

БОЛЬ В СПИНЕ, АССОЦИИРОВАННАЯ С ДЕГЕНЕРАЦИЕЙ МЕЖПОЗВОНКОВОГО ДИСКА: МОРФОЛОГИЧЕСКИЕ, ГЕНЕТИЧЕСКИЕ И КЛИНИКО-ИНСТРУМЕНТАЛЬНЫЕ АСПЕКТЫ

Н.А. Шостак, Н.Г. Правдюк, Н.М. Швырева, В.А. Егорова

Кафедра факультетской терапии им. акад. А.И. Нестерова ГОУ ВПО РГМУ Минздрава России, Москва

Контакты: Наталья Григорьевна Правдюк pravda547@yandex.ru

Одной из причин возникновения боли в спине является дегенеративное поражение позвоночника. Клинические варианты болевого синдрома и выраженность воспалительных изменений в телах позвонков зависят от активности провоспалительных цитокинов. Скорость развития и прогрессирования дегенеративных изменений структур позвоночного столба генетически детерминирована. Терапия болевого синдрома, ассоциированного с дегенеративной болезнью диска, может включать применение методов восстановления структуры поврежденного межпозвонкового диска, а также использование различных комбинаций противовоспалительных и анальгетических средств.

Ключевые слова: боль в спине, дегенеративная болезнь диска, лечение, генетический полиморфизм

BACK PAIN ASSOCIATED WITH INTERVERTEBRAL DISK DEGENERATION: MORPHOLOGICAL, GENETIC AND CLINICO-INSTRUMENTAL ASPECTS

N.A. Shostak, N.G. Pravdyuk, N.M. Shvyreva, V.A. Egorova

Acad. A.I. Nesterov's Therapy Department, Russian State Medical University, Ministry of Health and Social Development of Russia, Moscow

Degenerative spine disease is one of the causes of back pain. Clinical types of pain and severity of inflammatory changes in the vertebral bodies depend on the activity of pro-inflammatory cytokines. Rate of development and progression of degenerative changes in the spine structures is genetically determined. Therapy of pain syndrome associated with a degenerative disc disease may include use of methods to restore damaged intervertebral disc structures, and also use of different combinations of anti-inflammatory and analgesics therapy.

Key words: back pain, degenerative disc disease, treatment, genetic polymorphism

Введение

Болевой синдром в спине (БС), ассоциированный с развитием дегенеративных процессов в структурах позвоночного столба, сопряжен с ранней утратой трудоспособности больных, что является социально-отягощающим фактором. В ходе проведения Международной декады, посвященной приоритетным направлениям костно-суставной патологии, накоплены новые научные данные, позволяющие расширить представления о поражении позвоночника дегенеративной природы.

Известно, что межпозвонковый диск (МПД) играет ведущую роль в биомеханике позвоночника за счет приема на себя основной части осевой нагрузки. До настоящего времени нет единого мнения о том, являющиеся ли старение и дегенерация МПД, приводящие к возникновению БС, взаимозаменяемыми понятиями естественного возрастного процесса с появлением клинических признаков на конечных этапах развития или взаимоисключающими состояниями, рассматриваемыми дегенерацию МПД как заболевание. Некоторые

авторы высказывают предположения о существовании различий в происхождении и механизмах развития этих состояний, благодаря чему формируется новое представление о «старой» болезни. Результаты патоморфологических и гистохимических исследований позволили различать процессы естественного физиологического старения и дегенерации диска [1, 2].

Строение и метаболизм МПД

МПД — двухкомпонентная структура. Центральная часть диска — пульпозное ядро (ПЯ) — имеет структуру геля, содержит большое количество протеогликанов (ПГ), расположенных в сети тонких волокон, преимущественно коллагена II типа, и небольшое число эластических волокон. Основным компонентом межклеточного вещества является агрекан — крупный ПГ, содержащий большое количество кислых гликозаминогликанов. Макромолекулы агрекана объединены в крупные мультимолекулярные комплексы, пространственная организация которых способствует распреде-

лению большого количества жидкости внутри молекулы, что придает матриксу свойства геля и обеспечивает жесткость и упругость диска, необходимые для сопротивления сдавлению при движениях позвоночного столба [3].

Наружная часть МПД – фиброзное кольцо (ФК) – представлена серией из 15–25 концентрических пластин (ламелл). Основу ламелл составляют волокна коллагена, преимущественно I типа, расположенные в косом направлении относительно тел позвонков и обеспечивающие равномерную передачу гидростатического давления от центра диска к периферическим отделам ФК и на замыкательные пластинки тел позвонков, что определяет амортизационные свойства диска [4].

В состав элементов МПД входит также небольшое количество минорных коллагенов III, V, VI, X и XI типов [5], а также коллаген IX типа [6].

В краниальном и каудальном направлениях ПЯ и ФК ограничены замыкательными пластинками тел позвонков, которые представляют собой гиалиновый хрящ. Кровеносные сосуды и чувствительные нервные окончания определяются только в наружной трети ФК и замыкательных пластин [7]. Питание диска и удаление продуктов метаболизма происходит путем диффузии питательных веществ через замыкательные пластины [8].

В течение жизни в МПД происходит обновление межклеточного вещества и составляющих его волокон. Процессы синтеза и деградации матрикса здорового диска находятся в состоянии равновесия и зависят от качества компонентов матрикса и их взаимосвязей. Деструкция матрикса осуществляется преимущественно специфическими ферментами. К ним относят агреканызы, различные виды матриксных металлопротеиназ (ММР) и другие деградирующие энзимы [9]. Например, ММР-3, или стромелизин, приводит к разрушению коллагена III, IX и X типов и других белковых составляющих матрикса (ПГ, фибронектин), ММР-2 (желатиназа) вызывает деградацию коллагена IV типа [10]. Некоторые из деградирующих ферментов объединяют в семейство ADAMs (A Disintegrin And Metalloproteinase – адамализины) [11] или ADAMTs (ADAM Thrombospondin motifs – адамализины с тромбоспондиновым модулем) [12].

Дегенерация диска: старение или патологический процесс?

Под дегенерацией МПД понимают многофакторный процесс, на развитие которого влияют биомеханические, метаболические, генетические факторы, а также факторы окружающей среды (повторяющаяся механическая нагрузка, вибрация, курение) [13]. Установлено, что изменения в МПД, обусловленные старением, появляются в матриксе ПЯ. Пусковым механизмом дезорганизации межклеточного вещества является снижение проницаемости замыкательных пластин в процессе роста тела позвонка [14], что приводит к уменьшению диффузии питательных веществ и повреждению ПЯ, а затем и ФК. При этом на скорость развития повреждений будут оказывать влияние факторы, ухудшающие сосудистый

кровоток: курение, атеросклероз артерий позвоночника [15], тяжелая повторяющаяся механическая нагрузка, вызывающая коллапс замыкательных пластин. В этом случае поражение МПД происходит одновременно в нескольких отделах позвоночника.

Снижение жизнеспособности клеток диска приводит к замедлению скорости синтетических процессов, изменению качества компонентов матрикса: уменьшению количества ПГ, нарушению формирования спиралей коллагеновых белков. В ответ на появление денатурированных волокон увеличивается синтез фибронектина [16], наблюдается тенденция к замене волокон коллагена II типа на волокна I типа во внутренних слоях ФК и в самом ПЯ [1]. Диск приобретает волокнистую структуру, становится жестким, утрачивает амортизирующие свойства и на конечной стадии превращается в аморфную структуру с отсутствием четких границ между ФК и ПЯ. Дезорганизованное ядро МПД с низким содержанием воды и ПГ утрачивает свойства геля, что сопровождается снижением в нем гидростатического давления [17]. Заключительным этапом структурного повреждения становится прорастание кровеносных сосудов и чувствительных нервных окончаний во внутренние отделы диска [18, 19]. С учетом имеющейся у агрекана способности ингибировать рост нервов *in vitro* [20] предполагаемой причиной врастания нервных волокон является снижение содержания ПГ в матриксе ПЯ [21].

Снижение гидростатического давления в ПЯ приводит к увеличению вертикальной нагрузки на ФК, что вызывает переориентацию ламелл, коллапс внутренних отделов ФК внутрь ПЯ [22], появление радиальных трещин, отслоение ФК от замыкательных пластин, повреждение последних с последующим формированием остеофитов [23]. Под воздействием измененного давления ФК ПЯ вдается в тело позвонка, усиливая повреждение замыкательных пластин и формируя узлы Шморля [24]. Снижение высоты МПД приводит к повышению давления на апофизеальные (фасеточные) суставы, что обуславливает развитие остеоартрита (реактивного синовита на фоне остеоартроза фасеточных суставов) [25].

Существует мнение, что пусковым механизмом развития патологических дегенеративных изменений в диске служит структурное повреждение ФК. В экспериментальных исследованиях с использованием МПД овец показано, что первичное разрушение элементов ФК, имитирующее радиальные трещины, впоследствии сопровождается появлением изменений в ПЯ и замыкательных пластинах [26]. По некоторым данным, при патологической дегенерации в отличие от возрастных изменений усиливается транспорт питательных веществ через замыкательные пластины тел позвонков. Однако улучшение диффузии питательных веществ приводит к ускорению развития дегенеративных изменений [27].

Немаловажную роль в процессе дегенерации диска играет и наличие неадекватной механической нагруз-

ки. В то же время механическая нагрузка, специфичная для определенных профессий, лишь незначительно ассоциирована с развитием дегенерации диска при отсутствии генетической предрасположенности и других факторов риска [28]. Существует мнение, что у взрослого человека снижение высоты диска прогрессирует на 3 % в год [29]. Однако, по мнению некоторых авторов, толщина диска не коррелирует со стадией дегенеративного процесса [30].

Роль воспаления

Провоспалительные цитокины играют большую роль в развитии дегенеративного поражения позвоночника, ассоциированного с болью. Регуляция активности цитокинов и протеаз, экспрессия рецепторов-агонистов и антагонистов генетически детерминирована. Так, интерлейкин-1 (ИЛ-1) является важным регулятором функции клеток в здоровом диске. При дегенерации МПД нарушается регуляция продукции ИЛ-1: увеличивается его синтез и развивается недостаточность рецептора-антагониста [31]. Фактор некроза опухоли (ФНО) принимает участие в катаболизме матрикса МПД [32]. Обсуждается роль семейства трансформирующего фактора роста- β (ТФР- β), в частности, ТФР- β_1 , в возникновении клеточно-опосредованных нарушений при дегенерации диска [33]. Высокий уровень экспрессии MMP-3 ассоциируется с ранним развитием дегенерации [34]. В случае если дегенерация МПД приводит к возникновению грыжи диска, смежным генератором боли выступает корешок или нерв. Предполагают, что появление симптомов радикулярной компрессии связано с воспалительным отеком нервного корешка, происходящим при участии ФНО- α , ИЛ и MMP-3. Воспалительные агенты, продуцируемые клетками грыжевого выпячивания, повышают чувствительность корешка к механическому давлению [35, 36].

Генетические аспекты

При изучении близнецовых пар было подтверждено существование значительного влияния генетических факторов на развитие и течение дегенерации МПД [37, 38].

Выделяют 3 категории кандидатных генов, варианты кодирования которых ассоциированы с различными формами дегенеративных изменений МПД [39]:

- I категория – включает генетические ассоциации со строительством структурных компонентов МПД (ген агреккана, коллагена IX и др.);
- II категория – гены, продуцирующие ферменты, которые вызывают деградацию матрикса диска, например, ген MMP-3, ИЛ-1, -6, TIMP-1 (tissue inhibitor of metalloproteinase – тканевой ингибитор MMP);
- III категория – гены, связанные с костной структурой (ген рецептора витамина D и ген эстрогеновых рецепторов).

При изучении кодирования коллагена IX типа было выявлено, что присутствие аллели Trp2 (триптофан-2)

в структуре гена Col IX A2 (коллаген IX типа цепи A2) ассоциируется с тяжелым течением дегенерации МПД. У носителей аллели Trp3 (триптофан-3) в $\alpha 3$ -цепи Col IX риск развития дегенерации увеличивается втрое по сравнению таковым у пациентов с Arg (аргинин) в этом же положении. Наличие Trp3-аллели обнаружено у 12,2% пациентов с дегенерацией поясничного диска и только у 4,7% здоровых лиц [40].

При обследовании мужчин финской популяции в возрасте 40–45 лет было установлено, что минорная t-аллель в гене Col IX A2 ассоциирована с повышением риска выпячивания (bulging) диска [41].

Экспрессия Col X (коллаген X типа) хондроцитами ПЯ обусловлена увеличением дегенеративного повреждения диска [42].

Ассоциация между полиморфизмом гена агреккана и тяжелой дегенерацией диска впервые была выявлена в 1999 г. [43]. Присутствие полиморфизма CS1 в структуре гена приводит к увеличению риска развития множественного поражения МПД [44, 45].

При изучении полиморфизмов гена Col I (коллаген I типа) в голландской и греческой популяциях обнаружено, что TT-генотип ассоциирован с высоким риском развития дегенерации диска по сравнению с GT- и GG-вариантами [46].

В ходе исследования генотипа жителей Японии разных возрастных групп, предъявляющих жалобы на боль в нижней части спины (БНС), выявлено наличие взаимосвязи полиморфизма промотора гена MMP-3 с различными типами дегенерации диска. Варианты 5A5A и 5A6A были ассоциированы с более выраженным поражением МПД у пожилых больных по сравнению с 6A6A-генотипом. У пациентов молодого возраста статистически значимых различий не зарегистрировано [47].

Полиморфизм 1306 C/T промотора MMP-2 оказывает влияние на транскрипцию и экспрессию гена и связан с поражением МПД у китайских подростков [48]. При изучении нуклеотидных последовательностей гена ИЛ-6 в финской популяции пациентов с дегенеративным поражением позвоночника установлена взаимосвязь AA- и AT-генотипов с наличием ишиалгии [49].

Рецептор витамина D (VDR) играет важную роль в нормальной минерализации и ремоделировании кости. Известно, что наличие tt- или Tt-аллелей в гене VDR вызвано многоуровневым и тяжелым дегенеративным поражением диска, в том числе грыжами МПД [50]. В процессе изучения находятся также различные полиморфизмы в структуре гена VDR: Taq I (tt-Tt-TT), Fok I (ff-Ff-FF), ассоциированные с дегенерацией диска. Рецессивный гомозиготный генотип в обоих случаях определяет более тяжелое поражение диска, чем доминантный [51, 52].

Присутствие TT-генотипа гена ИЛ-6 было связано с трехкратным увеличением риска развития выпячивания диска и боли в спине у финских рабочих молодого возраста [53].

Положительная ассоциация между признаками дегенерации диска на МРТ и доминантным генотипом (ТТ/СТ/СС) в гене ИЛ-1А выявлена у датских девочек в возрасте 12–14 лет. В полиморфизме промотора ИЛ-6 С-аллель чаще встречается у подростков с дегенерацией диска, чем у лиц без нее. У мальчиков взаимосвязи между полиморфизмами генов ИЛ и дегенерацией диска не обнаружено [54].

Варианты кодирования гена СОМТ (катехол-О-метилтрансфераза) могут определять различную болевую чувствительность и ответ на анальгетическую терапию у пациентов с дегенеративным поражением диска и болью в нижней части спины. Лучшие результаты лечения и значительное облегчение БС наблюдали у пациентов с гомозиготным АТСА-гаплотипом гена СОМТ [55].

Визуализация дегенеративных изменений в структурах позвоночника

Изменения позвоночника и МПД дегенеративного характера чаще возникают в поясничном отделе [2, 14, 17, 23, 28].

Согласно Номенклатуре и Классификации патологии поясничного диска [56] каждый диск, по данным визуализирующих исследований, может быть отнесен к одной из следующих категорий:

- нормальный;
- врожденный/вариант развития;
- дегенеративный/травматические повреждения;
- инфекционный/воспалительный;
- неопластический;
- морфологический вариант неясного значения.

Дегенеративный и травматический варианты изменений диска объединены в одну группу и включают трещины ФК, грыжи и собственно дегенерацию. Причиной возникновения этих изменений могут быть травма, дегенеративный процесс и изменения диска в ходе естественного старения.

Трещины ФК в зависимости от их расположения подразделяют на циркулярные (деламинирующие), радиальные, краевые (периферические).

Грыжа (пролапс) диска может иметь форму протрузии или экструзии. Под протрузией понимают смещение ткани диска на широком основании. При экструзии основание, на котором фиксирован смещенный дисковый материал, тоньше, чем любая из его частей. Утрату связи смещенного материала с диском определяют как секвестрацию [2].

Собственно дегенерация диска определяется следующими признаками: высыхание, фиброз, сужение дискового пространства, выпячивание диска, дефекты и склероз замыкательных пластинок, остеофиты апофизов тел позвонков. В случае сочетания визуальных признаков дегенерации диска с болью в спине используют термин «дегенеративная болезнь диска» [56].

Различные стадии дегенерации МПД визуализируются при магнитно-резонансно-томографическом (МРТ) исследовании. Проводят оценку структуры диска, его высоты, интенсивности свечения, границы между ФК и ПЯ.

Различают 5 стадий дегенерации диска (табл. 1) [57]. Снижение интенсивности сигнала от ПЯ коррелирует с изменением количества ПГ. На заключительном этапе дегенеративных изменений в тканях диска могут встречаться кальцификаты и газ.

Изменения структуры тела позвонка и замыкательных пластин, выявляемые при проведении МРТ-исследования, определяют как изменения Modic (МС – Modic Change, табл. 2) [58].

МС-1-тип отражает наличие отека и воспалительных изменений в теле позвонка, что является признаком активного процесса. МС-2-тип является показателем хронизации процесса, отражает жировое перерождение костного мозга. МС-3-тип ассоциирован с наличием процессов субхондрального остеосклероза. Отсутствие изменений в теле позвонка, его нормальная анатомическая структура определяются как МС-0-тип.

Изменения могут трансформироваться из одного типа в другой и являются различными стадиями одного патологического процесса [59]. Изменение интенсивности сигнала предположительно представляет ответ кост-

Таблица 1. Классификация дегенеративных изменений МПД [57]

Стадия	Структура	Граница между ПЯ и ФК	Интенсивность сигнала	Высота МПД
I	Гомогенная, МПД яркий, белый	Четкая	Гиперинтенсивность, изоинтенсивна цереброспинальной жидкости	Нормальная
II	Негомогенная, наличие или отсутствие горизонтальных полос	Четкая	Гиперинтенсивность, изоинтенсивна цереброспинальной жидкости	Нормальная
III	Негомогенная, МПД серый	Нечеткая	Промежуточная	Нормальная или незначительно снижена
IV	Негомогенная, МПД от серого до черного	Отсутствует	От промежуточной до гипоинтенсивной	Нормальная или умеренно снижена
V	Негомогенная, МПД черный	Отсутствует	Гипоинтенсивность	Коллапс дискового пространства

Таблица 2. Характеристика МС-изменений тел позвонков

МС-тип	Интенсивность сигнала при МРТ-исследовании	Морфологическая структура позвонка
1	Гипоинтенсивность на T1-ВИ*, гиперинтенсивность на T2-ВИ	Отек костного мозга, воспаление
2	Гиперинтенсивность на T1- и T2-ВИ	Замена красного костного мозга на желтый жировой в результате ишемии
3	Гипоинтенсивность на T1- и T2-ВИ	Субхондральный остеосклероз
0	Отсутствие изменений	Нормальная структура

*ВИ – взвешенное изображение.

ного мозга позвонков на наличие дегенеративного процесса в МПД [60].

У пациентов с БНС выявлена статистически значимая взаимосвязь между наличием дегенеративных изменений диска (снижение высоты МПД, изменения интенсивности сигнала от диска) и МС-1-типом [61]. Обнаружено увеличение концентрации провоспалительного ИЛ-6 в дисках пациентов с БНС в сочетании с наличием изменений МС-1-типа [62]. У пациентов с хроническим вариантом течения БНС и наличием изменений МС-1-типа наблюдается более значимое уменьшение симптомов после введения глюкокортикостероидов (ГКС) в диск, чем у больных с МС-2-вариантом, что подтверждает воспалительную природу изменений МС-1-типа и роль воспаления в происхождении БНС [63].

Изменения МС-2-типа обычно выявляют при повышении индекса массы тела и увеличении окружности талии [64].

На развитие МС-изменений оказывает влияние проводимое хирургическое лечение. Так, после выполнения дискэктомии у большинства пациентов наблюдается наличие изменений МС-2-типа на уровне операции. Возможна трансформация исходного МС-1-типа в МС-2-тип либо распространение типа МС-2, наблюдаемого до операции. Трансформации исходного МС-2-типа в другие варианты не выявлено. У 18% пациентов при отсутствии каких-либо изменений позвонков до операции в послеоперационном периоде развивается МС-1-тип повреждений [65]. МС-изменения могут наблюдаться также у лиц, не имеющих симптомов [66].

Принципы лечения БС

Наиболее распространенной причиной возникновения БС является поражение МПД дегенеративного характера. В большинстве случаев клиническая картина БС, вызванного поражением МПД, обусловлена наличием грыжи (пролапса) МПД и наблюдается преимущественно у лиц молодого и среднего возраста. Грыжа диска клинически обычно проявляется острым БС, что может быть связано с ущемлением фрагментов ПЯ в трещинах наружных слоев ФК или за его пределами – под задней

продольной связкой. При смещении в сторону позвоночного канала или межпозвоночного отверстия грыжа МПД может компримировать спинномозговой корешок, что приводит к возникновению корешкового синдрома (радикулопатия). Процессы повреждения корешка сопровождаются развитием неврогенного асептического воспаления на уровне позвоночно-двигательного сегмента [67].

Знание патогенетических механизмов происхождения БС, ассоциированного с поражением МПД, определяет алгоритм ведения и лечебную тактику пациентов.

С учетом роли воспаления в происхождении и поддержании БС обоснованным является применение нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП) в качестве средств 1-й линии в остром периоде заболевания. Противовоспалительное и обезболивающее свойства НПВП всегда связаны с ингибированием циклооксигеназы (ЦОГ) и тормозящим действием на синтез простагландинов и эйкозаноидов, служащих основными медиаторами, определяющими возникновение, динамику и исходы болевых и воспалительных синдромов.

Одним из современных НПВП является Кеторол (кеторолак), который оказывает выраженное обезболивающее действие, превосходящее по силе обезболивания другие НПВП, и может быть с успехом использован для раннего эффективного купирования интенсивных БС. Препарат выпускают в 2 формах: таблетки для приема внутрь по 10 мг и раствор для парентерального введения в ампулах – 30 мг. Кроме того, установлена высокая клиническая эффективность препарата в сочетании с хорошим профилем его переносимости у пациентов с БНС, получающих лечение по схеме 2 дня – 60 мг/сут – парентерально; 3 дня – 20 мг/сут – перорально. Усиление противовоспалительного действия указанной терапии достигается посредством присоединения препарата Найз (нимесулид) – селективного ингибитора ЦОГ-2 – в дозе 200 мг/сут после окончания лечения Кеторолом [68].

Новой стратегией в лечении дегенерации МПД является воздействие на его метаболизм и структуру. В случаях терапевтического воздействия на измененный диск

большое значение имеет улучшение питания субхондральной кости (применение антагонистов кальция дигидропиридинового ряда) [69]. С целью улучшения свойств ПЯ используют клеточную терапию (введение ингибитора цитокина – ИЛ-1, внедрение гена ТФР- β , мезенхимальных стволовых клеток), имплантацию рекомбинантных белков, имплантацию (протезирование) МПД [69].

В настоящее время изучают возможность применения гидрогеля, содержащего гиалуроновую кислоту и коллаген II типа, в качестве субстрата для восстановления ткани МПД [70].

Другим важным направлением терапии дегенерации диска является имплантация стволовых клеток [71]. Введение аутологичных клеток в междисковое пространство после выполнения хирургического вмешательства по поводу грыжи приводит к более выраженному увеличению количества жидкости в опери-

рованном диске по сравнению с таковым в дисках, не подвергавшихся трансплантации. Источником стволовых клеток могут служить клетки жировой ткани, обладающие способностью дифференцировки и трансформации в мезенхимальные клетки ПЯ. Существует предположение, что клетки жировой ткани, помещенные в матрикс, могут приобретать фенотип, аналогичный таковому у клеток ПЯ [72].

Заключение

Необходимо отметить, что БС, ассоциированный с развитием дегенеративных поражений позвоночника, является объектом пристального внимания исследователей. Изучение вклада структурных нарушений в генез БС, оценка влияния факторов риска позволяют оптимизировать тактику ведения больных и находить новые терапевтические решения, препятствующие прогрессированию заболевания.

ЛИТЕРАТУРА

1. Antoniou J., Steffen T., Nelson F., et al. The human lumbar intervertebral disc: evidence for changes in the biosynthesis and denaturation of the extracellular matrix with growth, maturation, ageing, and degeneration. *J Clin Invest* 1996;98(4):996–1003.
2. Milette P.C. The proper terminology for reporting lumbar intervertebral disk disorders. *Am J Neuroradiol* 1997;18:1859–66.
3. Сустав: введение в патологию и клинику заболеваний суставов. Под ред. В.Н. Павловой, Г.Г. Павлова, Н.А. Шостак, Л.И. Слущкого. М.: Медицинское информационное агентство, 2010.
4. Marchand F., Ahmed A.M. Investigation of the laminar structure of lumbar disc annulus fibrosus. *Spine* 1990;15:402–10.
5. Urban J.P., Roberts S. Degeneration of the intervertebral disc. *Arthritis Res Ther* 2003;5:120–30.
6. Eyre D.R., Wu J.J., Fernandes R.J., et al. Recent developments in cartilage research: matrix biology of the collagen II/IX/XI heterofibril network. *Biochem Soc Trans* 2002;30 (Pt 6):893–9.
7. Urban J.P., Smith S., Fairbank J.C. Nutrition of the intervertebral disc. *Spine* 2004;29(23):2700–9.
8. Ferguson S.J., Ito K., Nolte L.P. Fluid flow and convective transport of solutes within the intervertebral disc. *J Biomech* 2004;37(2):213–21.
9. Le Maitre C.L., Freemont A.J., Hoyland J.A. Localization of degradative enzymes and their inhibitors in the degenerate human intervertebral disc. *J Pathol* 2004;204(1):47–54.
10. Торшин И.Ю., Громова О.А. Дисплазия соединительной ткани, магний и нуклеотидные полиморфизмы. *Кардиология* 2008;(9):14–8.
11. Seals D.F., Courtneidge S.A. The ADAMs family of metalloproteases: multidomain proteins with multiple functions. *Genes Dev* 2003;17:7–30.
12. Pockert A.J., Richardson S.M., Le Maitre C.L., et al. Modified expression of the ADAMTS enzymes and tissue inhibitor of metalloproteinases 3 during human intervertebral disc degeneration. *Arthritis Rheum* 2009;60(2):482–91.
13. Freemont A.J. The cellular pathobiology of the degenerate intervertebral disc and discogenic back pain. *Rheumatology* 2009;48:5–10.
14. Boos N., Weissbach S., Rohrbach H., et al. Classification of age-related changes in lumbar intervertebral discs: 2002 Volvo Award in basic science. *Spine* 2002;27(23):2631–44.
15. Kauppila L.I. Atherosclerosis and disc degeneration/low-back pain – a systematic review. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 2009;37(6):661–70.
16. Oegema T.R. Jr., Johnson S.L., Aguiar D.J., Ogilvie J.W. Fibronectin and its fragments increase with degeneration in the human intervertebral disc. *Spine* 2000;25(21):2742–7.
17. Adams M.A., Roughley P.J. What is intervertebral disc degeneration, and what causes it? *Spine* 2006;31(18):2151–61.
18. Freemont A.J., Peacock T.E., Goupille P., et al. Nerve ingrowth into diseased intervertebral disc in chronic back pain. *Lancet* 1997;350(9072):178–81.
19. Koshi T., Ohtori S., Inoue G., et al. Lumbar posterolateral fusion inhibits sensory nerve ingrowth into punctured lumbar intervertebral discs and upregulation of CGRP immunoreactive DRG neuron innervating punctured discs in rats. *Eur Spine J* 2010;19(4):593–600.
20. Johnson W.E., Caterson B., Eisenstein S.M., et al. Human intervertebral disc aggrecan inhibits nerve growth in vitro. *Arthritis Rheum* 2002;46(10):2658–64.
21. Melrose J., Roberts S., Smith S., et al. Increased nerve and blood vessel ingrowth associated with proteoglycan depletion in an ovine annular lesion model of experimental disc degeneration. *Spine* 2002;27(12):1278–85.
22. Tanaka M., Nakahara S., Inoue H. A pathologic study of discs in the elderly. Separation between the cartilaginous endplate and the vertebral body. *Spine* 1993;18(11):1456–62.
23. Юмашев Г.С., Фурман М.Е. Остеохондрозы позвоночника. М., 1984.
24. Mok F.P., Samartzis D., Karppinen J., et al. ISSLS prize winner: prevalence, determinants, and association of Schmorl nodes of the lumbar spine with disc degeneration: a population-based study of 2449 individuals. *Spine* 2010;35(21):1944–52.
25. Videman T., Battie M.C., Gill K., et al. Magnetic resonance imaging findings and their relationships in the thoracic and lumbar spine: insights into the etiopathogenesis of spinal degeneration. *Spine* 1995;20(8):928–35.
26. Osti O.L., Vernon-Roberts B., Fraser R.D. 1990 Volvo Award in experimental studies. Annulus tears and intervertebral disc degeneration. An experimental study using an animal model. *Spine* 1990;15(8):762–7.
27. Rajasekaran S., Naresh-Babu J., Murugan S. Review of postcontrast MRI studies on diffusion of human lumbar discs. *J Magn Reson Imaging* 2007;25(2):410–8.
28. Battie M.C., Videman T., Parent E. Lumbar disc degeneration: epidemiology and genetic influences. *Spine* 2004;29(23):2679–90.
29. Haughton V. Medical imaging of intervertebral disc degeneration: current status of imaging. *Spine* 2004;29(23):2751–6.
30. Martins D.E., Oliveira V.M., Alves M.T., et al. Correlations between radiographic,

- magnetic resonance and histological examinations on the degeneration of human lumbar intervertebral discs. *Sao Paulo Med J* 2010;128(2):63–8.
31. Le Maitre C.L., Freemont A.J., Hoyland J.A. The role of interleukin-1 in the pathogenesis of human intervertebral disc degeneration. *Arthritis Res Ther* 2005;7(4):732–45.
 32. Hoyland J.A., Le Maitre C., Freemont A.J. Investigation of the role of IL-1 and TNF in matrix degradation in the intervertebral disc. *Rheumatology* 2008;47(6):809–14.
 33. Zhang R., Ruan D., Zhang C. Effects of TGF-beta1 and IGF-1 on proliferation of human nucleus pulposus cells in medium with different serum concentrations. *J Orthop Surg Res* 2006;26:1–9.
 34. Bachmeier B.E., Nerlich A., Mittermaier N., et al. Matrix metalloproteinase expression levels suggest distinct enzyme roles during lumbar disc herniation and degeneration. *Eur Spine J* 2009;18(11):1573–86.
 35. Ohtori S., Inoue G., Ito T., et al. Tumor necrosis factor-immunoreactive cells and PGP 9.5-immunoreactive nerve fibers in vertebral endplates of patients with discogenic low back pain and Modic Type 1 or Type 2 changes on MRI. *Spine* 2006;31(9):1026–31.
 36. Power C., Frank J., Hertzman C., et al. Predictors of low back pain onset in a prospective British study. *Am J Public Health* 2001;91(10):1671–8.
 37. Kalichman L., Hunter D.J. The genetics of intervertebral disc degeneration. Familial predisposition and heritability estimation. *Joint Bone Spine* 2008;75:383–7.
 38. Videman T., Saarela J., Kaprio J., et al. Associations of 25 structural, degradative, and inflammatory candidate genes with lumbar disc desiccation, bulging, and height narrowing. *Arthritis Rheum* 2009;60(2):470–81.
 39. Zhang Y., Sun Z., Liu J., Guo X. Advances in susceptibility genetics of intervertebral degenerative disc disease. *Int J Biol Sci* 2008;4:283–90.
 40. Kalichman L., Hunter D.J. The genetics of intervertebral disc degeneration. Associated genes. *Joint Bone Spine* 2008;75:388–96.
 41. Solovieva S., Lohiniva J., Leino-Arjas P., et al. Intervertebral disc degeneration in relation to the COL9A3 and the IL-1ss gene polymorphisms. *Eur Spine J* 2006;15(5):613–9.
 42. Battié M.C., Videman T., Parent E. Lumbar disc degeneration: epidemiology and genetic influences. *Spine* 2004;29(23):2679–90.
 43. Kawaguchi Y., Osada R., Kanamori M., et al. Association between an aggrecan gene polymorphism and lumbar disc degeneration. *Spine* 1999;24(23):2456–60.
 44. Solovieva S., Noponen N., Männikkö M., et al. Association between the aggrecan gene variable number of tandem repeats polymorphism and intervertebral disc degeneration. *Spine* 2007;32(16):1700–5.
 45. Roughley P., Martens D., Rantakokko J., et al. The involvement of aggrecan polymorphism in degeneration of human intervertebral disc and articular cartilage. *Eur Cell Mater* 2006;11:1–7.
 46. Tilkeridis C., Bei T., Garantziotis S., Stratakis C.A. Association of a COL1A1 polymorphism with lumbar disc disease in young military recruits. *J Med Genet* 2005;42(7):44.
 47. Takahashi M., Haro H., Wakabayashi Y., et al. The association of degeneration of the intervertebral disc with 5a/6a polymorphism in the promoter of the human matrix metalloproteinase-3 gene. *J Bone Joint Surg Br* 2001;83(4):491–5.
 48. Dong D.M., Yao M., Liu B., et al. Association between the -1306C/T polymorphism of matrix metalloproteinase-2 gene and lumbar disc disease in Chinese young adults. *Eur Spine J* 2007;16(11):1958–61.
 49. Noponen-Hietala N., Virtanen I., Karttunen R., et al. Genetic variations in IL6 associate with intervertebral disc disease characterized by sciatica. *Pain* 2005;114(1-2):186–94.
 50. Kawaguchi Y., Kanamori M., Ishihara H., et al. The association of lumbar disc disease with vitamin-D receptor gene polymorphism. *J Bone Joint Surg Am* 2002;84(11):2022–8.
 51. Videman T., Gibbons L.E., Battié M.C., et al. The relative roles of intragenic polymorphisms of the vitamin d receptor gene in lumbar spine degeneration and bone density. *Spine* 2001;26(3):7–12.
 52. Eser B., Cora T., Eser O., et al. Association of the polymorphisms of vitamin D receptor and aggrecan genes with degenerative disc disease. *Genet Test Mol Biomarkers* 2010;14(3):313–7.
 53. Solovieva S., Kouhisa S., Leino-Arjas P., et al. Interleukin 1 polymorphisms and intervertebral disc degeneration. *Epidemiology* 2004;15(5):626–33.
 54. Eskola P.J., Kjaer P., Daavittila I.M., et al. Genetic risk factors of disc degeneration among 12–14-year-old Danish children: a population study. *Int J Mol Epidemiol Genet* 2010;1(2):158–65.
 55. Dai F., Belfer I., Schwartz C.E., et al. Association of catechol-O-methyltransferase genetic variants with outcome in patients undergoing surgical treatment for lumbar degenerative disc disease. *Spine* J 2010;10(11):949–57.
 56. Fardon D.F., Milette P.C.; Combined Task Forces of the North American Spine Society, American Society of Spine Radiology, and American Society of Neuroradiology. Nomenclature and classification of lumbar disc pathology. Recommendations of the Combined task Forces of the North American Spine Society, American Society of Spine Radiology, and American Society of Neuroradiology. *Spine* 2001;26(5):93–113.
 57. Pfirrmann C.W., Metzger A., Zanetti M., et al. Magnetic resonance classification of lumbar intervertebral disc degeneration. *Spine* 2001;26(17):1873–8.
 58. Modic M.T., Steinberg P.M., Ross J.S., et al. Degenerative disk disease: assessment of changes in vertebral body marrow with MR imaging. *Radiology* 1988;166:193–9.
 59. Thompson K.J., Dagher A.P., Eckel T.S., et al. Modic changes on MR images as studied with provocative diskography: clinical relevance – a retrospective study of 2457 disks. *Radiology* 2009;250(3):849–55.
 60. Modic M.T. Modic Type 1 and Type 2 changes. *J Neurosurg Spine* 2007;6:150–1; discuss 151.
 61. Luoma K., Vehmas T., Grönblad M., et al. Relationship of Modic type 1 change with disc degeneration: a prospective MRI study. *Skeletal Radiol* 2009;38(3):237–44.
 62. Burke J.G., Watson R.W.G., McCormack D., et al. Intervertebral discs which cause low back pain secrete high levels of proinflammatory mediators. *J Bone Joint Surg Br* 2002;84(2):196–201.
 63. Fayad F., Lefevre-Colau M.M., Rannou F., et al. Relation of inflammatory modic changes to intradiscal steroid injection outcome in chronic low back pain. *Eur Spine J* 2007;16(7):925–31.
 64. Kuisma M., Karppinen J., Haapea M., et al. Are the determinants of vertebral endplate changes and severe disc degeneration in the lumbar spine the same? A magnetic resonance imaging study in middle-aged male workers. *BMC Musculoskelet Disord* 2008;16:9–51.
 65. Rahme R., Moussa R., Bou-Nassif R., et al. What happens to Modic changes following lumbar discectomy? Analysis of a cohort of 41 patients with a 3- to 5-year follow-up period. *J Neurosurg Spine* 2010;13(5):562–7.
 66. Jensen T.S., Karppinen J., Sorensen J.S., et al. Vertebral endplate signal changes (Modic change): a systematic literature review of prevalence and association with non-specific low back pain. *Eur Spine J* 2008;17(11):1407–22.
 67. Last A.R., Hulbert K. Chronic low back pain: evaluation and management. *Am Fam Physician* 2009;79(12):1067–74.
 68. Шостак Н.А., Правлюк Н.Г., Аксенова А.В., Шеметов Д.А. Возможности оптимизации анальгетической и противовоспалительной терапии у больных с острым болевым синдромом в спине. *Русский медицинский журнал* 2006;14(8):610–4.
 69. Koes B.W., van Tulder M., Chung-Wéi C.L., et al. An updated overview of clinical guidelines for the management of non-specific low back pain in primary care. *Eur Spine J* 2010;19:2075–94.
 70. Calderon L., Collin E., Velasco-Bayon D., et al. Type II collagen-hyaluronan hydrogel – a step towards a scaffold for intervertebral disc tissue engineering. *Eur Cell Mater* 2010;6(20):134–48.
 71. da Silva M.R., Domingues C.J., Pinto R.P., et al. New perspectives on degenerative disease treatment. *Acta Reumatol Port* 2009;34(2):327–35.
 72. Hohaus C., Ganey T.M., Minkus Y., Meisel H.J. Cell transplantation in lumbar spine disc degeneration disease. *Eur Spine J* 2008;17(4):492–503.