

doi : 10.52485/19986173_2021_2_47
УДК 616.711-007.55-007.234-073.75

¹ Зейналов Ю.Л., ² Дьячкова Г.В., ² Сутягин И.В., ² Ларионова Т.А., ² Дьячков К.А.

ПОКАЗАТЕЛИ КАЛЬЦИЕВОГО ОБМЕНА И МАРКЕРЫ КОСТЕОБРАЗОВАНИЯ У БОЛЬНЫХ ИДИОПАТИЧЕСКИМ СКОЛИОЗОМ В ЗАВИСИМОСТИ ОТ ВОЗРАСТА

¹ *Клиника Военно-Медицинского Управления Службы Государственной Безопасности Азербайджанской Республики, Баку, Азербайджан (Мектебли 1, пос. Бадамдар, Сабильский район, г. Баку, AZ1000);*

² *Федеральное государственное бюджетное учреждение «Российский научный центр «Восстановительная травматология и ортопедия» им. акад. Г.А. Илизарова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (ул. М. Ульяновой, 6, г. Курган, Россия, 640014)*

Вопрос о состоянии минерального обмена у пациентов с идиопатическим сколиозом, наличие остеопороза и влияние его на формирование или прогрессирование деформации, особенно в связи с возрастом больных, не может считаться окончательно решенным.

Цель работы: Изучить показатели кальциевого обмена и маркеры костеобразования у больных идиопатическим сколиозом в зависимости от возраста.

Материал и методы исследования. У 39 больных сколиозом (21 пациент в возрасте до 18 лет включительно (1 группа), и 18 пациентов старше 18 лет (2 группа) до операции исследовали показатели кальциевого обмена (общий и ионизированный кальций, паратгормон (fs-PTH), кальций суточной мочи), фосфор, маркеры костеобразования (щелочная фосфатаза, остеокальцин, PINP крови (N-терминальный пропептид проколлагена I типа), ДПИД (дезокситиридинолин) утренней мочи, уровень в крови 25(OH)D(25-hydroxycalciferol, витамин D). Все пациенты обследованы методом рентгенографии и компьютерной томографии для определения степени деформации.

Результаты. Результаты работы показали, что не выявлено достоверное однонаправленное увеличение всех (определенных в данном исследовании), показателей как костного формирования, так и резорбции. Нарушение кальциевого гомеостаза (снижение экскреции кальция с суточной мочой при нормальных уровнях кальция в крови) найдено у 20 пациентов. У всех пациентов маркеры резорбции дезокситиридинолин и остеокальцин были в пределах референсных значений, тогда как щелочная фосфатаза, PINP в крови были на высоком уровне у всех обследованных пациентов в возрасте до 18 лет; у взрослых пациентов щелочная фосфатаза была в пределах нормы. У 21 пациента в возрасте до 18 лет имел место дефицит 25(OH)D, у взрослых больных выявлена его недостаточность.

Заключение. Учитывая данные литературы и собственный материал, можно с большой долей уверенности предположить, что минеральный обмен у пациентов с идиопатическим сколиозом в детском возрасте имеет более высокооборотный тип костного ремоделирования, чем у взрослых пациентов, влияя на прогрессирование деформации.

Ключевые слова. Идиопатический сколиоз, кальциевый обмен, маркеры костеобразования.

¹ Zejnalov Ju.L., ² Diachkova G.V., ² Sutyagin I.V., ² Larionova T.A., ² Diachkov K.A.

INDICATORS OF CALCIUM METABOLISM AND MARKERS OF BONE FORMATION IN PATIENTS WITH IDIOPATHIC SCOLIOSIS DEPENDING ON AGE

¹ *Clinic of the Military Medical Department of the State Security Service of the Republic of Azerbaijan (AZ1000, Baku Mektebli 1, pos. Badamdar, Sabail district);*

² *Russian Ilizarov Scientific Center for Restorative Traumatology and Orthopedics (M. Ulyanova St., 6, Kurgan, Russia, 640014)*

The question of the state of mineral metabolism in patients with idiopathic scoliosis, the presence of osteoporosis and its effect on formation or progression of deformity, especially in connection with the age of patients, cannot be considered conclusively resolved.

Objective To study indicators of calcium metabolism and markers of bone formation in patients with idiopathic scoliosis depending on age.

Material and research methods. Calcium metabolism indicators (total and ionized calcium, parathyroid hormone, daily urine calcium), phosphorus, markers of bone formation (alkaline phosphatase, osteocalcin, PINP (N-terminal procollagen type I propeptide) in the blood), morning urine DPID (deoxypyridinoline), blood level of 25 (OH) D (25-hydroxycalciferol, vitamin D) were studied before surgery in 39 patients with scoliosis (21 patients at the age not more than 18 years (group 1), and 18 patients older than 18 years (group 2)). All patients were examined by x-ray and computed tomography to determine the degree of deformity.

Results. The results of the work showed that no reliable unidirectional increase was found in all (defined in this study), indicators of both bone formation and resorption. Disorders of calcium homeostasis (decreased excretion of calcium with daily urine at normal levels of calcium in the blood) was found in 20 patients. In all patients, the resorption markers of deoxypyridinoline and osteocalcin were within the reference values, while alkaline phosphatase, PINP in the blood were high in all examined patients under the age of 18 years, in adult patients, alkaline phosphatase was within normal limits. 21 patients under the age of 18 years had a deficit of 25 (OH) D, in adult patients its deficiency was revealed.

Conclusion. Considering the literature data and our own material, we can confidently assume that mineral metabolism in patients with idiopathic scoliosis in childhood has a more high-rate type of bone remodeling than in adult patients, affecting the progression of deformity.

Keywords. Idiopathic scoliosis, calcium metabolism, markers of bone formation.

Вопрос о наличии остеопороза у пациентов с идиопатическим сколиозом (АИС) обсуждается специалистами различного профиля на протяжении многих лет [1,2]. Является ли уменьшение количества минеральных веществ в скелете этиологическим фактором, или деформация позвоночника и нарушение функции приводят к остеопении или остеопорозу, остается вопросом дискуссионным, но работы об ассоциации остеопении с идиопатическим сколиозом как в осевом, так и периферическом скелете в литературе за последние 10 лет встречаются достаточно часто [3]. В качестве доказательства приводятся данные о минеральной плотности костной ткани, сывороточном уровне остеопротегерина (OPG) и остеокальцина (OST), паратгормона (fs-PTH), витамина D, минеральном обмене (кальций, фосфор) [2,3,4,5,6].

Качество кости и минеральная плотность позвонков изучена в ряде работ с использованием современных методов диагностики: периферической компьютерной томографии, двухэнергетической денситометрии, количественного ультразвука. Все исследования показали наличие остеопении у больных АИС, нарушение структуры кости, касающееся качества трабекул и микроархитектоники (более низкие показатели толщины коркового слоя, средней vBMD (volumetric bone mineral density), компактной кости vBMD, трабекулярной vBMD, отношении объема трабекулярной кости к общему объему ткани, толщине трабекул по сравнению с субъектами, не страдающими АИС [7,8]. Комплексное исследование костного метаболизма у больных идиопатическим сколиозом в работе Е.Н. Бахтиной с соавт., 2016, показало, что у всех детей было значительное снижение экскреции кальция с суточной мочой при нормальных показателях кальция в крови, остеопения, остеопороз. Уровень в крови 25(OH)D (25-hydroxycalciferol, витамин D) был снижен у всех детей от 3-5 нг/мл. (тяжелый дефицит) до 21-29 нг/мл (недостаточность). Маркеры костеобразования (щелочная фосфатаза, остеокальцин и PINP (N-терминальный пропептид проколлагена I типа) в крови были на высоком уровне [3]. В других исследованиях состояние кальциевого и фосфорного обменов, витамина D и других показателей изучалось без разделения больных на группы по возрасту, что было основанием для выполнения данной работы.

Цель работы: изучить показатели кальциевого обмена и маркеры костеобразования у больных идиопатическим сколиозом в зависимости от возраста.

Материал и методы исследования. У 39 больных сколиозом (21 пациент в возрасте до 18 лет включительно (1 группа), и 18 пациентов старше 18 лет (2 группа) до операции исследовали показатели кальциевого обмена (общий и ионизированный кальций, паратгормон, кальций суточной мочи), фосфор, маркеры костеобразования (щелочная фосфатаза, остеокальцин, PINP в крови), дезоксипиридинолин (ДПИД) утренней мочи,

уровень в крови 25(OH)D. В ретроспективную моноцентровую когорту включены 21 пациент в возрасте от 14 до 18 лет (средний возраст 16 лет) и 18 пациентов старше 18 лет (средний возраст 32 года), оперированных в 2016–2018 гг. в клинике Военно-Медицинского Управления Службы Государственной Безопасности Азербайджанской Республики, г. Баку по поводу идиопатического сколиоза. Критерии включения в исследование: возраст детей на момент обследования от 14 до 18 лет; идиопатический сколиоз груднопоясничного отдела позвоночника; деформация позвоночника в пределах от 20 до 45° по Cobb; взрослых – возраст от 19 до 45 лет, идиопатический сколиоз груднопоясничного отдела позвоночника; деформация позвоночника в пределах от 25 до 100° по Cobb. Биохимические исследования проводили на автоматическом биохимическом анализаторе -VITROS 5.1FS (Orto-Clinical Diagnostics Johnson&Johnson company), исследование гормонов на автоматических анализаторах VITROS® ECIQ, mini Vidas, автоматизированной системе Cobas E411. Кровь для анализа забирали утром - с 8 до 11 часов, натощак, до приема назначенных лекарственных препаратов. Вечером, накануне анализа рекомендовали не употреблять жареную и жирную пищу. При необходимости и возможности за несколько дней отменяли препараты, влияющие на результат анализа гормонов. Между ужином и забором крови проходило 8-10 часов. Полученные данные отдельно по каждой возрастной группе сравнивали с референсными показателями. Все пациенты обследованы методом рентгенографии и компьютерной томографии для определения степени деформации. У 12 пациентов в возрасте до 18 лет (группа 1) деформация позвоночника колебалась в пределах от 20 до 40° по Cobb, у 9 - от 41 до 45°. У больных старше 18 лет (группа 2) – от 20 до 25° у четырех больных, от 65 до 100° – у 14 больных.

Работа проводилась в соответствии с этическими нормами Хельсинкской декларации Всемирной медицинской ассоциации «Этические принципы проведения научных медицинских исследований с участием человека» с поправками 2013 г. Все больные или их законные представители подписали информированное согласие на публикацию данных без идентификации личности.

Полученные данные обрабатывали с помощью программы анализа данных AtteStat (64-разрядная ОС) [9]. Проверку нормальности распределения количественных данных выполняли с использованием критерия Колмогорова-Смирнова. Для выявления различий между группами по количественным показателям применяли критерий Стьюдента. Уровень статистической значимости различий при проверке статистических гипотез принимался равным $p < 0,05$, где p – достигнутый уровень значимости. Все результаты представлены в виде $M \pm \sigma$, где M – выборочное среднее, σ – выборочное стандартное отклонение.

Результаты исследования. Определение концентрации кальция и фосфора у больных идиопатическим сколиозом предпринято в связи с взаимосвязью их обмена с паратгормоном, кальцитонином, активной формой витамина D3, играющих роль в костном метаболизме [10]. Как показали наши данные, у пациентов детского возраста отмечено незначительное снижение экскреции кальция с суточной мочой (в сравнении с нормой), при нормальных показателях у взрослых пациентов. Уровень кальция в крови в обеих группах укладывался в референсные значения возрастных групп. Был определен также уровень ионизированного кальция, как более информативного показателя по сравнению с исследованием общего кальция, для диагностики гиперкальциемических состояний. У пациентов в возрасте до 18 лет ионизированный кальций был в норме, у взрослых отклонение от нормальных показателей было незначительным. Наряду с определением кальция изучены показатели фосфора в крови, которые в обеих группах не отличались от референсных.

Исследование маркеров костного формирования показало, что уровень щелочной фосфатазы в первой группе был повышен, во второй – укладывался в референсные значения (Рис. 1).

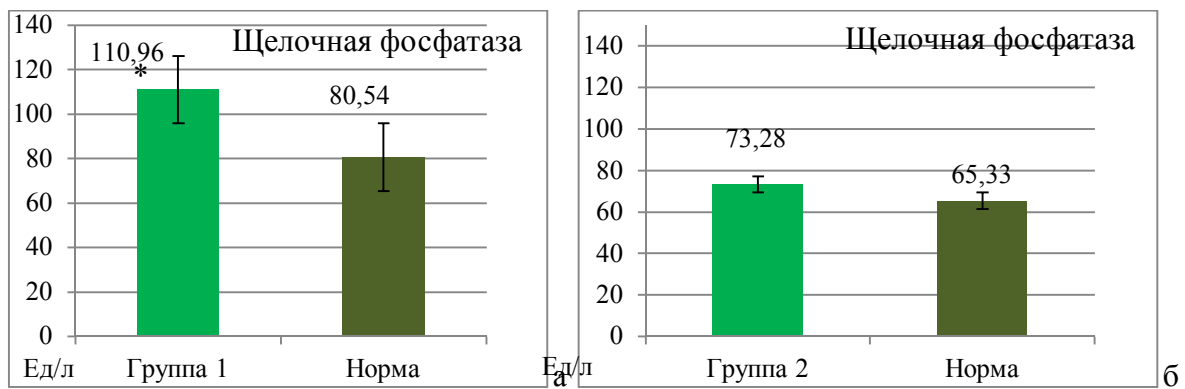


Рис. 1. Диаграмма уровня щелочной фосфатазы у больных первой ($p < 0,05$) (а) и второй групп (б) в сравнении с нормой (идиопатический сколиоз). * – статистически значимые различия.

Значительно был повышен показатель одного из маркеров костеобразования P1NP, в первой группе, что свидетельствовало о нарушенном соотношении разрушения и формирования костного матрикса, увеличения продукции коллагена 1-го типа и, соответственно, P1NP, характерное для высокооборотного типа костного ремоделирования (Рис. 2).

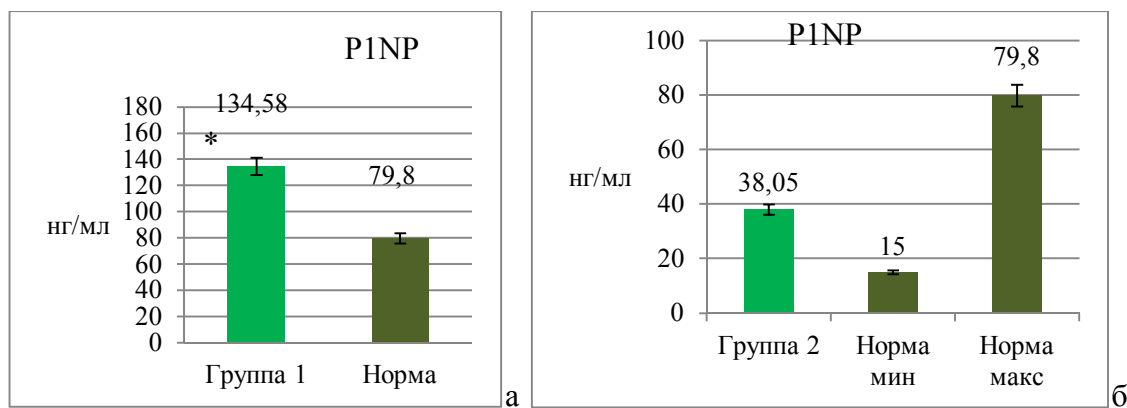


Рис. 2. Гистограмма показателей P1NP у больных идиопатическим сколиозом в первой(а) ($p < 0,05$) и второй группах(б) в сравнении с нормой. * – статистически значимые различия.

Определение витамина D (25 ОН-D3) было произведено в обеих группах пациентов, поскольку, по мнению многих исследователей, количество его может служить маркером вторичного гиперпаратиреоза, что сопровождается остеокластической резорбцией кости, снижением ее плотности и изменением архитектоники [6, 11]. По нашим данным, содержание витамина D (25 ОН-D3) было недостаточным в обеих группах (< 20 нг/мл, дефицит), но особенно было низким у детей, $p < 0,05$ (1 группа) (Рис.3).

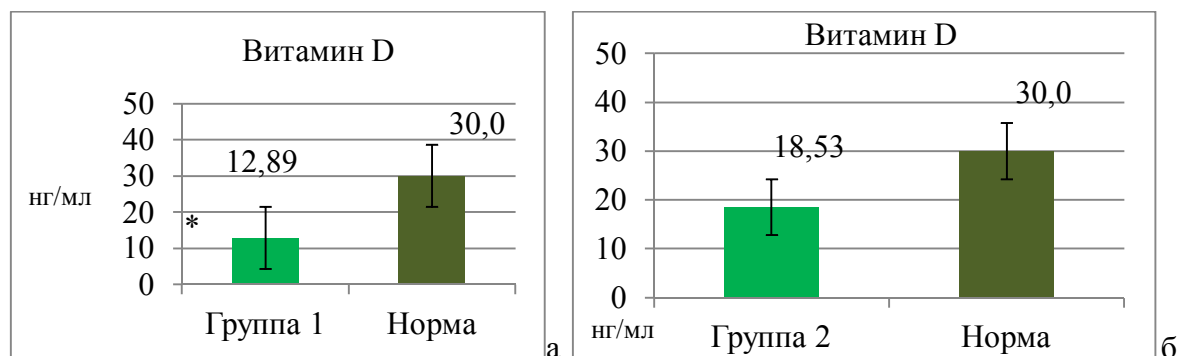


Рис. 3. Гистограмма, отражающая содержание витамина D (25 ОН-D3) у больных идиопатическим сколиозом в возрасте до 18 лет - $p < 0,05$ (а) и старше (б) (нг/мл). * – статистически значимые различия.

Остеокальцин и дезоксиридинолин были в обеих группах в пределах нормы.

Определение уровня паратгормона также входило в задачи исследования, поскольку гомеостаз кальция в организме обеспечивается системой паратгормон – кальцитонин – витамин D. Анализ уровня паратгормона показал, что и у пациентов в возрасте до 18 лет, и у взрослых больных он не отличался от нормальных показателей. В таблице 1 представлены сравнительные данные о полученных показателях минерального обмена и некоторых маркеров костного метаболизма у больных идиопатическим сколиозом в зависимости от возраста.

Таблица 1

Показатели минерального обмена и некоторых маркеров костного метаболизма у больных идиопатическим сколиозом в зависимости от возраста

Показатель	Возраст больных АИС	
	До 18 лет включительно	Старше 18 лет
Кальций мочи	Незначительно снижен	Норма
Кальций крови (общий)	В пределах нормы	
Кальций ионизированный	Норма	Незначительно снижен
Фосфор	Норма	В пределах нормы, но ниже, чем в 1 группе
Щелочная фосфатаза	Выше нормы ¹	В пределах нормы
Остеокальцин	В пределах нормы	
P1NP	Выше нормы ²	В пределах нормы
ДПИД	В пределах нормы	
25(ОН)D	Дефицит ³	Дефицит ⁴
Паратгормон	Недостовверные отличия от нормы	

^{1, 2} – статистически значимые отличия от нормы ($p < 0,01$); ^{3, 4} – дефицит в сравнении с референсными данными

Данные таблицы свидетельствуют о более выраженных нарушениях костного метаболизма у пациентов детского возраста.

Обсуждение результатов. Известно, что в настоящее время к маркерам костного формирования относятся остеокальцин (ОС), карбокси- и аминотерминальные пропептиды проколлагена типа I (P1NP), общая щелочная фосфатаза (ЩФ) и ее костный изофермент – bALP. К маркерам костной резорбции относятся окси- и дезоксипиридинолины, маркер b-CrossLaps (продукт распада коллагена I типа) и кальций в моче [11].

Результаты работы показали, что не выявлено статистически значимое однонаправленное увеличение всех (определенных в данном исследовании), показателей как костного формирования, так и резорбции. Нарушение кальциевого гомеостаза (снижение экскреции кальция с суточной мочой при нормальных уровнях кальция в крови) найдено у 20 пациентов. У всех пациентов маркеры резорбции дезоксипиридинолин и остеокальцин были в пределах референсных значений, тогда как щелочная фосфатаза, P1NP в крови были на высоком уровне у всех обследованных пациентов возрасте до 18 лет ($p < 0,05$), у взрослых пациентов щелочная фосфатаза была в пределах нормы. Уровень в крови 25(ОН)D был снижен у 21 пациента в возрасте до 18 лет от 8 до 13 нг/мл, что можно трактовать как дефицит, у некоторых взрослых больных до 15-19 нг/мл, что укладывается в понятие недостаточность. Анализ литературы показал, что именно витамину D уделяется большое внимание при изучении маркеров костного метаболизма у больных идиопатическим сколиозом. Содержание 25-ОН Витамина D ниже целевого значения 30 нг/ мл (IOF, 2010) вызывает снижение кальция в плазме крови и повышение секреции ПТГ, что приводит к резорбции кости, нарушению процессов минерализации костной ткани, снижению ее плотности [11]. Учитывая, что 29,5-38% пациентов с АИС имеют остеопению [7, 12] на фоне снижения уровня витамина D, многие исследователи задаются вопросом: играет ли витамин D прямую роль в этиопатогенезе АИС, или дефицит витамин D опосредованно влияет на возникновение и прогрессирование деформации позвоночника? [6]. Продольные и поперечные исследования показали, что уровень 25 (ОН) D положительно коррелирует с

МПК (минеральная плотность кости) у здоровых детей и подростков [13]. Было обнаружено также, что уровень 25-гидроксивитамина D3 положительно коррелирует с минеральной плотностью кости (BMD) у здоровых подростков и отрицательно с углом Кобба у пациентов с АИС; следовательно, дефицит витамина D может считаться одним из факторов в патогенезе АИС, однако, это должно быть доказано в более обоснованных исследованиях [5].

Несколько теорий были предложены, чтобы объяснить этиологию подросткового идиопатического сколиоза, однако имеются ограниченные данные о влиянии недостаточности или дефицита витамина D на сколиоз. В работе Tam et al. показано, что уровень витамина D (25 (ОН) D) в сыворотке допубертатных детей в возрасте 7,6, 9,9 и 11,8 лет положительно коррелирует с ВМС (содержание минерала в кости (г), толщиной корковой пластинки и прогнозируемой прочностью кости в возрасте 15,5 лет [14]. Более того, Balioglu et al. [6] недавно продемонстрировали отрицательную корреляцию между уровнями витамина D в сыворотке и углом Кобба. Таким образом, эти результаты дополнительно предполагают, что витамин D может играть этиопатологическую роль в развитии АИС. В работе Е.Н Бахтиной с соавт., 2016, приведены данные, что уровень 25(ОН)D в крови больных АИС был в пределах нормы только у 2 пациенток (31 нг/мл и 35 нг/мл), у остальных больных отмечалось снижение уровня витамина D от 11-13нг/мл до 21-29 нг/мл. [3]. Известно, что многие здоровые подростки имеют субклинический дефицит витамина D и витамина K2 [15]. Это может быть связано с высоким уровнем костного обмена у детей и диетой с ограниченным содержанием жира, учитывая тот факт, что витамин D и K2 (витамин K2 (менахинон) являются жирорастворимыми витаминами. Возможно, что в результате остеопении позвонки деформируются на ранних стадиях АИС, способствуя началу и / или прогрессированию деформации [16, 17].

Что касается других маркеров костного метаболизма у больных идиопатическим сколиозом, то в нашем исследовании у детей щелочная фосфатаза и P1NP достоверно превышали нормальные показатели ($p < 0,05$), тогда как у взрослых пациентов они были в пределах нормы. В работе Ishida et al. 2015, у 55 пациентов с АИС в возрасте от 10 до 18 лет изучена минеральная плотность в поясничном отделе позвоночника и уровень щелочной (Alkaline Phosphatase, ШФ) и кислой фосфатазы (TRAP5b). Девятнадцать детей (34%) имели остеопению, а у 17 пациентов (31%) имел место остеопороз. В 51 случае (93%) щелочная фосфатаза была в пределах нормы, у 33 больных (60%) были высокие значения для TRAP5b с низкими значениями МПК [18]. В другой работе этих же авторов показатели щелочной фосфатазы у 100% обследованных укладывались в границы нормы, тогда как у 29 больных (59%) кислая фосфатаза была выше нормы (TRAP5b (+1.88 SDs)). Однако авторы не уточняют, что 65% больных были старше 15 лет и, исходя из графика, чем старше пациенты, тем ниже были показатели обоих маркеров. Авторы указывают, что возраст больных в группе с высоким уровнем TRAP5b был значительно ниже, чем в группе с нормальным уровнем TRAP5b. Но из графика следует, что более высокие показатели щелочной фосфатазы также характерны для пациентов моложе 15 лет. [19].

Учитывая приведенные данные литературы и собственный материал, можно с большой долей уверенности предположить, что маркеры костного метаболизма у пациентов с идиопатическим сколиозом имеют отличия в детском возрасте, особенно до 15 лет, от аналогичных показателей взрослых пациентов. Для подтверждения имеющихся предположений необходимо провести исследование с изучением всех наиболее доказательных маркеров формирования и резорбции кости в разных возрастных группах. Это подтверждает и работа Д.Н. Кокушина с соавтор., 2017, основанная на обзоре литературы об этиопатогенезе идиопатического сколиоза, в которой обсуждаются многочисленные теории возникновения и прогрессирования сколиоза, упоминающие роль эндокринной и мелатонин-сигнальной систем, нарушение метаболизма костной ткани, как одного из факторов прогрессирующего течения АИС, с выделением роли экспрессии каппа-В-лиганда (RANKL – Receptor activator of nuclear factor kappa-B ligand) – мембранного белка, цитокина семейства факторов некроза опухоли) [20]. Однако приведенные в статье данные свидетельствуют о

необходимости дальнейших исследований на большом материале с использованием современных методов диагностики.

Заключение. Результаты работы выявили, что у детей с идиопатическим сколиозом щелочная фосфатаза и P1NP достоверно превышали нормальные показатели, тогда как у взрослых пациентов они были в пределах нормы. Это свидетельствует о характерном для детей данной группы высокооборотном типе костного ремоделирования и необходимости дополнительных предоперационных обследований, в частности, изучения минеральной плотности позвонков. Учитывая, что уровень в крови 25(OH)D был снижен у всех пациентов и может быть причиной вторичного гиперпаратиреоза, приводящего к остеокластической резорбцией кости, снижению ее плотности и изменению архитектоники, возможно, требуется коррекция содержания витамина D, однако это должно быть объектом специального исследования.

Список литературы:

1. Burwell R.G., Clark E.M., Dangerfield P.H., Moulton A. Adolescent idiopathic scoliosis (AIS): a multifactorial cascade concept for pathogenesis and embryonic origin. *Scoliosis Spinal Disord.* 2016. 11. 8.
2. Хотим О.А., Сычевский Л.З., Аносов В.С. Остеопения как фактор риска развития и прогрессирования сколиоза у детей. *Журнал Гродненского государственного медицинского университета.* 2017. 2. 176-180.
3. Бахтина Е.Н., Родионова С.С., Кулешов А.А., Колесов С.В. Особенности костного метаболизма у больных с идиопатическим сколиозом (предварительное сообщение). *Остеопороз и остеопатии.* 2016. 2. 71.
4. Goździalska A., Jaśkiewicz J., Knapik-Czajka M., Drąg J., Gawlik M., Cieśla M., Kulis A., Zarzycki D., Lipik E. Association of Calcium and Phosphate Balance, Vitamin D, PTH, and Calcitonin in Patients With Adolescent Idiopathic Scoliosis. *Spine (Phila Pa 1976).* 2016. 41(8). 693-697.
5. Balioglu M.B., Aydin C., Kargin D., Albayrak A., Atici Y., Tas S.K., Kaygusuz M.A. Vitamin-D measurement in patients with adolescent idiopathic scoliosis. *J Pediatr Orthop B.* 2017. 26(1). 48-52.
6. Silva R.T., Fernandes R.J., Ono A.H., Marcon R.M., Cristante A.F., de Barros Filho T.E. Role of different hormones in the pathogenesis and severity of adolescent idiopathic scoliosis. *Acta Ortop Bras.* 2017. 25. 15-17.
7. Cheuk K.Y., Zhu T.Y., Yu F.W., Hung V.W., Lee K.M., Qin L., Cheng J.C., Lam T.P. Abnormal Bone Mechanical and Structural Properties in Adolescent Idiopathic Scoliosis: A Study with Finite Element Analysis and Structural Model Index. *Calcif Tissue Int.* 2015. 97(4). 343-352.
8. Wang Z.W., Lee W.Y., Lam T.P., Yip B.H., Yu F.W., Yu W.S., Zhu F., Ng B.K., Qiu Y., Cheng J.C. Defining the bone morphometry, micro-architecture and volumetric density profile in osteopenic vs non-osteopenic adolescent idiopathic scoliosis. *Eur Spine J.* 2017. 26(6). 1586-1594.
9. Гайдышев И.П. Программа анализа данных AtteStat (64-разрядная ОС). <http://attestatsoft.narod.ru> (дата обращения : 29.09.2019).
10. Jacobs D., DeMott W., Oxley D. *Laboratory test handbook, Lexi-comp.* 2004. 328-329.
11. Наборы и оборудование для клинической лабораторной диагностики. Каталог «БиоХимМак». Научный редактор и консультант: д.м.н., профессор И.Г. Козлов (том I, том II, том III). 2007, 2009, 2014. 999.
12. Cheung T.F., Cheuk K.Y., Yu F.W., et al. Prevalence of vitamin D insufficiency among adolescents and its correlation with bone parameters using high-resolution peripheral quantitative computed tomography. *Osteoporos Int.* 2016. 27. 2477-88.
13. Zhu K., Oddy W.H., Holt P., et al. Tracking of vitamin D status from childhood to early adulthood and its association with peak bone mass. *Am J Clin Nutr.* 2017. 106. 276-83.

14. Tam E.M., Yu F.W., Hung V.W., et al. Are volumetric bone mineral density and bone micro-architecture associated with leptin and soluble leptin receptor levels in adolescent idiopathic scoliosis?: a case-control study. *PLoS One*. 2014. 9. e87939.
15. Chinda D., Shimoyama T., Iino C., Matsuzaka M., Nakaji S., Fukuda S. Decrease of estradiol and several lifestyle factors, but not helicobacter pylori infection, are significant risks for osteopenia in Japanese females. *Digestion*. 2017. 96. 103-109.
16. Нуруллина Г.М., Ахмадуллина Г.И. Костное ремоделирование в норме и при первичном остеопорозе: значение маркеров костного ремоделирования. *Архивъ внутренней медицины*. 2018. 8(2): 100-110.
17. Begon M., Scherrer S.A., Coillard C., Rivard C.H., Allard P. Three-dimensional vertebral wedging and pelvic asymmetries in the early stages of adolescent idiopathic scoliosis. *Spine J*. 2015. 15. 477-486.
18. Ishida K., Aota Y., Mitsugi N., Katsuhata T., Higashi T., Yamada K., Saito T. Bone metabolism and bone mineral density in adolescent idiopathic scoliosis. *Scoliosis*. 2015. 10(Suppl 1). P7.
19. Ishida K., Aota Y., Mitsugi N., Kono M., Higashi T., Kawai T., Yamada K., Niimura T., Kaneko K., Tanabe H., Ito Y., Katsuhata T., Saito T. Relationship between bone density and bone metabolism in adolescent idiopathic scoliosis. *Scoliosis*. 2015. 10. 9 DOI 10.1186/s13013-015-0033-z
20. Кокушин Д.Н., Филиппова А.Н., Хусаинов Н.О. Некоторые факторы прогрессирования идиопатического сколиоза. *Современные проблемы науки и образования*. 2017. 5. <http://www.science-education.ru/ru/article/view?id=26834> (дата обращения: 24.06.2019).

References:

1. Burwell R.G., Clark E.M., Dangerfield P.H., Moulton A. Adolescent idiopathic scoliosis (AIS): a multifactorial cascade concept for pathogenesis and embryonic origin. *Scoliosis Spinal Disord*. 2016. 11. 8.
2. Khotim O.A., Sychevskiy L.Z., Anosov V.S. Osteopenia as a risk factor for the development and progression of scoliosis in children. *Zhurnal Grodnenskogo gosudarstvennogo meditsinskogo universiteta*. 2017. 2. 176-180. in Russian.
3. Bakhtina E.N., Rodionova S.S., Kuleshov A.A., Kolesov S.V. Features of bone metabolism in patients with idiopathic scoliosis (preliminary report). *Osteoporoz i osteopatii*. 2016. 2. 71. in Russian.
4. Goździalska A., Jaśkiewicz J., Knapik-Czajka M., Drąg J., Gawlik M., Cieśla M., Kulis A., Zarzycki D., Lipik E. Association of Calcium and Phosphate Balance, Vitamin D, PTH, and Calcitonin in Patients With Adolescent Idiopathic Scoliosis. *Spine (PhilaPa1976)*. 2016. 41(8). 693-697.
5. Balioglu M.B., Aydin C., Kargin D., Albayrak A., Atici Y., Tas S.K., Kaygusuz M.A. Vitamin-D measurement in patients with adolescent idiopathic scoliosis. *J Pediatr Orthop B*. 2017. 26(1). 48-52.
6. Silva R.T., Fernandes R.J., Ono A.H., Marcon R.M., Cristante A.F., de Barros Filho T.E. Role of different hormones in the pathogenesis and severity of adolescent idiopathic scoliosis. *Acta Ortop Bras*. 2017. 25. 15-17.
7. Cheuk K.Y., Zhu T.Y., Yu F.W., Hung V.W., Lee K.M., Qin L., Cheng J.C., Lam T.P. Abnormal Bone Mechanical and Structural Properties in Adolescent Idiopathic Scoliosis: A Study with Finite Element Analysis and Structural Model Index. *Calcif Tissue Int*. 2015. 97(4). 343-352.
8. Wang Z.W., Lee W.Y., Lam T.P., Yip B.H., Yu F.W., Yu W.S., Zhu F., Ng B.K., Qiu Y., Cheng J.C. Defining the bone morphometry, micro-architecture and volumetric density profile in osteopenic vs non-osteopenic adolescent idiopathic scoliosis. *Eur Spine J*. 2017. 26(6). 1586-1594.
9. Gaydyshev I.P. AtteStat data analysis program (64-bit OS). Available from: <http://attestatsoft.narod.ru> (on 29.09.2019). in Russian.

10. Jacobs D., DeMott W., Oxley D. Laboratory test handbook, Lexi-comp. 2004. 328-329.
11. Kits and equipment for clinical laboratory diagnostics. Catalog "BioChemMac". Scientific editor and consultant: Doctor of Medical Sciences, Professor I.G. Kozlov (volume I, volume II, volume III). 2007, 2009, 2014. 999. in Russian.
12. Cheung T.F., Cheuk K.Y., Yu F.W., et al. Prevalence of vitamin D insufficiency among adolescents and its correlation with bone parameters using high-resolution peripheral quantitative computed tomography. *Osteoporos Int.* 2016. 27. 2477-88.
13. Zhu K., Oddy W.H., Holt P., et al. Tracking of vitamin D status from childhood to early adulthood and its association with peak bone mass. *Am J Clin Nutr.* 2017. 106. 276-83.
14. Tam E.M., Yu F.W., Hung V.W., et al. Are volumetric bone mineral density and bone microarchitecture associated with leptin and soluble leptin receptor levels in adolescent idiopathic scoliosis?: a case-control study. *PLoS One.* 2014. 9. e87939.
15. Chinda D., Shimoyama T., Iino C., Matsuzaka M., Nakaji S., Fukuda S. Decrease of estradiol and several lifestyle factors, but not helicobacter pylori infection, are significant risks for osteopenia in Japanese females. *Digestion.* 2017. 96. 103-109.
16. Nurullina G.M., Akhmadullina G.I. Bone remodeling in health and in primary osteoporosis: the significance of markers of bone remodeling. *Архив" vnutrenney meditsiny.* 2018. 8(2): 100-110. in Russian.
17. Begon M., Scherrer S.A., Coillard C., Rivard C.H., Allard P. Three-dimensional vertebral wedging and pelvic asymmetries in the early stages of adolescent idiopathic scoliosis. *Spine J.* 2015. 15. 477-486.
18. Ishida K., Aota Y., Mitsugi N., Katsuhata T., Higashi T., Yamada K., Saito T. Bone metabolism and bone mineral density in adolescent idiopathic scoliosis. *Scoliosis.* 2015. 10(Suppl 1). P7.
19. Ishida K., Aota Y., Mitsugi N., Kono M., Higashi T., Kawai T., Yamada K., Niimura T., Kaneko K., Tanabe H., Ito Y., Katsuhata T., Saito T. Relationship between bone density and bone metabolism in adolescent idiopathic scoliosis. *Scoliosis.* 2015. 10. 9 DOI 10.1186/s13013-015-0033-z
20. Kokushin D.N., Filippova A.N., Khusainov N.O. Some factors in the progression of idiopathic scoliosis. *Sovremennye problemy nauki i obrazovaniya.* 2017. 5. Available from: <http://www.science-education.ru/ru/article/view?id=26834> (on 24.06.2019). in Russian.