

Патофизиологические аспекты резорбции грыж межпозвонкового диска

А.М.Ткачев^{1,2}, А.В.Епифанов³, Е.С.Акарачкова⁴, А.В.Смирнова¹, А.В.Илюшин¹, Д.С.Арчаков²

¹Лечебно-диагностический центр «Медицинский институт им. Березина Сергея», Санкт-Петербург, Россия;

²Клиника Ткачева, Волгоград, Россия;

³Клиника Доктора Епифанова, Самара, Россия;

⁴Международное общество «Стресс под контролем», Москва, Россия

✉tkachevclinic@gmail.com

Аннотация

Межпозвонковая грыжа – это патологическое анатомическое нарушение, которое определяется локализованным смещением диска за пределы межпозвонкового промежутка. Хотя в большинстве случаев операция не считается необходимым условием для выздоровления, оперативное вмешательство играет важную роль в лечении этого заболевания. У большинства пациентов улучшается состояние после консервативного лечения, а некоторые полностью избавляются от симптомов болезни. Тем не менее механизмы, лежащие в основе такого спонтанного улучшения состояния, все еще мало изучены, но они открывают терапевтические потенциалы, которые могут ускорить процесс восстановления и предотвратить долгосрочные осложнения. Подробно рассмотрена природа воспалительной реакции при образовании межпозвонковой грыжи, описано химическое обоснование поясничной радикулопатии, а также взаимосвязь между резорбцией межпозвонковой грыжи и симптоматическим улучшением. Показана необходимость проведения дальнейших исследований роли воспалительной реакции в формировании и резорбции межпозвонковых грыж, так как понимание, почему большинство пациентов восстанавливаются без операции, поможет ускорить процесс восстановления и избавит многих пациентов от хирургического вмешательства, что также будет способствовать улучшению качества жизни данной категории пациентов.

Ключевые слова: межпозвонковая грыжа поясничного отдела, резорбция грыжи диска, патофизиология, радикулопатия.

Для цитирования: Ткачев А.М., Епифанов А.В., Акарачкова Е.С. и др. Патофизиологические аспекты резорбции грыж межпозвонкового диска. Consilium Medicum. 2019; 21 (2): 59–63. DOI: 10.26442/20751753.2019.2.180147

Review

Pathophysiologic aspects of resorption of intervertebral disk hernia

Alexsander M. Tkachev^{1,2}, Anton V. Epifanov³, Elena S. Akarachkova⁴, Alina V. Smirnova¹, Artem V. Iliushin¹, Daniil S. Archakov²

¹Dr.Berezin Medical Institute, Saint Petersburg, Russia;

²Klinika Tkacheva, Volgograd, Russia;

³Klinika Doktora Epifanova, Samara, Russia;

⁴International Society of Stress “Stress under Control”, Moscow, Russia

✉tkachevclinic@gmail.com

Abstract

Spinal disc herniation is a pathological anatomical disorder that is associated with localized disk displacement beyond the intervertebral space. Although in most cases surgical intervention is not necessary for recovery, it still has an important role in this disorder treatment. In most patients a course of conservative treatment results in symptoms improvement and in some patients it allows to eliminate symptoms completely. Nevertheless the underlying mechanisms of this spontaneous improvement are still underexplored, though they may provide therapeutic potential that may speed up the recovery process and prevent development of long-term complications. The article considers in detail the origins of inflammatory response in spinal disc herniation development as well as interrelation between spinal disc herniation resorption and symptomatic improvement. Necessity for conduction of future research on the role of inflammatory response in spinal disc herniation formation and resorption is shown. It is important because understanding the reason why most of the patients recover without surgical intervention can speed up the recovery processes and allow many patients to avoid surgical treatment that will also result in improvement of quality of life in this group.

For citation: Tkachev A.M., Epifanov A.V., Akarachkova E.S. et al. Pathophysiologic aspects of resorption of intervertebral disk hernia. Consilium Medicum. 2019; 21 (2): 59–63. DOI: 10.26442/20751753.2019.2.180147

Введение

Грыжи межпозвонковых дисков (ГМПД) – основная причина возникновения болей в спине [1]. Распространенность ГМПД составляет около 9% во всем мире, что связано с высоким экономическим бременем. Кроме того, отмечается увеличение распространенности заболевания в связи с общим старением популяции. Долгое время считалось, что ГМПД возникают в результате разрыва фиброзного кольца, выбухания через возникающий дефект студенистого ядра и стимуляции нервных волокон с формированием болевого синдрома. В более современном исследовании S.Rajasekaran и соавт. предположили, что грыжа диска возникает скорее в результате несостоятельности замыкательной пластинки позвонков, а не в результате разрыва фиброзного кольца [2]. При проведении визуализационных исследований бессимптомные ГМПД обнаруживаются у 30–40% людей [3]. В настоящее время при ГМПД и дегенеративных изменениях МПД проводят как консервативное, так и хирургическое лечение. Принятие решения относительно тактики лечения сильно зависит от врача и пациента. Симптомы, связанные с ГМПД, могут проходить без хирургического вмешательства, причем у некоторых пациентов может наблюдаться уменьшение размеров грыжи по

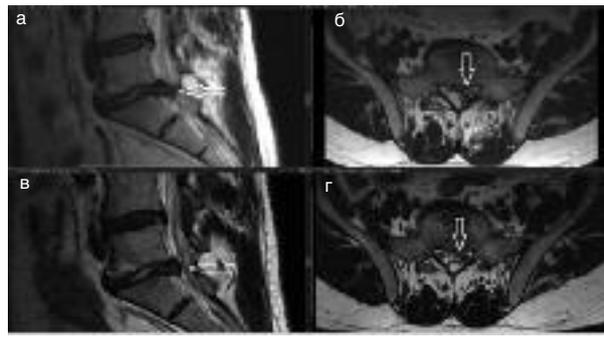
результатам визуализационных исследований. Данный феномен носит название спонтанной регрессии грыжи, которая может быть как частичной, так и полной. Имеющиеся данные указывают на высокую потребность в выявлении механизмов, лежащих в основе регрессии ГМПД, для разработки прогностических маркеров возникновения данного феномена в клинической практике [4].

Природа воспалительной реакции при образовании межпозвонковой грыжи

В связи с тем, что межпозвонковый диск представляет собой аваскулярную структуру, а клетки студенистого ядра продуцируют Fas-лиганд (член суперсемейства фактора некроза опухоли – ФНО), считается, что внутренняя область МПД обладает особой «иммунной привилегией» за счет индуцирования апоптоза в клетках, экспрессирующих рецептор Fas, например Т-клетках [5].

При обнажении ткани пульпозного ядра в результате формирования ГМПД инициируется реакция на инородное тело, что запускает адаптивный иммунный ответ [6]. Однако многие исследователи считают, что характеристики клеточного инфильтрата, полученные в результате проведения гистологического исследования, не совпадают с

Рис. 1. Большая секвестрированная межпозвоночная грыжа диска: а, б – слева L5/S1 (стрелка); в, г – резорбция грыжи через 3 мес.
 Fig. 1. A large sequestered spinal disc herniation: а, б – at the left L5/S1 (arrow); в, г – herniation resorption after 3 months.



антиген-специфической реакцией. Это может говорить о связи модели воспаления с процессом заживления раны. Таким образом, достигнут консенсус касательно важной роли воспаления в резорбции диска, но все еще продолжаются споры о том, связана ли реакция воспаления с аутоиммунной реакцией [7].

Показано, что неоваскуляризация является самым важным прогностическим маркером появления резорбции [8]. В зрелом МПД обычно мало кровеносных сосудов. В то же время по краю тканей грыжевого выпячивания отмечается пролиферация новых кровеносных сосудов, которую рассматривают как основной фактор, способствующий спонтанной регрессии ГМПД [9]. Предполагается участие нескольких молекулярных медиаторов в неоваскуляризации ГМПД, включая ФНО- α , сосудистый эндотелиальный фактор роста (vascular endothelial growth factor – VEGF) и основной фактор роста фибробластов. Как отмечалось ранее, ФНО- α может способствовать экспрессии VEGF, который играет ключевую роль в образовании новых сосудов. Отдельные исследования подтверждают наличие VEGF и рецепторов VEGF в ткани ГМПД у человека [10]. Кроме того, взаимодействие макрофагов с тканью диска приводит к образованию провоспалительных цитокинов, которые также способны усиливать ангиогенез [11].

Вероятность появления резорбции напрямую зависит от степени неоваскуляризации, которую можно определить на магнитно-резонансной томографии (МРТ) с контрастным усилением Gd-ДТПА (гадопентетовая кислота); рис. 1 [12]. МПД с окруженным фиброзным кольцом имеют меньшую вероятность регресса грыжи, а также меньшую вероятность неоваскуляризации и появления клеточного инфильтрата [13].

Однако как только появляется инфильтрат, наблюдается явное доминирование макрофагов. Эти клетки обладают способностью поглощать компоненты клеток дисков, пораженных грыжей, а также стимулируют выработку матриксной металлопротеиназы (ММП), которая опосредует деградацию внеклеточного матрикса. ММП обычно вырабатывается хондроцитами диска в рамках гомеостатического ремоделирования матрикса, но в дисках, поврежденных грыжей, повышается экспрессия ММП. Вероятно, катаболическое действие ММП также вносит свой вклад в развитие процесса резорбции [14].

Большая часть имеющихся на сегодня данных о воспалительных изменениях в результате образования ГМПД основана на результатах иммуногистохимических исследований, проводимых на тканях, иссеченных во время операции. Таким образом, забор материала производится у пациентов, у которых не произошло спонтанного восстановления и избавления от симптомов. Следовательно, можно предположить, что этих данных недостаточно для понимания спонтанного улучшения состояния пациентов,

которым не была проведена операция. Вместо этого результаты этих исследований отражают процесс хронического воспаления, связанный с тем, что разрешения симптомов не произошло. Это предположение подтверждается доминированием макрофагов в клеточном инфильтрате. Дело в том, что макрофаги имеют очень тесную взаимосвязь с хроническим воспалением, в то время как острые воспалительные реакции обычно характеризуются присутствием большого количества нейтрофилов [15]. Однако макрофаги остаются доминирующим типом клеток, независимо от того, когда произошла резекция: через 3 нед или через 6 мес и более после появления первых болевых симптомов. В экспериментах, проведенных на животных моделях, было показано, что в воспаленной ткани диска, которая была иссечена через несколько дней после появления воспаления, также доминируют макрофаги [16]. Более того, макрофаги также играют центральную роль в разрешении воспаления и тканевом ремоделировании, связанном с заживлением раны [17].

Макрофаги также выделяют путем экзоцитоза лизосомальные ферменты, разрушающие внеклеточные молекулы, включая компоненты матрикса МПД – протеогликаны и коллагены. В образцах студенистого ядра, удаленных в рамках хирургического вмешательства при ГМПД, путем электронной микроскопии была продемонстрирована фагоцитарная активность макрофагов [18]. Макрофаги экспрессируют фагоцитарные рецепторы, включая CD36, которые способствуют фагоцитозу апоптотических клеток, что подчеркивает потенциальную роль макрофагов в резорбции грыжи МПД [18]. Интересно отметить, что в гистологических образцах МПД макрофагальный фагоцитоз чаще обнаруживается при секвестрационном подтипе ГМПД по сравнению с сублигаментарным подтипом [19], в соответствии с клиническими данными, демонстрирующими более высокую вероятность регрессирования для секвестрированных грыж. T. Ikeda и соавт. также сообщают о более частой макрофагальной инфильтрации и неоваскуляризации краев выбухающих транслигаментарно тканей диска по сравнению с другими подтипами ГМПД [12].

Таким образом, пространственная и временная локализация и функция макрофагов совпадают с их активным вкладом в процесс спонтанной резорбции диска. Активность макрофагов также может наблюдаться в процессе выздоровления после хирургического вмешательства: присутствие воспалительного инфильтрата в иссеченной ткани диска связывают с положительным результатом дискэктомии. Однако у большинства пациентов болевой синдром исчезает только спустя несколько недель [20] и до восстановления в организме происходит воспаление, которое, вероятно, усиливает болевые симптомы, вызванные образованием грыжи.

Химическое обоснование поясничной радикулопатии

Физическое присутствие межпозвоночной грыжи в позвоночном канале – это не единственная причина появления симптомов радикулопатии. На самом деле грыжа – не обязательное условие развития таких симптомов. Встречается много случаев, когда при отсутствии симптомов пациентам ставят диагноз межпозвоночной грыжи, а примерно у 20% пациентов с радикулопатией отсутствуют какие-либо анатомические отклонения [21].

Однако следует отметить, что результаты нейровизуализационного исследования могут быть ложноотрицательными, что связано с тем, что изображения получены из положения пациента лежа на спине, тогда как более точный результат дают положение с осевой нагрузкой и снимки, сделанные во время естественного движения [22]. Тем не менее отсутствие взаимосвязи между клиническими

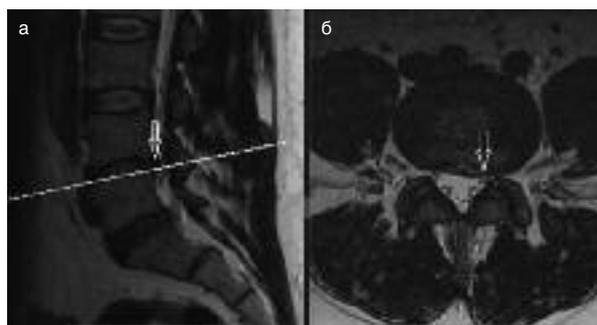
симптомами и образованием грыжи также подтверждается исследованиями спонтанной резорбции диска: разрешение симптомов обычно происходит через несколько недель и даже месяцев после резорбции. Не всегда наблюдается четкая взаимосвязь между степенью резорбции и улучшениями клинических симптомов [23]. В ходе инвазивного лечения с помощью хемонуклеолиза было приведено еще больше доказательств отсутствия этой связи. Данный метод эффективен для лечения симптомов несеквестрированной грыжи, и облегчение наступает практически сразу, в то время как результат уменьшения размера грыжи и высоты диска виден только через месяц или более [24]. Аналогично снижение внутридискового давления при помощи инверсионной терапии приводит к значительному снижению необходимости проведения операции среди пациентов с дегенеративной болезнью диска (один уровень), несмотря на отсутствие доказательств ретракции МПД после проведения МРТ. Даже после клинического восстановления после операции у многих пациентов остаются анатомические признаки грыжи [25].

Исследования на животных моделях продемонстрировали, что оголения нервного корешка до ткани пульпозного ядра при отсутствии компрессии уже достаточно, чтобы вызвать повреждение нервной ткани, аналогичное повреждению, которое наблюдается при радикулопатии [26]. По всей видимости, эта реакция является результатом провоспалительного действия клеток пульпозного ядра, которые вырабатывают такие медиаторы, как ФНО- α , интерлейкин-1 β (ИЛ-1 β) и окись азота, а также способствуют инфильтрации воспалительных клеток. Взаимодействие между макрофагами и тканью диска усиливает выработку провоспалительных цитокинов, и эти химические медиаторы оказывают патологическое действие на нервные корешки, что приводит к появлению симптомов, связанных с радикулопатией. Клиническая значимость этих данных проявляется в повышенной экспрессии таких цитокинов в образцах ткани, полученных у пациентов с болевыми симптомами, вызванными радикулопатией [27]. Более того, имеются доказательства того, что раздражение корешка провоспалительными цитокинами без видимой компрессии корешка диском является причиной развития радикулопатии у человека при отсутствии анатомических отклонений. Например, В. Peng и соавт. сообщили о 42 пациентах с радикулопатией и отсутствием видимой ГМПД [28]. Доказательства повреждения нервного корешка были получены посредством электромиографии и измерений проводимости двигательного нерва. По результатам дискографии наблюдалась связь между очагами повреждения нервного корешка и расположением трещины фиброзного кольца [28]. На рис. 2 представлены результаты МРТ, полученные при исследовании пациента, наблюдавшегося в Клинике Ткачева, подтверждающие полученные В. Peng и соавт. данные, свидетельствующие о том, что имеющиеся симптомы являлись результатом химического раздражения нервных корешков, за которыми следует утечка материала пульпозного ядра. Такого химического раздражения может быть достаточно, чтобы вызвать патологию в той или иной степени даже при отсутствии механической компрессии. Однако, насколько нам известно, ни одно из исследований не смогло подтвердить отсутствие ГМПД снимками под весовой нагрузкой и в движении.

В собственно клиническом контексте химическое и механическое действия обычно сосуществуют. Экспериментальные исследования, проводимые для изучения такого взаимодействия, например наблюдение за тем, что механическая компрессия может вызвать повышенную экспрессию рецепторов цитокина в ганглиях спинномозгового нерва [29], указывают на то, что эти две характеристики обладают взаимоусиливающим действием.

Рис. 2. МРТ: а – Т2, сагиттальная плоскость; б – Т2, аксиальная плоскость.

Fig. 2. MRI: a – T2, sagittal plane; б – T2, axial plane.



Примечание. Стрелки указывают на кольцевидный дефект фиброзного кольца; фрагменты пульпозного ядра касаются левого нервного корешка.

Note. The arrows point to a ring-shaped defect of nucleus fibrosus; fragments of nucleus pulposus touch the left nerve root.

Двойная роль воспаления

Несмотря на взаимосвязь между резорбцией диска и разрешением симптомов, мы все еще не знаем, какие механизмы лежат в основе клинического улучшения состояния пациентов [10]. Регрессия ГМПД – неудовлетворительное объяснение симптоматического улучшения, потому что у пациентов со спонтанным восстановлением не всегда наблюдается резорбция диска, а в случае регрессии диска ее масштаб не связан со степенью улучшения состояния. При использовании в качестве обезболивающей терапии габапентина, который не обладает прямым противовоспалительным действием, наблюдалась более быстрая резорбция ткани ГМПД, что ставит перед нами дополнительный вопрос о целесообразности подавления воспалительной реакции «любой ценой» в остром периоде [11]. Хотя повреждение ткани, вызванное образованием ГМПД, обычно генерирует ноцицептивную реакцию воспаления, приводящую к задействованию макрофагов и повышенной экспрессии протеазы, что в конечном итоге опосредует резорбцию, должна быть дополнительная, переходная стадия в процессе воспаления, которая напрямую связана с избавлением от симптомов. Более того, у некоторых пациентов такая переходная стадия может быть конечной, так как она никогда не перейдет в резорбцию диска. Соответственно, механизм, лежащий в основе перехода от начальной реакции воспаления к этой переходной стадии, – это тот механизм, который мы пытаемся найти, чтобы объяснить клинические улучшения состояния, которые испытывают большинство пациентов после консервативного лечения.

Воспалительный процесс и снятие симптомов

Очевидно, что пульпозное ядро играет важную роль в появлении болевых симптомов при ГМПД, поэтому некоторые авторы предположили, что восстановление барьера между пульпозным ядром и позвоночным каналом может быть частью механизма, отвечающего за снижение клинической симптоматики [30]. Исследования на животных показали, что после экспериментально индуцированного повреждения фиброзное кольцо может восстанавливаться [31]. В настоящее время отсутствуют четкие доказательства, имеет ли место аналогичный процесс в МПД человека, но грануляционные образцы ткани, полученные во время операции, указывают на то, что такой процесс может происходить [32]. Более того, некоторые химические факторы, связанные с выздоровлением, такие как трансформирующий фактор роста β (ТФР- β), были обнаружены в ткани с образованием ГМПД [33]. Известно, что ТФР- β играет немаловажную роль в привлечении клеток, отвечаю-

щих за репарацию ткани и усиление выработки коллагена из фибробластов, что приводит к образованию грануляционной ткани и регенерации поврежденной ткани [34]. ТФР- β также вырабатывается в результате воспалительного процесса, связанного с болезненной дегенерацией диска, и в настоящее время отсутствуют доказательства, полученные *in vitro*, о том, что происходит пролиферация клеток фиброзного кольца человека в ответ на стимуляцию ТФР- β [35].

Данный пример подчеркивает важную роль физиологических противовоспалительных факторов в естественной истории воспаления. В результатах сразу нескольких исследований сообщается об отсутствии взаимосвязи между степенью воспаления диска и клиническими симптомами, на которые жалуются пациенты [36]. Однако эти исследования были посвящены, преимущественно, провоспалительным факторам или клеткам, поэтому есть вероятность, что более полное исследование с анализом динамики про- и противовоспалительных факторов, а также клеточных инфильтратов даст более надежные результаты относительно клинического состояния.

В некоторых исследованиях изучалась эволюция каскада воспалительной реакции после образования ГМПД, но чаще всего акцент в таких исследованиях был сделан только на патологических эффектах.

M. Shamji и соавт. продемонстрировали высокий уровень экспрессии макрофагами ИЛ-4, ИЛ-6 и ИЛ-12, а также интерферона γ в ткани ГМПД [37]. Другие исследования обнаружили способность тканей ГМПД к спонтанной продукции других молекул, включая хемокины ИЛ-8 и моноцитарный хемотаксический фактор-1 (MCP-1), основными функциями которых являются хемотаксис макрофагов и стимуляция ангиогенеза [38]. J. Kang и соавт. выявили высокий уровень продукции MMP, оксида азота, ИЛ-6 и простагландина E_2 в тканях ГМПД, причем активность продукции увеличивается на фоне стимуляции ИЛ-1 β , что указывает на способность клеток ГМПД к биологической реакции на экзогенные стимулы [39]. Кроме того, в условиях *in vitro* продемонстрирована индукция ИЛ-6 при совместном выращивании в культуре ткани ГМПД и макрофагов.

Например, T. Takada и соавт. трансплантировали ткань диска в мышцы спины живых крыс и увидели, что экспрессия ФНО- α , ИЛ-1 β , ИЛ-8, циклооксигеназы-2 и фактора роста нервов mRNA достигла своего пика через день, после чего наблюдался ее постепенный спад [40]. При этом экспрессия ФНО- α и ИЛ-1 β снижалась более медленными темпами, чем остальных факторов. ИЛ-6 и MCP-1 характеризовались более медленным повышением экспрессии, пик которой был достигнут через 3 дня после трансплантации до последующего быстрого снижения. Авторы исследования показали косвенную взаимосвязь с симптомами, зафиксировав изменения в механическом пороге восприятия боли после пересадки ткани диска в тело L5-позвонок. Повышенная болевая реакция была отмечена на 1-й день, с последующим усилением боли и максимальными болевыми ощущениями на 5-й день, т.е. по крайней мере через 2 дня после того, как уровень провоспалительных цитокинов mRNA в диске достиг своего пика [40]. В альтернативной животной модели ГМПД M. Yoshida и соавт. прибегли к переднему доступу, чтобы провести пункцию по всей глубине диска, и сжали переднюю часть дисков, чтобы грыжа пульпозного ядра переместилась в позвоночный канал [41]. Этот метод применяется на животных моделях, так как он позволяет избежать необходимости разреза в области образования ГМПД, следовательно, избежать затрудняющих интерпретацию эффектов воспалительной реакции, вызванных хирургической травмой. В этом исследовании уровни экспрессии белка ФНО- α , ИЛ-1 β и MCP-1 изучались посредством иммуногистохимического исследования, а пик экспрессии ФНО- α и ИЛ-1 β пришелся

на 1-й день после образования ГМПД с последующим быстрым спадом; пик экспрессии MCP-1 пришелся на 3-й день, и уровень экспрессии оставался довольно высоким в течение 1 нед, за чем последовал спад. Было проведено измерение размера ГМПД и зафиксировано уменьшение на 70%, однако это произошло только через несколько недель после того, как уровни 3 измеряемых цитокинов очень сильно упали. К сожалению, данных о симптомах или функциях нервной системы предоставлено не было [41].

Заключение

ГМПД – распространенное заболевание с высокой частотой рецидивов [42], оказывающее серьезное влияние на качество жизни. Вопрос о предпочтительности хирургического или консервативного лечения ГМПД остается предметом дебатов. Феномен резорбции ткани грыжевого выпячивания МПД широко признан, уровень встречаемости достигает 66,7%.

Разрыв фиброзного кольца и выход пульпозного ядра запускают воспалительную реакцию, характеризующуюся выработкой большого количества воспалительных медиаторов из клеток пульпозного ядра. Эти медиаторы стимулируют накопление клеточного инфильтрата, преимущественно макрофагами, что способствует повышенной экспрессии факторов, которые приводят к деградации внеклеточного матрикса, следовательно, к резорбции ткани грыжи диска. Существует взаимосвязь между резорбцией и симптоматическим улучшением, однако пока точное объяснение, почему происходит разрешение симптомов, отсутствует. Необходимо проведение дальнейших исследований, чтобы выявить характеристики воспалительного процесса, которые напрямую связаны с восстановлением большинства пациентов после консервативного лечения.

Таким образом, консервативное лечение может стать методом выбора при ГМПД, а достигнутое снижение затрат пойдет на пользу пациентам и обществу. Исследования спонтанной резорбции на сегодняшний день немногочисленны. Необходимо проведение дальнейших исследований с проспективным контролируемым рандомизированным дизайном для изучения феномена спонтанной резорбции ГМПД.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interests. The authors declare that there is no conflict of interests.

Литература/References

1. Кадырова Л.Р., Акарачкова Е.С., Керимова К.С. и др. Мультидисциплинарный подход к пациенту с хронической болью. РМЖ. 2018; 7: 28–32.
[Kadyrova L.R., Akarachkova E.S., Kerimova K.S. et al. Multidisciplinary approach to patient with chronic pain. RMZh. 2018; 7: 28–32 (in Russian).]
2. Rajasekaran S, Bajaj N, Tubaki V et al. ISSLS Prize winner: The anatomy of failure in lumbar disc herniation: an in vivo, multimodal, prospective study of 181 subjects. Spine 2013; 38 (17): 1491–500.
3. Brinjikji W, Luetmer PH, Comstock B et al. Systematic literature review of imaging features of spinal degeneration in asymptomatic populations. AJNR Am J Neuroradiol 2015; 36 (4): 811–6.
4. Голубенко Е.О., Силина Е.В., Орлова А.С. Персонализированный подход в лечении болевых синдромов. Современная наука: актуальные проблемы теории и практики. 2017; 7–8: 107–12.
[Golubenko E.O., Silina E.V., Orlova A.S. Personalized approach in the treatment of pain syndromes. Sovremennaya nauka: aktualnye problemy teorii i praktiki. 2017; 7–8: 107–12 (in Russian).]
5. Ma CJ, Liu X, Che L et al. Stem Cell Therapies for Intervertebral Disc Degeneration: Immune Privilege Reinforcement by Fas/FasL Regulating Machinery. Curr Stem Cell Res Ther 2015; 10 (4): 285–95.
6. Zhang Y, Liu L, Wang S et al. Production of CCL20 on nucleus pulposus cells recruits IL-17-producing cells to degenerated IVD tissues in rat models. J Mol Histol 2016; 47 (1): 81–9.
7. Fadda A, Oevermann A, Vandeveld M et al. Clinical and pathological analysis of epidural inflammation in intervertebral disk extrusion in dogs. J Vet Intern Med 2013; 27: 924–34.
8. Autio RA, Karppinen J, Niinimäki J et al. Determinants of spontaneous resorption of intervertebral disc herniations. Spine 2006; 31: 1247–52.

9. Rätsep T, Minajeva A, Asser T. Relationship between neovascularization and degenerative changes in herniated lumbar intervertebral discs. *Eur Spine J* 2013; 22 (11): 2474–80.
10. Jia CQ, Zhao JG, Zhang SF, Qi F. Stromal cell-derived factor-1 and vascular endothelial growth factor may play an important role in the process of neovascularization of herniated intervertebral discs. *J Int Med Res* 2009; 37 (1): 136–44.
11. Ткачев А.М., Акарачкова Е.С., Смирнова А.В. и др. Спонтанный регресс грыж межпозвоноковых дисков поясничного отдела на фоне терапии габапентином. *Фарматека*. 2017; 19 (352): 20–5. [Tkachev A.M., Akarachkova E.S., Smirnova A.V. et al. Spontannyi regress gryzh mezhpozvonkovykh diskov poiasnichnogo otdela na fone terapii gabapentinom. *Farmateka*. 2017; 19 (352): 20–5 (in Russian).]
12. Ikeda T, Nakamura T, Kikuchi T et al. Pathomechanism of spontaneous regression of the herniated lumbar disc: histologic and immunohistochemical study. *J Spinal Disord* 1996; 9 (2): 136–40.
13. Virri J, Grönblad M, Seitsalo S et al. Comparison of the prevalence of inflammatory cells in subtypes of disc herniations and associations with straight leg raising. *Spine* 2001; 26: 2311–5.
14. Haro H, Komori H, Kato T et al. Experimental studies on the effects of recombinant human matrix metalloproteinases on herniated disc tissues - how to facilitate the natural resorption process of herniated discs. *J Orthop Res* 2005; 23: 412–9.
15. Mantovani A, Biswas SK, Galdiero MR et al. Macrophage plasticity and polarization in tissue repair and remodelling. *J Pathol* 2013; 229: 176–85.
16. Zhu Z, Huang P, Chong Y et al. Nucleus pulposus cells derived IGF-1 and MCP-1 enhance osteoclastogenesis and vertebrae disruption in lumbar disc herniation. *Int J Clin Exp Pathol* 2014; 7 (12): 8520–31.
17. Sonnemann KJK, Bement WMW. Wound repair. toward understanding and integration of single-cell and multicellular wound responses. *Annu Rev Cell Dev Biol* 2011; 27: 237–63.
18. Tsuru M, Nagata K, Ueno T et al. Electron microscopic observation of established chondrocytes derived from human intervertebral disc hernia (KTN-1) and role of macrophages in spontaneous regression of degenerated tissues. *Spine J* 2001; 1 (6): 422–31.
19. Haro H, Shinomiya K, Komori H et al. Upregulated expression of chemokines in herniated nucleus pulposus resorption. *Spine* 1996; 21 (14): 1647–52.
20. Peul WC, van Houwelingen HC, van den Hout WB et al. Surgery versus prolonged conservative treatment for sciatica. *N Engl J Med* 2007; 356: 2245–56.
21. van Rijn JC, Klemetso N, Reitsma JB et al. Symptomatic and asymptomatic abnormalities in patients with lumbosacral radicular syndrome: Clinical examination compared with MRI. *Clin Neuro Neurosurg* 2006; 108 (6): 553–7.
22. Tarantino UU, Fanucci EE, Iundusi RR et al. Lumbar spine MRI in upright position for diagnosing acute and chronic low back pain: statistical analysis of morphological changes. *J Orthop Traumatol* 2013; 14: 15–22.
23. Benson RT, Tavares SP, Robertson SC et al. Conservatively treated massive prolapsed discs: a 7-year follow-up. *Ann R Coll Surg Engl* 2010; 92: 147–53.
24. Gibson JNA, Waddell G. Surgical interventions for lumbar disc prolapse: updated Cochrane Review. *Spine* 2007; 32: 1735–47.
25. Barzouhi el A, Vleggeert-Lankamp CLAM, Lycklama à Nijeholt GJ et al. Magnetic resonance imaging in follow-up assessment of sciatica. *N Engl J Med* 2013; 368: 999–1007.
26. Stich S, Stolk M, Girod PP et al. Regenerative and immunogenic characteristics of cultured nucleus pulposus cells from human cervical intervertebral discs. *PLoS One* 2015; 10 (5): e0126954.
27. Andrade P, Hoogland G, Garcia MA et al. Elevated IL-1 β and IL-6 levels in lumbar herniated discs in patients with sciatic pain. *Eur Spine J* 2013; 22: 714–20.
28. Peng B, Wu W, Li Z et al. Chemical radiculitis. *Pain* 2007; 127: 11–6.
29. Schäfers M, Sorkin LS, Geis C, Shubayev VI. Spinal nerve ligation induces transient upregulation of tumor necrosis factor receptors 1 and 2 in injured and adjacent uninjured dorsal root ganglia in the rat. *Neuroscience Letters* 2003; 347: 179–82.
30. Adams MA, Stefanakis M, Dolan P. Healing of a painful intervertebral disc should not be confused with reversing disc degeneration: implications for physical therapies for discogenic back pain. *Clin Biomech (Bristol, Avon)* 2010; 25: 961–71.
31. Inoue G, Ohtori S, Aoki Y et al. Exposure of the nucleus pulposus to the outside of the annulus fibrosus induces nerve injury and regeneration of the afferent fibers innervating the lumbar intervertebral discs in rats. *Spine (Phila Pa 1976)* 2006; 31 (13): 1433–8.
32. Peng B, Wu W, Hou S et al. The pathogenesis of discogenic low back pain. *J Bone Joint Surg Br* 2005; 87: 62–7.
33. Ahn S-H, Cho Y-W, Ahn M-W et al. mRNA expression of cytokines and chemokines in herniated lumbar intervertebral discs. *Spine* 2002; 27: 911–7.
34. Martin P. Wound healing-aiming for perfect skin regeneration. *Science* 1997; 276: 75–81.
35. Peng B, Hao J, Hou S et al. Possible pathogenesis of painful intervertebral disc degeneration. *Spine* 2006; 31: 560–6.
36. Andrade P, Visser-Vandewalle V, Philippens M et al. Tumor necrosis factor- α levels correlate with postoperative pain severity in lumbar disc hernia patients: opposite clinical effects between tumor necrosis factor receptor 1 and 2. *Pain* 2011; 152: 2645–52.
37. Shamji MF, Setton LA, Jarvis W et al. Proinflammatory cytokine expression profile in degenerated and herniated human intervertebral disc tissues. *Arthritis Rheum* 2010; 62 (7): 1974–82.
38. Burke JG, Watson RW, McCormack D et al. Spontaneous production of monocyte chemoattractant protein-1 and interleukin-8 by the human lumbar intervertebral disc. *Spine* 2002; 27 (13): 1402–7.
39. Kang JD, Stefanovic-Racic M, McIntyre LA et al. Toward a biochemical understanding of human intervertebral disc degeneration and herniation. Contributions of nitric oxide, interleukins, prostaglandin E₂, and matrix metalloproteinases. *Spine* 1997; 22 (10): 1065–73.
40. Takada T, Nishida K, Doita M et al. Interleukin-6 production is upregulated by interaction between disc tissue and macrophages. *Spine* 2004; 29 (10): 1089–92.
41. Yoshida M, Nakamura T, Sei A et al. Intervertebral disc cells produce tumor necrosis factor α , interleukin-1 β , and monocyte chemoattractant protein-1 immediately after herniation: an experimental study using a new hernia model. *Spine* 2005; 30: 55–61.
42. Doita M, Kanatani T, Ozaki T et al. Influence of macrophage infiltration of herniated disc tissue on the production of matrix metalloproteinases leading to disc resorption. *Spine* 2001; 26 (14): 1522–7.

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ / INFORMATION ABOUT THE AUTHORS

Ткачев Александр Михайлович – врач-невролог ООО «ЛДЦ МИБС», Клиника Ткачева. E-mail: tkachevclinic@gmail.com; ORCID: <http://orcid.org/0000-0003-3180-0134>

Епифанов Антон Вячеславович – врач-невролог, Клиника Доктора Епифанова. E-mail: epifus@mail.ru; ORCID: <http://orcid.org/0000-0001-6463-4289>

Акарачкова Елена Сергеевна – чл.-кор. РАЕ, д-р мед. наук, президент Международного общества «Стресс под контролем». E-mail: nevorus@mail.ru; ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-7629-3773>

Смирнова Алина Вячеславовна – врач-рентгенолог, ООО «ЛДЦ МИБС». E-mail: smirnova-av@ldc.ru; ORCID: <http://orcid.org/0000-0003-0686-0514>

Илюшин Артем Владимирович – врач-рентгенолог, ООО «ЛДЦ МИБС». E-mail: dr.ilushin@gmail.com; ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-6250-6715>

Арчаков Даниил Сергеевич – врач-психиатр, Клиника Ткачева. E-mail: danielsarch@yandex.ru; ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-1117-4845>

Alexander M. Tkachev – neurologist, Dr.Berezin Medical Institute, Klinika Tkacheva. E-mail: tkachevclinic@gmail.com; ORCID: <http://orcid.org/0000-0003-3180-0134>

Anton V. Epifanov – neurologist, Klinika Doktora Epifanova. E-mail: epifus@mail.ru; ORCID: <http://orcid.org/0000-0001-6463-4289>

Elena S. Akarachkova – D. Sci. (Med.), Corr. Memb. RANS, president, International Society of Stress “Stress under Control”. E-mail: nevorus@mail.ru; ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-7629-3773>

Alina V. Smirnova – radiologist, Dr.Berezin Medical Institute. E-mail: smirnova-av@ldc.ru; ORCID: <http://orcid.org/0000-0003-0686-0514>

Artem V. Ilushin – radiologist, Dr.Berezin Medical Institute. E-mail: dr.ilushin@gmail.com; ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-6250-6715>

Daniil S. Archakov – psychiatrist, Klinika Tkacheva. E-mail: danielsarch@yandex.ru; ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-1117-4845>

Статья поступила в редакцию / The article received: 10.11.2018

Статья принята к печати / The article approved for publication: 23.04.2019