

Гений ортопедии. 2023;29(3):299-306.*Genij Ortopedii.* 2023;29(3):299-306.

Научная статья

УДК 616.711-007.55-036-053.2:616.15

<https://doi.org/10.18019/1028-4427-2023-29-3-299-306>**Прогнозирование прогрессирования сколиоза у детей и подростков по уровню серотонина в сыворотке крови****Марина Евгеньевна Виндерлих¹✉, Наталья Борисовна Щеколова²**¹ Марийский государственный университет, Йошкар-Ола, Республика Марий Эл, Россия² Пермский государственный медицинский университет им. академика Е.А. Вагнера, Пермь, Россия**Автор, ответственный за переписку:** Марина Евгеньевна Виндерлих, vinderlikh@yandex.ru**Аннотация**

Введение. Идиопатический сколиоз приводит к тяжелой деформации позвоночника, поэтому важным является поиск способов прогнозирования прогрессирования сколиоза на ранних стадиях его развития для профилактики и лечения. **Цель.** Выявление взаимосвязи уровня серотонина в сыворотке крови детей и подростков от 4 до 15 лет с прогрессированием сколиотической деформации позвоночника I-II степени за пятилетний период. **Материалы и методы.** Из 86 детей и подростков с нарушением осанки и сколиозом по клинико-рентгенологическим данным и уровню серотонина сформированы 3 группы по течению сколиоза с последующим определением этих показателей в течение 5 лет. **Результаты.** В группе прогрессирующего сколиоза определяется значительное повышение медиан, межквартильных интервалов уровня серотонина и угла деформации позвоночника, более высокие показатели у девочек. Выявлены достоверные различия значений сывороточного серотонина между всеми группами на протяжении исследования. Корреляционный анализ показал слабую связь между уровнем серотонина и деформацией позвоночника при рентгенологическом исследовании у пациентов с непрогрессирующим сколиозом с увеличением связи до умеренной в прогрессирующей группе к 5 году исследования. Анализ диагностической эффективности уровня серотонина в крови у пациентов с различным течением сколиоза выявил хорошее качество данного прогностического теста. **Обсуждение.** Уровень сывороточного серотонина имеет статистически значимую связь с прогрессированием сколиотической деформации, выявленной на рентгенограммах. **Заключение.** По результатам исследования обнаружен лабораторный маркер, свидетельствующий о прогрессировании искривления позвоночника у детей и подростков с идиопатическим сколиозом. Таким маркером является повышение уровня серотонина в сыворотке крови более 270 нг/мл. Данный лабораторный показатель соответствует всем требованиям: 1) определяем в крови детей и подростков; 2) динамика повышения уровня серотонина коррелирует с данными рентгенограмм позвоночника; 3) данный тест является индикатором нейрогуморального состояния растущего организма с изучаемой патологией. Уровень серотонина в сыворотке крови может выступать маркером прогрессирующего сколиоза. Полученные результаты защищены патентом на изобретение.

Ключевые слова: серотонин, сколиоз, тест Адамса, прогрессирование, рентгенография, диагностика

Для цитирования: Виндерлих М.Е., Щеколова Н.Б. Прогнозирование прогрессирования сколиоза у детей и подростков по уровню серотонина в сыворотке крови. *Гений ортопедии.* 2023;29(3):299-306. doi: 10.18019/1028-4427-2023-29-3-299-306. EDN: LXBPQG.

Original article

Predicting scoliosis progression in children and adolescents measuring serotonin blood level**Marina E. Winderlich¹✉, Natalya B. Shchekolova²**¹ Mari State University, Yoshkar-Ola, Republic of Mari El, Russian Federation² Perm State of Medicine University named after Academician E.A. Wagner, Perm, Russian Federation**Corresponding author:** Marina E. Winderlich, vinderlikh@yandex.ru**Abstract**

Introduction Idiopathic scoliosis is associated with severe spinal deformity, and prediction of scoliosis progression is important in the early stages for prevention and treatment. **The objective** was to identify the relationship between the serotonin blood level in children and adolescents aged 4 to 15 years and progressing scoliosis grades I-II over a five-year period. **Material and methods** Eighty-six children and adolescents with impaired posture and scoliosis were assigned to 3 groups according to clinical and radiological data and the serotonin level, the course of scoliosis, and the parameters were measured during 5 years. **Results** A significant increase in the medians, interquartile intervals of serotonin levels and the curve angle was observed in the group of progressive scoliosis with higher rates seen in girls. Significant differences in the serotonin serum level were observed in the groups. Correlation analysis showed a weak relationship between the serotonin level and the curve evaluated radiologically in patients with non-progressive scoliosis with an increase in the relationship to moderate in the progression group at 5 years. The analysis of the diagnostic efficiency of the serotonin blood level in patients with different course of scoliosis revealed the good quality of the prognostic test. **Discussion** The serotonin serum level had a statistically significant relationship with the progression of the curve examined radiologically. **Conclusion** A laboratory marker indicating progression of the curvature in children and adolescents with idiopathic scoliosis was identified. The marker included an increased serotonin blood level of greater than 270 ng/ml. The marker appeared to be practical because it could 1) be measured in the blood of children and adolescents; 2) show the dynamics in the increased serotonin level correlating with radiographic findings of the spine; and 3) indicate to the neurohumoral state of a growing body with the pathology under study. The serotonin blood level can be a marker of progressive scoliosis. The findings have been protected by an invention patent.

Keywords: serotonin, scoliosis, Adam's test, progression, radiography, diagnosis

For citation: Winderlich M.E., Shchekolova N.B. Predicting scoliosis progression in children and adolescents measuring serotonin blood level. *Genij Ortopedii.* 2023;29(3):299-306. doi: 10.18019/1028-4427-2023-29-3-299-306

ВВЕДЕНИЕ

В последнее десятилетие наблюдается рост числа заболеваний костно-мышечной системы у детей и подростков [1]. Ведущие позиции среди ортопедических заболеваний занимает патология осанки, проявляющаяся идиопатическим сколиозом с различным типом течения и степени тяжести. Идиопатический сколиоз

является трехмерной структурной сколиотической деформацией позвоночника и самым распространенным ортопедическим заболеванием среди детей и подростков школьного возраста и составляет, по данным зарубежных и отечественных исследований, от 1 до 39 % в популяции и от 22,0 до 37,0 % среди всех хрониче-

ских заболеваний пациентов детского возраста, что делает данное заболевание актуальной медико-социальной проблемой [2-12].

Родители игнорируют первые симптомы прогрессирования сколиоза у детей в возрасте от 7 до 14 лет в виде асимметрии осанки, односторонней деформации ребер, болей в спине и сердце и обращаются к детскому ортопеду только при выраженной сколиотической деформации II-III степени, при которой лечение включает корсетотерапию [13] или хирургическую коррекцию. Идиопатический сколиоз является социально значимой проблемой подрастающего поколения, так как неудовлетворенность подростка внешним видом собственного тела с функциональными нарушениями систем организма приводит к депрессивным состояниям и нарушению адаптации в обществе [13].

Несмотря на то, что существует множество теорий развития сколиоза – генетическая, гормональная, нейрогуморальная, центральная, нейромиогенная, нейродиспластическая, этиология и патогенез идиопатического сколиоза до конца неясны [14].

Патогенетические механизмы сколиоза связаны не только с формированием костно-мышечной и нервной систем, с влиянием окружающей среды на клеточный метаболизм и состав костной ткани [15], но и с нейрогуморальным статусом растущего организма. В эпоху чрезмерного воздействия цифровых технологий наблюдаются изменения метаболизма в организме ребенка с нарушением передачи биологически активных аминов – серотонина, мелатонина [16], дофамина, приводящих к развитию неврологической патологии, расстройствам зрения и питания [17]. Среди ученых всего мира растет интерес к изучению роли нейротрансмиттеров в формировании сколиоза и других нейроортопедических заболеваний [18]. Установлено влияние серотонина на беременность и плод, последствия которого обуславливают отсроченное формирование патологии вплоть до врожденных пороков развития. Изучен уровень серотонина у недоношенных детей и новорожденных с гипоксически-ишемическим поражением ЦНС. При этом выявлено, что патологическое течение беременности, способ родоразрешения и дисбаланс серотонина у новорожденных детей с ГИП ЦНС оказывают негативное влияние на онтогенез нервной системы ребенка [18]. Это проявляется нарушением двигательной активности детей в виде угнетения или возбуждения ЦНС, что доказывает регулирующее влияние серото-

нина на мотонейроны и элементы центральных паттернов движения, расположенных в стволе головного мозга и спинном мозге [19].

На сегодняшний день доказано воздействие мелатонина на тонус постуральной мускулатуры, что демонстрировалось развитием сколиоза у экспериментально пинеалэктомированных цыплят и прогрессированием идиопатического сколиоза у подростков при дефиците мелатонина [20]. Между тем, выявлено подавление гена SPRY4 в мезенхимальных стволовых клетках костного мозга у подростков со сколиозом, что проявлялось снижением остеогенной дифференцировки стволовых клеток в остеобласты, а лечение мелатином этих пациентов усиливало остеогенную дифференцировку [21]. Предшественник мелатонина, триптофан, полученный из крови, под воздействием триптофангидроксилазы превращается в 5-гидрокситриптофан, а затем уже под влиянием декарбоксилазы – в серотонин. Серотонин, в свою очередь, под влиянием N-ацетилтрансферазы и 5-гидроксииндол-О-метилтрансферазы превращается в мелатонин. Терапевтическая ценность серотонина доказана введением пинеалэктомированным цыплятам внутривенно инъекции 5-гидрокси-триптофана, предшественника серотонина. При этом в контрольной группе развивался сколиоз у 100 % цыплят, а 30 % цыплят основной группы, получавших 5-гидрокси-триптофан, были здоровы [22].

На сегодняшний день известны различные инструментальные (рентгенография, МРТ, КТ, ЭЭГ, ЭМГ) и лабораторные способы прогнозирования прогрессирования сколиоза [23-33], но они не всегда доступны по различным причинам.

В связи с чем продолжают исследования по ранней диагностике и возможности прогнозирования прогрессирования сколиоза у детей и подростков, чтобы предотвратить развитие тяжелых деформаций позвоночника, требующих хирургического лечения.

Вышеперечисленные эффекты влияния серотонина на ЦНС и за её пределами позволили предположить, что изменения уровня серотонина в виде увеличения или уменьшения обуславливают развитие прогрессирования сколиотической деформации у детей и подростков.

Цель – выявление взаимосвязи уровня серотонина в сыворотке крови детей и подростков от 4 до 15 лет с прогрессированием сколиотической деформации позвоночника I-II степени за пятилетний период.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В исследовании участвовало 86 детей и подростков в возрасте от 4 лет до 15 лет с нарушением осанки и сколиотической деформацией позвоночника I-II степени, из них 38 мальчиков и 48 девочек. Клинико-биохимическое и рентгенологическое обследование детей проводилось после подписания информированного согласия родителя ребенка. Пациенты основной группы были разделены на возрастные группы: 3-7 лет – 12 человек (14 %), 8-12 лет – 55 человек (63,9 %), 13-15 лет – 19 человек (22,1 %).

Контрольная группа включала 20 здоровых детей и подростков 4-15 лет, не имеющих признаков нару-

шения осанки и сколиоза, из них 12 девочек (60 %) и 8 мальчиков (40 %).

Критерии включения в исследование: наличие у детей и подростков клинических симптомов нарушения осанки и сколиотической деформации позвоночника в виде асимметрии надплечий, углов лопаток и треугольников талии, отклонения позвонков в сторону от средней линии, перекоса костей таза, положительного теста Адамса.

В начале исследования и каждые 12 месяцев в течение 5 лет проводился ортопедический осмотр, рентгенография грудного отдела позвоночника

в прямой проекции стоя, определение сывороточного серотонина методом иммуноферментного твердофазного анализа с помощью набора ELISA Fast Track (референсные значения сывороточного серотонина 70-270 нг/мл).

Изучен уровень серотонина сыворотки крови детей и подростков со сколиозом в сопоставлении с данными рентгенографии позвоночника.

Статистическую обработку полученных данных проводили с помощью пакета статистических программ "Statistica 12" и Excel. Оценку нормальности проводили с помощью критерия Шапиро-Уилка. Результаты исследования приведены в таблицах в виде медианы (Me) с интерквартильным размахом [Q1 - Q3] в стандартных пределах 25-75 %, средней арифметической и стандартного отклонения ($\bar{X} \pm SD$). Для сравнения содержания серотонина в разные годы в пределах одной группы (контрольная, непрогрессирующий, вялопрогрессирующий, прогрессирующий сколиоз) использовали критерий Фридмана. Если критерий Фридмана был значимым, то проводили попарное сравнение результатов между годами с помощью W-критерия Вилкоксона, уровень значимости определяли с учетом

поправки Бонферрони. Для исследования взаимосвязи двух признаков применяли корреляционный анализ с использованием непараметрического коэффициента корреляции Спирмена r_s . Пороговый уровень статистической значимости принимали при значении критерия $p < 0,05$. Для оценки качества работы бинарного теста по определению сывороточного серотонина в группах здоровых детей и больных с различным течением сколиоза определяли чувствительность, специфичность, точность, прогностичность положительного и отрицательного результатов. Под чувствительностью мы понимали количество пациентов с идиопатическим сколиозом, правильно подтвержденное тестом определения серотонина в крови выше референсных значений, и рассчитывали по формуле: $Se = A / (A + C)$, где A – истинно положительные (больные, тест «+»), C – ложно отрицательные (больные, тест «-»). Под специфичностью подразумевается количество здоровых детей, у которых определяется нормальный уровень сывороточного серотонина, и рассчитывается по формуле: $Sp = D / (B + D)$, где B – ложно положительные (здоровые, тест «+»), D – истинно отрицательные (здоровые, тест «-»).

РЕЗУЛЬТАТЫ

В контрольной группе здоровых детей и подростков, не имеющих нарушения осанки и сколиоза, на протяжении 5 лет средние показатели серотонина находились в пределах референсных значений (табл. 1).

Таблица 1

Содержание серотонина в сыворотке крови детей и подростков 4-15 лет в контрольной группе

Серотонин сыворотки, нг/мл	Контрольная группа (здоровые)	
C1 (1)	Me [Q1 - Q3]	120,0 [113,5 - 133,5]
C2 (2)		138,0 [131,0 - 147,5]
C3 (3)		136,0 [121,0 - 165,0]
Критерий Вилкоксона, p	$p^{1-2} = 0,002$; $p^{1-3} = 0,013$; $p^{2-3} = 0,56$	

Примечание: C1 – значения серотонина в 1-й год (нг/мл); C2 – значения серотонина через 3 года (нг/мл); C3 – значения серотонина через 5 лет (нг/мл); p^{1-2} , p^{1-3} , p^{2-3} – уровень значимости различий между группами в 1-й, 3-й, 5-й год исследования при $p < 0,017$.

Показатели серотонина в крови здоровых детей и подростков за пятилетний период увеличились на 13,3 %, но находились в пределах референсных значений. Данный факт объясняется преобладанием в группе девочек в возрасте 9-11 лет, когда изменяется гормональный статус и происходит активный рост скелета. Для определения статистически значимого различия между содержанием сывороточного серотонина во временные промежутки использовали критерий

Вилкоксона с учетом поправки Бонферрони. Результат данного анализа показал, что определяются значимые достоверные различия уровня серотонина у пациентов контрольной группы между результатами 1 и 3 года, 1 и 5 года исследования.

Обследуемые дети и подростки основной группы по полученным клинико-рентгенологическим данным были разделены по возрасту и полу на 3 группы по течению сколиоза: непрогрессирующий, вялопрогрессирующий и прогрессирующий (табл. 2). Течение сколиоза подтверждалось показателями сывороточного серотонина в течение пяти лет исследования.

Для определения статистически значимого различия распределения по полу в группах по течению сколиоза использовали критерий Хи-квадрат Пирсона. При анализе результатов выявлено однородное распределение по гендерному признаку в группах непрогрессирующего и вялопрогрессирующего сколиоза ($p = 0,686$), в группе прогрессирующего сколиоза распределение было неоднородным ($p = 0,01$) по причине преобладания числа девочек (77,4 %) над мальчиками (22,6 %) и имело различия с двумя другими группами. С помощью критерия Краскела-Уоллиса определяли форму распределения пациентов по возрасту в группах, продемонстрирована однородность распределения во всех группах с идиопатическим сколиозом (табл. 2).

Таблица 2

Распределение пациентов основной группы на подгруппы по возрасту и полу (по клинико-рентгенологическим данным)

Течение сколиоза	Кол-во		Возраст, лет	Критерий Краскела-Уоллиса	Пол		Критерий Хи-квадрат Пирсона
	абс.	%	Me [Q1 - Q3]	p	женский	мужской	p
Непрогрессирующий	19	22,1	9,0 [6,0 - 13,0]	0,2	9 (47,4 %)	10 (52,6 %)	0,686
Вялопрогрессирующий	36	41,9	10,5 [9,0 - 11,5]	0,51	15 (41,7 %)	21 (58,3 %)	
Прогрессирующий	31	36,0	11,0 [9,0 - 12,0]	0,75	24 (77,4 %)	7 (22,6 %)	0,01
Всего	86	100			48 (55,8 %)	38 (44,2 %)	

Из 86 детей и подростков основной группы с нарушением осанки и сколиозом I-II степени 19 человек (22,1 %) составили группу непрогрессирующего сколиоза и имели средние показатели сывороточного серотонина $192,6 \pm 12,6$ нг/мл и средний угол искривления позвоночника на рентгенограмме $7,0 \pm 1,2^\circ$ в начале исследования, через 5 лет средние показатели серотонина в крови увеличились на 29,9 % ($274,9 \pm 10,8$ нг/мл), и угол искривления позвоночника на рентгенограмме возрос на 36,9 % ($11,1 \pm 1,6^\circ$). Одним из признаков прогрессирования сколиотической деформации позвоночника является увеличение угла искривления на 5° за 6-12 месяцев. При анализе полученных результатов видим, что в 1-й год исследования пациенты данной группы со сколиозом I степени имели показатели серотонина в пределах нормы с последующим повышением уровня до 300 нг/мл с отсутствием признаков прогрессирования сколиотической деформации на рентгенограммах позвоночника в прямой проекции.

Группу вялопрогрессирующего течения сколиоза составили 36 человек (41,9 %) с преобладанием детей школьного возраста 8-12 лет (72,2 %). В первый год исследования у пациентов данной группы уровень серотонина в крови был выше референсных значений, при этом средний показатель составил $321,5 \pm 18,9$ нг/мл и средний угол искривления позвоночника на рентгенограмме $10,0 \pm 2,3^\circ$; к 5 году исследования наблюдался прирост среднего уровня серотонина на 28,3 % ($412,9 \pm 15,5$ нг/мл) с увеличением среднего угла искривления позвоночника на рентгенограмме на $46,2 \pm 2,2^\circ$.

Группу прогрессирующего сколиоза составил 31 человек (36 %), в первый год исследования средний уровень сывороточного серотонина составил $559,0 \pm 79,8$ нг/мл, через 5 лет после начала исследования наблюдался прирост на 37,1 % ($888,0 \pm 104,6$ нг/мл) с увеличением угла искривления сколиотической деформации на $53,3 \pm 5^\circ$. При этом в группе прогрессирующего сколиоза девочки составили 77,4 % (24 человека) и имели более высокие показатели, чем мальчики.

Оценку показателей сывороточного серотонина и угла деформации позвоночника на рентгенограммах у здоровых пациентов и пациентов с различным тече-

нием сколиоза проводили путем сравнения медианных и квартильных значений данных показателей (табл. 3).

В группе пациентов с прогрессирующим сколиозом выявлено значительное повышение медиан и межквартильных интервалов уровня серотонина и угла деформации позвоночника при сравнении начальных результатов с полученными данными по окончании исследования. Это свидетельствует о взаимосвязи уровня сывороточного серотонина с прогрессированием сколиотической деформации.

Для определения достоверных различий результатов во временные промежутки между группами здоровых пациентов и пациентов с различным течением сколиоза вычисляли критерий Вилкоксона. При анализе таблицы 3 выявлены достоверные различия между значениями сывороточного серотонина между всеми группами на протяжении исследования.

Корреляционный анализ выявил слабую положительную и отрицательную корреляционную связь между уровнем сывороточного серотонина и деформацией позвоночника у пациентов с непрогрессирующим сколиозом на всем протяжении исследования и в начале исследования – у пациентов с вялопрогрессирующим сколиозом (табл. 4). Это означает, что одна переменная (серотонин) увеличивается со слабым увеличением другой переменной (рентгенография) в течение периода исследования.

При этом показатели серотонина в крови и угол деформации позвоночника у пациентов с вялопрогрессирующим течением сколиоза через 3 и 5 лет имели умеренную положительную статистически значимую корреляционную связь. В ходе исследования наблюдалось повышение корреляций с заметной теснотой связи между двумя данными признаками у пациентов с прогрессирующим сколиозом (табл. 4). Это означает, что показатели серотонина и деформации позвоночника взаимосвязаны между собой.

В ходе исследования проведена оценка диагностической эффективности метода прогнозирования прогрессирования сколиоза по уровню сывороточного серотонина с расчетом основных критериев: чувствительность, специфичность, диагностическая эффективность, прогностичность положительных и отрицательных результатов в группах с различным течением сколиоза (табл. 5).

Таблица 3

Динамика абсолютных показателей сывороточного серотонина и угла искривления позвоночника на рентгенограммах пациентов с идиопатическим сколиозом и пациентов контрольной группы

Показатели	Группы обследованных детей				Критерий Вилкоксона, p
	контрольная (здоровые) (1) Me [Q1 - Q3], n = 20	непрогрессирующий сколиоз (2) Me [Q1 - Q3], n = 19	вялопрогрессирующий сколиоз (3) Me [Q1 - Q3], n = 36	прогрессирующий сколиоз (4) Me [Q1 - Q3], n = 31	
C1, нг/мл	120,0 [113,5 - 133,5]	194,0 [185,0 - 203,0]	319,0 [306,0 - 328,0]	559,0 [511,0 - 616,0]	$p^{1-2} = 0,0001$ $p^{1-3} = 0,00009$
C2, нг/мл	138,0 [131,0 - 147,5]	218,0 [205,0 - 235,0]	379,0 [355,5 - 407,5]	692,5 [648,0 - 734,0]	$p^{1-4} = 0,00009$ $p^{2-3} = 0,0001$
C3, нг/мл	136,0 [121,0 - 165,0]	283 [269,0 - 287,0]	415,5 [405,0 - 419,0]	897,0 [831,0 - 972,0]	$p^{2-4} = 0,0001$ $p^{3-4} < 0,00001$
P1, °	–	7,0 [6,0 - 8,0]	10,0 [8,3 - 12,0]	13,0 [11,0 - 16,0]	$p^{2-3} = 0,0018$ $p^{2-4} = 0,0001$ $p^{3-4} < 0,0001$
P2, °	–	9,7 [7,5 - 10,3]	14,3 [11,7 - 14,6]	20,3 [17,3 - 23,0]	$p^{2-3} = 0,0003$ $p^{2-4} = 0,0001$ $p^{3-4} < 0,00001$
P3, °	–	11,0 [10,3 - 12,5]	18,6 [17,3 - 19,5]	28,5 [25,5 - 32,5]	$p^{2-3} = 0,0001$ $p^{2-4} = 0,0001$ $p^{3-4} < 0,00001$

Примечание: C1 – значения серотонина в 1-й год (нг/мл); C2 – значения серотонина через 3 года (нг/мл); C3 – значения серотонина через 5 лет (нг/мл); P1 – угол искривления позвоночника на рентгенограмме в 1-й год (°); P2 – угол искривления позвоночника на рентгенограмме через 3 года (°); P3 – угол искривления позвоночника на рентгенограмме через 5 лет (°); p – уровень значимости различий в группах пациентов (критерий Вилкоксона); p^{1-2} , p^{1-3} , p^{1-4} , p^{2-3} , p^{2-4} , p^{3-4} – уровень значимости различий между группами.

Таблица 4

Линейная корреляционная связь между показателями серотонина у пациентов в группах с различным течением идиопатического сколиоза

Течение сколиоза	Коэффициент корреляции, r		
	C1-P1	C2-P2	C3-P3
Непрогрессирующий, n = 19	0,137 (p = 0,576)	-0,360 (p = 0,129)	0,091 (p = 0,71)
Вялопрогрессирующий, n = 36	0,158 (p = 0,356)	0,394 (p = 0,017)	0,467 (p = 0,004)
Прогрессирующий, n = 31	0,572 (p = 0,0008)	0,570 (p = 0,0008)	0,484 (p = 0,006)

Примечание: C1 – значения серотонина в 1-й год, нг/мл; C2 – значения серотонина через 3 года (нг/мл); C3 – значения серотонина через 5 лет (нг/мл); P1C – угол искривления позвоночника на рентгенограмме в 1-й год (°); P2 – угол искривления позвоночника на рентгенограмме через 3 года (°); P3 – угол искривления позвоночника на рентгенограмме через 5 лет (°); p – уровень значимости различий в группах пациентов.

Таблица 5

Диагностические критерии метода прогнозирования прогрессирования сколиоза в группах детей и подростков со сколиотической деформацией

Группы	ДЧ	ДС	ДТ	ППР	ПОР	AUC	ПЗ
Непрогрессирующий сколиоз	84	80	89	94	86	0,894	0,851
Вялопрогрессирующий сколиоз	83	80	88	97	76	0,961	0,430
Прогрессирующий сколиоз	87	80	90	96	83	0,992	0,598

Примечание: ДЧ – диагностическая чувствительность (%); ДС – диагностическая специфичность (%); ДТ – диагностическая точность (%); ППР – прогностичность положительного результата (%); ПОР – прогностичность отрицательного результата (%); AUC – площадь под ROC-кривой; ПЗ – пороговое значение.

При анализе полученных данных выявлена высокая чувствительность теста определения количества серотонина у пациентов с прогрессирующим сколиозом (87 %), при этом по результатам теста правильный диагноз выставляется у 96 % пациентов с диагностической точностью 90 %. Прогностичность положительного результата выше в группе пациентов с вялопрогрессирующим сколиозом (97 %), показывая наибольшую вероятность прогрессирования болезни при повышении уровня сывороточного серотонина. Для определения прогностической эффективности серотонинового теста в группах вычислялась площадь AUC под ROC-кривой и пороговые значения. При анализе таблицы 5 выявлены очень хорошие значения показателя AUC в группе пациентов с непрогрессирующим сколиозом (0,894) и отличные значения AUC у пациентов с вялопрогрессирующей (0,961) и прогрессирующей деформацией (0,992), что свидетельствует о хорошем качестве прогностического теста определения сывороточного серотонина.

В результате проведенного исследования выявлена взаимосвязь повышения уровня сывороточного серотонина с прогрессированием сколиотической деформации и получен патент на изобретение № 2771873 от 13.05.2022 [34]. При обобщении полученных в ходе исследования данных нами установлено, что у детей и подростков со сколиотической деформацией при значении сывороточного серотонина до 300 нг/мл сколиоз имеет непрогрессирующее течение, при значении показателя серотонина от 300 до 420 нг/мл констатируют вялопрогрессирующее течение, при значении более 420 нг/мл имеется высокий риск прогрессирования сколиотической деформации – прогрессирующее течение. Рассмотрим данный факт на клиническом примере.

Клинический пример. Девочка М., 10 лет. Объективно: асимметрия надплечий, углов лопаток, треугольников талии; отклонение позвонков в грудном отделе от средней линии влево, тест Адамса положительный в грудном отделе слева. На рентгенограмме позвоночника – величина искривления в грудном отделе позвоночника влево 5 градусов, торсия 0 (рис. 1).

Содержание сывороточного серотонина составило 325 нг/мл. Диагноз: левосторонний груднопоясничный сколиоз 1 степени, вялопрогрессирующее течение.

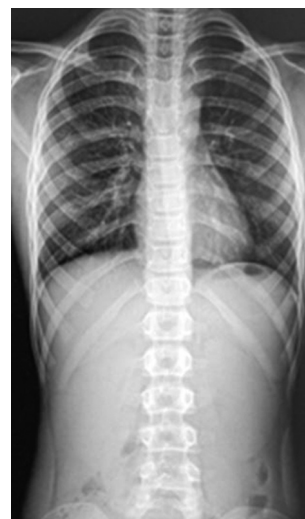


Рис. 1. Рентгенограмма позвоночника в прямой проекции пациентки М., 10 лет, в 1-й год исследования

Проводилось наблюдение и амбулаторное лечение 2 раза год на протяжении 3-х лет (физиотерапевтические процедуры, массаж, плавание, ЛФК). В 11 лет содержание сывороточного серотонина составило 496 нг/мл. На рентгенограмме – угол искривления в грудном отделе позвоночника влево 15 градусов, торсия 0 (рис. 2). Диагноз: левосторонний сколиоз грудного отдела позвоночника II степени, прогрессирующее течение.

Объективно в 12 лет: асимметрия надплечий, углов лопаток, треугольников талии; тест Адамса положительный в грудном отделе слева. На рентгенограмме – величина искривления в грудном отделе позвоночника влево 21 градус, торсия 1, косое положение таза (рис. 3). Содержание сывороточного серотонина больной М. составило 538 нг/мл. Диагноз: левосторонний сколиоз грудного отдела позвоночника II степени, прогрессирующее течение.



Рис. 2. Рентгенограмма позвоночника в прямой проекции пациентки М., 11 лет, 2-й год исследования



Рис. 3. Рентгенограмма позвоночника в прямой проекции пациентки М., 12 лет, 3-й год исследования

Таким образом, на примере клинического случая пациента с вялопрогрессирующим течением сколиоза можно прогнозировать прогрессирование сколиотической деформации по повышению уровня серотонина

на ранних стадиях его формирования и активно осуществлять контроль выполнения назначенного консервативного лечения, что позволит предотвратить развитие тяжелой патологии позвоночника.

ОБСУЖДЕНИЕ

В ходе проведения научной работы мы обнаружили, что большая часть зарубежных и отечественных ученых связывает прогрессирование сколиотической деформации с генетическим полиморфизмом, при этом гены восприимчивости у пациентов с идиопатическим сколиозом связаны со структурными аномалиями соединительной ткани, нарушением обмена кальция, дефектом передачи сигналов гормонов и факторов роста [27, 31].

В настоящее время известны инструментальные и лабораторные способы прогнозирования прогрессирования сколиоза, основным из которых является клинико-рентгенологическое увеличение сколиотической деформации позвоночника по Коббу больше 5° в год с симптомом Риссера 0-3 стадии [14]. В другом способе с помощью низкодозированной бипланарной рентгенографии выполняется 3D-реконструкция позвоночника с автоматическим подсчетом индекса тяжести сколиоза и определением стабильности или прогрессирования сколиотической деформации [32]. Также течение сколиоза определяют по остеосцинтиграмме по степени поглощения остеотропного радиофармпрепарата между вогнутой и выпуклой сторонами позвонков с двух сторон с оценкой цветности по таблице. Наличие цветовой асимметрии свидетельствует о прогрессировании сколиотической деформации [23].

Кроме этого, выявлена взаимосвязь прогрессирования сколиоза со следующими критериями: возраст до 13 лет, женский пол, возникновение деформации позвоночника до начала менструации, изначальный угол Кобба более 25° , снижение минеральной плотности костей, незрелость скелета, асимметрия электрической активности параспинальных мышц при электромиографии, вестибулярная дисфункция ствола мозга и др. [31].

Зарубежные ученые выявили однонуклеотидные полиморфизмы генов у пациентов с идиопатическим сколиозом в различных популяциях, так, чувствительный локус в гене MIR4300HG обнаружен у японских

пациентов с прогрессирующей деформацией позвоночника. При проведении исследований в китайской популяции выявлена взаимосвязь гена рецептора эстрогена 1, гена триптофангидроксилазы 1 (TRH1), гена нейротрофина 3, гена рецептора С интерлейкина-17, гена рецептора мелатонина 1В с прогрессирующим течением идиопатического сколиоза [31], а также диагностировалось прогрессирование деформации при уровне кальмодулина в тромбоцитах крови от 1,46 до 10,67 нг/мкг белка и тесте Риссера 0-1 [24].

Кроме этого, у оперированных пациентов с тяжелой деформацией позвоночника было обнаружено нарушение передачи сигналов мелатонина в остеобластах и мононуклеарных клетках периферической крови. С помощью клеточной диэлектрической спектроскопии определен функциональный статус белка-переносчика Gai в мононуклеарных клетках периферической крови и выявлен у пациентов с высоким риском прогрессирования сколиотической деформации эндотип FG2, характеризующийся гипофункцией фосфорилирования серина изоформ Gai с нарушением передачи сигналов мелатониновых рецепторов [31].

Разработан мультигенетический прогностический тест ScoliScore AIS с количественной и качественной оценкой прогрессирования сколиоза. С помощью алгоритма результаты генотипирования TaqMap преобразуются в баллы от 1 до 200. Баллы от 1 до 50 классифицируются как низкий риск, от 51 до 180 – как средний риск и от 181 до 200 – как высокий риск. Ученые клинически выявили, что при наличии результатов, соответствующих низкому риску, определяется 99-процентная вероятность отсутствия прогрессирования сколиоза в тяжелую форму. Из-за количественных различий генетических маркеров среди различных народов существуют ограничения в применении теста только у белой расы, он не применим к латиноамериканцам, азиатам и африканцам. При этом отмечено, что стои-

мость теста довольно высока, тест не помогает предсказать предрасположенность ребенка к наследованию заболевания и конечный результат прогрессирования заболевания у пациента. Проведенный анализ группой ученых вышеперечисленных методов прогнозирования сколиоза выявил ограниченную прогностическую ценность всех полученных результатов с низким уровнем фактических данных [31].

В исследованиях отечественных ученых при неблагоприятном течении идиопатического сколиоза в моче пациентов определялось снижение количества сульфатированных гликозаминогликанов в 1,5 и более раз с увеличением активности лизосомальных ферментов катепсина Д в 1,5-2 раза и активности α -галактозидазы – в 1,5-10 раз относительно нормы [33].

Сторонники гуморальной теории формирования сколиоза прогнозировали прогрессирующий тип течения при значении кортизола от 230 нм/л до 400 нм/л, вяло прогрессирующий тип – до 500 нм/л и не прогрессирующий тип течения более 500 нм/л [26, 27]. Вместе с тем, по повышению уровня гормонов в крови пациента со сколиотической деформацией прогнозируют раннюю активацию гонадотропинов гипофиза и прогрессирование степени тяжести диспластического сколиоза [28, 29].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

1. Большинство лабораторных способов прогнозирования прогрессирования сколиоза имеет ограниченное применение в клинической медицине из-за дороговизны оборудования и реактивов. На сегодняшний день самым доступным инструментальным методом диагностики остается рентгенография позвоночника, хотя она не дает возможности прогнозировать развитие идиопатического сколиоза до появления первых симптомов.

2. В ходе исследования определена корреляционная связь между уровнем серотонина и углом деформации позвоночника на рентгенограмме, усиливающаяся при прогрессировании заболевания, что свидетельствует о взаимосвязи данных признаков. Оценка диагностической эффективности способа прогнозирования прогрессирования сколиоза по уровню серотонина выявила хорошее качество данной прогностической модели, что дает возможность применять показатели серотони-

на в качестве маркера ранней диагностики и течения сколиоза у детей и подростков.

3. Наибольшие показатели концентрации сывороточного серотонина наблюдались в периоды «скачков роста» и пубертатный период, особенно у девочек, что показывает связь гормонального статуса ребенка с нейротрансмиттерной системой и подтверждает нейрогуморальную теорию формирования сколиоза.

4. В связи с вышеизложенным становится понятным, что определение уровня серотонина в сыворотке крови позволяет прогнозировать развитие и прогрессирование сколиотической деформации позвоночника у детей и подростков на ранних этапах возникновения, что дает возможность своевременно воздействовать на растущий скелет ребенка в определенные периоды роста организма от 4 до 15 лет и осуществлять адекватное лечение, тем самым замедлить прогрессирующее течение сколиоза и улучшить качество жизни пациента.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование. Исследование проводилось без спонсорской поддержки.

Этическая экспертиза. Исследование проводилось в соответствии с этическими нормами Хельсинской декларации Всемирной медицинской ассоциации «Этические принципы проведения научных медицинских исследований с участием человека» с поправками 2013 г. с соблюдением принципов безопасности исследования, информированности, добровольности, конфиденциальности.

Информированное согласие. Все пациенты или их законные представители подписали информированное согласие на участие в исследовании и публикацию данных без идентификации личности.

СПИСОК ИСТОЧНИКОВ

1. Еськин Н.А., Андреева Т.М. Заболеваемость детей и подростков болезнями костно-мышечной системы в 2010-2014 гг. *Вестник травматологии и ортопедии им Н.Н. Приорова*. 2016; 23(1):5-14. doi: 10.17816/vto20162315-14
2. Yilmaz H, Zateri C, Kusvuran Ozkan A, Kayalar G, Berk H. Prevalence of adolescent idiopathic scoliosis in Turkey: an epidemiological study. *Spine J*. 2020;20(6): 947-955. Doi: 10.1016/j.spinee.2020.01.008
3. Komang-Agung IS, Dwi-Purnomo SB, Susilowati A. Prevalence Rate of Adolescent Idiopathic Scoliosis: Results of School-based Screening in Surabaya, Indonesia. *Malays Orthop J*. 2017;11(3):17-22. doi: 10.5704/MOJ.1711.011
4. Zhang H, Guo C, Tang M, Liu S, Li J, Guo Q, Chen L, Zhu Y, Zhao S. Prevalence of scoliosis among primary and middle school students in Mainland China: a systematic review and meta-analysis. *Spine*. 2015;40(1):41-49. doi: 10.1097/BRS.0000000000000664
5. Ohrt-Nissen S, Hallager DW, Henriksen JL, Gehrchen M, Dahl B. Curve Magnitude in Patients Referred for Evaluation of Adolescent Idiopathic Scoliosis: Five Years' Experience from a System without School Screening. *Spine Deform*. 2016;4(2):120-124. doi: 10.1016/j.jspd.2015.10.001

6. Zheng Y, Dang Y, Wu X, Yang Y, Reinhardt JD, He C, Wong M. Epidemiological study of adolescent idiopathic scoliosis in Eastern China. *J Rehabil Med*. 2017;49(6):512-519. doi: 10.2340/16501977-2240
7. Ciaccia MCC, Castro JS, Rahal MA, Penatti BS, Selegatto IB, Giampietro JLM, Rullo VEV. Prevalence of scoliosis in public elementary school students. *Rev Paul Pediatr*. 2017;35(2):191-198. doi: 10.1590/1984-0462/2017;35;2;00008
8. McAviney J, Roberts C, Sullivan B, Alevras AJ, Graham PL, Brown BT. The prevalence of adult de novo scoliosis: A systematic review and meta-analysis. *Eur Spine J*. 2020;29(12):2960-2969. doi: 10.1007/s00586-020-06453-0
9. Kwon JW, Chae HW, Lee HS, Kim S, Sung S, Lee SB, Moon SH, Lee HM, Lee BH. Incidence rate of congenital scoliosis estimated from a nationwide health insurance database. *Sci Rep*. 2021;11(1):5507. doi: 10.1038/s41598-021-85088-7
10. Lee H, Choi J, Hwang JH, Park JH. Health-related quality of life of adolescents conservatively treated for idiopathic scoliosis in Korea: a cross-sectional study. *Scoliosis Spinal Disord*. 2016;11:11. doi: 10.1186/s13013-016-0071-1
11. Komang-Agung IS, Dwi-Purnomo SB, Susilowati A. Prevalence rate of adolescent idiopathic scoliosis: results of school-based screening in Surabaya, Indonesia. *Malays Orthop J*. 2017;11(3):17-22. doi: 10.5704/MOJ.1711.011
12. Tahirbegolli B, Obertinca R, Bytyqi A, Kryeziu B, Hyseni B, Taganoviq B, Shabani B. Factors affecting the prevalence of idiopathic scoliosis among children aged 8-15 years in Prishtina, Kosovo. *Sci Rep*. 2021;11(1):16786. doi: 10.1038/s41598-021-96398-1
13. Negrini S, Minozzi S, Bettany-Saltikov J, Chockalingam N, Grivas TB, Kotwicki T, Maruyama T, Romano M, Zaina F. Braces for idiopathic scoliosis in adolescents Cochrane Database. *Syst Rev*. 2015;(6):CD006850. doi: 10.1002/14651858.CD006850.pub3
14. Дудин М.Г., Пинчук Д.Ю. Идиопатический сколиоз /лекция, часть I. «Парадоксы». *Ортопедия, травматология и восстановительная хирургия детского возраста*. 2014;2(1):70-77. URL: cyberleninka.ru/article/n/idiopatcheskiy-skolioz-lektsiya-chast-i-paradoksy
15. Валина С.Л., Штина И.Е., Маклакова О.А., Устинова О.Ю., Эйфельд Д.А. Закономерности развития у школьников болезней костномышечной системы в условиях комплексного воздействия факторов среды обитания и образа жизни. *Анализ риска здоровью*. 2021;(3):54-66. doi: 10.21668/health.risk/2021.3.05
16. Wang WW, Man GC, Wong JH, Ng TB, Lee KM, Ng BK, Yeung HY, Qiu H, Cheng JC. Abnormal response of the proliferation and differentiation of growth plate chondrocytes to melatonin in adolescent idiopathic scoliosis. *Int J Mol Sci*. 2014;15(9):17100-17114. doi: 10.3390/ijms150917100
17. Dresch-Langley B. Children's Health in the Digital Age. *Int J Environ Res Public Health*. 2020;17(9):3240-3263. doi: 10.3390/ijerph17093240
18. Виндерлих М.Е., Щеколова Н.Б. Показатели серотонина в биологических жидкостях как маркер диагностики и эффективности лечения нейроортопедических заболеваний. *Вестник медицинского института «РЕАВИЗ». Реабилитация, Врач и Здоровье*. 2021;5 (53):105-112. doi: 10.20340/vmirvz.2021.5.CLIN.5
19. Михеева И.Г., Рюкерт Е.Н., Брусов О.С., Фактор М.И., Верещагина Т.Г., Курасова О.Б., Рудницкая С.Я. Содержание серотонина в сыворотке крови новорожденных детей с гипоксически-ишемическим поражением ЦНС. *Педиатрия. Журнал им. Г. Н. Сперанского*. 2008;87(1):40-44.
20. Machida M, Miyashita Y, Murai I, Dubousset J, Yamada T, Kimura J. Role of serotonin for scoliotic deformity in pinealectomized chicken. *Spine*. 1997;22(12):1297-1301. doi: 10.1097/00007632-199706150-00004
21. Li J, Li N, Chen Y, Hui S, Fan J, Ye B, Fan Z, Zhang J, Zhao RC, Zhuang Q. SPRY4 is responsible for pathogenesis of adolescent idiopathic scoliosis by contributing to osteogenic differentiation and melatonin response of bone marrow-derived mesenchymal stem cells. *Cell Death Dis*. 2019;10(11):805. doi: 10.1038/s41419-019-1949-7
22. Man GC, Wang WW, Yim AP, Wong JH, Ng TB, Lam TP, Lee SK, Ng BK, Wang CC, Qui Y, Cheng CY. A review of pinealectomy-induced melatonin-deficient animal models for the study of etiopathogenesis of adolescent idiopathic scoliosis. *Int J Mol Sci*. 2014;15(9):16484-16499. doi:10.3390/ijms150916484
23. Бергалиев А.Н., Филиппов И.К., Поздников Ю.И., Садофьева В.И. Патент №2195870 С2 РФ, МПК А61 В 6/02(2006.01). Способ диагностики прогрессирования сколиотической деформации при начальных стадиях развития диспластического сколиоза. № 2000113133/14. 2000.
24. Зайдман А.М., Русова Т.В., Семеничева Т.В. Патент № 2 194 988 С2 РФ, МПК G 01 N 33/52 (2006.01). Способ прогнозирования течения идиопатического сколиоза. №2000119671/14. 2000.
25. Kindsfater LJ, Lowe T, Lawellin D, Weinstein D, Akmakjian J. Levels of platelet calmodulin for the prediction of progression and severity of adolescent idiopathic scoliosis. *J Bone Joint Surg Am*. 1994;76(8):1186-1192. doi: 10.2106/00004623-199408000-00009
26. Дудин М.Г., Лапченков В.И. Патент №1812501 А1 РФ, МПК G01N 33/74(2006.01). Способ определения типа течения идиопатического сколиоза: №4787791. 1990.
27. Дудин М.Г., Михайловский М.В., Садовой М.А., Пинчук Д.Ю., Фомичев Н.Г. Идиопатический сколиоз: кто виноват и что делать? *Хирургия позвоночника*. 2014;(2):8-20. doi:10.14531/ss2014.2.8-20
28. Кокушин Д.Н., Филиппова А.Н., Хусаинов Н.О. Некоторые факторы прогрессирования идиопатического сколиоза. *Современные проблемы науки и образования*. 2017;(5). URL: science-education.ru/ru/article/view?id=26834
29. Tang NLS, Dobbs MB, Gurnett CA, Qiu Y, Lam TP, Cheng JCY, Hadley-Miller N. A decade in review after idiopathic scoliosis was first called a complex trait – A tribute to the late Dr. Yves Cotrel for his support in studies of etiology of scoliosis. *Genes (Basel)*. 2021;12(7):1033. doi: 10.3390/genes12071033
30. Цыкунов М.Б., Еремушкин М.А. Прогнозирование течения сколиотической деформации позвоночника. *Медицинская помощь*. 2001;(1):21-24.
31. Noshchenko A, Hoffecker L, Lindley EM, Burger EL, Cain CM, Patel VV, Bradford AP. Predictors of spine deformity progression in adolescent idiopathic scoliosis: A systematic review with meta-analysis. *World J Orthop*. 2015;6(7):537-558. doi: 10.5312/wjo.v6.i7.537
32. Vergari C, Gajny L, Courtois I, Ebermeyer E, Abelin Genevois K, Kim Y, Langlais T, Vialle R, Assi A, Ghanem I, Dubousset J, Skalli W. Quasi-automatic early detection of progressive idiopathic scoliosis from biplanar radiography: a preliminary validation. *Eur Spine J*. 2019;28(9):1970-1976. doi: 10.1007/s00586-019-05998-z
33. Русова Т.В., Семеничева Т.В., Шайдунова Н.В. Патент № 2327991С2 РФ, МПК G01N 33/52 (2005.10), G01N 33/68 (2005.10) Способ ранней диагностики прогрессирования идиопатического сколиоза: № 2005131032/15. 2005.
34. Виндерлих М.Е., Щеколова Н.Б. Патент №2771873 С1 РФ, МПК G01N 33/74(2006.01), G01N 33/573(2006.01). Способ прогнозирования развития и прогрессирования сколиоза по уровню серотонина в крови детей и подростков от 3 до 15 лет: №2021126120. 2021.

Статья поступила в редакцию 27.09.2022; одобрена после рецензирования 09.03.2023; принята к публикации 20.04.2023.

The article was submitted 27.09.2022; approved after reviewing 09.03.2023; accepted for publication 20.04.2023.

Информация об авторах:

1. Марина Евгеньевна Виндерлих – кандидат медицинских наук, доцент, vinderlikh@yandex.ru, <https://orcid.org/0000-0002-9855-548X>;
2. Наталья Борисовна Щеколова – доктор медицинских наук, профессор, профессор кафедры, nb_sh@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-3911-4545>.

Information about the authors:

1. Marina E. Winderlich – Candidate of Medical Sciences, Associate Professor, vinderlikh@yandex.ru, <https://orcid.org/0000-0002-9855-548X>;
2. Natalya B. Shchekolova – Doctor of Medical Sciences, Professor, Professor of the Department, nb_sh@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-3911-4545>.

Вклад авторов:

Виндерлих М.Е. – валидация, формальный анализ, проведение процесса исследования, обработка данных, написание первоначального варианта, визуализация.
 Щеколова Н.Б. – концептуализация, методология, валидация, контроль, управление проектом, написание и редактирование, визуализация.