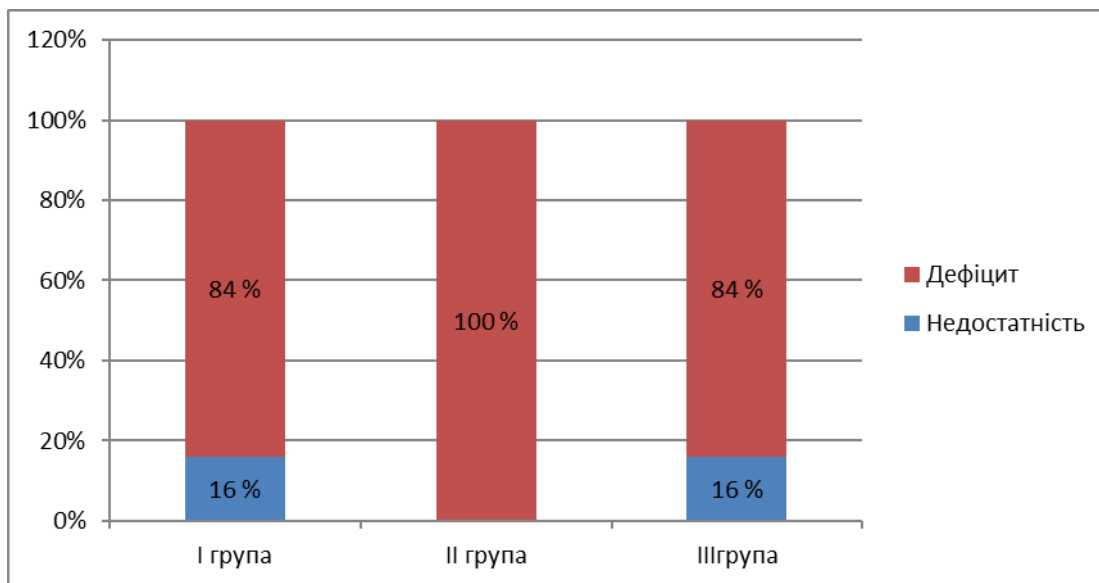


Рис.4.1.3 Статус вітаміну D у дівчат з урахуванням наявності та інтенсивності ростового спурту, (%).

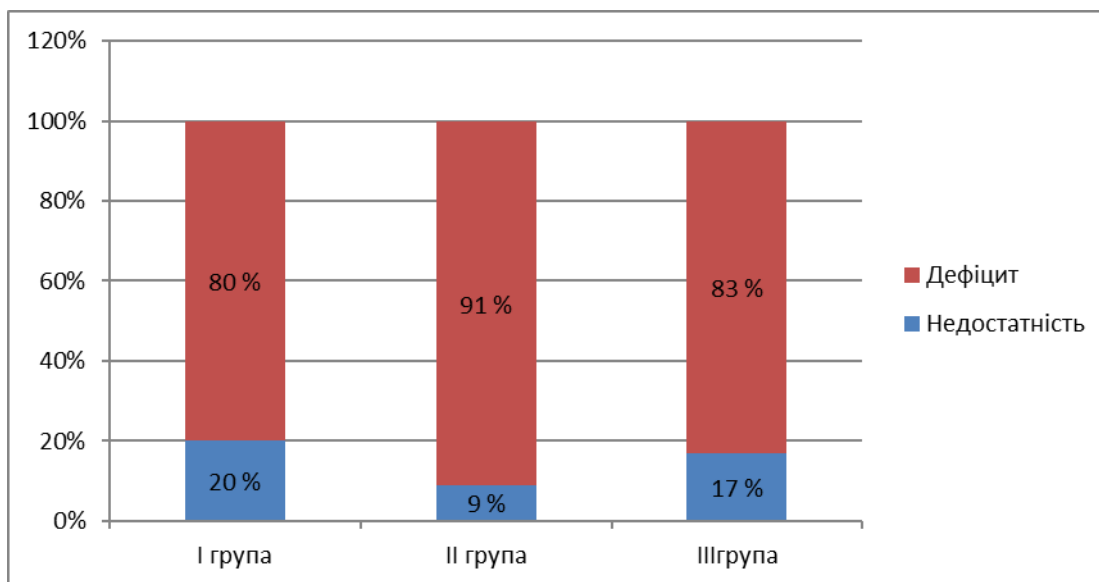


Рис.4.1.4 Статус вітаміну D у хлопчиків з урахуванням наявності та інтенсивності ростового спурту, (%).

У той же час, слід зазначити, що дефіцит вітаміну D спостерігався частіше у дітей, які мали інтенсивний ростовий спурт, ніж у дітей з ростовим спуртом та без ростового спурту ($p < 0,05$).

Звертає на себе увагу, що розподіл показників рівня 25-(ОН)-D по групах (рис.4.1.5-4.1.7) неоднорідний: у дітей з інтенсивним ростовим спуртом крива розподілу його значень має зсув праворуч, не досягаючи нормальних величин.

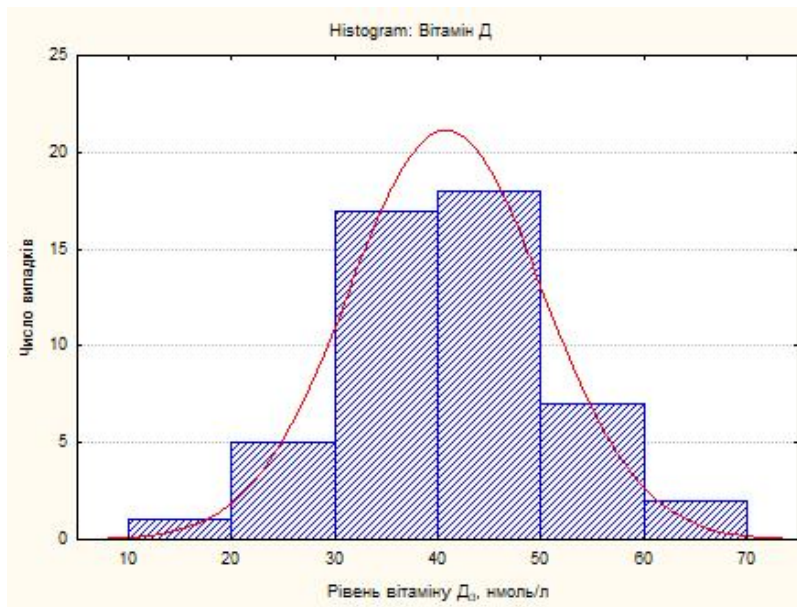


Рис 4.1.5 Розподіл рівня 25-(ОН)-D у дітей з ростовим спуртом.

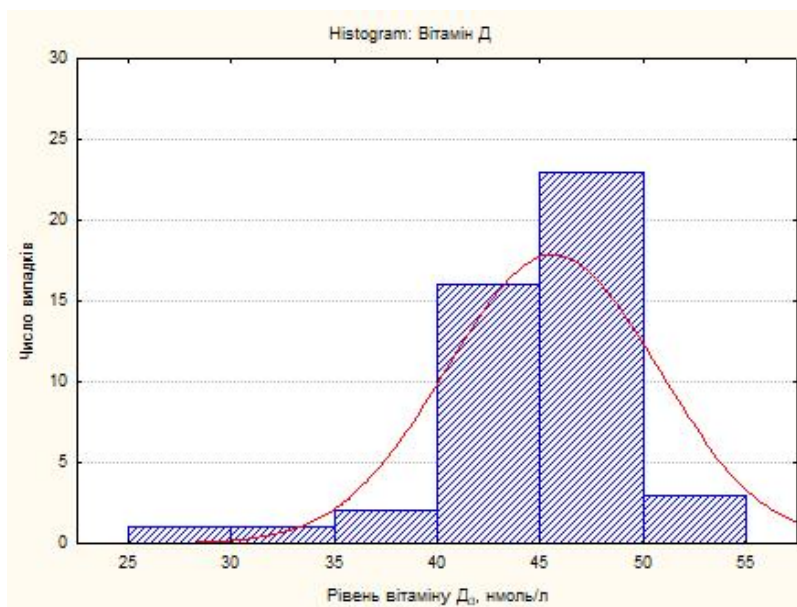


Рис 4.1.6 Розподіл рівня 25-(ОН)-D у дітей з інтенсивним ростовим спуртом.

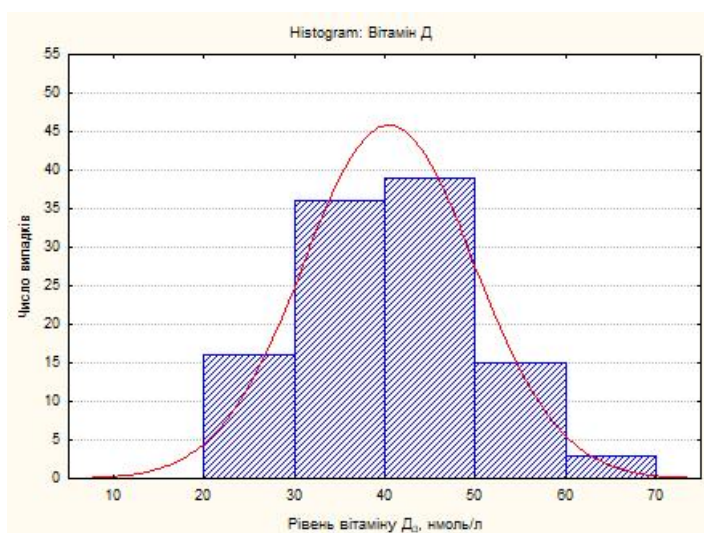


Рис 4.1.7 Розподіл рівня 25-(ОН)-D у дітей без ростового спурту.

Середній рівень вітаміну D у дітей I групи складав $40,80 \pm 9,44$ нмоль/л, у дітей II групи – $45,6 \pm 5,14$ нмоль/л, у дітей III групи – $40,47 \pm 9,49$ нмоль/л. При порівнянні середніх значень 25-(ОН)-D у дітей була виявлена достовірна різниця показників у дітей I та II груп і II та III груп ($p < 0,05$) (рис.4.1.8-4.1.10).

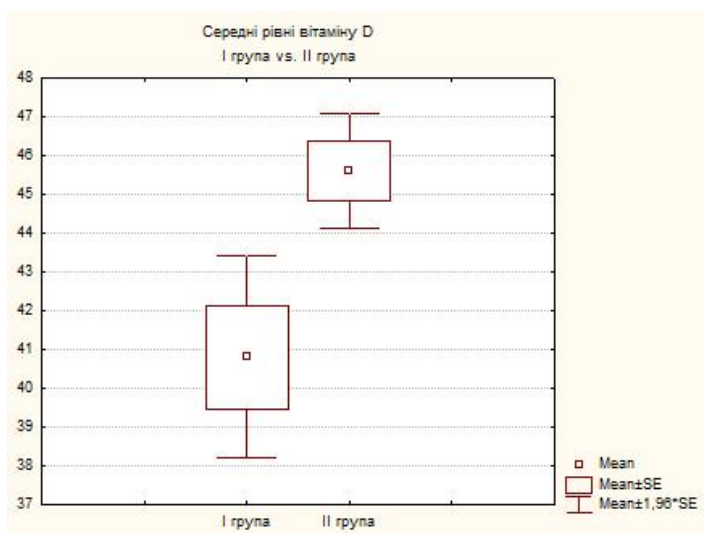


Рис.4.1.8 Середні значення 25-(ОН)-D у дітей I та II груп.

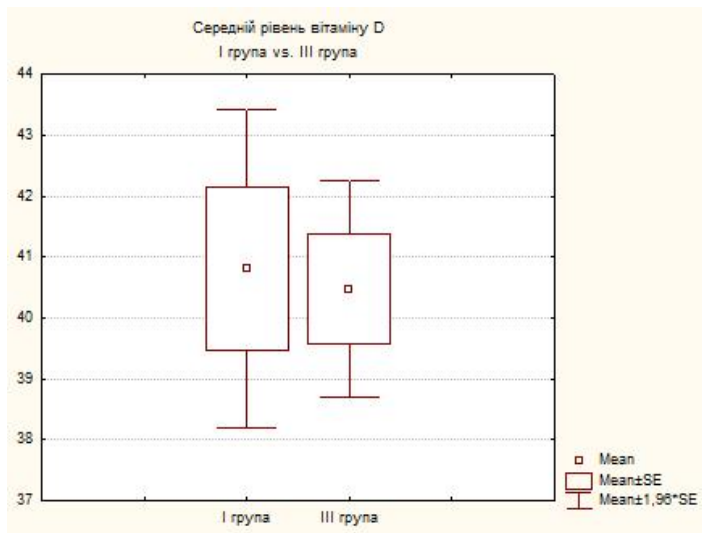


Рис. 4.1.9 Середні значення 25-(ОН)-D у дітей I та III груп.

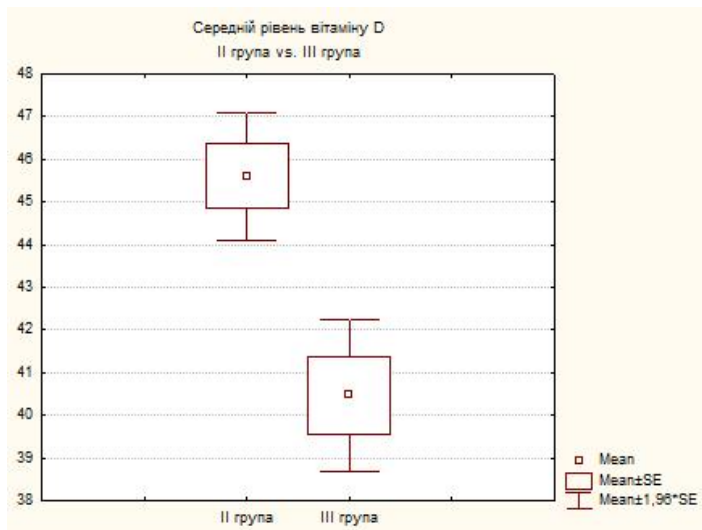


Рис. 4.1.10 Середні значення 25-(ОН)-D у дітей II та III груп.

Достовірної різниці у статусі вітаміну D у хлопчиків і дівчатв різні періоди дитинства не виявлено. Дані наведені в таблиці 4.1.2.

Таблиця 4.1.2.

Рівень вітаміну D у дітей в залежності від статі та віку ($M \pm \sigma$)

Період дитинства	Дівчатка, рівень вітаміну D, нмоль/л ($M \pm \sigma$)	Хлопчики, рівень вітаміну D, нмоль/л ($M \pm \sigma$)
Молодший шкільний вік	$42,29 \pm 9,67$	$41,09 \pm 8,10$

Старший шкільний вік	41,28 ± 8,15	42,32 ± 10,31
----------------------	--------------	---------------

Не зважаючи на те, що всі діти мали недостатній рівень вітаміну D, відмічалась достовірна різниця середніх значень по групах. У дітей з інтенсивним ростовим спуртом середній вміст вітаміну D був достовірно вищий ($p < 0,05$), ніж у дітей I та III груп (табл. 4.1.3).

Таблиця 4.1.3.

Статус вітаміну D у дітей в залежності від інтенсивності та наявності ростового спурту ($M \pm \sigma, Me, LQ; UQ$)

Значення вітаміну D	I група	II група	III група
Рівень вітаміну D, нмоль/л ($M \pm \sigma$)	40,80 ± 9,44	45,6 ± 5,14	40,47 ± 9,49
Рівень вітаміну D, нмоль/л (Me)	41,84	46,32	40,43
Інтерквартильний розмах(LQ; UQ)	32,31; 47,23	43,06; 49,16	34,12; 46,37

Повторне обстеження проводилось через 6 місяців після першого забору крові. На цей період дітям було призначено прийом препаратів вітаміну D згідно «Методичних рекомендацій з лікування та профілактики дефіциту вітаміну D у населення країн Центральної Європи: рекомендовані дози препаратів вітаміну D для здорової популяції та груп ризику», 2013 р.[143]. У дітей, які дотримувались рекомендацій щодо прийому вітаміну D, рівень 25-(ОН)-D значно підвищився та у більшості дітей досяг оптимальних значень ($p < 0,05$) (табл. 4.1.4). Середній рівень 25-(ОН)-D в групі дітей, які не приймали препарати вітаміну D, становив 41,12 нмоль/л [33,75; 46,78], у дітей, які дотримувались рекомендацій, його середній рівень сягав 78,65 нмоль/л [69,29; 88,42].

Таблиця 4.1.4.

Статус вітаміну D у дітей залежно від наявності та інтенсивності
ростового спурту в динаміці дослідження (Me, LQ; UQ)

Рівень вітаміну D	I група (n=11)	II група (n=6)	III група (n=24)
Середнє значення 25-(ОН)-D на після прийому препаратів вітаміну D, нмоль/л (Me, LQ; UQ)	68,25 [68,14;76,02]	80,65 [77,28;84,23]	84,60 [72,82;113,22]
Середнє значення 25-(ОН)-D без прийому препаратів вітаміну D, нмоль/л (Me, LQ; UQ)	37,35 [32,93; 42,15]	41,83 [37,84; 47,12]	44,00 [40,23; 47,49]

Результати досліджень щодо забезпеченості дітей Харківського регіону вітаміном D свідчать, що у 100 % випадків рівень вітаміну дітей, що входили у дослідження, не досягає оптимальних (рекомендованих) значень. При цьому немає достовірної різниці у показниках хлопчиків та дівчат. У той же час у дітей з інтенсивним ростовим спуртом середні значення вітаміну сягали найвищих рівнів.

Дефіцит вітаміну D спостерігався частіше у дітей, які мали інтенсивний ростовий спурт, ніж у дітей з ростовим спуртом та без ростового спурту ($p < 0,05$). У дітей з інтенсивним ростовим спуртом середній вміст вітаміну D був достовірно вищий ($p < 0,05$), ніж у дітей без ростового спурту та помірно вираженим ростовим спуртом.

4.2 Розповсюдженість поліморфізмів BSML та FokI гену VDR у дітей Харківського регіону.

Аналіз розповсюдженості поліморфізмів BSML та FokI гену VDR показав, що більшість дітей мали патологічні алелі у гетерозиготному чи гомозиготному стані (рис. 4.2.1).

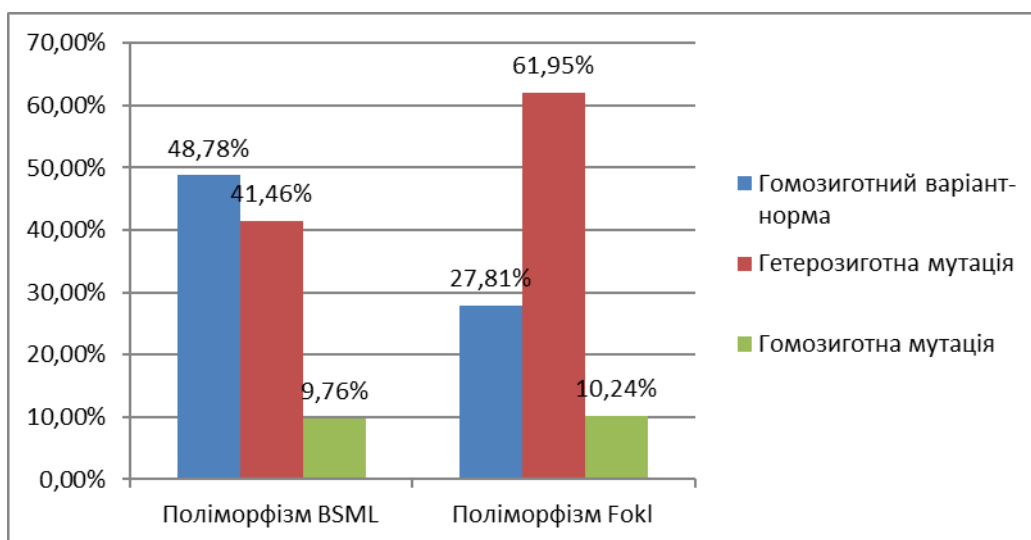


Рис.4.2.1 Розповсюдженість поліморфізмів BSML та FokI гену VDR у обстежених дітей, (%).

Аналіз отриманих результатів свідчить про наявність достовірної відмінності розповсюдженості гомозиготних мутації поліморфізмів BSML та FokI гену VDR у дітей різних груп ($p < 0,05$) (табл. 4.2.1).

Таблиця 4.2.1.

Розповсюдженість поліморфних варіантів BSML та FokI гену VDR у дітей в залежності від наявності та інтенсивності ростового спурту (%).

Поліморфізми VDR	I група (n=50)	II група (n=46)	III група (n=109)
BSML, G/G (%)	50,00 %	52,17 %	46,79 %
BSML, G/A (%)	42,00 %	41,31 %	41,28 %
BSML, A/A (%)	8,00 %	6,52 %	11,93 %
FokI, A/A (%)	28,00 %	30,43 %	26,61 %
FokI, A/G (%)	66,00 %	65,22 %	58,72 %
FokI, G/G (%)	6,00 %	4,35 %	14,67 %

Як видно з таблиці 4.2.1, у дітей III групи частіше зустрічається гомозиготний патологічний варіант поліморфізмів BSML та FokI гену VDR

($p < 0,05$); у дітей I та II групи виявлена переважно гетерозиготна мутація без достовірної різниці по групах.

При визначенні розповсюдженості поліморфізмів BSML та FokI гену VDR були виявлені деякі відмінності залежно від статі дітей, що не співпадає з даними міжнародних досліджень. Достовірна різниця в залежності від статі дітей ($p < 0,05$) була визначена для поліморфізму BSML; у дівчаток частіше зустрічались патологічні мутації генів. Достовірної різниці розповсюдженості патологічних варіантів поліморфізму FokI у хлопчиків і дівчат виявлено не було, проте у хлопців частіше зустрічалась гомозиготна патологічна мутація, ніж у дівчат ($p < 0,05$) (рис.4.2.2).

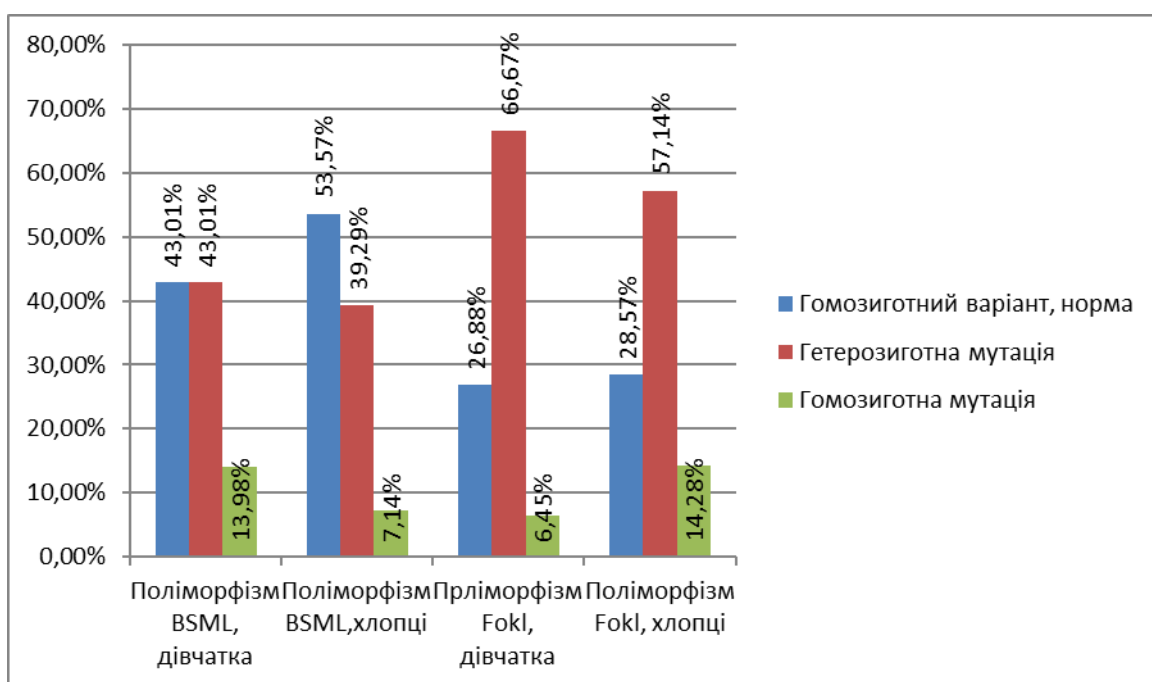
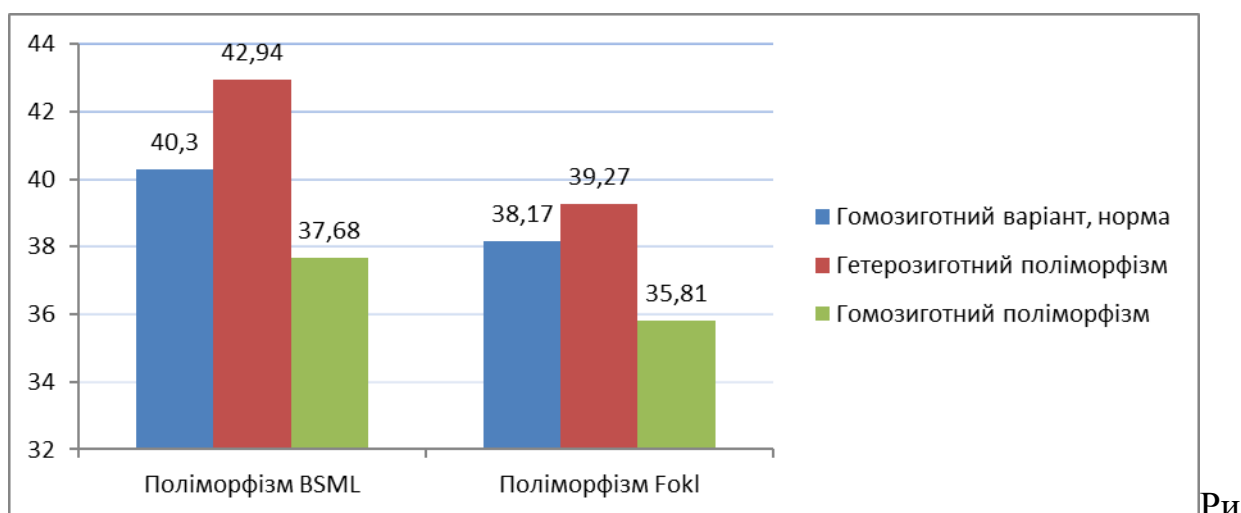


Рис. 4.2.2 Розповсюдженість поліморфізмів BSML та FokI гену VDR у хлопчиків і дівчат, (%).

4.3 Залежність статусу вітаміну D від наявності поліморфізмів BSML та FokI гену VDR у обстежених дітей.

При визначенні середніх рівнів вітаміну D у дітей з наявністю та відсутністю патологічного алелю гену VDR отримані дані, що свідчать про відсутність залежності рівня вітаміну D від наявності патологічного алелю (рис.4.3.1).



с. 4.3.1 Середні значення вітаміну D в залежності від виявлених поліморфізмів гену VDR, нмоль/л (M).

При порівнянні рівнів вітаміну D у дітей залежно від наявності, інтенсивності ростового спурту та виявлених поліморфних варіантів гену VDR достовірної різниці по групах виявлено не було (табл. 4.3.1).

Таблиця 4.3.1.

Залежність рівнів вітаміну D від поліморфних варіантів гену VDR і наявності та інтенсивності ростового спурту, (M ± σ)

Виявлені варіанти поліморфізмів	Середнє значення 25-(OH)-D, нмоль/л (M ± σ)		
	I група (n=50)	II група (n=46)	III група (n=109)
BSML, G/G	35,74 ± 10,54	43,60 ± 9,02	41,21 ± 8,63
BSML, G/A	42,45 ± 8,28	40,88 ± 10,32	43,24 ± 9,26
BSML, A/A	37,97 ± 12,97	39,51 ± 12,78	35,59 ± 11,29
FokI, A/A	36,25 ± 8,13	39,84 ± 11,3	38,17 ± 9,45
FokI, A/G	38,74 ± 8,47	38,40 ± 7,12	38,67 ± 8,56
FokI, G/G	31,43 ± 7,15	34,78 ± 8,54	37,99 ± 6,23

При оцінці зв'язку (критерій Спірмена) між рівнями вітаміну D та поліморфізмами BSML та FokI гену VDR була встановлена відсутність

достовірного зв'язку між цими показниками. Так, показник кореляції між рівнем 25-(ОН)-D та наявністю мутацій поліморфізму BSM1 в I групі становив $r = 0,34$, що свідчить про слабкий зв'язок між цими показниками. У II та III групах цей показник становив $r = -0,15$ та $r = -0,09$ відповідно. Показник кореляції між рівнем 25-(ОН)-D та наявністю мутацій поліморфізму FokI в I групі становив $r = 0,31$, в II групі – $-0,15$, в III групі – $0,01$. Отримані показники свідчать, що рівень вітаміну D достовірно не залежить від виявлених мутацій поліморфізмів гену VDR, проте слабкий позитивний зв'язок було виявлено в I групі, тобто у дітей з наявністю патологічного алелю фіксувались більші значення 25-(ОН)-D. Такі результати свідчать, що мутація гена рецептора вітаміну D не впливає на рівень вітаміну D в крові. Що не виключає впливу на реалізацію його функцій.

Праці, в яких опубліковані основні наукові результати розділу:

1. Фролова Т.В., Осман Н.С., Стенкова Н.Ф. Стан кісткової тканини та вітамін D-статус у дітей в період другого ростового спурту. Актуальні питання педіатрії, акушерства та гінекології. 2020; 1: 36-42. DOI <https://doi.org/10.11603/24116-4944.2020.1.11481>
2. Osman N.S. Peculiarities of the process of bone modeling in children during the second growth spurt. Moderní aspekty vědy. Svazek XVII mezinárodní kolektivní monografie. 2022; 17: 42-54.
3. Фролова Т.В., Осман Н.С. Структурно-функціональний стан кісткової тканини у дітей в період другого ростового спурту. Сучасна педіатрія. Україна. 2022; 1(121): 31-35. DOI <https://doi.org/10.15574/SP.2022.121.31>
4. Фролова Т.В., Осман Н.С., Стенкова Н.Ф., Амаш А.Г. Денситометричні особливості стану кісткової тканини у дітей в період ростового стрибка з урахуванням поліморфізмів гену VDR та рівню вітаміну D. «Український радіологічний та онкологічний журнал». 2022; 1: 57-66. DOI: <https://doi.org/10.46879/ukroj.1.2022.57-66>

5. Фролова Т.В., Атаманова О.В., Осман Н.С., Ємець Т.В., Берус А.В. Особливості забезпеченості вітаміном Д у дітей шкільного віку, які мають коморбіднопатологію. В: Проблемні питання діагностики та лікування дітей з соматичною патологією. Матеріали української науково-практичної конференції лікарів-педіатрів з міжнародною участю; 2019 Берез 19-20; Харків. Харків; 2019. с. 237-239.
6. Осман Н.С. Визначення статусу вітаміну Д₃ у дітей м. Харкова. В: Актуальні питання сучасної медицини. Тези доповідей; 2020 Берез 26-27; Харків. Харків; 2020. с.180-181.
7. Frolova T., McGowan D., Osman N., Stenkova N., Siniaieva I., Lazurenko V., Koliushko K., McGowan K. Bone Density and vitamin D status in children during growth spurt. В: World congress on osteoporosis, osteoarthritis and musculoskeletal diseases. Abstract book; 2020 August 20-22; Barcelona. Barcelona; 2020.p.313.
8. Osman N. Structural and functional status of the bone tissue and vitamin D status in children during the second growth spurt: ISIC; 2020 Octob 8-9; Kharkiv. Kharkiv; 2020.P. 216-218.
9. Фролова Т.В., Осман Н.С., Стенкова Н.Ф., Сіняєва І.Р. Забезпеченість кальцієм та вітаміном Д₃ дітей в період ростового спурту. В: Проблеми сьогодення в педіатрії. Матеріали VI науково-практичної конференції молодих вчених з міжнародною участю; 2021 Лют 18; Харків. Харків; 2021. С. 36-37.
10. Фролова Т.В., Осман Н.С., Стенкова Н.Ф. Забезпеченість вітаміном Д₃ та магнієм дітей в період ростового спурту. В: Проблемні питання діагностики та лікування дітей з соматичною патологією. Матеріали української науково-практичної конференції лікарів-педіатрів з міжнародною участю; 2021 Берез 17-18; Харків. Харків; 2021. С.193-195.
11. Фролова Т.В., Атаманова О.В., Осман Н.С., Терещенкова І.І., Стенкова Н.Ф., Сіняєва І.Р., Кононенко О.В. Забезпеченість вітаміном Д₃ дітей,

- які хворіють на респіраторні захворювання з рекурентним перебігом. В: Проблемні питання діагностики та лікування дітей з соматичною патологією. Матеріали української науково-практичної конференції лікарів-педіатрів з міжнародною участю; 2021 Берез 17-18; Харків. Харків; 2021. С.192-193.
12. Фролова Т.В., Стенкова Н.Ф., Осман Н.С. Гендерні особливості поліморфізму BSML гену VDR у дітей Харківського регіону: Гендер. Екологія. Здоров'я: матеріали VII Міжнародної науково-практичної конференції; 2021 Квіт 22-23; Харків. Харків; 2021. с. 140-141.
13. Осман Н.С., Стенкова Н.Ф., Терещенкова І.І., Атаманова О.В., Кононенко О.В. Забезпеченість вітаміном Д₃ та фосфором дітей в період ростового спурту. В: Актуальні питання сучасної медицини. Тези доповідей; 2021 Квіт 22-23; Харків. Харків; 2021. с.119-120.
14. Frolova T., McGowan D., Osman N., Stenkova N., Siniaieva I. State of the bone tissue in children during the growth spurt taking into account the VDR gene polymorphism. В: World congress on osteoporosis, osteoarthritis and musculoskeletal diseases. Abstract book; 2021 Aug 26-28; London. London; 2021. p.481-482.
15. Frolova T., Osman N., Stenkova N., Atamanova E. Structural and functional condition of the bone tissue in children during the growth spurt depending on the VDR gene polymorphism. В: PReS 2021 e-Congress. Abstract book; 2021 Septem 19-21; Virtual; 2021.- P. 129-130.
16. Осман Н.С., Фролова Т.В., Стенкова Н.Ф., Саркісян М.О. Стан кісткової тканини дітей у період другого ростового спурту залежно від поліморфізмів BSML та FOKL гену VDR. В: Міжнародний журнал педіатрії, акушерства та гінекології. Актуальні проблеми педіатрії. Матеріали XV конгресу педіатрів України; 2021 Жовт 12-13; Київ. Київ; 2021. с.97.
17. Осман Н.С., Фролова Т.В., Стенкова Н.Ф., Коліушко К.Г. Результати вибіркового моніторингу поліморфізмів BSML та Fokl гену VDR у

- дітей. В: IV Науковий симпозиум з міжнародною участю «Захворювання кістково-м'язової системи та вік», присвяченому пам'яті В.В.Поворожнюка. Матеріали симпозиуму; 2021 Жовт 21-22; Київ. Київ; 2021. с. 72.
- 18.Фролова Т.В., Осман Н.С., Стенкова Н.Ф., ТерещенковаІ.І. Стан кісткової тканини у дітей в період ростового спурту з урахуванням поліморфізмів гену VDR.В: Всеукраїнська науково-практична конференція з міжнародною участю «Педіатричні здобутки сьогодення». Матеріали конференції; 2022 Січ 13-14; Харків. Харків; 2022. с. 89-90.
- 19.Фролова Т.В., Осман Н.С., Стенкова Н.Ф. Особливості стану кісткової тканини з урахуванням мінерального обміну та рівню вітаміну D у дітей в період ростового спурту.В: Всеукраїнська науково-практична конференція з міжнародною участю «Педіатричні здобутки сьогодення». Матеріали конференції; 2022 Січ 13-14; Харків. Харків; 2022. с. 86-88.
- 20.Frolova T., McGowan D., Osman N., Stenkova N., Lazurenko V. Condition of the bone tissue in school-aged children taking account of VDR gene polymorphism and vitamin D levels. World congress on osteoporosis, osteoarthritis and musculoskeletal diseases. Abstract book; 2022 Mar 24-26; Berlin. Berlin; 2022. p. 369-370.

РОЗДІЛ 5

ОСОБЛИВОСТІ СТАНУ КІСТКОВОЇ ТКАНИНИ У ДІТЕЙ В ПЕРІОД РОСТОВОГО СПУРТУ В ЗАЛЕЖНОСТІ ВІД ЗАБЕЗПЕЧЕНОСТІ ВІТАМІНОМ D ТА ПОЛІМОРФІЗМІВ BSML та FokI ГЕНУ VDR

5.1. Особливості стану кісткової тканини у дітей шкільного віку, які постійно мешкають у м. Харків.

Дитячий та підлітковий вік характеризується активними процесами моделювання кісткової тканини, і саме підтримка адекватного рівню її мінералізації сприяє своєчасному формуванню піку кісткової маси [43].

Для оцінки стану кісткової тканини, окрім клінічних і лабораторних даних, дуже вагомим методом дослідження є візуалізація кісткової тканини за допомогою ультразвуку, рентгенівських променів чи електромагнітних хвиль [11].

Аналіз частоти випадків зниження МЦКТ у дітей при проведенні УД показав, що 46,34 % дітей всіх груп мали зниження МЦКТ ($Z\text{-score} \leq -2$). Причому, у дітей з інтенсивним ростовим спуртом зниження МЦКТ відмічалось достовірно частіше ($p < 0,05$), ніж у дітей I та III груп (рис.5.1.1).

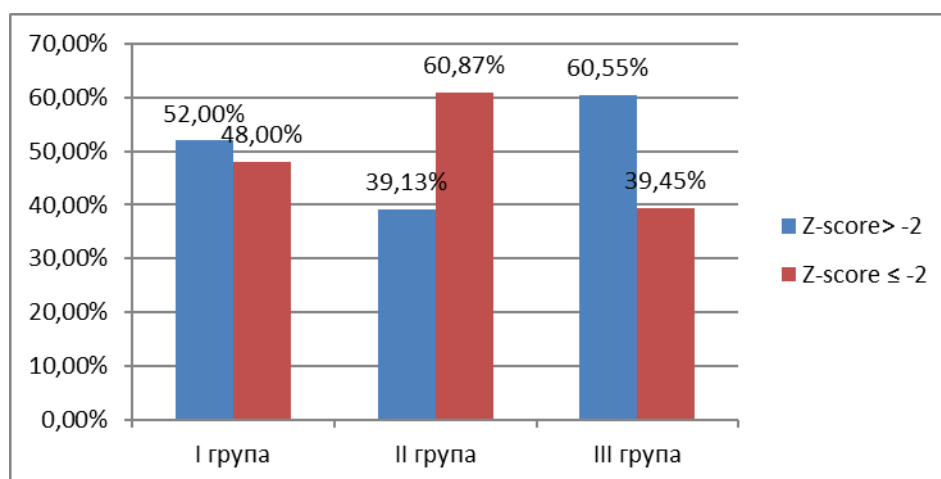


Рис.5.1.1. Розподіл показників МЦКТ у дітей залежно від наявності та інтенсивності ростового спурту (%).

Середні показники $Z\text{-score}$ у дітей по групах розподілились наступним чином: у дітей I групи цей показник складав $-1,79 \pm 0,56$; у дітей II групи -

$1,96 \pm 0,27$; у дітей III групи $-1,68 \pm 0,72$ (рис. 5.1.2). Достовірна різниця ($p < 0,05$) середніх значень виявлена в групі дітей с інтенсивним ростовим спуртом та без ростового спурту.

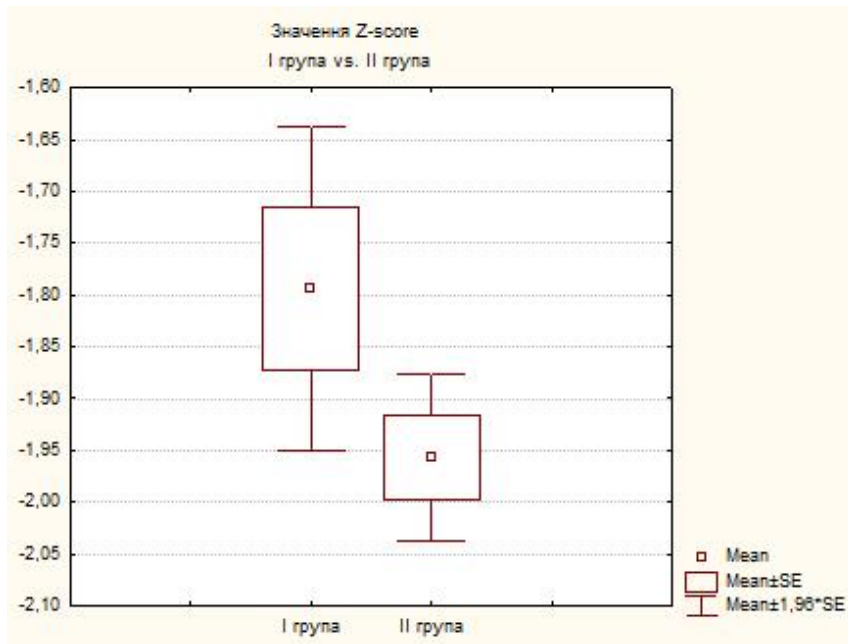


Рис. 5.1.2 Середні значення Z-score у дітей I та II груп.

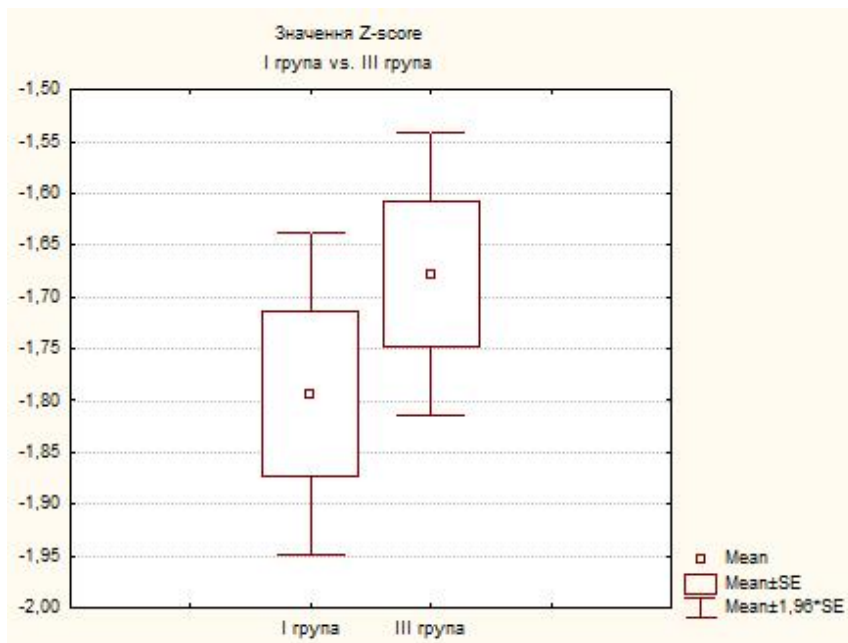


Рис. 5.1.3 Середні значення Z-score у дітей I та III груп.

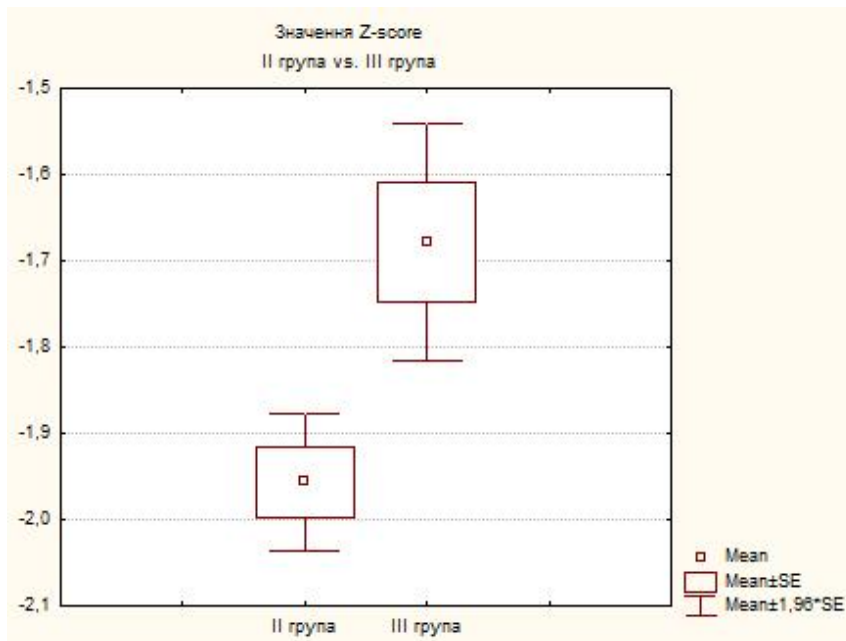


Рис. 5.1.4 Середні значення Z-score у дітей II та III груп.

При порівнянні середніх значень Z-score у дітей в залежності від статі достовірних відмінностей виявлено не було (табл. 5.1.1).

Таблиця 5.1.1.

Середні значення Z-score у дітей в залежності від статі ($M \pm \sigma$)

Групи обстежених дітей	дівчатка	Хлопчики
I група (n=50)	$-1,84 \pm 0,47$	$-1,74 \pm 0,65$
• Нормальне значення МЦКТ	$-1,45 \pm 0,33$	$-1,26 \pm 0,39$
• Зниження МЦКТ	$-2,21 \pm 0,18$	$-2,35 \pm 0,29$
II група (n=46)	$-1,97 \pm 0,30$	$-1,96 \pm 0,19$
• Нормальне значення МЦКТ	$-1,8 \pm 0,17$	$-1,72 \pm 0,29$
• Зниження МЦКТ	$-2,06 \pm 0,09$	$-2,15 \pm 0,14$
III група (n=109)	$-1,76 \pm 0,69$	$-1,59 \pm 0,76$
• Нормальне значення МЦКТ	$-1,32 \pm 0,44$	$-1,12 \pm 0,59$
• Зниження МЦКТ	$-2,49 \pm 0,32$	$-2,26 \pm 0,3353$

Результати дослідження DXA показали, що 18 (56,25 %) з усіх обстежених дітей мають зниження BMD (рис.5.1.5). Слід зазначити, що як при використанні ультразвукового, так і рентгенівського методів обстеження, відсоток випадків зниження BMD серед дітей з інтенсивним ростовим спуртом був достовірно вищим ($p < 0,05$), ніж в групі дітей, які не мали ростового спурту. При цьому, при проведенні DXA у дітей з ростовим спуртом зниження МЦКТ було діагностовано у більшому відсотку випадків, ніж у дітей без ростового спурту ($p < 0,05$).

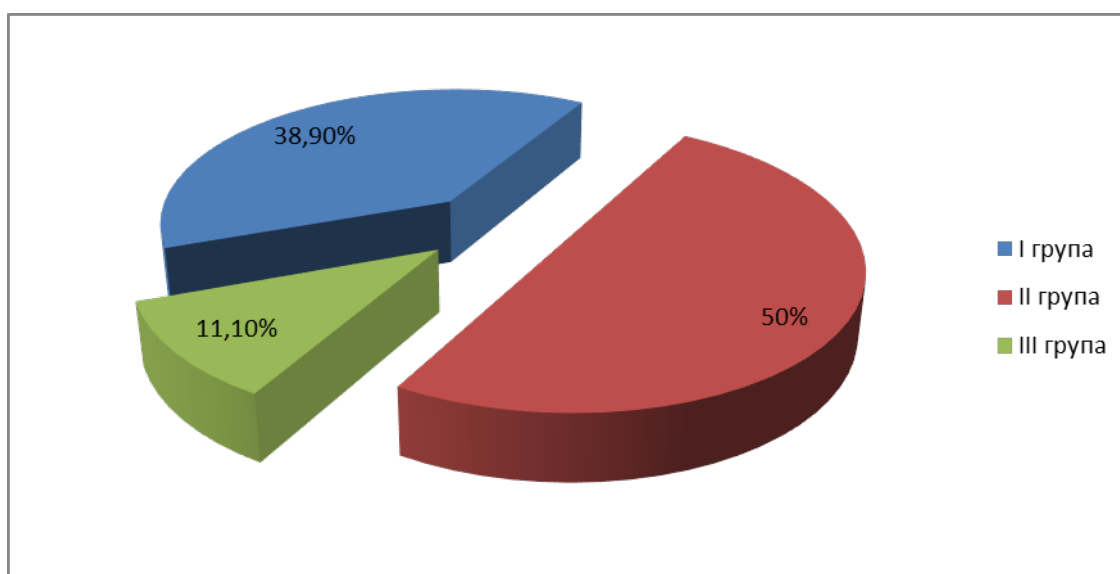


Рис.5.1.5 Розподіл дітей, які мали зниження МЦКТ по групах за результатами DXA.

У дітей з інтенсивним ростовим спуртом зниження МЦКТ було виявлено у 90 % обстежених, у дітей з ростовим спуртом – у 58,33 %, що свідчить про інтенсивність процесів росту КТ в періоди витягіння і відповідно про схильність до розрідження кісткового матриксу на цьому фоні.

5.2 Особливості стану кісткової тканини в залежності від забезпеченості вітаміном D.

Рівень мінералізації КТ напряду залежить від статусу вітаміну D і чим нижчі його значення, тем менш активно буде відбуватися накопичення кісткового матриксу [14].

При визначенні середніх рівнів вітаміну D у дітей з різним рівнем мінералізації КТ було визначено, що у дітей, які мають нормальні значення МЦКТ, середній рівень 25-(ОН)-D становив $43,20 \pm 7,99$ нмоль/л, що достовірно вище ($p < 0,05$) ніж середній рівень у дітей зі зниженням МЦКТ, який сягав $39,87 \pm 9,66$ нмоль/л (рис. 5.2.1).

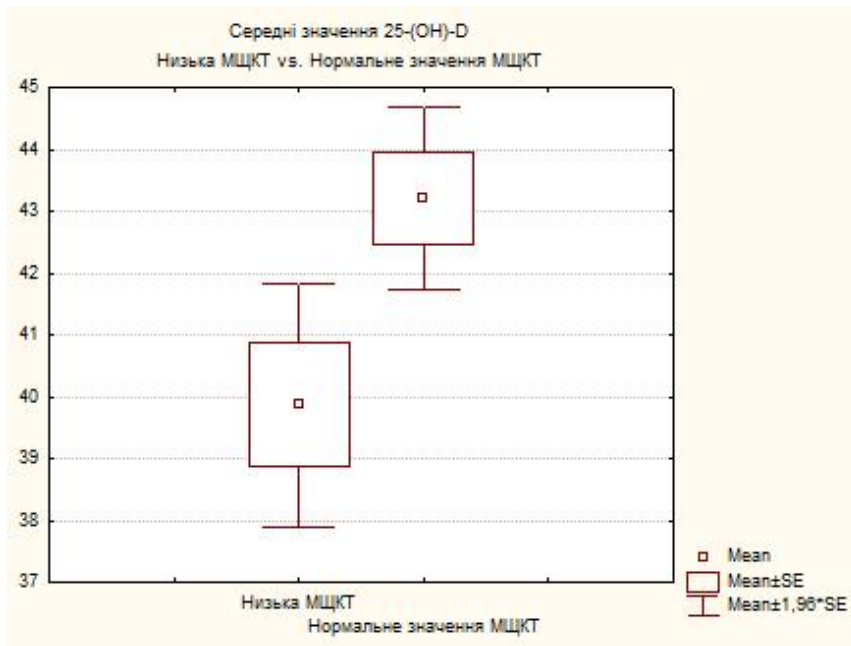


Рис.5.2.1 Середні значення вітаміну D у дітей з низькою та нормальною МЦКТ.

При проведенні аналізу розповсюдженості дефіциту та недостатності вітаміну D було виявлено, що його дефіцит частіше спостерігався у дітей, які мали інтенсивний ростовий спурт, ніж у дітей інших груп ($p < 0,05$). При цьому середні значення рівню вітаміну в групі дітей з інтенсивним ростовим спуртом були найвищі. Середні значення вітаміну D у дітей різних груп в залежності від значення Z-score наведені в таблиці 5.2.1.

Таблиця 5.2.1

Рівень вітаміну D в залежності від рівня Z-score по групах ($M \pm \sigma$).

BMD	Група I	Група II	Група III
	Рівень 25-(ОН)-D, нмоль/л ($M \pm \sigma$)	Рівень 25-(ОН)-D, нмоль/л ($M \pm \sigma$)	Рівень 25-(ОН)-D, н/л ($M \pm \sigma$)

Z-score > -2	42,43 ± 6,3	45,47 ± 4,69	42,91 ± 9,1
Z-score ≤ -2	39,04 ± 11,84	45,68 ± 5,48	36,73 ± 8,94*

* - позитивний кореляційний зв'язок ($r_s = 0,4$)

Як видно з таблиці 5.2, серед дітей як I, так і II груп достовірної різниці між показниками рівню вітаміну D зі зниженою та нормальною МЦКТ не відмічалось. В той же час, у дітей III групи, на відміну від аналогічних показників дітей I та II груп, підтверджується залежність між рівнем вітаміну D та зниженням МЦКТ на що вказує позитивний зв'язок ($r_s = 0,4$) між рівнем 25-(ОН)-D та МЦКТ.

У дітей, які мали нормальні значення МЦКТ за даними DXA середній рівень вітаміну D становив $47,67 \pm 9,01$ нмоль/л; у дітей з низькою МЦКТ – $49,57 \pm 4,68$ нмоль/л, достовірної різниці не виявлено ($p > 0,05$).

Вірогідно це обумовлено тим, що більшість дітей, які мали зниження МЦКТ були з інтенсивним ростовим спуртом і саме ця група мала найвищі середні рівні вітаміну D.

5.3. Особливості стану кісткової тканини у дітей в залежності від поліморфізмів гену рецептора вітаміну D.

Відомо, що генетична складова є основою забезпечення гомеостазу, а заміна нуклеотидів в послідовності ДНК призводить до формування патологічних мутацій гену, що в свою чергу викликає різноманітні зміни в функціонуванні всіх систем організму людини [64].

При визначенні варіантів поліморфізму BSML гену VDR, виявлено що більша частина дітей, які приймали участь в дослідженні, мають патологічну гомозиготну чи гетерозиготну мутацію (рис.5.3.1).

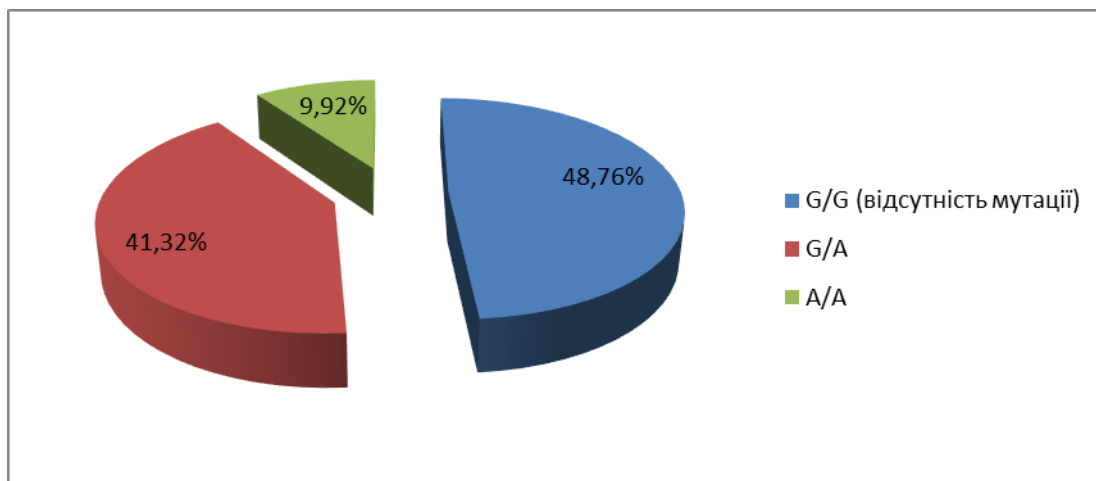


Рис.5.3.1 Розповсюдженість поліморфних варіантів гену VDRу обстежених дітей.

Середні значення Z-score у дітей з варіантом поліморфізму G/G складає $-1,71 \pm 0,61$, з гетерозиготною мутацією середнє значення Z - score сягає $-1,79 \pm 0,77$ та з гомозиготною мутацією – $-1,93 \pm 0,81$.

Достовірно частіше ($p < 0,05$) патологічні мутації поліморфізму BSML при зниженій МЩКТ зустрічалися у дітей I (42,87 %) та III груп (57,58 %), а самий низький відсоток патологічних мутацій мали діти II групи (39,54 %).

При визначені поліморфізму FokI гену VDR нормальний варіант поліморфізму (A/A) гену VDR виявлено у 27,81 % дітей, гетерозиготна мутація (A/G) – у 61,95 %, гомозиготна мутація (G/G) – у 10,24 % дітей.

Середні значення Z-score у дітей з варіантом поліморфізму (A/A) складає $-2,05 \pm 0,76$; з гетерозиготною мутацією сягає – $-1,77 \pm 0,64$; у дітей з гомозиготною мутацією середній рівень складає $-2,06 \pm 0,38$. Гетерозиготна мутація поліморфізму FokI гену VDR найчастіше (72,48 %) зустрічалася в групі дітей без РС, які мають зниження МЩКТ ($p < 0,05$). У дітей I та II груп вірогідних відмінностей щодо розповсюдженості гетерозиготної мутації поліморфізму FokI гену VDR в залежності від МЩКТ не виявлено.

Праці, в яких опубліковані основні наукові результати розділу:

1. Фролова Т.В., Осман Н.С., Стенкова Н.Ф. Стан кісткової тканини та вітамін D-статус у дітей в період другого ростового спурту.Актуальні

- питання педіатрії, акушерства та гінекології.2020; 1: 36-42. DOI <https://doi.org/10.11603/24116-4944.2020.1.11481>
2. Фролова Т.В., Осман Н.С. Структурно-функціональний стан кісткової тканини у дітей в період другого ростового спурту. Сучасна педіатрія. Україна. 2022; 1(121): 31-35. DOI <https://doi.org/10.15574/SP.2022.121.31>
 3. Фролова Т.В., Осман Н.С., Стенкова Н.Ф., Амаш А.Г. Денситометричні особливості стану кісткової тканини у дітей в період ростового стрибка з урахуванням поліморфізмів гену VDR та рівню вітаміну D. «Український радіологічний та онкологічний журнал». 2022; 1: 57-66. DOI:<https://doi.org/10.46879/ukroj.1.2022.57-66>
 4. Tymoshchuk M., Popova T., Osman N. Analysis for monitoring of osteopenic disorders in children of the east region of Ukraine. B: ISIC; 2019 Septem 18-20; Kharkiv. Kharkiv; 2019.p. 150-151.
 5. Frolova T., McGowan D., Osman N., Stenkova N., Siniaieva I., Lazurenko V., Koliushko K., McGowan K. Bone Density and vitamin D status in children during growth spurt. B: World congress on osteoporosis, osteoarthritis and musculoskeletal diseases. Abstract book; 2020 August 20-22; Barcelona. Barcelona; 2020.p.313.
 6. Frolova T., Osman N., Stenkova N., Siniaieva I. Structural and functional status of the bone tissue in children during growth spurt. B: PReS 2020 e-Congress. Abstract book; 2020 Septem 23-25; Virtual; 2020. p. 348.
 7. Osman N. Structural and functional status of the bone tissue and vitamin D status in children during the second growth spurt. B: ISIC; 2020 Octob8-9; Kharkiv. Kharkiv; 2020.p. 216-218.
 8. Фролова Т.В., Осман Н.С., Стенкова Н.Ф., Сіняєва І.Р. Забезпеченість кальцієм та вітаміном Д₃ дітей в період ростового спурту. В: Проблеми сьогодення в педіатрії. Матеріали VI науково-практичної конференції молодих вчених з міжнародною участю; 2021 Лют 18; Харків. Харків; 2021. с. 36-37.

9. Фролова Т.В., Осман Н.С., Стенкова Н.Ф. Забезпеченість вітаміном Д₃ та магнієм дітей в період ростового спурту. В:Проблемні питання діагностики та лікування дітей з соматичною патологією. Матеріали української науково-практичної конференції лікарів-педіатрів з міжнародною участю; 2021 Берез 17-18; Харків. Харків; 2021. с.193-195.
- 10.Фролова Т.В., Стенкова Н.Ф., Осман Н.С. Гендерні особливості поліморфізму BSML гену VDR у дітей Харківського регіону. В:Гендер. Екологія. Здоров'я:матеріали VII Міжнародної науково-практичної конференції; 2021 Квіт 22-23; Харків. Харків; 2021. с. 140-141.
- 11.Осман Н.С., Стенкова Н.Ф. ТерещенковаІ.І., АтамановаО.В., Кононенко О.В. Забезпеченість вітаміном Д₃ та фосфором дітей в період ростового спурту. В:Актуальні питання сучасної медицини. Тези доповідей; 2021 Квіт 22-23; Харків. Харків; 2021. с.119-120.
- 12.Frolova T., McGowan D., Osman N., Stenkova N., Siniaieva I. State of the bone tissue in children during the growth spurt taking into account the VDR gene polymorphism. В:World congress on osteoporosis, osteoarthritis and musculoskeletal diseases. Abstract book; 2021 Aug 26-28; London. London; 2021. p.481-482.
- 13.FrolovaT., Osman N., Stenkova N., Atamanova E. Structural and functional condition of the bone tissue in children during the growth spurt depending on the VDR gene polymorphism.В:PReS 2021 e-Congress. Abstract book; 2021 Septem 19-21; Virtual; 2021.- P. 129-130.
- 14.Осман Н.С., Фролова Т.В., Стенкова Н.Ф., Саркісян М.О. Стан кісткової тканини дітей у період другого ростового спурту залежно від поліморфізмівBSML та FOKL гену VDR. В: Міжнародний журнал педіатрії, акушерства та гінекології. Актуальні проблеми педіатрії. Матеріали XV конгресу педіатрів України; 2021 Жовт 12-13; Київ. Київ; 2021. с.97.
- 15.Осман Н.С., Фролова Т.В., Стенкова Н.Ф., Коліушко К.Г. Результати вибіркового моніторингу поліморфізмів BSML та Fokl гену VDR у

- дітей. В: IV Науковий симпозіум з міжнародною участю «Захворювання кістково-м'язової системи та вік», присвяченому пам'яті В.В.Поворожняка. Матеріали симпозіуму; 2021 Жовт 21-22; Київ. Київ; 2021. с. 72.
- 16.Фролова Т.В., Осман Н.С., Стенкова Н.Ф., ТерещенковаІ.І. Стан кісткової тканини у дітей в період ростового спурту з урахуванням поліморфізмів гену VDR.В: Всеукраїнська науково-практична конференція з міжнародною участю «Педіатричні здобутки сьогодення». Матеріали конференції; 2022 Січ 13-14; Харків. Харків; 2022. с. 89-90.
- 17.Фролова Т.В., Осман Н.С., Стенкова Н.Ф. Особливості стану кісткової тканини з урахуванням мінерального обміну та рівню вітаміну D у дітей в період ростового спурту.В:Всеукраїнська науково-практична конференція з міжнародною участю «Педіатричні здобутки сьогодення». Матеріали конференції; 2022 Січ 13-14; Харків. Харків; 2022. с. 86-88.
- 18.Frolova T., McGowan D., Osman N., Stenkova N., Lazurenko V.Condition of the bone tissue in school-aged children taking account of VDR gene polymorphism and vitamin D levels. World congress on osteoporosis, osteoarthritis and musculoskeletal diseases. Abstract book; 2022 Mar 24-26; Berlin. Berlin; 2022. p. 369-370.

РОЗДІЛ 6

ВЗАЄМОЗВ'ЯЗОК СТАНУ КІСТКОВОЇ ТКАНИНИ ТА МАРКЕРІВ КІСТКОВОГО МЕТАБОЛІЗМУ З ПОЛІМОРФІЗМАМИ ГЕНУ VDR У ДІТЕЙ З ДРУГИМ РОСТОВИМ СПУРТОМ

5.1. Забезпеченість дітей макроелементами, які впливають на мініралізацію кісткової тканини

При визначенні забезпеченості кальцієм дітей, які приймали участь у дослідженні було встановлено, що 59,02 % (n = 121) дітей мають оптимальний рівень загального кальцію та 55,61 % (n = 114) – оптимальний рівень іонізованого кальцію. Недостатній вміст загального кальцію спостерігався у 40,98 % (n = 84) дітей; іонізованого – у 44,39 % (n = 91). Слід зазначити, що відмічалась достовірна різниця ($p < 0,05$) щодо забезпеченості дітей кальцієм в залежності від статі (рис.6.1.1).

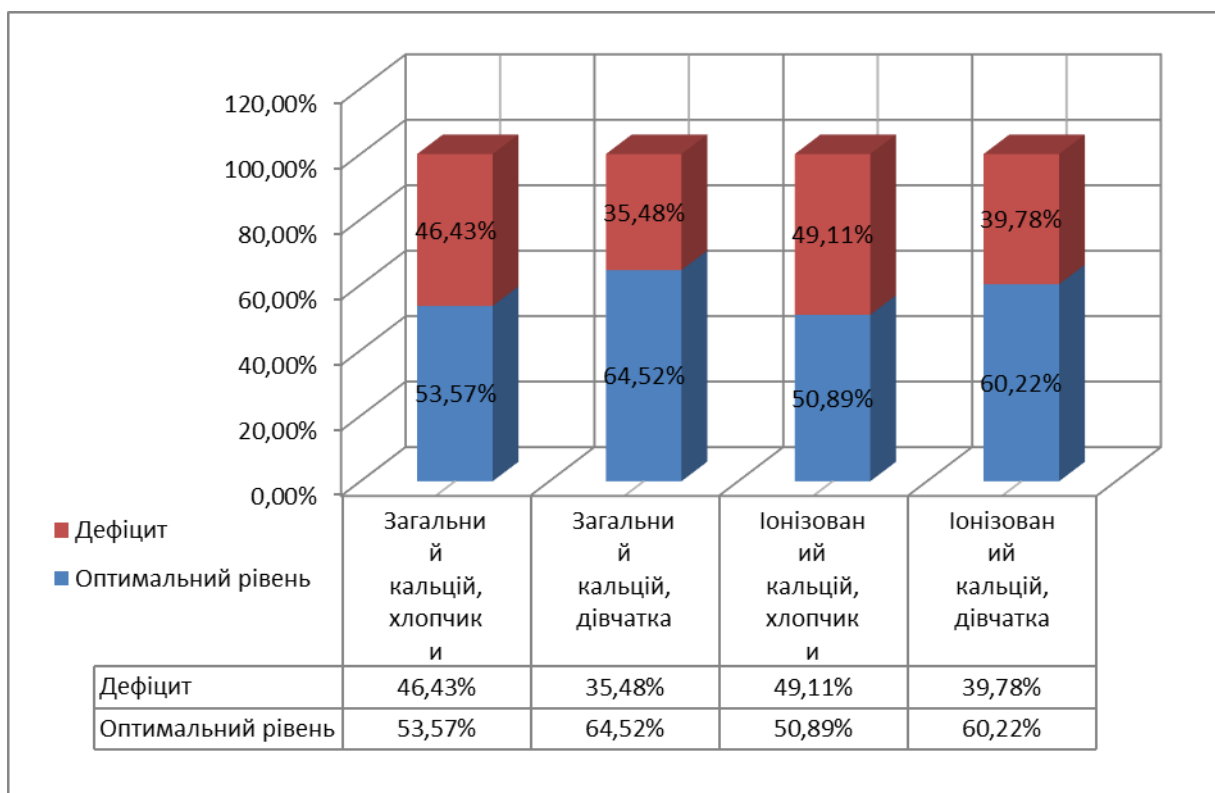


Рис.6.1.1 Забезпеченість кальцієм хлопчиків і дівчат.

Як видно з рисунку, дівчатка достовірно частіше ($p < 0,05$) мали оптимальні значення як загального, так і іонізованого кальцію, ніж хлопчики.

Середній рівень загального кальцію в крові у хлопчиків становив $2,22 \pm 0,16$ ммоль/л і достовірно не відрізнявся від середнього рівню загального кальцію у дівчаток ($2,24 \pm 0,18$ ммоль/л) (рис.6.1.2). Середній рівень іонізованого кальцію в крові у хлопчиків становив $1,09 \pm 0,11$ ммоль/л; у дівчат цей показник сягав $1,11 \pm 0,10$ ммоль/л. Отримані середні значення не мали достовірних відмінностей (рис.6.1.3).

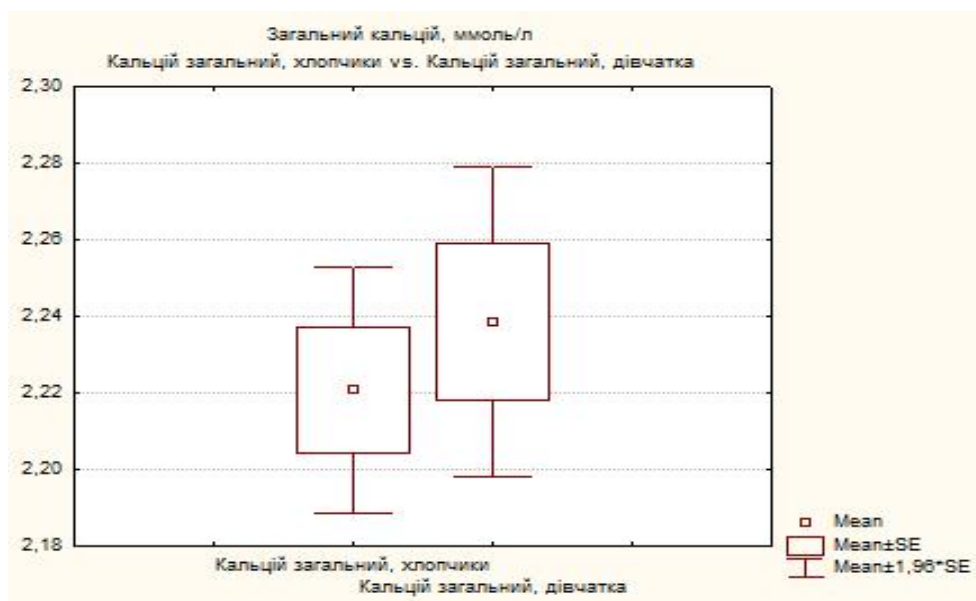


Рис. 6.1.2. Середній вміст загального кальцію в крові дітей різної статі.

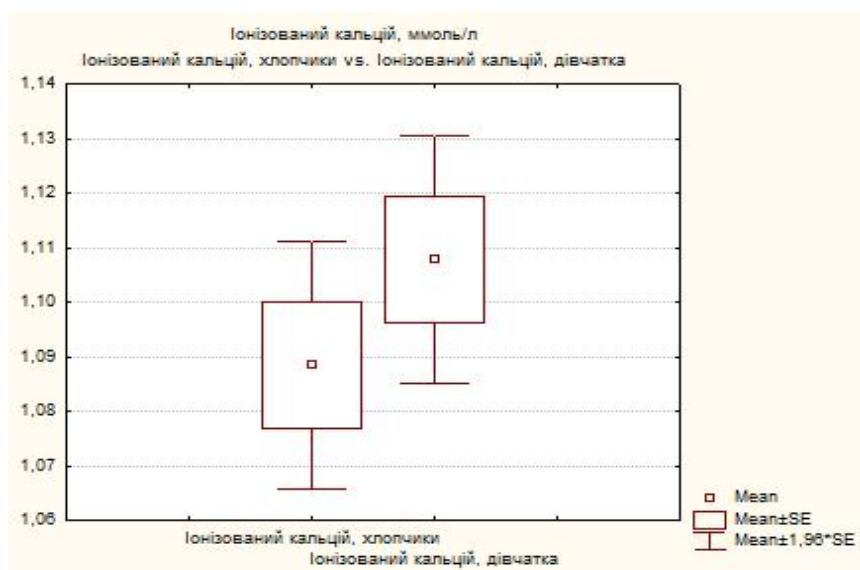


Рис.6.1.3. Середній вміст іонізованого кальцію в крові дітей різної статі.

При аналізі забезпеченості дітей загальним та іонізованим кальцієм в залежності від наявності та інтенсивності ростового спурту були отримані дані, що демонструють низьку забезпеченість кальцієм дітей в період інтенсивного ростового спурту ($p < 0,05$) (табл. 6.1.1).

Таблиця 6.1.1

Рівень загального та іонізованого кальцію у дітей залежно від наявності та інтенсивності ростового спурту

Вміст кальцію	I група, (n = 50)	II група, (n = 46)	III група, (n = 109)
Загальний кальцій, ммоль/л (M ± σ)	2,22 ± 0,15	2,13 ± 0,11	2,26 ± 0,18
Зниження рівня, %	36,00 %	56,52 %	33,95 %
Середні значення загального кальцію при дефіциті, ммоль/л (M ± σ)	2,11 ± 0,09	2,07 ± 0,07	2,11 ± 0,06
Іонізований кальцій, ммоль/л (M ± σ)	1,12 ± 0,08	0,99 ± 0,10	1,12 ± 0,10
Зниження рівня, %	40,00 %	71,74 %	35,78 %
Середні значення іонізованого кальцію при дефіциті, ммоль/л (M ± σ)	1,03 ± 0,07	0,97 ± 0,06	0,99 ± 0,05

Вміст фосфору в крові у 97,57 % (n = 200) дітей, які приймали участь у дослідженні відповідав оптимальним значенням, у 2,43 % (n = 5) дітей без ростового спурта відмічалась гіперфосфатемія. Достовірної різниці між середніми рівнями фосфору у крові дівчаток та хлопчиків не виявлено: у дівчат – 1,51 ± 0,22 ммоль/л, у хлопчиків – 1,47 ± 0,24 ммоль/л (рис. 6.1.4.).

Дефіцит магнію було встановлено у 5,36 % (n = 11) дітей, які приймали участь у дослідженні, з них у 8,00 % (n = 4) дітей з ростовим спуртом та у 6,42 % (n = 7) дітей без ростового спурта. Достовірної зміни рівню магнію у дітей з інтенсивним ростовим спуртом виявлено не було. У 2,93 % (n = 6) дітей виявлена гіпермагніємія, яка не мала ніяких клінічних ознак і не мала

обґрунтування для її розвитку (діти не приймали препарати, не мали хронічних захворювань шлунково-кишкового тракту чи нирок).

Достовірної різниці між середніми рівнями магнію у дівчаток та хлопчиків не встановлено (рис.6.1.5.).

Середній рівень магнію у крові хлопчиків становив $0,88 \pm 0,20$ ммоль/л; у дівчат – $0,84 \pm 0,15$ ммоль/л.

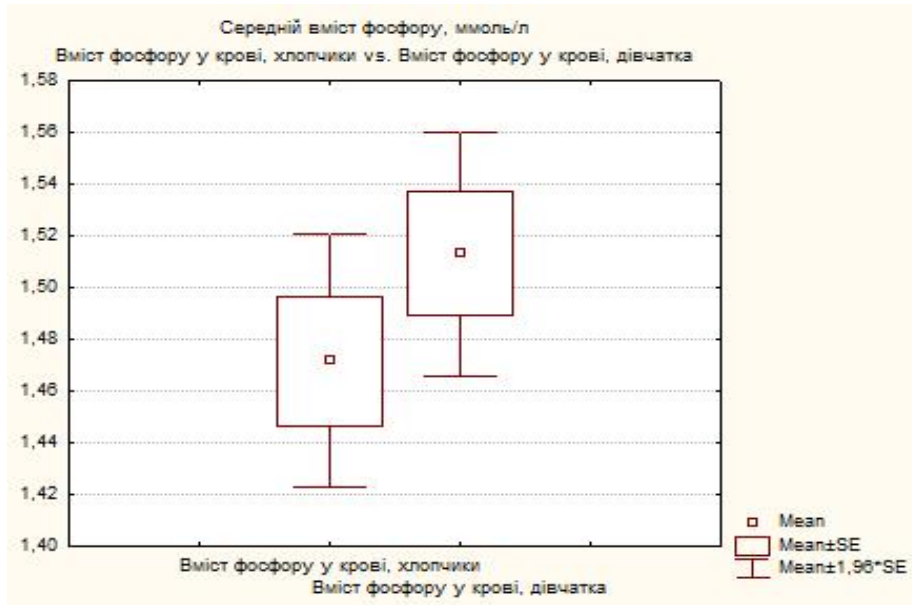


Рис. 6.1.4. Середній рівень фосфору в крові дітей різної статі.

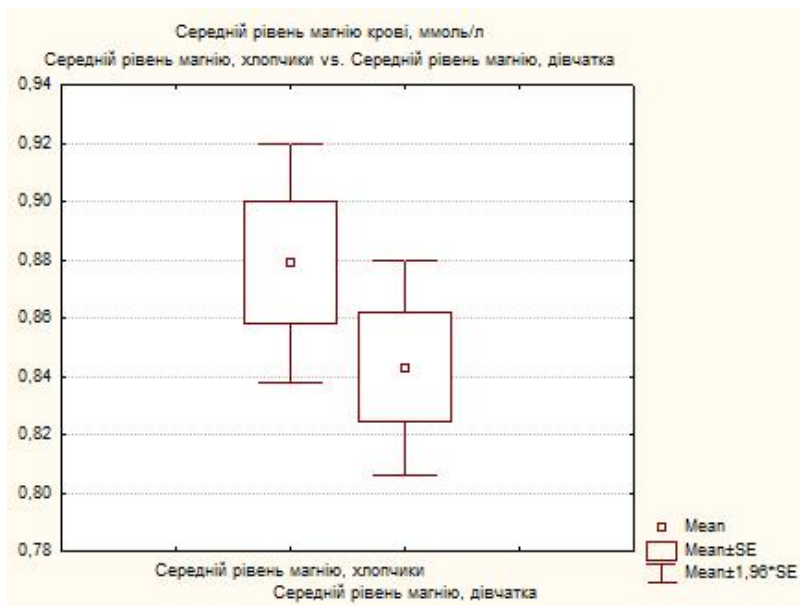


Рис. 6.1.5. Середній рівень магнію в крові дітей різної статі.

Таким чином, 40,98 % обстежених дітей мають незадовільний рівень загального кальцію і 44,39 % дітей іонізованого кальцію. Звертає увагу, що у дітей з інтенсивним ростовим спуртом ці показники були найнижчі. Показники забезпеченості дітей фосфором і магнієм були задовільні не зважаючи на наявність або відсутність ростового витяжіння.

6.2. Стан кальцій-фосфорного обміну у дітей в залежності від забезпеченості вітаміном D і поліморфізмів гену VDR.

Достовірної різниці ($p < 0,05$) між рівнями загального та іонізованого кальцію, фосфору та магнію у дітей всіх груп в залежності від статусу вітаміну D встановлено не було. Проте, слід зазначити, що у дітей з інтенсивним ростовим спуртом показники загального та іонізованого кальцію були найнижчі (табл. 6.2.1.).

Таблиця 6.2.1.

Вміст макроелементів в сироватці крові дітей в залежності від статусу вітаміну D, ($M \pm \sigma$).

Показники	I група (n = 50) статус вітаміну D		II група (n = 46) статус вітаміну D		III група (n = 109) статус вітаміну D	
	Дефіцит	Недостатність	Дефіцит	Недостатність	Дефіцит	Недостатність
Загальний кальцій, ммоль/л ($M \pm \sigma$)	2,24 ± 0,17	2,26 ± 0,05	2,12 ± 0,11	2,22 ± 0,08	2,25 ± 0,18	2,29 ± 0,17
Іонізований кальцій, ммоль/л ($M \pm \sigma$)	1,12 ± 0,09	1,13 ± 0,06	0,99 ± 0,10	1,04 ± 0,08	1,11 ± 0,10	1,14 ± 0,08
Фосфор, ммоль/л ($M \pm \sigma$)	1,49 ± 0,22	1,35 ± 0,22	1,51 ± 0,23	1,34 ± 0,23	1,48 ± 0,24	1,55 ± 0,23
Магній, ммоль/л ($M \pm \sigma$)	0,88 ± 0,18	0,89 ± 0,30	0,87 ± 0,12	0,92 ± 0,10	0,86 ± 0,20	0,81 ± 0,10

Виявлено негативний зв'язок середньої сили ($r_s = -0,36$) між рівнем вітаміну D та рівнем загального кальцію, що суперечить загальноприйнятому уявленню про кальцієво-фосфорний обмін, але у випадку інтенсивного ростового спурту свідчить про напруженість обмінних процесів та підвищену потребу у кальції на фоні активного росту КТ та її інтенсивної мінералізації.

Забезпеченість дитини кальцієм, фосфором і магнієм мають прямий вплив на ступень мінералізації КТ і від них залежить своєчасне досягнення піку КМ. У період ростового спурту можливості організму не покривають потреби КТ в цих макроелементах, що призводить до змін її архітекtonіки. В таблиці 6.2.2 представлені середні рівні загального та іонізованого кальцію, фосфору та магнію у дітей з інтенсивним ростовим спуртом в залежності від значень Z-score МЩКТ.

У дітей з ростовим спуртом, які мали зниження МЩКТ встановлено достовірно нижчі показники магнію ($0,80 \pm 0,16$ ммоль/л), ніж у дітей, які мали нормальні її значення ($0,95 \pm 0,23$ ммоль/л). Це свідчить про те, що низькі значення магнію у крові негативно впливають на мінералізацію КТ.

Таблиця 6.2.2.

Структурно-функціональний стан кісткової тканини в залежності від вмісту макроелементів, ($M \pm \sigma$).

Показники	I група (n = 50)		II група (n = 46)		III група (n = 109)	
	МЩКТ, Z-score >-2 (n = 26)	МЩКТ, Z-score ≤-2 (n = 24)	МЩКТ, Z-score >-2 (n = 18)	МЩКТ, Z-score ≤-2 (n = 28)	МЩКТ, Z-score >-2 (n = 66)	МЩКТ, Z-score ≤-2 (n = 43)
Загальний кальцій, ммоль/л ($M \pm \sigma$)	$2,25 \pm 0,18$	$2,2 \pm 0,12$	$2,13 \pm 0,13$	$2,13 \pm 0,10$	$2,29 \pm 0,19$	$2,21 \pm 0,15$
Іонізований	$1,13 \pm 0,08$	$1,12 \pm 0,09$	$1,0 \pm 0,11$	$0,98 \pm 0,09$	$1,14 \pm 0,09$	$1,07 \pm 0,10$

кальцій, ммоль/л (M ± σ)						
Фосфор, (M ± σ)	1,49 ± 0,24	1,44 ± 0,22	1,50 ± 0,23	1,51 ± 0,24	1,49 ± 0,23	1,50 ± 0,26
Магній, (M ± σ)	0,95 ± 0,23	0,80 ± 0,16	0,89 ± 0,05	0,87 ± 0,06	0,91 ± 0,14	0,92 ± 0,24

Виявлено позитивний кореляційний зв'язок слабкої сили ($r_s = 0,3$) між показником Z-score та рівнем іонізованого кальцію, що свідчить про напруженість обмінних процесів у дітей в період інтенсивного росту та підвищену потребу в кальції.

При дослідженні рівнів загального та іонізованого кальцію найнижчі середні значення спостерігалися в групах дітей з інтенсивним ростовим спуртом та з ростовим спуртом, які мали патологічну гомозиготну та гетерозиготну мутацію BSML ($p < 0,05$). Діти без ростового спурту з патологічною гомозиготною мутацією мали також знижені рівні загального та іонізованого кальцію ($p < 0,05$).

При наявності патологічної мутації поліморфізму FokI, середні рівні загального та іонізованого кальцію також мали нижчі середні значення ($p < 0,05$) у дітей з ростовим та інтенсивним ростовим спуртом, ніж у дітей без ростового спурта (табл.6.2.3.). Достовірно значущого впливу патологічних мутацій гену VDR на рівні фосфору та магнію не виявлено.

Таблиця 6.2.3.

Рівні макроелементів в залежності від поліморфізмів гену VDR, (M ± σ)

Поліморфізми гену VDR		Загальний кальцій, ммоль/л	Іонізований кальцій, ммоль/л	Фосфор, ммоль/л	Магній, ммоль/л
BSML,G/G	I група	2,22 ± 0,15	1,11 ± 0,09	1,46 ± 0,22	0,88 ± 0,23
	II група	2,25 ± 0,13	1,06 ± 0,09	1,56 ± 0,26	0,86 ± 0,08

	III група	2,25 ± 0,19	1,12 ± 0,10	1,47 ± 0,25	0,72 ± 0,19
BSML,G/A	I група	2,26 ± 0,17	1,16 ± 0,07	1,49 ± 0,27	0,89 ± 0,14
	II група	2,07 ± 0,14	1,00 ± 0,13	1,66 ± 0,18	0,79 ± 0,09
	III група	2,30 ± 0,17	1,14 ± 0,09	1,51 ± 0,22	0,88 ± 0,20
BSML,A/A	I група	2,16 ± 0,18	1,15 ± 0,07	1,39 ± 0,21	0,86 ± 0,12
	II група	2,04 ± 0,11	0,95 ± 0,06	1,85 ± 0,23	0,89 ± 0,11
	III група	2,19 ± 0,17	1,06 ± 0,10	1,57 ± 0,26	0,83 ± 0,14
FokI, A/A	I група	2,28 ± 0,09	1,11 ± 0,04	1,65 ± 0,14	0,87 ± 0,11
	II група	2,04 ± 0,14	0,95 ± 0,08	1,85 ± 0,16	0,89 ± 0,12
	III група	2,29 ± 0,13	1,12 ± 0,04	1,80 ± 0,21	0,79 ± 0,15
FokI, A/G	I група	2,19 ± 0,12	1,17 ± 0,05	1,43 ± 0,3	0,78 ± 0,07
	II група	2,07 ± 0,13	0,97 ± 0,06	1,85 ± 0,17	0,88 ± 0,11
	III група	2,33 ± 0,09	1,06 ± 0,04	1,70 ± 0,27	0,91 ± 0,27
FokI, G/G	I група	2,14 ± 0,13	0,94 ± 0,04	1,22 ± 0,17	0,80 ± 0,08
	II група	2,11 ± 0,15	0,96 ± 0,06	1,21 ± 0,15	0,86 ± 0,06
	III група	2,36 ± 0,13	1,12 ± 0,06	1,26 ± 0,16	0,89 ± 0,07

Отримані дані свідчать, що патологічні мутації гену VDR мають більший вплив на кальцієво-фосфорний обмін у дітей в період ростового спурту та інтенсивного ростового спурту, коли потреба в цих макроелементах збільшується, а негативний вплив цього дефіциту посилюється. У дітей без ростового спурту тільки патологічна гомозиготна мутація BSML має вплив на рівень загального та іонізованого кальцію.

У дітей з інтенсивним ростовим спуртом вміст лужної фосфатази був достовірно ($p < 0,05$) вищим, ніж у дітей I та III груп. Достовірної різниці між рівнем лужної фосфатази у дітей II групи з нормальною МЦКТ та її зниженням встановлено не було. У дітей I та III груп рівень лужної фосфатази при низьких значеннях МЦКТ відмічався достовірно вище ($p < 0,05$), ніж у дітей з нормальною МЦКТ (табл.6.2.4).

Таблиця 6.2.4.

Вміст лужної фосфатази у крові з урахуванням МЩКТ, ($M \pm \sigma$).

МЩКТ	Група I Лужна фосфатаза, Од/л	Група II Лужна фосфатаза, Од/л	Група III Лужна фосфатаза, Од/л
Z-score > -2	274,6 ± 149,9	384,9 ± 194,9	292,7 ± 180,5
Z-score ≤ -2	340,2 ± 151,4*	387,9 ± 147,9	350,6 ± 174,5*

*- кореляційний зв'язок

Проведений кореляційний аналіз показав, що у дітей I та III груп відмічається зв'язок між рівнем лужної фосфатази та МЩКТ ($r_s = -0,27$ та $r_s = -0,34$), що свідчить про наявність певних метаболічних змін у дітей зі зниженою МЩКТ. У дітей II групи зв'язку між даними показниками встановлено не було ($r_s = 0,06$), що підтверджує виражену активність процесів моделювання КТ у дітей в період інтенсивного росту, яка в свою чергу призводить до розвитку транзиторного зниження МЩКТ, що підтверджується даними ультразвукової та рентгенівської денситометрії.

6.3. Особливості рівнів глікозаміногліканів та хондроїтинсульфатів у дітей в період ростового спурту в залежності від стану кісткової тканини

При вивченні рівнів ГАГ у дітей виявлено, що середній рівень ГАГ у хлопчиків становив $9,64 \pm 1,13$ од., у дівчаток – $9,73 \pm 0,91$ од., тобто достовірної різниці в залежності від статі (рис.6.3.1).

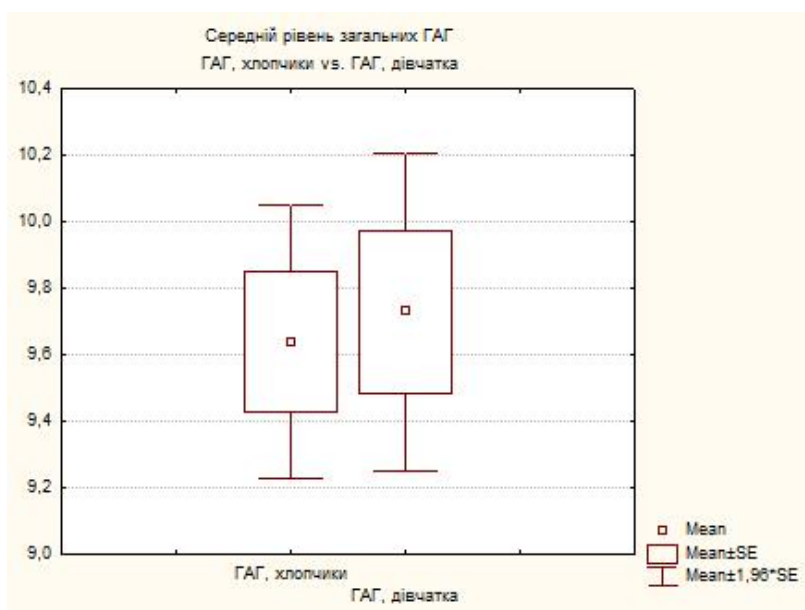


Рис.6.3.1 Середні рівні ГАГ у дітей в залежності від статі, од.

Аналіз отриманих показників маркерів кісткового моделювання показав, що у дітей I та II груп рівень загальних хондроїтинсульфатів достовірно вищий ($p < 0,05$), ніж у дітей III групи (табл. 6.3.1), що свідчить про нестабільність обмінних процесів в сполучній тканині у дітей в період другого ростового спурту. Але вірогідної розбіжності між середнім вмістом загальних хондроїтинсульфатів у дітей I та II групи зі зниженою та нормальною МЩКТ не має, на відміну від показників дітей III групи. Це співвідноситься з результатами визначення фракційних ГАГ. У дітей III групи вміст загальних ГАГ достовірно ($p < 0,05$) перевищує відповідний показник у дітей I та II груп. Достовірної різниці між вмістом загальних ГАГ у дітей I та II груп виявлено не було.

У дітей I та II груп, які мали нормальні танизькі значення МЩКТ достовірної різниці в рівнях ГАГ встановлено не було. При вивченні фракційного складу ГАГ спостерігалось достовірне ($p < 0,05$) збільшення рівня хондроїтин-6-сульфатів (ГАГ_I) у дітей II групи як з нормальним значенням МЩКТ, так і з її зниженням. Вміст хондроїтин-4-сульфатів (ГАГ_{II}) та інших високосульфатованих гексозаміногліканів (ГАГ_{III}) достовірно

($p < 0,05$) нижчий у дітей I та II груп на відміну від аналогічних показників дітей III групи.

Таким чином, зменшення вмісту цих фракцій свідчить про напруженість процесів моделювання КТ у дітей під час другого ростового спурту, що в сукупності зі збільшенням рівню ГАГ_I у дітей II групи підтверджує активність процесів в КТ у дітей, які мають інтенсивний ростовий спурт.

Таблиця 6.3.1.

Показники обміну глікозаміногліканів у сироватці крові в залежності від мінеральної щільності кісткової тканини, ($M \pm \sigma$).

Групи дітей		Хондроїтин-сульфати, г/л	ГАГ, од.	Фракції ГАГ, од.		
				I	II	III
I група	Z-score > -2	0,136 ± 0,049	9,86 ± 0,81	5,80 ± 0,26	2,98 ± 0,31	1,41 ± 0,17
	Z-score ≤ -2	0,142 ± 0,049	9,97 ± 1,12	6,54 ± 0,31	2,31 ± 0,17	1,23 ± 0,23
II група	Z-score > -2	0,137 ± 0,011	10,21 ± 0,67	6,91 ± 0,30	2,36 ± 0,26	1,34 ± 0,21
	Z-score ≤ -2	0,139 ± 0,033	9,91 ± 0,57	6,87 ± 0,35	2,20 ± 0,20	1,09 ± 0,19
III група	Z-score > -2	0,064 ± 0,017	12,13 ± 0,18	5,72 ± 0,11	3,71 ± 0,09	2,97 ± 0,07
	Z-score ≤ -2	0,110 ± 0,028	11,40 ± 0,89	6,36 ± 0,45	2,62 ± 0,24	2,47 ± 0,04

Діти в період ростового та інтенсивного ростового спурту мають дисбаланс вмісту ГАГ, що свідчить про напруженість процесів моделювання КТ у цей період.

Праці, в яких опубліковані основні наукові результати розділу:

1. Фролова Т.В., Осман Н.С., Стенкова Н.Ф. Стан кісткової тканини та вітамін D-статус у дітей в період другого ростового спурту. Актуальні

- питання педіатрії, акушерства та гінекології.2020; 1: 36-42. DOI <https://doi.org/10.11603/24116-4944.2020.1.11481>
2. Osman N.S.Peculiarities of the process of bone modeling in children during the second growth spurt. Moderní aspektyvědy. Svazek XVII mezinárodní kolektivní monografie. 2022; 17: 42-54.
 3. Фролова Т.В., Осман Н.С. Структурно-функціональний стан кісткової тканини у дітей в період другого ростового спурту. Сучасна педіатрія. Україна. 2022; 1(121): 31-35.DOI <https://doi.org/10.15574/SP.2022.121.31>
 4. Фролова Т.В., Осман Н.С., Стенкова Н.Ф., Амаш А.Г. Денситометричні особливості стану кісткової тканини у дітей в період ростового стрибка з урахуванням поліморфізмів гену VDR та рівню вітаміну D. «Український радіологічний та онкологічний журнал». 2022; 1: 57-66. DOI:<https://doi.org/10.46879/ukroj.1.2022.57-66>
 5. Фролова Т.В., Осман Н.С., Стенкова Н.Ф. Метаболічний профіль при недиференційованій дисплазії сполучної тканини - клінічний випадок. В: КНІАСМ. Збірник матеріалів науково-практичної конференції студентів, молодих вчених та лікарів; 2019 Трав 30-31; Харків. Харків; 2019. с. 121-122.
 6. Осман Н.С. Визначення статусу вітаміну Д₃ у дітей м. Харкова. В: Актуальні питання сучасної медицини. Тези доповідей; 2020 Берез 26-27; Харків. Харків; 2020. с. 180-181.
 7. Osman N. Structural and functional status of the bone tissue and vitamin D status in children during the second growth spurt. В: ISIC; 2020 Octob8-9; Kharkiv. Kharkiv; 2020. p. 216-218.
 8. Фролова Т.В., Осман Н.С., Стенкова Н.Ф., Сіняєва І.Р. Забезпеченість кальцієм та вітаміном Д₃ дітей в період ростового спурту. В: Проблеми сьогодення в педіатрії. Матеріали VI науково-практичної конференції молодих вчених з міжнародною участю; 2021 Лют 18; Харків. Харків; 2021. с. 36-37.

9. Фролова Т.В., Осман Н.С., Стенкова Н.Ф. Забезпеченість вітаміном Д₃ та магнієм дітей в період ростового спурту. В: Проблемні питання діагностики та лікування дітей з соматичною патологією. Матеріали української науково-практичної конференції лікарів-педіатрів з міжнародною участю; 2021 Берез 17-18; Харків. Харків; 2021. с. 193-195.
10. Осман Н.С., Стенкова Н.Ф. Терещенкова І.І., Атаманова О.В., Кононенко О.В. Забезпеченість вітаміном Д₃ та фосфором дітей в період ростового спурту. В: Актуальні питання сучасної медицини. Тези доповідей; 2021 Квіт 22-23; Харків. Харків; 2021. с.119-120.
11. Осман Н.С., Фролова Т.В., Стенкова Н.Ф., Саркісян М.О. Стан кісткової тканини дітей у період другого ростового спурту залежно від поліморфізмів BSML та FOKL гену VDR. В: Міжнародний журнал педіатрії, акушерства та гінекології. Актуальні проблеми педіатрії. Матеріали XV конгресу педіатрів України; 2021 Жовт 12-13; Київ. Київ; 2021. с.97.

12. Фролова Т.В., Осман Н.С., Стенкова Н.Ф. Особливості стану кісткової тканини з урахуванням мінерального обміну та рівню вітаміну Ду дітей в період ростового спурту. В: Всеукраїнська науково-практична конференція з міжнародною участю «Педіатричні здобутки сьогодення». Матеріали конференції; 2022 Січ 13-14; Харків. Харків; 2022. с. 86-88.

РОЗДІЛ 7

ПРОГНОЗУВАННЯ РИЗИКУ ЗНИЖЕННЯ МЦКТ У ДІТЕЙ В ПЕРІОД РОСТОВОГО СПУРТУ З УРАХУВАННЯМ ВИЯВЛЕНИХ ПАТОЛОГІЧНИХ ВАРІАНТІВ ГЕНУ VDR ТА ІНТЕНСИВНОСТІ РОСТОВОГО СПУРТУ

7.1. Прогнозування ризику розвитку зниження МЦКТ у дітей в залежності від інтенсивності росту.

Проблема здоров'я кісткової тканини та профілактики низько енергетичних переломів є актуальною для пацієнтів будь якого віку. Особливо важливим є забезпечення процесів моделювання кісткової тканини в підлітковому віці, коли відбувається активне накопичення кісткової маси, порушення якої може призвести до непоправних змін, що будуть мати наслідки для здоров'я КТ у майбутньому [39]. Саме у цьому віковому періоді лікар-педіатр повинен вчасно діагностувати ці відхилення та, в разі необхідності, провести їх корекцію.

Застосування математичних моделей для прогнозування ризику розвитку патологічних станів у дітей є сучасним та актуальним методом ранньої діагностики та прогнозування. Такі моделі дозволяють лікарю-педіатру зменшити обсяг діагностичних заходів і використовуючи існуючі дані робити висновки щодо можливості розвитку патології у дітей. І вже за наявності високого ризику призначати додаткові інструментальні та лабораторні методи обстеження.

З метою прогнозування ризику розвитку зниження МЦКТ у дітей розроблена математична модель із застосуванням бінарної логістичної регресії, яка дозволяє досить точно виявити ознаки, які істотно впливають на прогноз розвитку патологічного стану. Для проведення даного аналізу використовували комп'ютерну програму SPSS 19.0. Була отримана наступна прогностична модель:

$$Y = \frac{\exp(-1,83 + 0,18 \times X)}{1 + \exp(-1,83 + 0,18 \times X)}$$

де X – ростовий стрибок за рік, см.

З метою спрощення використання даної моделі у практичній діяльності лікаря були розраховані ризики розвитку низької МЩКТ в залежності від ростового стрибка у вигляді таблиці (таб.7.1.1).

Таблиця 7.1.1

Прогноз розвитку низької МЩКТ в залежності від інтенсивності
ростового спурту

Ростовий стрибок за рік, см	Ризик розвитку низької МЩКТ
1	0,16
2	0,19
3	0,21
4	0,25
5	0,29
6	0,32
7	0,36
8	0,4
9	0,45
10	0,49
11	0,54
12	0,58
13	0,63
14	0,67
15	0,71
16	0,74
17	0,77
18	0,80

19	0,83
20	0,85

Значення Y лежить в межах від 0 до 1. Чим ближче до 1, тим вище ймовірність зниження МЦКТ у дитини. Коли значення знаходиться в діапазоні від 0 до 0,5 – ризик розвитку низької МЦКТ незначний.

Для оцінки якості синтезованої математичної моделі проводився ROC-аналіз (receiver operating characteristic), який виявляє її характеристики. Інтегральна оцінка ефективності виведеного прогностичного правила, заснована на співвідношенні чутливості і специфічності тесту, представлена на рис. 7.1.1

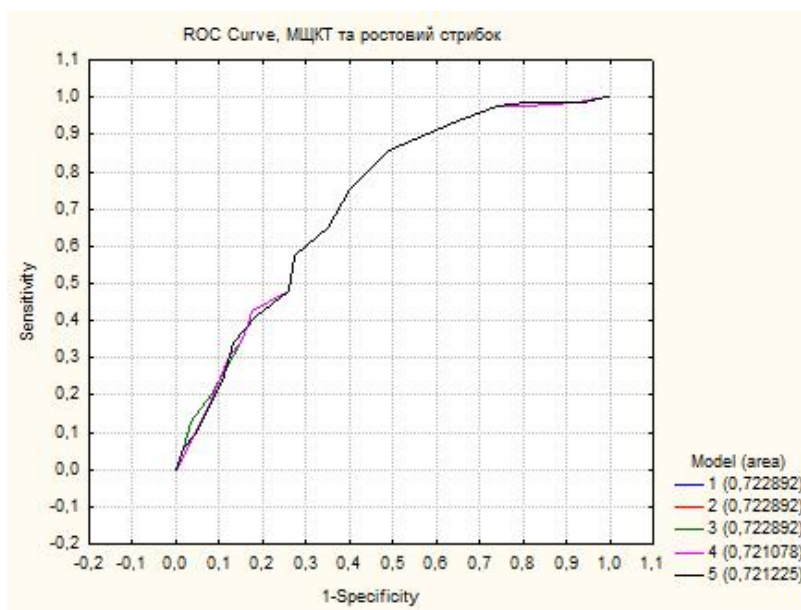


Рис.7.1.1 ROC-аналіз.

Представленена рисунці значення площі під ROC-кривою, що дозволяє оцінити діагностичну цінність моделі, склало 0,7222 [0,7210; 0,7228] та свідчить про гарну якість моделі. Вважається, що значення площі від 0,9 до 1 відповідає відмінній якості моделі, від 0,8-0,9 – дуже гарній, 0,7-0,8 – гарній, 0,6-0,7 – середній, 0,5 -0,6 – незадовільній.

Представлені в роботі результати дослідження говорять про ефективність застосування бінарної логістичної регресії для прогнозування зниження МЦКТ у дітей.

7.2. Прогнозування ризику розвитку зниження МЦКТ у дітей в залежності від рівню вітаміну D.

Вітамін D окрім прямого впливу на мінералізацію кісткової тканини, має опосередковану дію. Від його рівню залежить засвоєння кальцію, синтез паратіреоїдного гормону та кальцитоніну [32]. Низькі рівні вітаміну D асоціюються з низькою МЦКТ чи остеопорозом [12]. Для визначення ризиків зниження МЦКТ була розроблена математична модель з застосуванням бінарної логістичної регресії. Для проведення даного аналізу використовували комп'ютерну програму SPSS 19.0. Була отримана наступна прогностична модель:

$$Y = \frac{\exp(1,42 + (-0,04 \times X))}{1 + \exp(1,42 + (-0,04 \times X))}$$

де X - рівень вітаміну D, нмоль/л.

Для зручності користування даною моделлю була сформована таблиця, в якій наведені ризики зниження МЦКТ у дітей в залежності від рівню вітаміну D (табл 7.2.1)

Таблиця 7.2.1

Прогноз розвитку низької МЦКТ в залежності від рівню вітаміну D

Рівень вітаміну D, нмоль/л	Ризик розвитку низької МЦКТ
10,0	0,73
15,0	0,69
20,0	0,65
25,0	0,60
30,0	0,55

35,0	0,50
40,0	0,46
45,0	0,40
50,0	0,36
55,0	0,32
60,0	0,26
65,0	0,24
70,0	0,2
75,0	0,17
80,0	0,16

Значення Y лежить в межах від 0 до 1. Чим ближче до 1, тим вище ймовірність зниження МЦКТ у дитини. Коли значення знаходиться в діапазоні від 0 до 0,5 – ризик зниження МЦКТ низький.

Для визначення якості синтезованої математичної моделі проводився ROC-аналіз (receiver operating characteristic), який виявив її характеристики. Інтегральна оцінка ефективності виведеного прогностичного правила, заснована на співвідношенні чутливості і специфічності тесту, представлена на рис. 7.2.1.

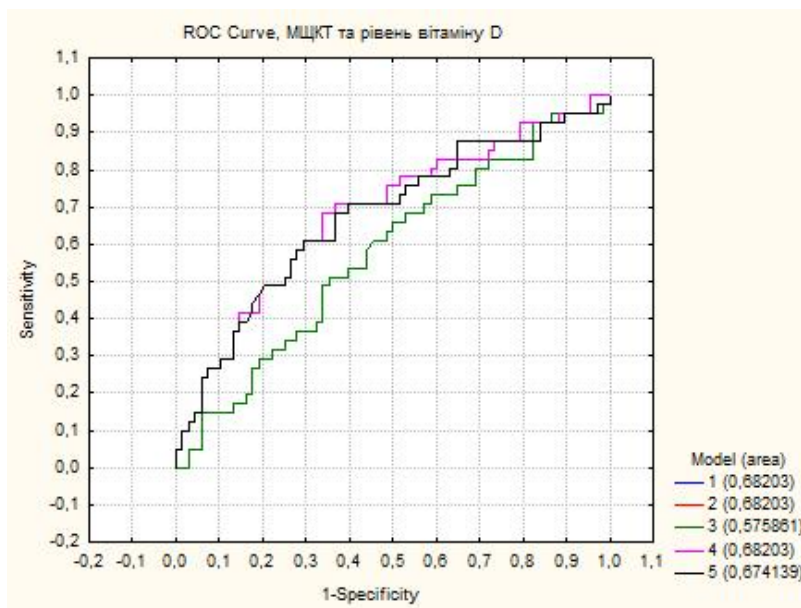


Рис.7.2.1 ROC–аналіз.

Представлене на рисунці значення площі підROC-кривою, що дозволяє оцінити діагностичну цінність моделі склало 0,659 [0,576; 0,682] та свідчить про середню якість моделі. Вважається, що значення площі від 0,9 до 1 відповідає відмінній якості моделі, від 0,8-0,9 – дуже гарній, 0,7-0,8 – гарній, 0,6-0,7 – середній, 0,5 -0,6 – незадовільній.

Представлені в роботі результати дослідження говорять про можливість застосування бінарної логістичної регресії для прогнозування зниження МЦКТ у дітей з урахуванням статусу вітаміну D.

Результати представлені в наступних роботах:

1. Фролова Т.В., Осман Н.С. Структурно-функціональний стан кісткової тканини у дітей в період другого ростового спурту. Сучасна педіатрія. Україна. 2022; 1(121): 31-35. DOI <https://doi.org/10.15574/SP.2022.121.31>

2. Фролова Т.В., Осман Н.С., Стенкова Н.Ф., Амаш А.Г. Денситометричні особливості стану кісткової тканини у дітей в період ростового стрибка з урахуванням поліморфізмів гену VDR та рівню вітаміну D. «Український радіологічний та онкологічний журнал». 2022; 1: 57-66. DOI: <https://doi.org/10.46879/ukroj.1.2022.57-66>

3. Осман Н.С., Фролова Т.В., Стенкова Н.Ф., Саркісян М.О. Стан кісткової тканини дітей у період другого ростового спурту залежно від поліморфізмів BSML та FOKL гену VDR. В: Міжнародний журнал педіатрії, акушерства та гінекології. Актуальні проблеми педіатрії. Матеріали XV конгресу педіатрів України; 2021 Жовт 12-13; Київ. Київ; 2021. с.97.

4. Frolova T., McGowan D., Osman N., Stenkova N., Lazurenko V. Condition of the bone tissue in school-aged children taking account of VDR gene polymorphism and vitamin D levels. World congress on osteoporosis, osteoarthritis and musculoskeletal diseases. Abstract book; 2022 Mar 24-26; Berlin. Berlin; 2022. p. 369-370.

АНАЛІЗ І УЗАГАЛЬНЕННЯ РЕЗУЛЬТАТІВ ДОСЛІДЖЕННЯ

Важливість підтримки здоров'я кісткової тканини у дітей підтверджується багатьма дослідження [1, 4, 6, 48]. Не зважаючи на велику кількість існуючої інформації щодо особливостей структурно-функціонального стану кісткової тканини у дітей різного віку та її порушень, залишаються питання, які потребують відповіді.

На тепер відкритими залишаються питання діагностики та лікування метаболічних захворювань кісткової тканини у дітей, відсутній чіткий алгоритм діагностики, критерії захворювань та рекомендації щодо їх лікування та профілактики. На теперішній час в Україні відсутні клінічні протоколи, які б регламентували надання допомоги дітям з метаболічними захворюваннями кісткової тканини, немає загальноприйнятої класифікації порушень мінералізації кісткової тканини. Ці зміни відображені в наступних педіатричних позиціях «The International Society For Clinical Densitometry» (ISCD, 2019) [160] і Методичних рекомендаціях з лікування та профілактики дефіциту вітаміну D у населення країн Центральної Європи: рекомендовані дози препаратів вітаміну D для здорової популяції та груп ризику [143].

Відомо, що передумовою порушення мінералізації кісткової тканини є низка факторів, до яких відносять незбалансоване харчування, дефіцит вітаміну D, неадекватна віку дитини фізична активність, несприятливі умови навколишнього середовища, наявність хронічної соматичної патології та ін. [12, 17, 26, 30].

Безумовно структурно-функціональний стан кісткової тканини залежить від рівню вітаміну D в організмі людини. За даними останніх наукових досліджень дефіцит вітаміну D має асоціацію із захворюваннями серцево-судинної, дихальної, нервової систем, з розвитком онкопатології, ментальними порушеннями [45,49,94,114,159], впливає на перебіг вірусних

та бактеріальних інфекцій [68, 128, 140, 177], в тому числі тих, які супроводжуються запуском каскадних реакцій цитокинового шторму. Проте, населення всіх країн світу має його тотальний дефіцит чи недостатність [25, 26, 28, 69, 132]. Одне з недавніх досліджень, яке проводилось в Єгипті у 2020 р. серед дітей 14-18 років показало, що 94,8 % дітей мають його дефіцит; 4,2 % – недостатність і тільки 1 % – нормальні значення [149]. Подібні рівні забезпеченості вітаміном D, з невеликими зсувами в ту чи іншу сторону, спостерігаються у всіх країнах не залежно від географічного поясу [45]. При цьому залишається відкритим питання, чому саме населення всіх країн страждає від дефіциту цього вітаміну і як можливо змінити цю ситуацію.

Дослідження генетичної складової біохімічних процесів посідає одне з ведучих місць у діагностиці метаболічних порушень кісткової тканини. Значна кількість генів вже розшифровані, деякі гени вже можна досліджувати не тільки в контексті наукових досліджень, а й у практичній діяльності, оскільки молекулярна діагностика все більше стає рутинною. Це дає можливість лікарям не тільки припускати зміни в геномі, але й чітко виділяти мутації генів і визначати об'єм лікувальної допомоги, яку потребує пацієнт. Одним з таких генів, який має вплив на мінералізацію кісткової тканини, є ген рецептора вітаміну D. Його асоціюють в першу чергу зі зниженням активності роботи рецептора, що проявляється навіть при оптимальних значеннях циркулюючого активного метаболіту 1,25-(ОН)-D [118, 127, 136]. Зниження роботи рецептора призводить до проявів дефіциту вітаміну D, які можуть реалізуватись у зміні роботи будь якої системи, але в першу чергу це будуть безумовно метаболічні порушення кісткової тканини [163, 170].

Все вищезазначене обумовлює актуальність проведення нашого дослідження та ставило на мені удосконалення діагностики та прогнозування структурно-функціонального стану кісткової тканини у дітей в періоди

ростового спурту з урахуванням інтенсивності ростового стрибка та генетичної складової.

Для виконання поставлених завдань дослідження, яке провидилось на клінічній базі кафедри пропедевтики педіатрії №1 ХНМУ педіатричному та дитячому травматологічному відділеннях КНП «Міська клінічна багатопрофільна лікарня №17» Харківської міської ради та КЗ «Харківська санаторна школа №9» ХОР і КЗ «Харківська санаторна школа №13» ХОР, було проведено клініко-інструментальне обстеження 205 дітей 9-17 років, які були поділені на групи в залежності від наявності та інтенсивності ростового спурту. Окрім стандартних клінічних методів обстеження, було проведено комплекс додаткових методів обстеження, який включав: визначення маркерів кісткового метаболізму (іонізований та загальний кальцій, фосфор, магній, глікозаміноглікани, хондроїтинсульфати, лужна фосфатаза, активний метаболіт вітаміну D(25-(ОН)-D); показники ультразвукової та рентгенівської денситометрії; поліморфізми BSML та FokI гену VDR.

Серед обстежених дітей було 45,37 % дівчаток та 54,63 % хлопчиків, при цьому в групі дітей з інтенсивним ростовим спуртом відсоток хлопчиків був достовірно вищий ($p < 0,05$) та складав 73,9 %, в той час як в групі I та III відсоток хлопчиків становив 50 % та 48,62 % відповідно.

При аналізі анамнестичних даних, було виявлено, що достовірна різниця по групах стосовно шляху народження дитини (фізіологічні пологи чи Кесарів розтин), відсутня ($p > 0,05$); їхня кількість у відсотках по всіх групах становила 76,1 % та 23,9 % відповідно.

Під час оцінки перенесених захворювань звертає на себе увагу, що 18,05 % всіх дітей (без достовірної різниці по групах, $p > 0,05$) мали в анамнезі травматичні переломи трубчастих кісток, які виникали під впливом травмуючого фактору високої енергії. Діти з патологічними переломами участь в дослідженні не приймали. Також діти не мали спадкових захворювань

кісткової, ендокринної систем, порушень обміну речовин, хромосомної патології та інших патологічних станів, які можуть негативно впливати на стан кісткової тканини.

З сімейного анамнезу було встановлено, що близькі родичі обстежених дітей найчастіше мали захворювання серцево-судинної системи (23,41 %), онкологічні хвороби (12,68 %), хвороби ШКТ (12,19 %) без достовірної різниці по групах ($p > 0,05$), при цьому патологічних переломів, метаболічних захворювань кісткової тканини чи інших патологічних станів, які можуть негативно впливати на міцність кісткової тканини виявлено не було.

При оцінці фізичного розвитку найвищий зріст відмічався у дітей з інтенсивним ростовим спуртом ($p < 0,05$) і сягав $169,42 \pm 4,50$ см та $166,47 \pm 5,37$ см у дівчаток та хлопчиків відповідно. При цьому в групі дітей з ростовим спуртом, найвищий середній показник росту був у хлопчиків ($160,4 \pm 12,51$ см), на відміну від дівчаток, зріст яких в середньому становив $154,68 \pm 9,63$ см.

Визначення ІМТ показало, що діти II групи мали нормальне його значення у 100 % випадків. Ризик надмірної ваги найчастіше ($p < 0,05$) спостерігався у дітей I групи (22,0 %), в той час як діти III групи мали ризик надмірної ваги у 13,76 % випадків та надмірну вагу у 7,34 % випадків.

Оцінка статевого розвитку не виявила будь яких змін у дітей всіх груп та відповідала віковим нормам, що підтверджує відсутність ендокринної патології у обстежених дітей.

При проведенні об'єктивного дослідження звертало на себе увагу, що великий відсоток дітей мав прояви недиференційованої дисплазії сполучної тканини, що найчастіше проявлялось у вигляді сколіотичної та кіфосколіотичної осанки, міопії (29,27 %) та АХЛШ. При цьому, достовірної різниці ($p > 0,05$) щодо розповсюженості сколіотичної/кіфосколіотичної осанки та АХЛШ у дітей по групах не спостерігалось і ці патологічні стани

були виявлені у 69,76 % та 21,46 % всіх дітей відповідно. Міопія найчастіше ($p < 0,05$) спостерігалась у дівчаток з інтенсивним ростовим спуртом та сягала 33,33 %.

Проведена статистична обробка отриманих даних та використання різноманітних статистичних методів, дозволила детально проаналізувати взаємозв'язки між отриманими результатами та змоделювати прогностичну модель з використанням бінарної логістичної регресії.

Аналіз результатів дослідження статусу вітаміну D у дітей шкільного віку встановив, що всі діти незалежно від статі та віку мають його дефіцит чи недостатність. Так, у дітей з ростовим спуртом недостатність вітаміну D виявлено у 18,0 % дітей, тоді як його дефіцит – у 82,0 % обстежених. Середній рівень вітаміну D у дітей складав $40,80 \pm 9,44$ нмоль/л. У дітей з інтенсивним ростовим спуртом недостатність вітаміну D встановлена у 13,04 % випадків, а його дефіцит – у 86,96 %. Середній рівень вітаміну D у цих дітей склав $45,6 \pm 5,14$ нмоль/л. У дітей без ростового спурту недостатність 25-(ОН)-D виявлено у 16,5 % випадків, тоді як його дефіцит – у 83,5 %. Середній рівень вітаміну D у них склав $40,47 \pm 9,49$ нмоль/л. Отримані дані підтверджують результати досліджень, які були отримані вітчизняними та іноземними науковцями [12, 26, 50] .

У дітей в період інтенсивного ростового спурту середній рівень вітаміну D був достовірно вищий ($p < 0,05$), що підтверджено проведеним t-тестом Стьюдента, але його значення не досягали оптимальних рівнів і переважали дефіцитні стани.

При повторному визначенні середнього рівню 25-(ОН)-D у дітей, які не приймали призначену терапію препаратами віт. D, його рівень сягав 41,12 нмоль/л [33,75; 46,78], що є недостатнім для адекватної реалізації функції вітаміну. Це вірогідно пояснюється високим відсотком дітей (56,09 %), батьки яких не виконували призначення.

Середній рівень 25-(ОН)-D у дітей, які приймали препарати вітаміну D в рекомендованих дозах сягав 78,65 нмоль/л [69,29; 88,42], що є оптимальним. Виходячи з отриманих результатів, що збігаються з результатами вітчизняних і міжнародних досліджень, недостатність або дефіцит вітаміну D у дітей потребує адекватної обґрунтованої корекції.

Вивчення даних щодо розповсюдженості мутацій поліморфізмів BSML та FokI гену VDR продемонстрували, що 48,76 % всіх дітей не мали мутації поліморфізму BSML (G/G) гену VDR, гетерозиготна мутація (G/A) виявлена у 41,32 % дітей, гомозиготна мутація (A/A) – у 9,92 % дітей; відсутність мутації поліморфізму FokI (A/A) гену VDR виявлено у 27,81 % дітей, гетерозиготна мутація (A/G) – у 61,95 % дітей, гомозиготна мутація (G/G) – у 10,24 % дітей. Ці дані дещо відрізняються від результатів досліджень, які були проведені в Україні та за кордоном, але кількість дітей, які не мали мутацій поліморфізму BSML гену VDR співпадає з даними інших досліджень. Такі відмінності можуть бути пов'язані з тим, що жодне з проведених досліджень не можна вважати популяційним, оскільки вибірка пацієнтів була недостатньою. До того ж, визначення особливостей генотипу має бути проведено за принципом відношення до того чи іншого етносу. Таких досліджень ще не проводилось, тому отримані результати ми можемо порівнювати лише з даними інших наукових робіт [7, 16].

При визначенні залежності рівню вітаміну D від наявності мутацій гену VDR отримані дані, що свідчать про відсутність такої залежності ($r_s = 0,009$ для поліморфізму BSML та $r_s = 0,19$ для поліморфізму FokI). Це співпадає з результатами міжнародних досліджень, де наявність мутацій гену пов'язують з порушенням його функції і тільки в деяких випадках із загальним зниженням його рівня [110, 120].

Аналіз стану кісткової тканини за допомогою УД у дітей шкільного віку показав, що значна кількість дітей (46,34 %) має зниження МЩКТ. Слід зазначити, що більшість з цих дітей мають ростовий спурт або інтенсивний

ростовий спурт. Відсоток випадків зниження МЩКТ у дітей з інтенсивним ростовим спуртом складає 60,87 %. Це свідчить про те, що ці дві категорії дітей є найбільш уразливі щодо порушення мінералізації кісткової тканини, саме вони повинні бути під більш ретельним спостереженням лікаря первинної ланки надання медичної допомоги.

Аналіз результатів рентгенівської денситометрії підтвердив зниження МЩКТ у 56,25 % випадків. Це обумовлено особливостями методики проведення досліджень, а також тим, що DXA відображає стан трабекулярної частини кістки, а УД – кортикальної її частини. Різниця в показниках, яка була отримана при проведенні дослідження співпадає з результатами інших досліджень і підтверджує їх [55].

Отримані дані демонструють, що в період інтенсивного росту кісткова тканина зазнає значних змін і, найчістіше, не встигає досягти оптимального рівню мінералізації на тлі значних темпів подовження кінцівок і тулубу, що підтверджується також рівнем забезпеченості вітаміном D. Як відомо, його рівень є одним із найважливіших факторів, який впливає на рівень мінералізації кісткової тканини, що підтверджується даними, які були отримані в групі дітей без ростового спурту. Діти зі зниженою МЩКТ мають достовірно нижчі середні значення 25-(ОН)-D. Відмічається позитивний кореляційний зв'язок між рівнем вітаміну D та значенням мінералізації кісткової тканини у таких дітей. В той же час, в групі дітей з ростовим спуртом та інтенсивним ростовим спуртом такий зв'язок не було виявлено, а середні значення 25-(ОН)-D не мали достовірної різниці в залежності від наявності низької МЩКТ. При цьому, середні рівні вітаміну D у дітей з інтенсивним ростовим спуртом, як з нормальним значенням МЩКТ, так і з її зниженням були найвищі серед дітей усіх груп, що були досліджені. Тобто, це підтверджує, що період інтенсивного росту дитини має свої особливості мінералізації КТ.

Вивчення поліморфізмі BSML та FokI гену VDR продемонструвало, що найбільший вплив на мінералізацію кісткової тканини вони мають у дітей без ростового спурту з низькою МЦКТ.

Аналіз стану забезпеченості кальцієм дітей шкільного віку продемонстрував, що 40,98 % мають недостатній рівень загального кальцію та 44,39 % - іонізованого кальцію. Що співпадає з результатами інших досліджень [42]. Достовірної різниці середніх рівні загального та іонізованого кальцію дітей в залежності від статівстановлено не було.

Забезпечення фосфором дітей, які приймали участь у дослідженні відповідало оптимальним значенням, проте у 2,43 % дітей без ростового спурта спостерігалася гіперфосфатемія.

У 5,36 % дітей, які приймали участь в дослідженнімають недостатню забезпеченість магнієм, з них 8,00 % – діти з ростовим спуртом, 6,42 % – діти без ростового спурта.

Період інтенсивного росту у дітей супроводжується дефіцитом загального кальцію у 56,52 % та іонізованого кальцію у 71,74 % дітей.

Отримані дані демонструють, що діти в період інтенсивного росту мають більшу потребу в макроелементах, які утворюють кістковий матрикс, у порівнянні з дітьми без ростового спурта. Особливі відмінності були виявлені у підлітків, які за поточний рік прибавили у рості більш, ніж на 12 см. Діти цієї групи мали недостатні рівні загального ($2,13 \pm 0,11$ ммоль/л) та іонізованого кальцію ($0,99 \pm 0,10$ ммоль/л).

У дітей з інтенсивним ростовим спуртом та ростовим спуртом показники загального та іонізованого кальцію мають залежність від наявності патологічних варіантів поліморфізмів BSML та FokI. У дітей без ростового спуртунаявність патологічної гомозиготної мутації призводила до зниження рівнів загального та іонізованого кальцію.

При дослідженні вмісту глікозаміногліканів та хондроїтинсульфатів виявлено, що у дітей з інтенсивним ростовим спуртом та ростовим спуртом діагностовано кількісні достовірні зміни ($p < 0,05$) в складі ГАГ – зниження рівня загальних ГАГ з підвищенням рівня I фракції ГАГ та зниженням рівнів II та III фракцій ГАГ, що сигналізує про напруженість процесів моделювання кісткової тканини та підтверджує активність процесів моделювання кісткової тканини у таких дітей. Проведений кореляційний аналіз показав, що в групі дітей без ростового спурта виявлено негативний зв'язок між рівнем лужної фосфатази та МЦКТ ($r_s = -0,34$), що свідчить про наявність метаболічних змін, які характеризують процеси резорбції КТ у дітей зі зниженою МЦКТ. У дітей II групи зв'язку між даними показниками не виявлено ($r_s = 0,06$), що підтверджує виражену активність процесів моделювання КТ у дітей в період інтенсивного росту.

Таким чином, за результатами дослідження можна зробити висновок, що в період інтенсивного росту дитини мінералізація кісткової тканини в першу чергу залежить від інтенсивності зростання кісток. У дітей без ростового стрибка основним фактором впливу на мінералізацію кісткової тканини є генетична складова та рівень забезпеченості вітаміном D.

За допомогою бінарної логістичної регресії та ROC аналізу встановлено, що параметрами, які слід враховувати під час прогнозування зниження МЦКТ є інтенсивність ростового спурту та статус вітаміну D. Рівень прогнозу зниження МЦКТ у дітей становив 0,7222 [0,7210; 0,7228] для інтенсивності росту, що свідчить про гарну якість моделі, та 0,659 [0,576; 0,682], що свідчить про середню якість моделі. Ці дані свідчать, що не лише вітамін D впливає на мінералізацію кісткової тканини. Його рівень безумовно впливає на інтенсивність формування кісткового матриксу, але є безліч факторів, які в комплексі формують необхідні параметри для здоров'я кісткової тканини. Одним з таких вагомих факторів є інтенсивність росту дитини і відповідно активність метаболічних процесів та спроможність

організму забезпечувати потребу кісткової тканини в есенціальних нутрієнтах.

ВИСНОВКИ

1. У дисертаційній роботі набуло вирішення актуальне питання сучасної педіатрії, а саме удосконалення діагностики та прогнозування структурно-функціональних порушень кісткової тканини у дітей в період другого ростового спурту на підставі вивчення кісткового гомеостазу, даних ультразвукової та рентгенівської денситометрії, поліморфізмів BSML і FokI гену VDR.

2. Встановлено, що у дітей в період ростового спурту спостерігається недостатнє забезпечення вітаміном D та зниження забезпечення кальцієм: у 86,96 % дітей з інтенсивним ростовим спуртом виявлена недостатність вітаміну D ($53,65 \pm 4,19$ нмоль/л) та у 13,04 % - дефіцит ($45,06 \pm 6,89$ нмоль/л). Зниження рівню загального кальцію виявлено у 56,52 % дітей з інтенсивним ростовим спуртом ($2,07 \pm 0,07$ ммоль/л), іонізованого - у 71,74 % ($0,97 \pm 0,06$ ммоль/л). При звичайному перебігу ростового спурту недостатність вітаміну D виявлено у 18,0 % дітей ($53,65 \pm 4,19$ нмоль/л), дефіцит - у 82,0 % ($8,57 \pm 7,05$ нмоль/л); зниження рівню загального кальцію виявлено у 36,0 % дітей ($2,11 \pm 0,09$ ммоль/л), іонізованого - у 40,0 % ($1,03 \pm 0,07$ ммоль/л).

3. За даними денситометрії у дітей з інтенсивним ростовим спуртом достовірно частіше ($p < 0,05$), ніж у дітей з ростовим спуртом діагностується зниження мінеральної щільності кісткової тканини (60,87 % дітей з інтенсивним ростовим спуртом та 48 % дітей з ростовим спуртом).

4. У дітей в період ростового спурту, незалежно від його інтенсивності спостерігається нестабільність обмінних процесів в сполучній тканині, про що свідчить перевищення референтних значень загальних хондроїтинсульфатів у порівнянні з їх рівнями у дітей без ростового спурту і дисбаланс вмісту фракційних ГАГ (підвищення

рівню I фракції та зниження рівнів II і III фракцій) на тлі зниження вмісту загальних ГАГ. У дітей з інтенсивним ростовим спуртом незалежно від мінеральної щільності кісткової тканини спостерігаються високі рівні лужної фосфатази ($384,9 \pm 194,9$ Од/л при $Z\text{-score} > -2$ та $387,9 \pm 147,9$ при $Z\text{-score} \leq -2$). У дітей зі звичайним темпом ростового спурту високі рівні лужної фосфатази спостерігаються лише при низькій мінеральній щільності кісткової тканини ($340,2 \pm 151,4$ Од/л).

5. У дітей в період ростового спурту патологічні мутації гену BSM1 та FokI гену VDR не мають вираженого впливу на стан кісткової тканини. У дітей без ростового спурту гетерозиготні та гомозиготні мутації цих поліморфізмів асоційовані з низькою мінеральною щільністю кісткової тканини. Патологічні мутації гену VDR мають більший вплив на кальцієво-фосфорний обмін у дітей в період ростового спурту, коли потреба в макроелементах збільшується.

6. Обґрунтовано та запропоновано методи раннього прогнозування розвитку порушень мінералізації кісткової тканини в залежності від наявності та інтенсивності ростового спурту. Чутливість цієї моделі складає 0,72, специфічність 0,62. Запропонована прогностична модель ризику розвитку зниження мінералізації кісткової тканини з урахуванням статусу вітаміну D. Чутливість цієї моделі складає 0,68, специфічність 0,64.

ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ

1. Рекомендується дітям в період другого ростового спуртуз метою профілактики дефіциту вітаміну D призначення профілактичних доз холекальциферолу. Доза вітамінуD становить 600-1000 МО/д (15,0-25,0 мкг/д) залежно від маси тіла дитини. Курсом з вересня по квітень.

2. З метою профілактики дефіциту кальцію рекомендується дітям в період другогоростового спурту та інтенсивного ростового спурту призначати препарати кальцію. Рекомендована доза в перерахунку на елементарний кальцій складає 500-1000 мг. Курсом на 1-2 місяці.

3. Рекомендується при наданні лікувально-консультативної допомоги дітям підліткового віку враховувати інтенсивність росту протягом останнього року. У випадку інтенсивного ростового стрибка, коли за поточний рік дитина зростає більш ніж на 12 см, рекомендується проведення денситометрії з метою виявлення зниження мінеральної щільності кісткової тканини.

4. З метою прогнозування ризику розвитку зниження мінеральної щільності кісткової тканини у дітей в період другого ростового спурту рекомендується використання розроблених та апробованих прогностичних моделей.

ПЕРЕЛІК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ

1. Антипкін ЮГ, Волосовец ОП, Майданник ВГ, Березенко ВС, Моїсеєнко РО, Виговська ОВ, Мозирська ОВ. Стан здоров'я дитячого населення – майбутнє країни (частина 1). Здоров'є ребенка. 2018;1:1-11.
2. Антипкін ЮГ, Волосовец ОП, Майданник ВГ, Березенко ВС, Моїсеєнко РО, Виговська ОВ, Мозирська ОВ. Стан здоров'я дитячого населення—майбутнє країни (частина 2). Здоров'є ребенка. 2018;13(2):13-23.
3. Бахшиев БА. Оценка метода денситометри тазобедренного сустава и пяточной кости. Здоров'є женщины. 2016;№2(108):112-114.
4. Бекетова ГВ, Поворознюк ВВ, Сиваченко ЮВ. Фактори, що впливають на досягнення піку кісткової маси у дітей та підлітків, як основи профілактики остеопорозу. Збірник наукових праць співробітників НМАПО ім. ПЛ Шупика. 2018;(30):480-491.
5. Белка ТМ, Омельчук СТ. Влияние алиментарного дефіцита жирорастворимых витаминов на эндокринный статус девочек-подростков. *Obstetrics. Gynecology. Genetics*. 2015;2:5-11.
6. Буднік ТВ. Остеопороз – педіатрична проблема з геріатричними наслідками. *Современная педиатрия*. 2014;5(61):67-70.
7. Вьюн ТИ, Пасиешвили ЛМ. Дигностическое и прогностическое значение полиморфизма генов-кандидатов вторичного остеопороза у пациентов с хроническим панкреатитом и гипертонической болезнью. *Вестник Клуба панкреатологов*. 2019;2:52-59.
8. Голубчиков МВ. Міжнародний досвід використання інтегральних показників для моніторингу та оцінки стану здоров'я населення (Лекція). Україна. Здоров'я нації. 2017;3:89-94.
9. Горобець АА. Витамины и микроэлементы как специфические регуляторы физиологических и метаболических процессов в организме

детей и подростков. Украинский журнал Перинатология и Педиатрия. 2019;4(80):75-92. doi 10.15574/PP.2019.80.75

10. Гур'янов ВГ. Посібник з біостатистики. Аналіз результатів медичних досліджень у пакеті EZR (R–statistics): навчальний посібник/ВГ Гур'ян, ЮЄ Лях, ВД Парій [та ін.]. К.: Вістка, 2018.

11. Ізумець ОІ. Заходи з виявлення остеопенії у дітей та підлітків. Современная педиатрия. 2016;5(77):30–32.

<http://dx.doi.org/10.15574/SP.2016.77.30>

12. Квашніна ЛВ. Вітамін D у різні періоди дитинства: що знаємо, що треба пам'ятати і що забули. Здоров'я України, Педіатрія. 2017;4:29-31.

13. Квашніна ЛВ. Особливості кальцієвого гомеостазу в дітей шкільного віку. Журнал «Здоровье ребенка». 2018;13(1) http://www.mif-ua.com/archive/article_print/45751

14. Кеч НР, Личковська ОЛ, Кулачковська ЮО, Садова ОМ, Гнатейко НО. Епігенетичні фактори ризику виникнення екозалежних остеопеній у дітей. Innovations technologies in science and practice. 2022;6:207.

15. Кеч НР. Екозумовлена остеопенія у дітей, патогенез, діагностика і лікування. Международный журнал педиатрии, акушерства и гинекологии. 2014;11(3):73.

16. Лесняк СВ, Гречанина ЮБ, Гречанина ОЯ. Роль дефіцита вітаміну D в етіопатогенезі розладу аутистичного спектра. Клінічна генетика і перинатальна діагностика. 2018;№1(4):72-79.

17. Майданник ВГ. Современные подходы к профилактике и лечению витамин-Д дефицитного рахита с позиции доказательной медицины. Міжнародний журнал педіатрії, акушерства та гінекології. 2015;8(1):133-143.

18. Марушко ТВ, Голубовська ЮЄ. Забезпеченість вітаміном D та мінеральна щільність кісткової тканини у хворих на ювенільний ревматоїдний артрит. Здоровье ребенка. 2019;14(1).

19. Марушко ЮВ, Асонов АО, Гищак ТВ. (). Роль магнію в організмі людини та вплив зменшеного вмісту магнію на якість життя дітей із гастроєзофагеальною рефлюксною хворобою. Современная педиатрия. 2019;1:124-131.
20. Марушко ЮВ. Ультразвукова денситометрія (аксіальне вимірювання) у діагностиці остеопеничного синдрому у дітей з різною соматичною патологією. Современная педиатрия. 2016;1(73):54–58. <http://dx.doi.org/10.15574/SP>
21. Мунтян ОА, Мунтян МЛ, Яровенко АГ. Пакети прикладних програм математико-статистичного аналізу медичних даних. Inter Conf. 2021;(44):543-7.
22. Наказ МОЗ України № 802 від 13.09.2013 «Про затвердження Критеріїв оцінки фізичного розвитку дітей шкільного віку»
23. Нетребенко ОК, Щеплягина ЛА. Остеоиммунология развития костной ткани и роста у детей. Лечение и профилактика. 2018;8(3):76-79.
24. Павлишин ГА, Шульгай А- МА. Вітамін D-статус у патогенезі розвитку захворювань дітей. Актуальні питання педіатрії, акушерства та гінекології. 2018;1:25-27 doi 10.11603/24116-4944.2018.1.8800
25. Паньків ВІ, Поворознюк ВВ, Паньків ІВ, Бойко ВІ, Глуговська СВ. Состояние обеспеченности витамином D населения Западного региона Украины. Міжнародний ендокринологічний журнал. 2019;15(3):268-271.
26. Поворознюк ВВ, Балацкая НИ. Дефицит витамина D среди детей школьного возраста. Перинатология и педиатрия. 2012;3:117-117.
27. Поворознюк ВВ, Дедух НВ, Яковенчук НМ. Витамин D и остеоартроз. Боль. Суставы. Позвоночник. 2018;8(1):7-16.
28. Поворознюк ВВ, Муц ВЯ. Дефіцит та недостатність вітаміну D у жителів України:вплив сезонного фактора. Боль. Суставы. Позвоночник. 2014;№1-2(13 14):5-8.

29. Поворознюк ВВ, Паньків ІВ. Статус вітаміна D у населення Буковини і Прикарпаття в залежності від місця проживання над рівнем моря. *Боль. Суставы. Позвоночник*. 2016;2 (22):7-10.
30. Поворознюк ВВ, Паньків ІВ, Заверуха НВ, Солоненко ТЮ, Мусянко АС. Оригінальні дослідження. 2020
31. Поворознюк ВВ, Плудовський П, Дефіцит та недостатність вітаміну D: епідеміологія, діагностика, профілактика та лікування. Монографія. 2014:78-79.
32. Поворознюк ВВ, Резниченко НА, Майлян ЗА. Внескелетные эффекты вітаміна D. *Боль. Суставы. Позвоночник*. 2014;1(2):13-14.
33. Поворознюк ВВ, Синенький АВ, Балацкая НИ, Синенькая МЮ. Дефіцит и недостаточность вітаміна D среди населення Львовской области. *Международный эндокринологический журнал*. 2016;5(77):20-24.
34. Поворознюк ВВ, Ханс Д, Дзерович НІ. Trabecular Bone Score in Clinical Practice. *Імплантологія. Пародонтологія. Остеологія*. 2019;2:74-87.
35. Протокол надання медичної допомоги дітям за спеціальністю «Дитяча ендокринологія», наказ МОЗ України від 27.04.2016
36. Радутна ОА. Остеопенічний синдром у дітей. *Вітчизняна наука на зламі епох: проблеми та перспективи розвитку*. 2019:276-279.
37. Сорокман ТВ, Попелюк НА. Вітамін D₃ как незалежний предиктор формування ожирення у підлітків. «*Международный эндокринологический журнал*». 2018;14(5):449-453.
38. Фролова ТВ., Осман НС. Структурно-функціональний стан кісткової тканини у дітей в період другого ростового спурту. *Сучасна педіатрія. Україна*. 2022;1(121):31-35.
39. Фролова ТВ., Осман НС., Стенкова НФ. Стан кісткової тканини та вітамін D-статус у дітей в період другого ростового спурту. *Актуальні питання педіатрії, акушерства та гінекології*. 2020;1:6-42. DOI <https://doi.org/10.11603/24116-4944.2020.1.11481>

40. Фролова ТВ., Осман НС., Стенкова НФ., Амаш АГ. Денситометричні особливості стану кісткової тканини у дітей в період ростового стрибка з урахуванням поліморфізмів гену VDR та рівню вітаміну D. «Український радіологічний та онкологічний журнал». 2022; 1: 57-66. DOI: <https://doi.org/10.46879/ukroj.1.2022.57-66>.
41. Фролова ТВ, Бездетко ПА. Исследование роли витамина Д у детей с прогрессирующей формой миопии. Восточно-европейский научный журнал. 2021;9-2(73):4-8.
42. Фролова ТВ, Охалкіна ОВ, Атаманова ОВ, Медведєва О.П. Витаминно-минеральная обеспеченность детей Харьковского региона. Здоровье ребенка. 2016;5:50-54.
43. Фролова ТВ, Охалкіна ОВ, Сіняєва ІР, Терещенкова ІІ, Стенкова НФ. Особливості порушень структурно-функціонального стану кісткової тканини при хронічних соматичних захворюваннях у дітей. Проблеми остеології. 2015;18(1):22-27.
44. Яковлева ОО, Ніколова ОМ. Дискусійні проблеми генетичного поліморфізму рецептора вітаміну D при бронхіальній астмі. Біль. Суглоби. Хребет. 2020;10(4):32-38.
45. Abbassy HA, Elwafa RAA, Omar OM. Bone Mineral Density and Vitamin D Receptor Genetic Variants in Egyptian Children with Beta Thalassemia Major on Vitamin D Supplementation. Mediterranean journal of hematology and infectious diseases. 2019;11(1):e2019013.
<https://doi.org/10.4084/MJHID.2019.013>
46. Abboud M. Vitamin D Supplementation and Blood Pressure in Children and Adolescents: A Systematic Review and Meta-Analysis. Nutrients. 2020;12(4):1163. Published 2020 Apr 22. doi:10.3390/nu12041163
47. Adamczyk P, Szczepanska M, Pluskiewicz W. Skeletal status assessment by quantitative ultrasound and bone densitometry in children with different renal conditions. Osteoporos Int. 2018;29(12):2667-2675.
<https://doi.org/10.1007/s00198-018-4659-6>

48. Al Anouti F, Taha Z, Shamim S, Khalaf K, Al Kaabi L, Alsafar H. An insight into the paradigms of osteoporosis: From genetics to biomechanics. *Bone reports*. 2019;11:100216.
<https://doi.org/10.1016/j.bonr.2019.100216>
49. Al-Zayadneh E, Alnawaiseh NA, Ajarmeh S, et al. Vitamin D deficiency in children with bronchial asthma in southern Jordan: a cross-sectional study. *J Int Med Res*. 2020;48(12):300060520974242. doi:10.1177/0300060520974242
50. Ananda Kesavan TM, Thuruthiyath N, Thomas EP. Subclinical Vitamin D Deficiency in Children from Thrissur, Kerala. *Indian Pediatr*. 2018;55(5):434-435.
51. Angelin TC, Bardosono S, Shinta D, Fahmida U. Growth, Dietary Intake, and Vitamin D Receptor (VDR) Promoter Genotype in Indonesian School-Age Children. *Nutrients*. 2021;13(9):2904. doi:10.3390/nu13092904
52. Arpadi SM, Thurman CB, Patel F, et al. Bone Quality Measured Using Calcaneal Quantitative Ultrasonography Is Reduced Among Children with HIV in Johannesburg, South Africa. *J Pediatr*. 2019;215:267-271.e2. doi:10.1016/j.jpeds.2019.07.018
53. Asghari G, Yuzbashian E, Wagner CL, Park Y, Mirmiran P, Hosseinpanah F. Daily vitamin D₃ in overweight and obese children and adolescents: a randomized controlled trial. *Eur J Nutr*. 2021;60(5):2831-2840. doi:10.1007/s00394-020-02406-x
54. Bacchetta J, Edouard T, Laverny G, et al. Vitamin D and calcium intakes in general pediatric populations: A French expert consensus paper. *Arch Pediatr*. 2022;29(4):312-325. doi:10.1016/j.arcped.2022.02.008
55. Bąk-Drabik K, Adamczyk P, Chobot A, Pluskiewicz W. Skeletal status assessed by quantitative ultrasound and dual-energy X-ray absorptiometry in children with inflammatory bowel disease: A 2-year prospective study. *Clin Res Hepatol Gastroenterol*. 2020;44(5):768-777.
<https://doi.org/10.1016/j.clinre.2019.09.004>

56. Beck JJ, Mahan ST, Nowicki P, Schreiber VM, Minkowitz B. What Is New in Pediatric Bone Health. *J Pediatr Orthop*. 2021;41(8):e594-e599. doi:10.1097/BPO.0000000000001896
57. Bekdas M, Inanir M, Ilhan Z, Ildes E. Effects of serum vitamin D level on ventricular repolarization in children and adolescents. *Bratisl Lek Listy*. 2021;122(11):816-820. doi:10.4149/BLL_2021_130
58. Belykh NA, Blokhova EE. *Vopr Pitan*. 2021;90(2):83-90. doi:10.33029/0042-8833-2021-90-2-83-90
59. Berry ME. Using DXA to Identify and Treat Osteoporosis in Pediatric Patients. *Radiologic Technology*. 2018;89(3):312–317. DOI: [10.1016/j.beem.2018.06.002](https://doi.org/10.1016/j.beem.2018.06.002)
60. Berry ME. Preventing and Treating Osteoporosis. *Radiol Technol*. 2019;90(3):286-293.
61. Berzin VI, Stelmakhivska VP. Гігієнічні аспекти проблеми харчування дітей шкільного віку в сучасних умовах. *Здоров'я суспільства – Zdorov'a suspil'stva*. 2018;7(2):87-90.
62. Bičíková M, Máčová L, Ostatníková D, Hanzlíková L. Vitamin D in autistic children and healthy controls. *Physiol Res*. 2019;68(2):317-320. doi:10.33549/physiolres.933902
63. Birke M, Schöpe J, Wagenpfeil S, Vogt T, Reichrath J. Association of Vitamin D Receptor Gene Polymorphisms With Melanoma Risk: A Meta-analysis and Systematic Review. *Anticancer Res*. 2020;40(2):583-595. doi:10.21873/anticancer.13988
64. Bolshova EV, Ryznychuk MA, Kvacheniuk DA. Analysis of the vitamin d receptor BSML gene polymorphism in children with growth hormone deficiency. *Wiadomości Lekarskie*. 2021;74(3 cz 1):498–503. DOI:<http://dx.doi.org/10.36740/WLek202103121>
65. Bouillon R, Carmeliet G. Vitamin D insufficiency: Definition, diagnosis and management. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab*. 2018;32(5):669-684. doi:10.1016/j.beem.2018.09.014

66. Bouillon R, Marcocci C, Carmeliet G, et al. Skeletal and Extraskeletal Actions of Vitamin D: Current Evidence and Outstanding Questions. *Endocr Rev.* 2019;40(4):1109-1151. doi:10.1210/er.2018-00126
67. Bouziani A, Saeid N, Benkirane H, Qandoussi L, Taboz Y, El Hamdouchi A, El Kari K, El Mzibri M, Aguenau H. (2018) Dietary Calcium Intake in Sample of School Age Children in City of Rabat, Morocco. *J Nutr Metab.* Apr 8;2018:8084623. DOI: 10.1155/2018/8084623.
68. Buonsenso D, Sali M, Pata D, Masiello E, Salerno G, Ceccarelli M, Delogu G, Valentini P. Vitamin D Levels in Active TB, Latent TB, Non-TB Pneumonia and Healthy Children: A Prospective Observational Study. *Fetal and pediatric pathology.* 2018;37(5):337–347.
<https://doi.org/10.1080/15513815.2018.1509407>
69. Ceccarelli M, Chiappini E, Arancio R, et al. Vitamin D deficiency in a population of migrant children: an Italian retrospective cross-sectional multicentric study. *Eur J Public Health.* 2020;30(3):551-556. doi:10.1093/eurpub/ckz182
70. Celep G, Durmaz ZH, Duyan Çamurdan A. Vitamin D Status in a Population of Well Children: Amasya Sample. *P R Health Sci J.* 2019;38(4):255-261.
71. Chang CY, Arasu K, Wong SY, et al. Factors associated with bone health status of Malaysian pre-adolescent children in the PREBONE-Kids Study. *BMC Pediatr.* 2021;21(1):382. Published 2021 Sep 3. doi:10.1186/s12887-021-02842-6. <https://doi.org/10.1186/s12887-021-02842-6>
72. Chang SW, Lee HC. Vitamin D and health - The missing vitamin in humans. *Pediatrics and neonatology.* 2019;60(3):237–244.
<https://doi.org/10.1016/j.pedneo.2019.04.007>
73. Charoennga, N, Shirvani A, Holick MF. Vitamin D for skeletal and non-skeletal health: What we should know. *Journal of clinical orthopaedics and trauma.*2019;10(6):1082–1093. <https://doi.org/10.1016/j.jcot.2019.07.004>

74. Charoenngam N, Cevik MB, Holick MF. Diagnosis and management of pediatric metabolic bone diseases associated with skeletal fragility. *Current opinion in pediatrics*. 2020;32(4):560–573.

<https://doi.org/10.1097/MOP.0000000000000914>

75. Charoenngam N, Holick MF. Immunologic Effects of Vitamin D on Human Health and Disease. *Nutrients*. 2020;12(7):2097.

<https://doi.org/10.3390/nu12072097>

76. Chinoy A, Mughal MZ, Padidela R. Metabolic bone disease of prematurity: causes, recognition, prevention, treatment and long-term consequences. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed*. 2019;104(5):F560-F566. doi:10.1136/archdischild-2018-316330

77. Cholokava N Jachvadze M, Gogberashvili K. Influence of vitamin D on human health (review). *Georgian Med News*. 2021;(321):36-41.

78. Cholokava N, Geladze N, Uberi N, Bakhtadze S, Khachapuridze N, Kapanadze N. *Georgian Med News*. 2020;(302):101-104.

79. Christakos S, Dhawan P, Verstuyf A, Verlinden L, Carmeliet G. (). Vitamin D: Metabolism, Molecular Mechanism of Action, and Pleiotropic Effects. *Physiological reviews*. 2016;96(1):365–408.

<https://doi.org/10.1152/physrev.00014.2015>

80. Christian P, Smith ER. Adolescent Undernutrition: Global Burden, Physiology, and Nutritional Risks. *Ann Nutr Metab*. 2018;72(4):316-328. doi:10.1159/000488865

81. Ciancia S, van Rijn RR, Högler W, et al. Osteoporosis in children and adolescents: when to suspect and how to diagnose it. *Eur J Pediatr*. 2022;181(7):2549-2561. doi:10.1007/s00431-022-04455-2

82. Clark P, Montiel-Ojeda D, Chico-Barba LG, López-González D, Méndez-Sánchez L, Guagnelli-Martínez MA. Vitamin D concentration and its association with parathyroid hormone in children and adolescents. *Bol Med Hosp Infant Mex*. 2021;78(4):265-272. doi:10.24875/BMHIM.20000243

83. Courbebaisse M, Cavalier E. Vitamin D in 2020: An Old Pro-Hormone with Potential Effects beyond Mineral Metabolism. *Nutrients*. 2020 Nov 3;12(11):3378. doi: 10.3390/nu12113378. PMID: 33153017; PMCID: PMC7692961.
84. Delshad M, Beck KL, Conlon CA, Mugridge O, Kruger MC, von Hurst PR. Validity of quantitative ultrasound and bioelectrical impedance analysis for measuring bone density and body composition in children. *Eur J Clin Nutr*. 2021;75(1):66-72. <https://doi.org/10.1038/s41430-020-00711-6>
85. Depalle B, Duarte AG, Fiedler IAK, Pujó-Menjouet L, Buehler MJ, Berteau JP. The different distribution of enzymatic collagen cross-links found in adult and children bone result in different mechanical behavior of collagen. *Bone*. 2018;110:107-114. doi:10.1016/j.bone.2018.01.024
86. Desiree Lopez-Gonzalez, Jonathan C. Wells, Mario Cortina-Borja, Mary Fewtrell, Armando Partida-Gaytán, Patricia Clark, Reference values for bone mineral density in healthy Mexican children and adolescents. *Bone*. 2021;142:115734.ISSN 8756-3282, <https://doi.org/10.1016/j.bone.2020.115734>
87. Di Iorgi N, Maruca K, Patti G, Mora S. Update on bone density measurements and their interpretation in children and adolescents. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab*. 2018;32(4):477-498.
88. Drali O, Arab M, Lamdjadani N, Guechi Z, Berrah H. Vitamin D status in preschool children in Algeria. *Arch Pediatr*. 2021;28(3):215-221. doi:10.1016/j.arcped.2020.12.013
89. Esmacili Dooki M, Moslemi L, Moghadamnia AA, et al. Children With Vitamin D Deficiency: Is A Wrist X-Ray Necessary?. *Arch Iran Med*. 2018;21(12):589-594. Published 2018 Dec 1.
90. Esposito S, Leonardi A, Lanciotti L, Cofini M, Muzi G, Penta L. Vitamin D and growth hormone in children: a review of the current scientific knowledge. *J Transl Med*. 2019;17(1):87. Published 2019 Mar 18. doi:10.1186/s12967-019-1840-4

91. Ferrer FS, Castell EC, Marco FC, Ruiz MJ, Rico JAQ, Roca APN. Influence of weight status on bone mineral content measured by DXA in children. *BMC Pediatr.* 2021;21(1):185. Published 2021 Apr 20. <https://doi.org/10.1186/s12887-021-02665-5>
92. Flores ME, Rivera-Pasquel M, Valdez-Sánchez A, et al. Vitamin D status in Mexican children 1 to 11 years of age: an update from the Ensanut 2018-19. *Salud Publica Mex.* 2021;63(3 May-Jun):382-393. Published 2021 May 3. doi:10.21149/12156
93. Frolova TV, Ohapkina OV, Tereshchenkova II, Siniaieva IR. Impact of environmental factors on the level of physical growth and development of children in kharkiv region. *Inter colleges.* 2016;3(1):3-7.
94. Głębska D, Kołota A, Lachowicz K, Skolmowska D, Stachoń M, Guzek D. The Influence of Vitamin D Intake and Status on Mental Health in Children: A Systematic Review. *Nutrients.* 2021;13(3):952. Published 2021 Mar 16. doi:10.3390/nu13030952
95. Goldstein E, Rosenstreich E, Arnon M, Shoal E. The Effects of a Physical Education Intervention Program on the Bone Properties of Second- and Third-Grade Pupils: A Cluster Randomized Controlled Trial. *J Phys Act Health.* 2022;19(6):425-435. Published 2022 May 26. doi:10.1123/jpah.2021-0782
96. Grygorieva N, Povoroznyuk V, Romanenko M, Synieok L. Calcium intake in an adult Ukrainian population. *Archives of osteoporosis.* 2020;15(1):23. <https://doi.org/10.1007/s11657-020-0712-0>
97. Gunnarsdottir B, Hrafnkelsson H, Johannsson E, Sigurðsson EL. D-vítamínbúskapur íslenskra barna og ungmenna. *Langtímarannsókn [Vitamin D status of Icelandic children and youngsters: Longitudinal study]. Laeknabladid.* 2020;106(5):235-240. doi:10.17992/ibl.2020.05.579
98. Guss CE, McAllister A, Gordon CM. DXA in Children and Adolescents. *J Clin Densitom.* 2021;24(1):28-35. doi:10.1016/j.jocd.2020.01.006

99. Han YY, Forno E, Bacharier LB, et al. Vitamin D supplementation, lung function and asthma control in children with asthma and low vitamin D levels. *Eur Respir J*. 2021;58(4):2100989. Published 2021 Oct 28. doi:10.1183/13993003.00989-2021
100. Hemamy M, Pahlavani N, Amanollahi A, et al. The effect of vitamin D and magnesium supplementation on the mental health status of attention-deficit hyperactive children: a randomized controlled trial [published correction appears in *BMC Pediatr*. 2021 May 12;21(1):230]. *BMC Pediatr*. 2021;21(1):178. Published 2021 Apr 17. doi:10.1186/s12887-021-02631-1
101. Hensley AP, McAlinden A. The role of microRNAs in bone development. *Bone*. 2021 Feb; 143:115760. doi: 10.1016/j.bone.2020.115760. PMID: 33220505; PMCID: PMC8019264.
102. Herdea A, Charkaoui A, Ulici A. Prevalence of 25-OH-Vitamin D and Calcium Deficiency in Adolescent Idiopathic Scoliosis. *J Med Life*. 2020;13(2):260-264. doi:10.25122/jml-2020-0101
103. Holick MF. The vitamin D deficiency pandemic: Approaches for diagnosis, treatment and prevention. *Reviews in endocrine & metabolic disorders*. 2017;18(2):153–165. <https://doi.org/10.1007/s11154-017-9424-1>
104. Holten-Andersen MN, Haugen J, Oma I, Strand TA. Vitamin D Status and Its Determinants in A Paediatric Population in Norway. *Nutrients*. 2020;12(5):1385. <https://doi.org/10.3390/nu12051385>.
105. Hovenaar-Blom MP, Wielders JP, Groeneveld H, et al. Prevalence and determinants of vitamin D deficiency in infants and toddlers in the Netherlands: a pilot study. *Ann Clin Biochem*. 2019;56(5):613-618. doi:10.1177/0004563219857772
106. Bao L, Chen M, Lei Y, Zhou Z, Shen H, Le F. Association between vitamin D receptor BsmI polymorphism and bone mineral density in pediatric patients: A meta-analysis and systematic review of observational studies. *Medicine (Baltimore)*. 2017;96(17):e6718.

107. Jakubowska-Pietkiewicz E, Młynarski W, Klich I, Fendler W, Chlebna-Sokół D. Vitamin D receptor gene variability as a factor influencing bone mineral density in pediatric patients. *Molecular biology reports*. 2012;39(5):6243–6250. <https://doi.org/10.1007/s11033-012-1444-z>
108. Jindal I, Puyau M, Adolph A, Butte N, MUSAAD S, Bacha F. The relationship of sleep duration and quality to energy expenditure and physical activity in children. *Pediatr Obes*. 2021;16(6):e12751. doi:10.1111/ijpo.12751.
109. Kaiya H. Ghrelin In: Takei Y, Ando H, Tsutsui K, eds. *Yand Book of Hormones: Comparative Endocrinology for Basic and Clinical Research // Oxford, England: Academic Press*. 2016:183-185, e21A-2-e21A-7
110. Karras SN, Koufakis T, Antonopoulou V, et al. Vitamin D receptor FokI polymorphism is a determinant of both maternal and neonatal vitamin D concentrations at birth. *J Steroid Biochem Mol Biol*. 2020;199:105568. <https://doi.org/10.1016/j.jsbmb.2019.105568>
111. Kazemian E, Pourali A, Sedaghat F, Karimi M, Basirat V, Sajadi Hezaveh Z, Davoodi SH, Holick MF. Effect of supplemental vitamin D3 on bone mineral density: a systematic review and meta-analysis. *Nutrition reviews*. 2022;nuac068. Advance online publication. <https://doi.org/10.1093/nutrit/nuac068>
112. Khalatbari H, Binkovitz LA, Parisi MT. Dual-energy X-ray absorptiometry bone densitometry in pediatrics: a practical review and update. *Pediatr Radiol*. 2021;51(1):25-39. <https://doi.org/10.1007/s00247-020-04756-4>
113. Kimball SM, Holick MF. Official recommendations for vitamin D through the life stages in developed countries. *European journal of clinical nutrition*. 2020;74(11):1514–1518. <https://doi.org/10.1038/s41430-020-00706-3>.
114. Kittana M, Ahmadani A, Stojanovska L, Attlee A. The Role of Vitamin D Supplementation in Children with Autism Spectrum Disorder: A Narrative Review. *Nutrients*. 2021;14(1):26. Published 2021 Dec 22. doi:10.3390/nu14010026

115. Klatka M, Partyka M, Polak A, Terpiłowska B, Terpiłowski M, Chałas R. Vitamin D, calcium and phosphorus status in children with short stature - effect of growth hormone therapy. *Ann Agric Environ Med*. 2021;28(4):686-691. doi:10.26444/aaem/139569
116. Kouda K, Iki M, Fujita Y, Nakamura H, Uenishi K, Ohara K, Nishiyama T. Calcium Intake and Bone Mineral Acquisition during the Pubertal Growth Spurt: Three-Year Follow-Up of the Kitakata Kids Health Study in Japan. *Journal of nutritional science and vitaminology*. 2020;66(2):158–167. doi: <https://doi.org/10.3177/jnsv.66.158>
117. Krushnapriya S, Bishnupriya S, Ashok KC. Childhood obesity: causes and consequences. *J.Family Med Prim Care*. 2015;4(2):187-192.
118. Lacerda de Lucena L, Silva AS, Nascimento RAFD, et al. Relationship between BsmI polymorphism and VDR gene methylation profile, gender, metabolic profile, oxidative stress, and inflammation in adolescents. Relación entre polimorfismo BsmI y perfil de metilación del gen VDR, género, perfil metabólico, estrés oxidativo e inflamación en adolescentes. *Nutr Hosp*. 2021;38(5):911-918. doi:10.20960/nh.03383
119. Lageweg CMT, van der Putten ME, van Goudoever JB, et al. Evaluation of bone mineralization in former preterm born children: Phalangeal quantitative ultrasound cannot replace dual-energy X-ray absorptiometry. *Bone Rep*. 2018;8:38-45. Published 2018 Jan 28. doi:10.1016/j.bonr.2018.01.004
120. Latoch EJ, Panasiuk A, Muszyńska-Roslan K, Krawczuk-Rybak M, Galicka A. Częstość występowania polimorfizmu FokI i BsmI z genu receptora witaminy D u dzieci i młodzieży z rozpoznana choroba nowotworów z regionu północno-wschodniej Polski [FokI and BsmI gene polymorphisms of vitamin D receptor in children and young adults with neoplastic disease from north-eastern region of Poland]. *Pol Merkur Lekarski*. 2010;28(167):362-365.
121. Leijten AD, Hampsink B, Janssen M, Klein WM, Draaisma JMT. Can digital X-ray radiogrammetry be an alternative for dual-energy X-ray

absorptiometry in the diagnosis of secondary low bone quality in children?. *Eur J Pediatr.* 2019;178(9):1433-1441. doi:10.1007/s00431-019-03425-5

122. Li K, Wang XF, Li DY, et al. The good, the bad, and the ugly of calcium supplementation: a review of calcium intake on human health. *Clin Interv Aging.* 2018;13:2443-2452. Published 2018 Nov 28. doi:10.2147/CIA.S157523

123. Lifschitz C. Vitamin D. *Ann Nutr Metab.* 2020;76 Suppl 2:1-4. doi:10.1159/000508423

124. Lopez-Gonzalez D, Wells JC, Cortina-Borja M, Fewtrell M, Partida-Gaytán A, Clark P. Reference values for bone mineral density in healthy Mexican children and adolescents. *Bone.* 2021;142:115734.

<https://doi.org/10.1016/j.bone.2020.115734>

125. 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. <https://doi.org/10.2337/dc20-3128>

126. Loyal J, Cameron A. Vitamin D in Children: Can We Do Better?. *Pediatrics.* 2020;145(6):e20200504. doi:10.1542/peds.2020-0504

127. Mahyar A, Ayazi P, Sarkhosh Afshar A, et al. Vitamin D receptor gene (FokI, TaqI, BsmI, and ApaI) polymorphisms in children with urinary tract infection. *Pediatr Res.* 2018;84(4):527-532. doi:10.1038/s41390-018-0092-y

128. Mailhot G, White JH. Vitamin D and Immunity in Infants and Children. *Nutrients.* 2020;12(5):1233. Published 2020 Apr 27. doi:10.3390/nu12051233

129. Mäkitie O, Zillikens MC. Early-Onset Osteoporosis. *Calcif Tissue Int.* 2022;110(5):546-561. doi:10.1007/s00223-021-00885-6

130. Malihi Z, Wu Z, Stewart AW, Lawes CM, Scragg R. Hypercalcemia, hypercalciuria, and kidney stones in long-term studies of vitamin D supplementation: A systematic review and meta-analysis. *Am. J. Clin. Nutr.* 2016;104:1039–1051. doi: 10.3945/ajcn.116.134981

131. Martineau AR, Jolliffe DA, Greenberg L, et al. Vitamin D supplementation to prevent acute respiratory infections: individual participant data meta-analysis. *Health Technol Assess.* 2019;23(2):1-44. doi:10.3310/hta23020
132. Martínez Redondo I, García Romero R, Calmarza P, de Arriba Muñoz A, Martínez-Redondo D, Sanz Paris A. Déficit de vitamina D en una población pediátrica sana. La importancia de una adecuada profilaxis [Vitamin D insufficiency in a healthy pediatric population. The importance of early prophylaxis]. *Nutr Hosp.* 2021;38(6):1155-1161.
133. Medina-Gomez C, Kemp JP, Trajanoska K, et al. Life-Course Genome-wide Association Study Meta-analysis of Total Body BMD and Assessment of Age-Specific Effects. *Am J Hum Genet.* 2018;102(1):88-102. doi:10.1016/j.ajhg.2017.12.005
134. Moon RJ, D'Angelo S, Crozier SR, et al. Is the skull responsive to bone mineralisation stimuli in children?. *Bone.* 2022;160:116415. doi:10.1016/j.bone.2022.116415
135. Moreira CA, Dempster DW, Baron R. Anatomy and Ultrastructure of Bone – Histogenesis, Growth and Remodeling. *Endotext* [Internet]. South Dartmouth (MA): MDText.com 2019 Jun 5 2000–. PMID: 25905372.
136. National library of Medicine. National center for biotechnology information. VDR vitamin D receptor [Homo sapiens (human)]; <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/gene/7421>
137. Nettore IC, Albano L, Ungaro P, Colao A, Macchia PE. Sunshine vitamin and thyroid. *Reviews in endocrine & metabolic disorders.* 2017;18(3): 347–354. <https://doi.org/10.1007/s11154-017-9406-3>
138. Nwogu UB, Agwu KK, Anakwue AC, et al. Bone mineral density in an urban and a rural children population-A comparative, population-based study in Enugu State, Nigeria. *Bone.* 2019;127:44-48. <https://doi.org/10.1016/j.bone.2019.05.028>

139. Ohta H. Growth spurts of the bone from infancy to puberty. *Clinical Calcium*. 2019;29(1):9–17. PMID: 30590354.
140. Oktaria V, Triasih R, Graham SM, et al. Vitamin D deficiency and severity of pneumonia in Indonesian children. *PLoS One*. 2021;16(7):e0254488. Published 2021 Jul 9. doi:10.1371/journal.pone.0254488
141. Online Mendelian Inheritance in Man. [VITAMIN D RECEPTOR; VDR. https://www.omim.org/entry/601769](https://www.omim.org/entry/601769)
142. Osman N.S. Peculiarities of the process of bone modeling in children during the second growth spurt. *Moderní aspekty vědy. Svazek XVII mezinárodní kolektivní monografie*. 2022;17:42-54.
143. Płudowski P., Karczmarewicz E., Bayer M. et al. 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. *Endokrynol Pol*. 2013;64(4):319-27. doi: <https://doi.org/10.5603/ep.2013.0012> PMID: 24002961.
144. Polzonetti V, Pucciarelli S, Vincenzetti S, Polidori P. Dietary Intake of Vitamin D from Dairy Products Reduces the Risk of Osteoporosis. *Nutrients*. 2020;12(6):1743. Published 2020 Jun 10. doi:10.3390/nu12061743
145. Radchenko V, Ashukina N, Maltseva V, Skidanov M, Skidanov A. Relationship Between Structural Changes in Paravertebral Muscles and the Development of Spine Degenerative Diseases. *ORTHOPAEDICS, TRAUMATOLOGY and PROSTHETICS*. 2021;2:92-99. doi:10.15674/0030-59872021292-99.
146. Rajakumar K, Moore CG, Khalid AT, Vallejo AN, Virji M., Holick MF, Greenspan SL, Arslanian S, Reis SE. Effect of vitamin D3 supplementation on vascular and metabolic health of vitamin D-deficient overweight and obese children: a randomized clinical trial. *The American journal of clinical nutrition*. 2020;111(4):757–768. <https://doi.org/10.1093/ajcn/nqz340>

147. Ramirez N, Ortiz-Fullana JL, Arciniegas N, et al. Vitamin D levels and fracture risk among Hispanic children. *Eur J Orthop Surg Traumatol.* 2019;29(3):531-536. doi:10.1007/s00590-018-2315-7
148. Ruiz-Ojeda FJ, Anguita-Ruiz A, Leis R, Aguilera CM. Genetic Factors and Molecular Mechanisms of Vitamin D and Obesity Relationship. *Ann Nutr Metab.* 2018;73(2):89-99. doi:10.1159/000490669
149. Saad K, Abdelmoghny A, Aboul-Khair MD, et al. Vitamin D Status in Egyptian Children With Allergic Rhinitis. *Ear Nose Throat J.* 2020;99(8):508-512. doi:10.1177/0145561319850814
150. Saggese G, Vierucci F, Prodam F, et al. 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. *Ital J Pediatr.* 2018;44(1):51. Published 2018 May 8. doi:10.1186/s13052-018-0488-7
151. Salerno G, Ceccarelli M, de Waure C, D'Andrea M, Buonsenso D, Faccia V, Pata D, Valentini P. Epidemiology and risk factors of hypovitaminosis D in a cohort of internationally adopted children: a retrospective study. *Italian journal of pediatrics.* 2018;44(1):86. <https://doi.org/10.1186/s13052-018-0527-4>
152. Santos F, Díaz-Anadón L, Ordóñez FA, Haffner D. Bone Disease in CKD in Children. *Calcif Tissue Int.* 2021;108(4):423-438. doi:10.1007/s00223-020-00787-z
153. Scheffer-Rath ME, Boot AM. The Many Facets of Vitamin D in the Pediatric Population. *Pediatr Endocrinol Rev.* 2020;17(4):293-301. doi:10.17458/per.vol17.2020.srb.vitamindpediatricpopulation
154. Shalof H, Dimitri P, Shuweihdi 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.. <https://doi.org/10.1016/j.bone.2021.116013>

155. Sharawat IK, Dawman L. Vitamin D status of children in Kerala: do they have sufficient levels?. *Public Health Nutr.* 2020;23(7):1184-1185. doi:10.1017/S1368980019001265
156. Shaw N, Crabtree N. Bone density in children: what are we measuring?. *Arch Dis Child.* 2019;104(11):1108-1111. <https://doi.org/10.1136/archdischild-2019-316940>
157. Sherief LM, Ali A, Gaballa A, et al. Vitamin D status and healthy Egyptian adolescents: Where do we stand?. *Medicine (Baltimore).* 2021;100(29):e26661. <https://doi.org/10.1097/MD.00000000000026661>
158. Shuhart CR, Yeap SS, Anderson PA, et al. Executive Summary of the 2019 ISCD Position Development Conference on Monitoring Treatment, DXA Cross-calibration and Least Significant Change, Spinal Cord Injury, Peri-prosthetic and Orthopedic Bone Health, Transgender Medicine, and Pediatrics. *J Clin Densitom.* 2019;22(4):453-471. doi:10.1016/j.jocd.2019.07.001
159. Siracusano M, Riccioni A, Abate R, Benvenuto A, Curatolo P, Mazzone L. Vitamin D Deficiency and Autism Spectrum Disorder. *Curr Pharm Des.* 2020;26(21):2460-2474. doi:10.2174/1381612826666200415174311
160. Skeletal Health Assessment In Children from Infancy to Adolescence. Official Pediatric Positions of the ISCD as updated in 2019. <https://www.iscd.org/>
161. Sochorová L, Hanzlíková L, Černá M, et al. Assessment of vitamin D status in Czech children. *Cent Eur J Public Health.* 2018;26(4):260-264. doi:10.21101/cejph.a5386
162. Swaminathan R. *Handbook of clinical biochemistry.* World Scientific, 2011.
163. Szafarowska M, Dziech E, Kaleta B, et al. Anti-Müllerian hormone level is associated with vitamin D receptor polymorphisms in women with polycystic ovary syndrome. *J Assist Reprod Genet.* 2019;36(6):1281-1289. <https://doi.org/10.1007/s10815-019-01472-3>

164. Szmodis M, Bosnyák E, Protzner A, Szóts G, Trájer E, Tóth M. Relationship between physical activity, dietary intake and bone parameters in 10-12 years old Hungarian boys and girls. *Cent Eur J Public Health*. 2019;27(1):10-16. doi:10.21101/cejph.a5140
165. Tastan Y, Kann PH, Tinneberg HR, Hadji P, Müller-Ladner U, Lange U. Low bone mineral density and vitamin d deficiency correlated with genetics and other bone markers in female Turkish immigrants in Germany. *Clin Rheumatol*. 2016;35(11):2789-2795. <https://doi.org/10.1007/s10067-016-3237-6>
166. Taylor SN. Vitamin D in Toddlers, Preschool Children, and Adolescents. *Ann Nutr Metab*. 2020;76 Suppl 2:30-41. doi:10.1159/000505635
167. Teixeira JS, Bull Ferreira Campos A, Cordeiro A, Pereira SE, Saboya CJ, Ramalho A. Vitamin D nutritional status and its relationship with metabolic changes in adolescents and adults with severe obesity // *Nutr Hosp*.- 2018.- Aug 2;35(4).- P. 847-853. doi: 10.20960/nh.1657. PMID: 30070873.
168. The WHO Reference. <https://www.who.int/tools/growth-reference-data-for-5to19-years>
169. Tobón-Arroyave SI, Isaza-Guzmán DM, Pineda-Trujillo N. Association Study of Vitamin D Receptor (VDR) - Related Genetic Polymorphisms and their Haplotypes with Chronic Periodontitis in Colombian Population. *Journal of clinical and diagnostic research: JCDR*. 2017;11(2): ZC60–ZC66. <https://doi.org/10.7860/JCDR/2017/23967.9451>
170. Topak D, Seyithanoğlu M, Doğar F, et al. Are vitamin D and vitamin D receptor levels different in children with developmental dysplasia of the hip?. *J Orthop Surg Res*. 2021;16(1):24. Published 2021 Jan 7. doi:10.1186/s13018-020-02162-y
171. Torres-Costoso A, Vlachopoulos D, Ubago-Guisado E, et al. Agreement Between Dual-Energy X-Ray Absorptiometry and Quantitative Ultrasound to Evaluate Bone Health in Adolescents: The PRO-BONE Study. *Pediatr Exerc Sci*. 2018;30(4):466-473. doi:10.1123/pes.2017-0217

172. Usategui-Martín R, De Luis-Román DA, Fernández-Gómez JM, Ruiz-Mambrilla M, Pérez-Castrillón JL. Vitamin D Receptor (VDR) Gene Polymorphisms Modify the Response to Vitamin D Supplementation: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Nutrients*. 2022;14(2):360. Published 2022 Jan 15. <https://doi.org/10.3390/nu14020360>
173. Ward LM, Konji VN. Advances in the Bone Health Assessment of Children. *Endocrinol Metab Clin North Am*. 2020;49(4):613-636. <https://doi.org/10.1016/j.ecl.2020.07.005>
174. Ward LM, Weber DR, Munns CF, Högler W, Zemel BS. A Contemporary View of the Definition and Diagnosis of Osteoporosis in Children and Adolescents. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*. 2020;105(5):e2088–e2097. <https://doi.org/10.1210/clinem/dgz294>
175. Wu Y, He H, Cheng Z, Bai Y, Ma X. The role of neuropeptide Y and peptide YY in the development of obesity via gut-brain axis. *Curr Protein Pept Sci*. 2019;20:750-758.
176. Xiao D, Zhang X, Ying J, et al. Association between vitamin D status and sepsis in children: A meta-analysis of observational studies. *Clin Nutr*. 2020;39(6):1735-1741. doi:10.1016/j.clnu.2019.08.010
177. Zhang H, Luo M. Correlation between serum vitamin D expression and changes of immune indexes in children with pneumonia of different degrees. *Pak J Pharm Sci*. 2021;34(6(Special)):2467-2472.
178. Zhang X, Liu Z, Xia L, et al. Clinical features of vitamin D deficiency in children: A retrospective analysis. *J Steroid Biochem Mol Biol*. 2020;196:105491. doi:10.1016/j.jsbmb.2019.105491

ДОДАТОК А.

СПИСОК ПУБЛІКАЦІЙ ЗДОБУВАЧА ЗА ТЕМОЮ ДИСЕРТАЦІЇ І ВІДОМОСТІ ПРО АПРОБАЦІЮ РЕЗУЛЬТАТІВ ДИСЕРТАЦІЇ

Праці, в яких опубліковані основні наукові результати дисертації:

1. Фролова Т.В., Осман Н.С., Стенкова Н.Ф. Стан кісткової тканини та вітамін D-статус у дітей в період другого ростового спурту. Актуальні питання педіатрії, акушерства та гінекології. 2020; 1: 36-42. DOI <https://doi.org/10.11603/24116-4944.2020.1.11481>
2. Osman N.S. Peculiarities of the process of bone modeling in children during the second growth spurt. Moderní aspekty vědy. Svazek XVII mezinárodní kolektivní monografie. 2022; 17: 42-54.
3. Фролова Т.В., Осман Н.С. Структурно-функціональний стан кісткової тканини у дітей в період другого ростового спурту. Сучасна педіатрія. Україна. 2022; 1(121): 31-35. DOI <https://doi.org/10.15574/SP.2022.121.31>
4. Frolova T.V., Lazurenko V.V., Osman N.S., Stenkova N.F., Lyashchenko O.A., Ovcharenko O.B. Reproductive health and vitamin D status of adolescent girls with overweight and obesity. *Azerbaijan medical journal*. 2022; 1: 38-44. DOI: <https://doi.org/10.34921/amj.2022.1.006>
5. Фролова Т.В., Осман Н.С., Стенкова Н.Ф., Амаш А.Г. Денситометричні особливості стану кісткової тканини у дітей в період ростового стрибка з урахуванням поліморфізмів гену VDR та рівню вітаміну D. «Український радіологічний та онкологічний журнал». 2022; 1: 57-66. DOI: <https://doi.org/10.46879/ukroj.1.2022.57-66>

Праці, які засвідчують апробацію матеріалів дисертації:

6. Фролова Т.В. Атаманова О.В., Осман Н.С., Ємець Т.В., Берус А.В. Особливості забезпеченості вітаміном Д у дітей шкільного віку, які мають коморбідну патологію. В: Проблемні питання діагностики та

- лікування дітей з соматичною патологією. Матеріали української науково-практичної конференції лікарів-педіатрів з міжнародною участю; 2019 Берез 19-20; Харків. Харків; 2019. с. 237-239.
7. Фролова Т.В., Стенкова Н.Ф., Осман Н.С. Гендерні особливості формування піку кісткової маси у дітей харківського регіону. В: Гендер. Екологія. Здоров'я: матеріали VI Міжнародної науково-практичної конференції; 2019 Квіт 18–19; Харків. Харків; 2019. с. 174-175.
 8. Фролова Т.В., Осман Н.С., Стенкова Н.Ф. Метаболічний профіль при недиференційованій дисплазії сполучної тканини - клінічний випадок. В: КНІАСМ. Збірник матеріалів науково-практичної конференції студентів, молодих вчених та лікарів; 2019 Трав 30-31; Харків. Харків; 2019. с. 121-122.
 9. Tymoshchuk M., Popova T., Osman N. Analysis for monitoring of osteopenic disorders in children of the east region of Ukraine. В: ISIC; 2019 Septem 18-20; Kharkiv. Kharkiv; 2019. p. 150-151.
 10. Осман Н.С. Визначення статусу вітаміну Д₃ у дітей м. Харкова. В: Актуальні питання сучасної медицини. Тези доповідей; 2020 Берез 26-27; Харків. Харків; 2020. с. 180-181.
 11. Frolova T., McGowan D., Osman N., Stenkova N., Siniaieva I., Lazurenko V., Koliushko K., McGowan K. Bone Density and vitamin D status in children during growth spurt. В: World congress on osteoporosis, osteoarthritis and musculoskeletal diseases. Abstract book; 2020 August 20-22; Barcelona. Barcelona; 2020. p. 313.
 12. Frolova T., Osman N., Stenkova N., Siniaieva I. Structural and functional status of the bone tissue in children during growth spurt. В: PReS 2020 e-Congress. Abstract book; 2020 Septem 23-25; Virtual; 2020. p. 348.
 13. Osman N. Structural and functional status of the bone tissue and vitamin D status in children during the second growth spurt. В: ISIC; 2020 Octob 8-9; Kharkiv. Kharkiv; 2020. p. 216-218.

14. Фролова Т.В., Осман Н.С., Стенкова Н.Ф., Сіняєва І.Р. Забезпеченість кальцієм та вітаміном Д₃ дітей в період ростового спурту. В: Проблеми сьогодення в педіатрії. Матеріали VI науково-практичної конференції молодих вчених з міжнародною участю; 2021 Лют 18; Харків. Харків; 2021. с. 36-37.
15. Фролова Т.В., Осман Н.С., Стенкова Н.Ф. Забезпеченість вітаміном Д₃ та магнієм дітей в період ростового спурту. В: Проблемні питання діагностики та лікування дітей з соматичною патологією. Матеріали української науково-практичної конференції лікарів-педіатрів з міжнародною участю; 2021 Берез 17-18; Харків. Харків; 2021. с. 193-195.
16. Фролова Т.В., Атаманова О.В., Осман Н.С., Терещенкова І.І., Стенкова Н.Ф., Сіняєва І.Р., Кононенко О.В. Забезпеченість вітаміном Д₃ дітей, які хворіють на респіраторні захворювання з рекурентним перебігом. В: Проблемні питання діагностики та лікування дітей з соматичною патологією. Матеріали української науково-практичної конференції лікарів-педіатрів з міжнародною участю; 2021 Берез 17-18; Харків. Харків; 2021. с. 192-193.
17. Фролова Т.В., Стенкова Н.Ф., Осман Н.С. Гендерні особливості поліморфізму BSML гену VDR у дітей Харківського регіону. В: Гендер. Екологія. Здоров'я: матеріали VII Міжнародної науково-практичної конференції; 2021 Квіт 22-23; Харків. Харків; 2021. с. 140-141.
18. Осман Н.С., Стенкова Н.Ф. Терещенкова І.І., Атаманова О.В., Кононенко О.В. Забезпеченість вітаміном Д₃ та фосфором дітей в період ростового спурту. В: Актуальні питання сучасної медицини. Тези доповідей; 2021 Квіт 22-23; Харків. Харків; 2021. с.119-120.
19. Frolova T. McGowan D., Osman N., Stenkova N., Siniaieva I. State of the bone tissue in children during the growth spurt taking into account the VDR gene polymorphism. В: World congress on osteoporosis, osteoarthritis and

- musculoskeletal diseases. Abstract book; 2021 Aug 26-28; London. London; 2021. p.481-482.
20. Frolova T., Osman N., Stenkova N., Atamanova E. Structural and functional condition of the bone tissue in children during the growth spurt depending on the VDR gene polymorphism. В: PReS 2021 e-Congress. Abstract book; 2021 Septem 19-21; Virtual; 2021.- P. 129-130.
21. Осман Н.С., Фролова Т.В., Стенкова Н.Ф., Саркісян М.О. Стан кісткової тканини дітей у період другого ростового спурту залежно від поліморфізмів BSML та FOKL гену VDR. В: Міжнародний журнал педіатрії, акушерства та гінекології. Актуальні проблеми педіатрії. Матеріали XV конгресу педіатрів України; 2021 Жовт 12-13; Київ. Київ; 2021. с.97.
22. Осман Н.С., Фролова Т.В., Стенкова Н.Ф., Коліушко К.Г. Результати вибіркового моніторингу поліморфізмів BSML та Fokl гену VDR у дітей. В: IV Науковий симпозиум з міжнародною участю «Захворювання кістково-м'язової системи та вік», присвяченому пам'яті В.В.Поворознюка. Матеріали симпозиуму; 2021 Жовт 21-22; Київ. Київ; 2021. с. 72.
23. Фролова Т.В., Осман Н.С., Стенкова Н.Ф., Терещенкова І.І. Стан кісткової тканини у дітей в період ростового спурту з урахуванням поліморфізмів гену VDR. В: Всеукраїнська науково-практична конференція з міжнародною участю «Педіатричні здобутки сьогодні». Матеріали конференції; 2022 Січ 13-14; Харків. Харків; 2022. с. 89-90.
24. Фролова Т.В., Осман Н.С., Стенкова Н.Ф. Особливості стану кісткової тканини з урахуванням мінерального обміну та рівню вітаміну D у дітей в період ростового спурту. В: Всеукраїнська науково-практична конференція з міжнародною участю «Педіатричні здобутки сьогодні». Матеріали конференції; 2022 Січ 13-14; Харків. Харків; 2022. с. 86-88.

25. Frolova T., McGowan D., Osman N., Stenkova N., Lazurenko V. Condition of the bone tissue in school-aged children taking account of VDR gene polymorphism and vitamin D levels. World congress on osteoporosis, osteoarthritis and musculoskeletal diseases. Abstract book; 2022 Mar 24-26; Berlin. Berlin; 2022. p. 369-370.