

УДК 616.711-007.55-053.2:616-07

DOI 10.19163/1994-9480-2021-3(79)-3-7

АКТУАЛЬНЫЕ ВОПРОСЫ СОВРЕМЕННОГО ПОДХОДА К КЛИНИКО-ЛАБОРАТОРНОЙ ДИАГНОСТИКЕ И ПРОГНОЗИРОВАНИЮ ПРОГРЕССИРОВАНИЯ СКОЛИОЗА У ДЕТЕЙ И ПОДРОСТКОВ (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)

М.Е. Виндерлих¹, Н.Б. Щеколова²

¹ФГБОУ ВО «Марийский государственный университет»,
кафедра хирургических болезней, Йошкар-Ола, Республика Марий-Эл;

²ФГБОУ ВО «Пермский государственный медицинский университет им. академика Е.А. Вагнера»
Министерства здравоохранения Российской Федерации, кафедра травматологии, ортопедии и нейрохирургии, Пермь

Аннотация. В настоящий момент продолжается активное изучение факторов риска развития и прогрессирования сколиотической деформации у детей и подростков в связи с тем, что наблюдается рост заболеваемости опорно-двигательной системы в эпоху компьютерных технологий. Проведен обзор отечественной и зарубежной литературы по клинико-лабораторной и инструментальной диагностике сколиоза. Выделены проблемные аспекты имеющихся способов и методов диагностики, проведен анализ их применения в прогнозировании развития и прогрессирования сколиотической деформации. Использован библиографический метод.

Ключевые слова: сколиоз, диагностика, прогрессирование, кальмодулин, мелатонин, кортизол, гликозамингликаны.

TOPICAL ISSUES OF THE MODERN APPROACH TO CLINICAL AND LABORATORY DIAGNOSTICS AND PREDICTION OF SCOLIOSIS PROGRESSION IN CHILDREN AND ADOLESCENTS (LITERATURE REVIEW)

M.E. Winderlich¹, N.B. Shchekolova²

¹FSBEI HE "Mari State University",
Department of surgical diseases, Yoshkar-Ola, Mari El Republic;

²FSBEI HE "Perm State Medical University named after Academician E.A. Wagner" of the Ministry of Health of the Russian Federation,
Department of traumatology, orthopedics and neurosurgery, Perm

Abstract. Currently, an active study of risk factors for the development and progression of scoliotic deformity in children and adolescents continues due to the fact that there is an increase in the incidence of the musculoskeletal system in the era of computer technology. A review of domestic and foreign literature on the clinical, laboratory and instrumental diagnostics of scoliosis was carried out. The problematic aspects of the available methods and diagnostic methods are highlighted, the analysis of their application in predicting the development and progression of scoliotic deformity is carried out. The bibliographic method was used.

Keywords: scoliosis, diagnosis, progression, calmodulin, melatonin, cortisol, glycosaminoglycans.

Среди заболеваний опорно-двигательного аппарата у детей школьного возраста сколиотическая деформация составляет 15–30 % и более, при этом преимущественно встречается идиопатическая форма сколиоза у девочек с прогрессированием в 7–8 и 10–13 лет [2].

При диагностировании сколиоза в раннем возрасте (4–7 лет) и отсутствии лечения риск его прогрессирования высок с последующим формированием тяжелой деформации. Идиопатический подростковый сколиоз (ИС) – трехмерная плоскостная деформация позвоночника

с ротацией позвонков, деформацией грудной клетки, нарушением функций внутренних органов, ранними дегенеративными изменениями позвоночника и снижением уровня качества жизни [1]. Тем не менее, несмотря на то, что проводятся различные исследования по выявлению этиологических причин развития идиопатического сколиоза, первичные причины и причины прогрессирования данного заболевания до конца не изучены. Наиболее актуальным в клинической практике является выявление на ранней стадии прогностических факторов прогрессирования сколиоза с целью проведения лечебно-профилактических мероприятий детям с низким риском и последующим динамическим наблюдением. Осуществлен краткий анализ имеющихся исследований отечественных и зарубежных специалистов с целью определения этиологических концепций идиопатического сколиоза и возможности прогнозирования развития, прогрессирования сколиотической деформации у детей и подростков.

В настоящее время проведенные исследования подтверждают наследственный характер развития и прогрессирования идиопатического сколиоза у детей, также изучены нарушения со стороны нервной, костно-мышечной и эндокринной систем, соединительной ткани. Но, несмотря на проводимые исследования, не удается найти метод предотвращения прогрессирования идиопатического сколиоза, поэтому продолжают поиски факторов риска развития сколиоза для своевременного проведения лечебно-диагностических мероприятий.

Существуют различные методы диагностики развития и прогрессирования сколиотической деформации. Наиболее доступны для применения инструментальные методы, такие как рентгенография позвоночника и подвздошных костей в положении стоя и лежа, при тяжелых деформациях используют компьютерную и магниторезонансную томографию. С помощью компьютерной стабилотометрии выявляют функциональные нарушения опорно-двигательного аппарата при сколиозе, компьютерная оптическая топография позволяет точно определить величину искривления позвоночника без лучевой нагрузки на растущий организм ребенка. Инструментальные методы диагностики в основном позволяют определять степень уже имеющейся сколиотической деформации и выявлять врожденные аномалии развития позвоночника, и не могут прогнозировать развитие сколиоза в доклиническую стадию.

В связи с тем, что эксперименты по изучению этиопатогенеза сколиоза проводятся исключительно на животных и нет возможности перенести эксперимент на человека, растет интерес к неинвазивным (серологическим) методам диагностики развития и прогрессирования идиопатического сколиоза.

На протяжении последних десятилетий большое внимание этой проблеме уделяется в зарубежных странах. Так влияние мелатонина на тонус постуральной мускулатуры изучали Machida и соавт. Первоначально у пинеалэктомированных цыплят [8] наблюдалось появление деформации позвоночника на фоне нарушенного гормонального обмена, а при проведении заместительной терапии мелатонином деформация не развивалась. На основании проведенных исследований авторы высказали мнение о том, что мелатонин регулирует мышечный тонус, воздействуя на серотонин-эргические и норадреналинэргические нейротрансмиттерные системы покрывки Варолиевого моста и дорсолатеральной части ретикулярной формации. Но данное высказывание не подтвердилось в их последующих аналогичных работах на млекопитающих [7, 8]. Также ученые при исследовании подростков с идиопатическим сколиозом выявили у них снижение уровня мелатонина и выдвинули гипотезу о влиянии гормона на прогрессирование идиопатического сколиоза, но данные не имели существенных различий с показателями здоровых детей. Кроме этого у пациентов с идиопатическим сколиозом отсутствовали мутации генов, кодирующих рецепторы к мелатонину. Но, несмотря на проведенные исследования и многоплановость действия мелатонина на организм, работы по изучению влияния мелатонина продолжают.

Kindsfater и соавт. [7] исследовали кальмодулин как первичный внутриклеточный рецептор Ca^{2+} и второй мессенджер мелатонина у подростков с идиопатическим сколиозом. При этом, сравнивая концентрацию кальмодулина и угол искривления позвоночника на продольных рентгенограммах с определением стадии теста Риссера, они установили, что при повышении уровня тромбоцитарного кальмодулина наблюдается увеличение угла искривления позвоночника, а при стабилизации искривления корсетом Шено показатели кальмодулина снижаются. Таким образом, кальмодулин тромбоцитов является маркером прогрессирования ИС.

Другой важный аспект был установлен Acaroglu E. и соавт. [7] при клиническом сравнении тромбоцитарного кальмодулина и мелатонина в паравертебральных мышцах подростков с тяжелой степенью идиопатического сколиоза, перенесших оперативное лечение. Суть его в том, что уровень кальмодулина выше на выпуклой стороне и ниже на вогнутой, а показатели тромбоцитарного мелатонина и кальмодулина у данных пациентов были не презентативны.

Некоторые зарубежные авторы Meyer C. и соавт. [7], изучающие взаимосвязь уровня цитозольного кальция и фосфора у пациентов с идиопатическим сколиозом, а также состояние тромбоцитов, получали противоречивые данные. Одни ученые выявляли повышение

уровня цитозольного кальция и фосфора у пациентов с идиопатическим сколиозом, другие утверждают, что функции тромбоцитов не изменяются. Но по последним исследованиям Suk и соавт. [7] обнаружена аномалия созревания тромбоцитов в виде системного дефекта их клеточной дифференцировки, что дает новые возможности для изучения новой гипотезы этиопатогенеза идиопатического сколиоза.

Другим объектом исследования стала ретиновая кислота, образующаяся в особой части эмбриона. Она действует как межклеточная сигнальная молекула и участвует в регуляции роста посредством пролиферации и дифференцировки клеток, поддержании важных функций организма, начиная с эмбрионального периода и на протяжении всей жизни человека. Проведенные клинические исследования по влиянию ретиновой кислоты на развитие идиопатического сколиоза показали, что она является индуктором нейронной дифференцировки и паттернирования у эмбрионов, регулирует синхронное развитие сомитов эмбрионов. В связи с этим при блокировании продукции ретиновой кислоты в куриных эмбрионах, как и при мутации гена RERE, контролирующего сигнальные пути ретиновой кислоты (известный как *atrophin2*) [10], происходит десинхронизация образования сомита с укорочением левой сегментарной области. По мнению авторов, уровень ретиновой кислоты и нарушение регуляции сигнальных путей ретиновой кислоты вызывают развитие дефектов симметрии позвоночника человека, как и при идиопатическом сколиозе.

Необходимо отметить, что прогрессирование идиопатического сколиоза зависит от состояния связок позвоночника. Hadley-Miller и соавт. [7] в процессе гистологических и иммуногистохимических исследований *ligamentum flavium* у пациентов с идиопатическим сколиозом установили, что при данном заболевании наблюдается выраженное снижение плотности волокон и неравномерное их распределение по всей связке, что может вести к прогрессированию деформации. Подтверждает этот факт исследование Меуег и соавт. [7], в котором выявлена повышенная слабость суставов у гимнасток (гипермобильность) с идиопатическим сколиозом в сравнении с группой девочек с идиопатическим сколиозом, не занимающихся гимнастикой. Авторы сделали вывод, что для занятий гимнастикой отбираются дети, способные выполнять определенные гимнастические элементы с большим объемом движений в суставах, поэтому эти девочки наиболее подвержены риску развития идиопатического сколиоза.

В растущем организме ребенка с идиопатическим сколиозом наблюдаются изменения уровня гормонов и нейромедиаторов.

В процессе клинических исследований М.Г. Дудин установил, что прогностическими для идиопатического сколиоза являются соотношение 4 остеотропных гормонов. Так, при увеличении уровня кальцитонина и соматотропина в сочетании с уменьшением паратиринина и кортизола наблюдается прогрессирование сколиотической деформации. Непрогрессирующее течение характерно при низких показателях кальцитонина и соматотропина с повышением паратиринина и кортизола, вялопрогрессирующее течение наблюдается при повышении одного из гормонов в парах [3].

Т.В. Русова изучала метаболические процессы в позвоночнике пациентов со сколиотической болезнью и их родственников, и выявила, что одной из причин развития сколиоза являются изменения структуры протеогликанов, составляющих основу хрящевой ткани. В сыворотке крови пациентов определялся уровень сульфатированных гликозамингликанов, лизосомальные ферменты катепсин Д и α -галактозидаза, и при снижении количества сульфатированных гликозамингликанов в 1,5 и более раза, увеличении количества катепсина Д в 1,5–2,0 раза и α -галактозидазы в 1,5–10,0 раз прогнозируют развитие идиопатического сколиоза при отсутствии клинических проявлений и прогрессирование имеющейся сколиотической деформации [6].

Аналогично предыдущему методу А.М. Зайдман использовал для прогнозирования течения идиопатического сколиоза определение уровня сульфатированных гликозамингликанов (S-ГАГ) по количеству креатинина в моче у пациентов с идиопатическим сколиозом. При показателе выше 10,0 мг/ммоль креатинина пациенту проводят повторное определение через 3–6 месяцев и при нарастании количества S-ГАГ в пределах 15–20 мг/ммоль креатинина и выше диагностируют прогрессирующую форму идиопатического сколиоза [5].

О генетически детерминированном нарушении коллагенового обмена у пациентов с идиопатическим сколиозом свидетельствуют достаточное количество исследований, но аналогичные нарушения были обнаружены у пациентов с другими формами сколиоза (синдром Ульриха) [7]. В связи с этим считают, что нарушение коллагенового обмена является фактором риска развития сколиоза, а не причиной.

В настоящее время особое внимание уделяется генетической составляющей идиопатического сколиоза. Генетические исследования пациентов с идиопатическим сколиозом и членов их семей позволило выявить, что риск развития идиопатического сколиоза выше у родственников первой линии родства на 11 % по сравнению с 2,4 и 1,4 % у родственников второй

и третьей линии соответственно [7]. Кроме этого доказано, что идиопатический сколиоз имеет X-сцепленный способ наследования, а у мужчин с идиопатическим сколиозом тяжелой степени после хирургического лечения определен специфический генетический локус (d17s975 и d17s2196), достоверно связанный с семейным фенотипом. У пациентов из групп с семейными формами идиопатического сколиоза с деформацией позвоночника по типу тройной кривой (Lenke 4) обнаружены локусы хромосом 6 и 10, ведущие к возникновению идиопатического сколиоза. Выявлено, что 97 % пациентов с идиопатическим сколиозом имеют положительный семейный анамнез, и ученые считают, что существует один главный ген, связанный с заболеванием. Но также высказывают предположение о существовании нескольких генов из-за генетической гетерогенности данного заболевания [9].

Профессор А.М. Зайдман с группой ученых провели анализ самых репрезентативных генетических исследований и опровергли гипотезы о вовлечении в формирование и прогрессирование идиопатического сколиоза генов, участвующих в образовании соединительной и костной тканей, рецепторов мелатонина, эстрогенов, андрогенов, а также в костном метаболизме [4].

Авторами сделан вывод, что в основе развития идиопатического сколиоза лежит эктопия пластинок роста тел позвонков с генетической предопределенностью к нарушению пролиферации и дифференцировки хондробластов пластинок роста, что приводит к формированию клиновидности позвонков с последующим фронтальным искривлением позвоночника.

Проведя краткий обзор литературы по диагностике развития и прогрессирования идиопатического сколиоза, можно сделать вывод, что, несмотря на передовые научные исследования, ведущая этиологическая причина идиопатического сколиоза остается до конца не изучена. Многие факторы влияют на развитие сколиоза – состояние коллагенного обмена, уровень нейромедиаторов и гормонов, генетические факторы и др., но ни один из них не является решающим. Большинство авторов, изучающих этиологию и патогенез сколиоза, считают идиопатический сколиоз полиэтиологичным заболеванием. Наиболее актуально в клинической практике выявление прогностических факторов на ранних стадиях развития и прогрессирования идиопатического сколиоза, чтобы с минимальными затратами для государства и пациента проводить своевременное лечение. При этом необходимо разработать доступные функциональные методы диагностики развития и прогрессирования идиопатического сколиоза, такие как анализ крови или мочи, чтобы

проводить индивидуальную оценку риска и обеспечить адекватное наблюдение и консервативное лечение пациентов с идиопатическим сколиозом.

ЛИТЕРАТУРА

1. Гончарова О.В., Ачкасов Е.Е., Соколовская Т.А. и др. Состояние здоровья студентов вузов Российской Федерации по данным диспансерного обследования 2011 г. // Медико-социальная экспертиза и реабилитация. – 2013. – № 3. – С. 10–14.
2. Дудин М.Г., Пинчук Д.Ю. Идиопатический сколиоз / Лекция Ч. I. «Парадоксы» // Ортопедия, травматология и восстановительная хирургия детского возраста. – 2014. – Т. II, № 1. – С. 70–77.
3. Дудин М.Г. Особенности гормональной регуляции обменных процессов в костной ткани как этиопатогенетический фактор идиопатического сколиоза: автореферат дис. ... доктора медицинских наук. – Санкт-Петербург, 1993. – 31 с.
4. Зайдман А.М., Строкова Е.Л., Гусев А.Ф., Пахомова Н.Ю. По следам генетических исследований идиопатического сколиоза // Современные проблемы науки и образования. Электронный научный журнал. – 2017. – № 6. – URL: <https://science-education.ru/ru/article/view?id=27162>.
5. Зайдман А.М., Русова Т.В., Семенычева Т.В. Способ прогнозирования течения идиопатического сколиоза. Патент на изобретение № RU2194988C2 // Новосибирский научно-исследовательский институт травматологии и ортопедии. – 2000.
6. Русова Т.В., Семенычева Т.В., Шайдунова Н.В. Способ ранней диагностики прогрессирования идиопатического сколиоза. Патент на изобретение № RU2327991C2 // Новосибирский научно-исследовательский институт травматологии и ортопедии. – 2005.
7. Dayer R., Haumont T., Belaieff W., Lascombes P. Idiopathic scoliosis: etiological concepts and hypotheses // J Child Orthop. – 2013. – No. 7 (1). – P. 11–16. – URL: <http://doi:10.1007/s11832-012-0458-3>.
8. Kono H., Machida M., et al. Mechanism of osteoporosis in adolescent idiopathic scoliosis: experimental scoliosis in pinealectomized chickens // J Pineal Res. – 2011. – No. 51 (4). – P. 387–393. – URL: <http://doi: 10.1111/j.1600-079X.2011.00901.x>.
9. Ogilvie J.W. Update on prognostic genetic testing in adolescent idiopathic scoliosis (AIS) // J Pediatr Orthop. – 2011. – No. 31 (1 Suppl). – P. S46–S48. – URL: <http://doi: 10.1097/BPO.0b013e3181fd87eb>.
10. Vilhais-Neto G.C., Maruhashi M., et al. Rere controls retinoic acid signalling and somite bilateral symmetry // Nature. – 2010. – No. 463 (7283). – P. 953–957. – URL: <http://doi: 10.1038/nature08763>.

REFERENCES

1. Goncharova O.V., Achkasov E.E., Sokolovskaya T.A., et al. Costoyanie zdorov'ya studentov vuzov Rossijskoj Federacii po dannym dispansernogo obsledovaniya 2011 [The state of health of students of higher educational institutions of the Russian Federation according to the dispensary examination in 2011].

Mediko-social'naya ekspertiza i reabilitaciya [Medical and social examination and rehabilitation], 2013, no. 3, pp. 10–14. (In Russ.; abstr. in Engl.).

2. Dudin M.G., Pinchuk D.Yu. Idiopaticheskij skolioz. Lekciya, Chast' I. "Paradoksy" [Idiopathic scoliosis. Lecture Part I. "Paradoxes"]. *Ortopediya, travmatologiya i vosstanovitel'naya hirurgiya detskogo vozrasta* [Pediatric Traumatology, Orthopedics and Reconstructive Surgery], 2014, vol. II, no. 1, pp. 70–77. (In Russ.; abstr. in Engl.).

3. Dudin M.G. Osobennosti gormonal'noj regulyacii obmennyyh processov v kostnoj tkani kak etiopatogeneticheskij faktor idiopaticheskogo skolioza: avtoreferat dis. ... doktora medicinskih nauk [Features of hormonal regulation of metabolic processes in bone tissue as an etiopathogenetic factor in idiopathic scoliosis: abstract of thesis ... Doctor of Medical Sciences]. Sankt-Peterburg, 1993. 31 p. (In Russ.; abstr. in Engl.).

4. Zajdman A.M., Strokova E.L., Gusev A.F., Pahomova N.Yu. Po sledam geneticheskikh issledovaniy idiopaticheskogo skolioza [On the trail of genetic studies of idiopathic scoliosis]. *Sovremennyye problemy nauki i obrazovaniya* [Modern problems of science and education. Electronic scientific journal], 2017, no. 6. URL: <https://science-education.ru/ru/article/view?id=27162>. (In Russ.; abstr. in Engl.).

5. Zajdman A.M. Sposob prognozirovaniya techeniya idiopaticheskogo skolioza. Patent na izobreteniya RU2327991C2 [A method for predicting the course of idiopathic scoliosis.

Patent for invention No. RU2194988C2]. *Novosibirskiy nauchno-issledovatel'skiy institut travmatologii i ortopedii* [Novosibirsk Research Institute of Traumatology and Orthopedics]. 2000 (In Russ.; abstr. in Engl.).

6. Rusova T.V. Sposob ranney diagnostiki progressirovaniya idiopaticheskogo skolioza. Patent na izobreteniya № RU2327991C2 [Method for early diagnosis of progression of idiopathic scoliosis. Patent for invention No. RU2327991C2]. *Novosibirskiy nauchno-issledovatel'skiy institut travmatologii i ortopedii* [Novosibirsk Research Institute of Traumatology and Orthopedics], 2005. (In Russ.; abstr. in Engl.).

7. Dayer R., Haumont T., Belaieff W., Lascombes P. Idiopathic scoliosis: etiological concepts and hypotheses. *J Child Orthop*, 2013, no. 7 (1), pp. 11–16. URL: <http://doi:10.1007/s11832-012-0458-3>.

8. Kono H., Machida M., et al. Mechanism of osteoporosis in adolescent idiopathic scoliosis: experimental scoliosis in pinealectomized chickens. *J Pineal Res*, 2011, no. 51 (4), pp. 387–393. URL: <http://doi:10.1111/j.1600-079X.2011.00901.x>.

9. Ogilvie J.W. Update on prognostic genetic testing in adolescent idiopathic scoliosis (AIS). *J Pediatr Orthop*, 2011, no. 31 (1 Suppl), pp. S46–S48. URL: <http://doi:10.1097/BPO.0b013e3181fd87eb>.

10. Vilhais-Neto G.C., Maruhashi M., et al. Rere controls retinoic acid signalling and somite bilateral symmetry. *Nature*, 2010, no. 463 (7283), pp. 953–957. URL: <http://doi:10.1038/nature08763>.

Контактная информация

Виндерлих Марина Евгеньевна – к. м. н., травматолог-ортопед, доцент кафедры педиатрии ФГБОУ ВО «Марийский государственный университет», e-mail: vinderlikh@yandex.ru