

# Роль воспаления в спонтанном регрессе грыж межпозвонковых дисков

А.М. Ткачев<sup>1,2</sup>, А.В. Епифанов<sup>3</sup>, Д.М.Н. Е.С. Акарачкова<sup>4</sup>, А.В. Смирнова<sup>1</sup>, А.В. Илюшин<sup>1</sup>, Д.С. Арчаков<sup>2</sup>

<sup>1</sup> ООО «ЛДЦ МИБС-Волгоград», Волгоград

<sup>2</sup> ООО «ТММ-Клиник», Волгоград

<sup>3</sup> ООО «Клиника Епифанова», Самара

<sup>4</sup> АНО «Международное общество по изучению и эффективному контролю стресса и связанных с ним расстройств», Москва

## РЕЗЮМЕ

Высокая распространенность боли в спине, преимущественно в поясничном отделе позвоночника, обусловленной наличием межпозвонковых грыж в этом отделе, диктует необходимость глубокого изучения механизмов патогенеза данного заболевания с целью оптимизации профилактических и лечебных мероприятий. Грыжи поясничного отдела позвоночника и воспалительная реакция взаимосвязаны. На сегодняшний день считается, что воспаление обусловлено неблагоприятными симптомами, вызванными стимуляцией нервных волокон, что приводит к появлению болевых ощущений. Однако воспаление также рассматривают как один из основных факторов регресса грыж поясничного отдела позвоночника. В статье рассмотрены молекулярные и клеточные механизмы, участвующие в регрессе грыж поясничного отдела позвоночника, в т. ч. ремоделирование матрикса и неоваскуляризация. Особое внимание уделяется воспалительной реакции, наблюдаемой при грыжах поясничного отдела позвоночника, в частности роли моноцитов/макрофагов. Изучение вклада цитокинов и клеток иммунной системы в процесс дегенерации межпозвонковых дисков, воспалительной реакции и ноцицепции может помочь обнаружить потенциальные терапевтические мишени у пациентов с симптоматическим поражением межпозвонковых дисков, что, в свою очередь, позволит улучшить качество жизни данной категории больных.

**Ключевые слова:** грыжа поясничного отдела позвоночника, межпозвонковый диск, воспаление, макрофаги, моноциты.

**Для цитирования:** Ткачев А.М., Епифанов А.В., Акарачкова Е.С. и др. Роль воспаления в спонтанном регрессе грыж межпозвонковых дисков. *PMJ. Медицинское обозрение.* 2019;7:30–33.

## ABSTRACT

Inflammation contributes to the spontaneous regression of spinal disc herniation

A.M. Tkachev<sup>1,2</sup>, A.V. Epifanov<sup>3</sup>, E.S. Akarachkova<sup>4</sup>, A.V. Smirnova<sup>1</sup>, A.V. Iljushin<sup>1</sup>, D.S. Archakov<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Sergey Berezin Medical Institute, Volgograd

<sup>2</sup>Tkachev Medical Clinic, Volgograd

<sup>3</sup>Doctor Epifanov Clinic, Samara

<sup>4</sup>International Society for Stress "Stress under control", Moscow

High prevalence of low back pain (predominantly, lumbar backache) resulting from herniated discs requires careful study of the pathogenesis of this disorder to improve preventive and therapeutic interventions. Lumbar disc herniation is associated with inflammation. Currently, inflammation is considered to be associated with unfavorable symptoms resulting from nerve ending stimulation which leads to pain. However, inflammation is also regarded as one of the key factors of the regression of lumbar disc herniation. The paper discusses molecular and cellular mechanisms involved in the regression of lumbar disc herniation including matrix remodeling and neovascularization. Inflammatory response in lumbar disc herniation and, in particular, the role of monocytes and macrophages are highlighted. Investigation of cytokine and immune cell contribution to intervertebral disc degeneration, inflammation, and nociception may provide potential therapeutic targets in patients with symptomatic disc herniation. As a result, their quality of life will be improved.

**Keywords:** lumbar disc herniation, intervertebral disc, inflammation, macrophages, monocytes.

**For citation:** Tkachev A.M., Epifanov A.V., Akarachkova E.S. et al. Inflammation contributes to the spontaneous regression of spinal disc herniation. *RMJ. Medical Review.* 2019;7:30–33.

## ВВЕДЕНИЕ

Основной причиной боли в поясничном отделе позвоночника являются грыжи межпозвонковых дисков (МПД), которые наблюдаются примерно у 9% людей во всем мире [1]. При проведении диагностических нейровизуализационных исследований бессимптомные межпозвонковые грыжи (МПГ) обнаруживаются у 30–40% населения [2]. Грыжи поясничного отдела позвоночника обычно связывают с разрывом фиброзного кольца (ФК), выпадением студенистого

ядра (СЯ) и стимуляцией нервных волокон, что приводит к появлению болевых ощущений. Однако в своем недавнем исследовании S. Rajasekaran et al. (2013) предположили, что МПГ чаще всего являются результатом повреждения замыкательных пластинок, а не разрыва ФК [3].

Предполагают, что основным молекулярным механизмом грыжи МПД является аномальное образование провоспалительных молекул, секретируемых СЯ и ФК, а также макрофагами, Т-лимфоцитами и нейтрофилами [4, 5].

Эти цитокины запускают спектр патологических клеточных реакций, включая аутофагию, старение и апоптоз [6, 7]. Регистрируется секреция таких провоспалительных медиаторов, как фактор некроза опухоли-альфа (TNF- $\alpha$ ), ИЛ-1 $\alpha/\beta$ , ИЛ-6, ИЛ-17, ИЛ-8, ИЛ-2, ИЛ-4, ИЛ-10, интерферон-гамма (IFN- $\gamma$ ), хемокины, простагландин E2 (PGE2) [8]. Показана роль TNF- $\alpha$  в образовании грыжи дисков, раздражении и прорастании нервных окончаний [9, 10], кроме того, TNF- $\alpha$  и ИЛ-1 $\beta$  вызывают активацию генов, кодирующих ферменты, разрушающие внеклеточный матрикс [11]. Продемонстрировано увеличение экспрессии ИЛ-1 $\beta$  и ИЛ-1R в ткани диска, подвергшегося дегенерации. В процессе дегенерации отмечается значительное увеличение уровня матриксных металлопротеиназ (MMP)-1, -3, -7, -9 и -13 и ADAM-протеаз (ADAMTS) -1, -4, -5, -9 и -15 в СЯ, что ставит вопрос о роли регуляции этих протеолитических ферментов в процессе заболевания [12].

Методы лечения МПГ и дегенеративного заболевания МПД в целом можно разделить на две группы: консервативные и хирургические. Лечение пациентов с секвестрированным видом МПГ на начальном этапе может проводиться консервативно в связи с более высокой вероятностью и скоростью рассасывания грыжи [13, 14]. Пациенты с некупируемой болью, неврологическими расстройствами или нарушениями функции кишечника либо мочевого пузыря являются кандидатами на проведение раннего хирургического вмешательства. Однако пока еще трудно прогнозировать, какие пациенты получат пользу от консервативного лечения [15] и у кого выше вероятность спонтанного регресса МПГ.

Симптомы, вызванные МПГ, могут регрессировать без хирургического вмешательства у некоторых пациентов, в таких случаях происходит уменьшение размера МПГ. Этот феномен известен как «спонтанный регресс грыжи», который может быть частичным или полным [16, 17], в связи с этим очень важно знать механизмы, лежащие в основе регресса МПГ.

## МЕХАНИЗМЫ СПОНТАННОГО РЕГРЕССА МПГ

В настоящее время существует три теории, объясняющие резорбцию грыжевого материала. Согласно первой фрагменты грыжевого диска уменьшаются в размере из-за постепенного обезвоживания и сжатия, что может объяснить уменьшение интенсивности сигнала на МРТ [18]. По другой гипотезе напряжение, влияющее на заднюю продольную связку, приводит к ретракции фрагмента диска обратно в межпозвонковое пространство. Этот механизм может объяснить те случаи, когда ФК грыжевого диска остается нетронутым, но это не объясняет варианты с полным пролапсом МПД или миграцией фрагментов диска [14]. Третья теория заключается в том, что постепенная резорбция грыжи через дегградацию ферментов и фагоцитоз индуцируется реакцией воспаления и неоваскуляризацией [19, 20]. Такая воспалительная реакция предположительно запускается, когда содержимое МПД попадает в эпидуральное пространство и организм воспринимает его как нечто чужеродное. Относительно каждого отдельного клинического состояния есть вероятность, что один конкретный механизм или комбинация трех механизмов приводит к спонтанному регрессу грыжевой ткани МПД.

*Неприкосновенный иммунитет МПД.* МПД — это самый большой аваскулярный орган в теле человека, кото-

рый считается иммунологически привилегированным [21]. СЯ особенно сильно изолировано от иммунной системы, учитывая его расположение между двумя хрящевыми замыкательными пластинками и внутри плотной коллагеновой фиброзной структуры ФК. Кроме этого физиологического барьера, клетки МПД также активно противостоят вторжению иммунных клеток за счет экспрессии Fas-лиганда (FasL) [22]. FasL принадлежит семейству TNF, и известно, что он индуцирует апоптоз, связываясь со своим рецептором Fas. Хотя Fas экспрессируется в самых разных клетках, экспрессия FasL ограничена поверхностью цитотоксических Т-лимфоцитов, естественных NK-клеток, опухолевых клеток и стволовых клеток некоторых иммунологически привилегированных областей. Иммунологически привилегированная область клеток студенистого ядра — это основа теории о воспалительной реакции, способствующей резорбции МПГ. По данной теории экстразия СЯ в эпидуральное пространство запускает аутоиммунную реакцию, что приводит к инфильтрации иммунными клетками, которые вступают во взаимодействие с клетками МПД и вырабатывают разные молекулы, инициируя процесс резорбции грыжи [23].

Факторы нейрональной сенситизации могут включать рекрутмент цитокинов в области воспаления иммуномодулирующими клетками, в т. ч. сателлитные клетки глиии или шванновские клетки, а также резидентные макрофаги [24]. В связи с тем, что в процессе эмбриогенеза с момента образования ткани СЯ отделены от кровотока [25] и не взаимодействуют с иммунной системой, при возникновении грыжи активируется иммунологически опосредованная воспалительная реакция [26]. Предполагается участие различных модуляторов и/или каскадов иммунологически опосредованного воспаления. В пользу этого свидетельствует клиническая эффективность иммуносупрессантов широкого спектра, таких как стероиды, а также результаты исследований, указывающих на более эффективное облегчение болевого синдрома при применении доксициклина, влияющего на экспрессию нескольких цитокинов, по сравнению с блокадой специфическими провоспалительными цитокинами [27].

*Макрофаги как ключевые участники регресса МПГ.* Макрофаги считаются самыми важными участниками процесса резорбции МПГ [28, 29]. Эти клетки обладают способностью активно фагоцитировать грыжевую ткань в лизосомы, заполненные коллаген-деградирующими ферментами. Макрофаги также выделяют ферменты лизосом посредством экзоцитоза, после чего они расщепляют межклеточные вещества, такие как компоненты матрикса диска (протеогликаны и коллагены) [30].

*Рекрутинг моноцитов в ткань МПД.* Точный механизм рекрутинга моноцитов в МПД остается пока неясным [31], однако известно, что МПД включает в себя клетки, подобные воспалительным (например, клетки с фагоцитарной способностью), и они способны продуцировать медиаторы воспаления [31], которые могут инициировать рекрутинг других иммунных клеток в область, пораженную грыжей. В частности, моноцитарный хемоаттрактантный белок-1 (MCP-1), хемокин подсемейства CC, способствует активизации и рекрутингу моноцитов [32, 33]. Инфильтрирующие макрофаги моноцитарного происхождения также продуцируют MCP-1, усиливая рекрутинг моноцитов в МПД. Кроме макрофагов в резорбции МПГ также участвуют плазмоцитоидные дендритные

клетки [34]. Дендритные клетки преобладают над макрофагами при секвестрации транслигаментозного типа, что указывает на то, что они могут участвовать в инициации иммунной реакции [34].

**Воспалительные каскады в МПГ.** В ходе многочисленных исследований проводился анализ медиаторов иммунного ответа при МПГ, особое внимание уделяли роли макрофагов, участвующих в регрессе МПГ. Так, M.F. Shamji et al. [29] продемонстрировали высокий уровень продуктов макрофагов (IL-4, IL-6, IL-12 и IFN- $\gamma$ ) в тканях МПД, пораженных грыжей. Результаты других исследований показали, что ткани МПД также могут спонтанно продуцировать другие молекулы, например хемокины IL-8 и MCP-1, основная функция которых заключается в хемотаксисе макрофагов и ангиогенезе [32]. Более того, J.D. Kang et al. [35] выявили, что диск, пораженный грыжей, выделяет в большом количестве матриксную металлопротеиназу, оксид азота, IL-6 и PGE2. Продукция IL-6 индуцируется, когда происходит сокультивирование клеток МПД и макрофагов [36]. В недавнем исследовании T. Takada et al. [37] показали, что сокультивирование клеток МПД и макрофагов повышает активность IL-8, PGE2 и циклооксигеназы 2. По результатам обоих исследований, вышеупомянутые биохимические медиаторы продуцируются преимущественно макрофагами.

**Аутоиммунная реакция** — это намного более сложный процесс, чем рекрутинг макрофагов и неоваскуляризация. В ткани МПД при грыжах присутствуют не только макрофаги, но и другие иммунные клетки. Исследования *in vivo* на животных моделях способствовали более полному пониманию иммунного ответа, связанного с регрессом МПГ. Спонтанный регресс МПГ был продемонстрирован на моделях крыс с поврежденным позвоночником [38–41]. В этом исследовании МПГ были индуцированы уколом иглы. Выяснилось, что размер образованной грыжи пропорционален калибру используемой иглы. Грыжи значительно уменьшились в объеме через 2–6 нед. после повреждения. Также было выявлено, что количество CD68+ макрофагов, а также апоптоз в ткани грыжи были пропорциональны ее объему. В другом исследовании животным вводили иглу, проникающую через заднюю продольную связку, и искусственно создавали МПГ в эпидуральное пространство. МПГ постепенно, в течение 12 нед. после операции, спонтанно уменьшились в размере. Клеточный инфильтрат, состоявший преимущественно из макрофагов, наблюдался на 3-й день. Иммуногистохимический анализ показал, что клетки МПД с грыжей продуцировали TNF- $\alpha$  и IL-1 $\beta$  на 1-й день и MCP-1 на 3-й день.

Подтверждено наличие Т- и В-лимфоцитов в изолированных МПД человека, пораженных грыжей [39]. В грыжевых тканях МПД человека при секвестрированных грыжах было обнаружено в 3 раза больше лимфоцитов, чем при экструзии диска, при которой не наблюдалось никаких других воспалительных клеток, кроме макрофагов [40–43]. В другом исследовании воспалительный инфильтрат характеризовался иммунным окрашиванием тех областей дисков с грыжей, на которых была проведена операция [41–44].

**Роль неоваскуляризации в резорбции МПГ.** Проведенные к настоящему моменту исследования доказывают, что механизм резорбции МПГ связан с каскадом воспаления, ремоделированием матрикса и ангиогенезом. Однако исследований, посвященных роли неоваскуляризации, проведено недостаточно. Обычно в МПД взрослого человека

содержится мало кровеносных сосудов. Однако главным, определяющим фактором спонтанного регресса МПГ считается рост новых сосудов, который наблюдается на внешнем крае грыжевой ткани [42]. Было выдвинуто предположение, что в неоваскуляризации МПГ участвуют несколько молекулярных медиаторов, в т. ч. TNF- $\alpha$ , фактор роста эндотелия сосудов (VEGF) и основной фактор роста фибробластов (bFGF). Как упоминалось ранее, TNF- $\alpha$  может способствовать экспрессии VEGF, который играет важнейшую роль в образовании новых кровеносных сосудов, и некоторые исследования подтверждают присутствие VEGF и его рецепторов в тканях МПД, пораженных грыжей [43, 44]. Взаимодействие между макрофагами и тканями диска приводит к генерации воспалительных цитокинов, а как известно, эти цитокины участвуют в индукции ангиогенеза. Результаты этих исследований подчеркивают важность взаимовлияния ангиогенеза и воспаления, что в конечном итоге приводит к регрессу МПГ.

## ПАТОГЕНЕЗ БОЛЕВОГО СИНДРОМА ПРИ ДЕГЕНЕРАЦИИ МПД

Возникновение дискогенной боли связано с вращением нервных волокон в ткани, не имеющие иннервации [45–47]. Этот процесс может регулироваться взаимодействием провоспалительных цитокинов и нейтрофилов, продуцируемых клетками диска и инфильтрирующими ткань иммунными клетками, а также рецепторами нейротрофинов и их модуляторов. В здоровом состоянии вращению нервных волокон препятствует барьерная функция тканей диска, определяющаяся высокой концентрацией хондроитинсульфатного компонента агрекана и других матриксных молекул, которые подавляют рост нервных окончаний. Следует отметить, что в процессе дегенерации отмечается увеличение отношения кератана сульфата к хондроитина сульфату. Протеолитическое расщепление агрекана под воздействием цитокин-зависимой активности ADAMTS4/5 может способствовать прорастанию нервных волокон в ткань диска [48]. Кроме того, в норме во внешних слоях ФК отмечается высокий уровень экспрессии Sema3A (белка семейства семифорина 3 класса), который подавляет рост аксонов. У пациентов с дискогенной болью отмечается снижение уровня экспрессии этого белка, наряду с увеличением степени дегенерации, что позволяет предположить, что Sema3A может подавлять вращение нервных волокон в ткань диска.

Продемонстрирована прямая взаимосвязь вращающихся нервных волокон и кровеносных сосудов в ткани МПД, это позволило предположить, что для выживания нейронов и вращающихся их в ткань диска необходим фактор роста нервов (NGF), вырабатываемый эндотелиальными клетками [47]. Следует отметить, что СЯ и ФК характеризуются низким уровнем экспрессии NGF и нейротрофического фактора мозга (BDNF), а также рецепторов нейротрофина TrkA, TrkB и p75NGFR [49]. Кроме того, отмечается увеличение экспрессии нейротрофина в МПД при болевом синдроме и в стадии дегенерации [49, 50]. Таким образом, NGF в тканях МПД может не только участвовать во вращении нервных волокон, но и напрямую влиять на межпозвоночные ганглии и активировать экспрессию кислоточувствительных ионных каналов (ASIC3), pH-чувствительного Na<sup>+</sup>-канала, связанного с ишемическим и воспалительным болевым синдромом [31, 51]. Цитокины также могут влиять на межпозвоночный ганглий, способствовать апоптозу [52],



а также усиливать экспрессию TrpV1, ноцицептивного катионного канала [53]. Следует отметить, что нервные волокна, иннервирующие МПД, относятся к ноцицептивным и происходят из межпозвоночного ганглия: они экспрессируют ацетилхолинэстеразу, белок PGP 9.5, субстанцию P, BDNF, TrpV1, пептид, кодируемый геном кальцитонина (CGRP), белок нейрофиламентов (NFP) [54, 55]. Имеющиеся данные указывают на прямую связь уровней провоспалительных цитокинов, нейротрофинов и ноцицепции.

## Выводы

Дегенерация МПД — широко распространенное состояние во взрослой популяции, связанное со значительными социально-экономическими потерями. Необходимо пробовать разные нехирургические способы лечения, прежде чем назначать хирургическое вмешательство на острой стадии МПД. Это не касается случаев, когда консервативное лечение противопоказано, например при неврологических расстройствах и боли, неутрачиваемой несмотря на прием медицинских препаратов.

Очевидно, что воспалительная реакция, которая возникает в связи с образованием МПД, играет немаловажную роль в ее спонтанной резорбции. Таким образом, воспаление в данном конкретном клиническом контексте является положительным прогностическим фактором, и мы не должны препятствовать этому процессу. Хирурги, проводящие операции на позвоночнике, признают этот феномен, и многие считают его полезным для консервативного

лечения МПД. Несмотря на сказанное, именно воспалительная реакция оказывает негативное влияние на прилегающие нервные корешки, вызывая боль. Контроль воспалительной реакции в этих условиях — это важная и сложная задача при лечении пациентов с МПД. Нужны знания о биологических механизмах, лежащих в основе резорбции МПД, и персонализированный подход, чтобы назначать оптимальное лечение каждому отдельному пациенту. Такой подход в конечном итоге может приводить к значительной экономии социально-экономических ресурсов.

## Литература

1. Hoy D., March L., Brooks P. et al. The global burden of low back pain: estimates from the Global Burden of Disease 2010 study. *Ann Rheum Dis.* 2014;73(6):968–974.
2. Brinjikji W., Luetmer P.H., Comstock B. et al. Systematic literature review of imaging features of spinal degeneration in asymptomatic populations. *AJNR Am J Neuroradiol.* 2015;36(4):811–816.
3. 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):1491–1500.
4. Yamamoto J., Maeno K., Takada T. et al. Fas ligand plays an important role for the production of pro-inflammatory cytokines in intervertebral disc nucleus pulposus cells. *J Orthop Res.* 2013;31:608–615.
5. Kepler C.K., Markova D.Z., Koerner J.D. et al. Substance P Receptor Antagonist Suppresses Inflammatory Cytokine Expression in Human Disc Cells. *Spine (Phila Pa 1976).* 2015;40(16):1261–1269.
6. Purmessur D., Walter B.A., Roughley P.J. et al. A role for TNF $\alpha$  in intervertebral disc degeneration: a non-recoverable catabolic shift. *Biochem Biophys Res Commun.* 2013;433:151–156.
7. Shen C., Yan J., Jiang L.S., Dai L.Y. Autophagy in rat annulus fibrosus cells: evidence and possible implications. *Arthritis Res Ther.* 2011;13:132.

Полный список литературы Вы можете найти на сайте <http://www.rmj.ru>

Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова, ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр реабилитации и курортологии»,

Союз реабилитологов России и Российская ассоциация по спортивной медицине и реабилитации больных и инвалидов,

Региональная общественная организация поддержки развития медицинских технологий и стандартов качества медицинской помощи



# XVII Международный конгресс «РЕАБИЛИТАЦИЯ И САНАТОРНО- КУРОРТНОЕ ЛЕЧЕНИЕ»

26-27 сентября 2019



Документация по данному учебному мероприятию представлена в Комиссию по оценке учебных мероприятий и материалов для НМО.

Регистрация на сайте [www.expdata.info](http://www.expdata.info) обязательна

Место проведения конгресса:  
Москва, ул. Новый Арбат, 36.

Проезд: до ст. метро «Арбатская»,  
«Смоленская», «Краснопресненская»

Оргкомитет конгресса:

E-mail: [o.komitet@bk.ru](mailto:o.komitet@bk.ru)

Тел: +7 (495) 617-36-43; (495) 617-36-44;  
+7 (495) 617-36-79; [www.expdata.info](http://www.expdata.info)

