

ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ НАУЧНОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ  
«ИРКУТСКИЙ НАУЧНЫЙ ЦЕНТР ХИРУРГИИ И ТРАВМАТОЛОГИИ»

*На правах рукописи*



Животенко Александр Петрович

ПРОФИЛАКТИКА ПОСЛЕОПЕРАЦИОННОГО  
ЭПИДУРАЛЬНОГО ФИБРОЗА  
(КЛИНИКО-ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ)

3.1.10 – Нейрохирургия

Диссертация на соискание учёной степени  
кандидата медицинских наук

Научный руководитель:  
доктор медицинских наук, профессор  
Сороковиков Владимир Алексеевич

Новосибирск – 2025

## ОГЛАВЛЕНИЕ

ВВЕДЕНИЕ .....	3
ГЛАВА 1 ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ .....	12
1.1 Эпидуральный фиброз. Патогенез. Нерешённые проблемы .....	12
1.2 Профилактика эпидурального фиброза. Известные методы .....	22
1.3 Материалы, применяемые для профилактики эпидурального фиброза.....	27
1.4 Митоген-активируемые протеинкиназы: незаменимые регуляторы репаративного процесса.....	29
1.4.1 Роль MAP-киназ в формировании соединительной ткани .....	31
1.4.2 Участие MAP-киназ в развитии нейропатической боли.....	33
ГЛАВА 2 МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ .....	38
2.1 Материалы и методы ретроспективного исследования .....	38
2.2 Материалы и методы экспериментального исследования.....	43
ГЛАВА 3 РЕЗУЛЬТАТЫ КЛИНИЧЕСКОГО ИССЛЕДОВАНИЯ.....	50
3.1 Клинический пример .....	60
ГЛАВА 4 РЕЗУЛЬТАТЫ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОГО ИССЛЕДОВАНИЯ.....	70
ЗАКЛЮЧЕНИЕ .....	102
ВЫВОДЫ .....	108
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ.....	109
СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ.....	110
ЛИТЕРАТУРА .....	112

## ВВЕДЕНИЕ

### Актуальность проблемы

В XXI веке хирургия позвоночника динамично развивается, что приводит к увеличению оперативной активности на позвоночнике с каждым годом. Несомненно, это свидетельствует об улучшении диагностики и хирургической техники, а также связано с увеличением продолжительности жизни и старением населения планеты, что приводит к увеличению дегенеративной патологии позвоночника [17, 46]. Согласно исследованиям S. S. Rajae et al., «в Соединённых Штатах количество декомпрессионных операций с выполнением спондилодеза на поясничном отделе позвоночника увеличилось с 77,682 в 1998 году до 210,407 в 2008 году, что составило 170,9 %. В тот же период число ламинэктомий без стабилизации возросло на 11,3 %, достигнув 107,790 пациентов, по сравнению с 92,390 в 1998 году. В 2002 году общее количество операций на позвоночнике превысило один миллион» [55, 74, 198]. В Соединённых Штатах средний возраст пациентов, подвергающихся операциям на позвоночнике, возрос с 48,5 до 52,2 года [198]. В данной возрастной группе часто выявляется дегенеративный стеноз, выражающийся в сужении позвоночного канала, которое в основном связано с возрастной дегенерацией межпозвонковых дисков и дугоотростчатых суставов, а также с оссификацией или гипертрофией жёлтой и задней продольной связок. При дегенеративном стенозе не всегда применимы малоинвазивные хирургические методы. В таких случаях предпочтение отдаётся более травматичным операциям, таким как декомпрессивные вмешательства, которые могут проводиться как со стабилизацией позвоночника, так и без неё. Так, по данным А. А. Гриня и др., «дегенеративный стеноз с клиническими проявлениями в половине случаев не поддаётся консервативному лечению, для купирования симптомов показана хирургическая декомпрессия невральных структур» [5]. Встречаемость

клинически значимого дегенеративного стеноза позвоночного канала в популяции составляет около 5 % среди больных с дегенеративно-дистрофическими заболеваниями позвоночника в возрасте до 50 лет и 10–15 % – среди лиц 50–70 лет. По анатомической локализации стеноз позвоночного канала делят на центральный (20 %), латеральный (10 %) и комбинированный (70 %) [5, 31]. Декомпрессия позвоночного канала (ламинэктомия и гемиламинэктомия) – частая операция, но она может привести к синдрому неудачно оперированного позвоночника (FBSS, failed back surgery syndrome) [18, 20, 100, 151, 217]. С. W. Slipman et al. в ретроспективном обзоре представили эпидемиологические данные о нехирургических и хирургических причинах FBSS: «было выявлено двадцать три различных диагноза, среди которых было примерно равное распределение диагнозов с хирургическими (44,4 %) и нехирургическими (55,6 %) причинами. Наиболее распространёнными выявленными диагнозами были стеноз позвоночного канала, грыжа межпозвонкового диска и её рецидив, а также эпидуральный фиброз» [93]. S. Thomson утверждал: «Синдром неудачной операции на позвоночнике – бесполезный термин, который скрывает истинные проблемы, связанные с механизмом возникновения боли и последующим лечением, которому подвергаются пациенты с хронической радикулярной нейропатической болью, которым ранее была проведена операция на позвоночнике, так как болевой синдром имеет различную и многообразную характеристику, а также по распространённости и частоте встречаемости сопоставим с другими заболеваниями, сопровождающимися болью» [211]. Н. А. Bosscher et al. в своём исследовании показали, что при FBSS частой причиной боли является эпидуральный фиброз. «Эпидуроскопия демонстрирует, что распространённость выраженного эпидурального фиброза после операции на позвоночнике существенно выше, чем обычно сообщается при оценке с помощью МРТ-исследований. Выраженный эпидуральный фиброз является основной патологией у большинства пациентов с FBSS». Согласно полученным результатам эпидуроскопии, у 83,3 % пациентов после операции на позвоночнике с постоянной болью в спине была выявлена 3-я или 4-я степень эпидурального

фиброза. У пациентов, перенёвших более обширную операцию, значительный фиброз присутствовал в 95 % случаев, а сопутствующая боль и её интенсивность зависели от степени выраженности рубцово-спаечного процесса в эпидуральном пространстве. Однако по данным магнитно-резонансной томографии (МРТ) эпидуральный фиброз был выявлен только у 16 % этих пациентов. У всех пациентов при эпидуроскопии для 2-й и 3-й степени было характерно нарушение продвижения эндоскопа вперёд из-за плотных волокнистых спаек, а при 4-й степени твёрдая мозговая оболочка не дифференцировалась и эпидуральное пространство не определялось, так как было заварено плотным соединительнотканым рубцом, в связи с чем не представлялась возможность продвинуть эпидуроскоп [57]. Так, по данным проспективного рандомизированного слепого многоцентрового клинического исследования J. S. Ross et al., рецидивирующая боль в корешке выявлялась в 3,2 раза чаще у пациентов с эпидуральным фиброзом 4-й степени, чем у пациентов с эпидуральным фиброзом менее 4-й степени, оцениваемой по МРТ с контрастным усилением. В работе показано, что на каждые 25 % увеличения рубцевания возрастает риск рецидива корешковой боли в 2,02 раза [53]. В связи с этим диагностика эпидурального фиброза зависит от информативности методов исследования, их специфичности и чувствительности [57]. Так, по данным R. Dessouky et al., традиционная МРТ поясничного отдела позвоночника не всегда точно выявляет повреждения нервных структур, что затрудняет диагностику компрессии нервов. В исследовании изучались роль магнитно-резонансной нейрографии (МРН) и её эффективность по сравнению с МРТ пояснично-крестцового отдела позвоночника при FBSS. Так, в 36 % случаев МРТ не выявила причины боли. МРН позволила на 63 % более точно установить причину боли, изменив диагноз в 12 % случаев и тактику лечения – в 48 %. В результате лечения с использованием МРН наблюдались благоприятные исходы у 40–67 % пациентов [138]. Спайки могут способствовать развитию FBSS в 20–36 % случаев [55, 66]. Также известно, что хирургические вмешательства при FBSS сопряжены с высоким риском осложнений и, соответственно, с низкой частотой успешности

операций [80, 159, 182]. M. P. Arts et al. продемонстрировали лишь 35 % успешности операций и удовлетворённости пациентов после стабилизирующих вмешательств при лечении FBSS через 15 месяцев наблюдения [67]. K. Amirdelfan et al. исследовали варианты лечения FBSS: доказали слабую эффективность лекарств и повторных операций и получили доказательства в пользу активных физических упражнений и интервенционных процедур [213]. Самые убедительные доказательства эффективности долгосрочного лечения получены в отношении стимуляции спинного мозга по сравнению с традиционным медикаментозным лечением и повторными операциями [66, 159]. Так, каждая повторная операция снижает процент удовлетворённости пациентов хирургическим лечением и зачастую связана с формированием эпидурального фиброза, что осложняет ревизионную хирургию и делает её более рискованной в связи с увеличением количества осложнений [10, 17, 63, 79, 116, 150, 209, 215]. Существующий метод лечения, менингоррадикулолиз, не всегда демонстрирует достаточную эффективность – как клиническую, так и по данным визуализации [10, 74, 80, 138]. Наличие эпидурального фиброза может серьёзно повлиять на результаты повторных операций на позвоночнике, увеличивая вероятность нежелательных последствий. Риск разрыва твёрдой мозговой оболочки, кровотечения и повреждения нервных корешков при тракции или менингоррадикулолизе во время операции существенно возрастает из-за изменённых анатомических отношений в зоне оперативного вмешательства [10, 24].

Послеоперационное образование перидурального рубца является неизбежным неспецифическим воспалительным процессом заживления раны. После ламинэктомии происходит ряд репаративных процессов, включая асептическое воспаление в ответ на повреждение, клеточную пролиферацию, развитие грануляционной соединительной ткани, которая реорганизуется в эпидуральный фиброз. В итоге сформированный фиброз в просвете эпидурального пространства давит на нервные корешки и вызывает барьерный эффект как для питания, так и для нервной проводимости невральных структур,

расположенных в дуральном мешке и позвоночном канале в месте оперативного вмешательства [18]. В 1990 г. M. N. Songer et al. впервые предложили теорию формирования трёхмерного фиброза, которая утверждает, что образование фиброза происходит в результате повреждения *musculus sacrospinalis* и продольной связки [195].

Чтобы уменьшить и предотвратить образование эпидуральных рубцов, было проведено много клинических и экспериментальных исследований. Установление барьера между рубцовой тканью и твёрдой мозговой оболочкой является эффективным способом предотвращения рубцовых спаек. Как биоразлагаемые, так и небiorазлагаемые материалы использовались для изготовления барьера, однако не всегда результаты были удовлетворительными [13, 218].

В связи с этим профилактика послеоперационного эпидурального фиброза является важной нерешённой задачей в хирургии позвоночника. Разработка материалов, эффективных для профилактики эпидурального фиброза при интраоперационном использовании, остаётся актуальной и нерешённой проблемой.

### **Цель исследования**

Повысить эффективность профилактики послеоперационного эпидурального фиброза посредством разработки новой фармацевтической композиции в эксперименте.

### **Задачи исследования**

1. Оценить частоту и структуру повреждения твёрдой мозговой оболочки при повторном хирургическом лечении поясничных дорсопатий.
2. Изучить пространственно-временные особенности морфометрических изменений формы и размеров дурального мешка при эпидуральном фиброзе в эксперименте на модели ламинэктомии.

3. Разработать новую фармацевтическую композицию, содержащую блокатор р38 МАР-киназы, для профилактики эпидурального фиброза и протестировать её применение в эксперименте.

4. Оценить эффективность профилактики эпидурального фиброза на модели ламинэктомии при использовании новой фармацевтической композиции с блокатором р38 МАР-киназы в сравнении с известным медицинским изделием.

### **Научная новизна**

Впервые разработана и экспериментально обоснована новая фармацевтическая композиция на основе блокатора р38 МАР-киназы для профилактики эпидурального фиброза на модели ламинэктомии (Патент РФ № 2796371) и апробирована с оценкой её эффективности в сравнении с известным противовоспалительным гелем. В эксперименте впервые представлены пространственно-временные взаимоотношения морфометрических изменений формы и размеров дурального мешка при формировании эпидурального фиброза на разных сроках заживления раны и их трансформация при проведении профилактики рубцового эпидурита. Получены новые знания на основе проведённого экспериментального исследования при профилактике эпидурального фиброза и потенциале использования блокаторов р38 МАР-киназы для снижения негативного влияния формирующегося соединительнотканного рубца на твёрдую мозговую оболочку и форму дурального мешка.

### **Теоретическая и практическая значимость**

При ретроспективном исследовании двух групп пациентов с дорсопатиями на поясничном уровне, оперированных первично и повторно, определены частота рубцово-спаечного процесса в эпидуральном пространстве и его значимость для реализации интраоперационных осложнений: риска повреждения твёрдой мозговой оболочки, увеличения продолжительности операции. В эксперименте показано неблагоприятное влияние эпидурального фиброза на оболочки мозга,

динамику изменения формы дурального мешка. Изучена возможность применения и эффективность локальной аппликационной композиции, содержащей блокатор р38 MAP-киназы, для профилактики эпидурального фиброза.

### **Основные положения, выносимые на защиту:**

1. Эпидуральный фиброз является значимым фактором, обуславливающим повреждение твёрдой мозговой оболочки при повторных операциях.

2. Фармацевтическая композиция с блокатором р38 MAP-киназы (SB203580), используемая для интраоперационной профилактики эпидурального фиброза в эксперименте, предотвращает деформацию дурального мешка с сохранением нормальных анатомических отношений, снижает адгезию спинномозговых корешков к внутренней поверхности твёрдой мозговой оболочки и покрытие её с наружной стороны соединительнотканым рубцом в зоне ламинэктомии.

### **Внедрение в практическое здравоохранение**

Результаты данного исследования активно применяются в образовательных программах для аспирантов и ординаторов на базе ФГБНУ «Иркутский научный центр хирургии и травматологии», а также на кафедре травматологии, ортопедии и нейрохирургии Иркутской государственной медицинской академии последипломного образования – филиала ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России.

### **Степень достоверности и апробация работы**

Применённые методы исследования соответствуют современным требованиям, адекватны поставленным задачам и целям. Объём проведённых исследований достаточен для формирования достоверных выводов. Научные положения, выводы и рекомендации, вытекающие из работы, опираются на результаты исследования и подтверждены статистическим анализом.

Материалы диссертации были представлены на: Всероссийской научно-практической конференции «Актуальные вопросы травматологии и ортопедии, нейрохирургии» (Иркутск, 2019); Всероссийской научно-практической конференции с международным участием «Цивьяновские чтения», посвящённой 75-летию юбилею Новосибирского НИИТО им. Я.Л. Цивьяна (Новосибирск, 2021); Международной научной конференции «Россия и Монголия: результаты и перспективы научного сотрудничества», посвящённой 100-летию установления дипломатических связей и 50-летию открытия Генерального консульства Монголии в Иркутске (Иркутск, 2022); межрегиональной научно-практической конференции «Актуальные вопросы травматологии и ортопедии, нейрохирургии» (Иркутск, 2023); XII съезде Российской Ассоциации хирургов-вертебрологов (RASS) «Противоречия в вертебологии и опыт смежных специальностей» (Москва, 2023); XIV Всероссийской научно-практической конференции с международным участием «Цивьяновские чтения» (Новосибирск, 2023); Всероссийской научно-практической конференции с международным участием «Здоровье семьи – здоровье нации: фундаментальные и прикладные исследования», посвящённой 300-летию Российской академии наук и 80-летию Российской академии медицинских наук (Иркутск, 2024); IV Сибирском нейрохирургическом конгрессе в рамках Сибирской ассоциации нейрохирургов «Сибнейро» (Иркутск, 2024); IV Съезде травматологов и ортопедов Республики Казахстан и III Съезде Казахстанской ассоциации травматологов-ортопедов (Астана, Казахстан, 2024); Сибирском ортопедическом форуме – 2024 (Новосибирск, 2024).

### **Публикации**

По теме диссертации опубликовано 12 научных работ, из них 11 статей в журналах, рекомендованных ВАК при Минобрнауки России, в том числе 7 статей в журналах, входящих в международную базу данных SCOPUS. Получен патент на изобретение РФ (№ 2796371).

## **Объём и структура диссертации**

Диссертация состоит из введения, четырёх глав, заключения, выводов, практических рекомендаций, списка сокращений и списка литературы. Работа изложена на 138 страницах, иллюстрирована 14 таблицами, 39 рисунками. Список литературы содержит 227 источников, в том числе 41 отечественный и 186 зарубежных.

## **Благодарности**

Автор выражает благодарность доктору медицинских наук, профессору РАН Шурыгиной Ирине Александровне за неоценимый вклад в выполнение диссертационной работы. Ирина Александровна приняла активное участие в выполнении экспериментального раздела исследования, а также в разработке инновационной фармацевтической композиции с применением блокатора p38 MAP-киназы (SB203580). Её профессионализм, глубокие знания и внимательное руководство стали основой для успешной реализации ключевых этапов экспериментального раздела работы.

## ГЛАВА 1

### ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

#### 1.1 Эпидуральный фиброз. Патогенез. Нерешённые проблемы

Эпидуральный фиброз представляет собой патологический процесс, развивающийся со временем и имеющий полиэтиологическое развитие и мультифакторное происхождение. Часто он сопровождается болевым синдромом смешанного характера, включающим как ноцицептивные, так и нейропатические компоненты [66, 173].

Одной из главных причин боли в нижних конечностях и спине является распространение рубцовой ткани в позвоночный канал, что приводит к адгезии с твёрдой мозговой оболочкой [41, 53, 90, 155, 179]. Формирование рубцов – это естественный процесс и реакция организма на травму, в том числе на хирургическое вмешательство, который включает в себя сложную коммуникацию клеточных элементов в ограниченном повреждённом пространстве во взаимосвязи с системными реакциями нервной и эндокринной систем и состоянием организма. Заживление раны представляет собой циклический процесс, состоящий из трёх основных фаз: воспаления, пролиферации и рубцевания. Каждая фаза характеризуется уникальными структурными, метаболическими и функциональными изменениями как в самой ране, так и в окружающих тканях, хотя общие закономерности детерминированы [15]. Образование соединительнотканного рубца защищает относительную целостность позвоночного канала после ламинэктомии [102]. Он состоит из трёх фаз [218]. Фаза I включает в себя локальные воспалительные реакции, которые возникают в течение первых 3–5 послеоперационных дней, в том числе высвобождение большого количества воспалительных факторов, хемокинов и факторов роста, таких как интерлейкин (IL) 1, IL-6, фосфолипаза A2 и трансформирующий фактор роста  $\beta$ 1 (TGF- $\beta$ 1, transforming growth factor  $\beta$ 1)

в местах ламинэктомии. Эти воспалительные реакции вызывают агрегацию фибробластов, тучных клеток, макрофагов и эндотелиоцитов [207, 218]. Фибробласты могут активироваться и мигрировать из параспинальных мышц, жёлтой связки, задней продольной связки и фиброзного кольца. Фаза II – это активная фаза фибробластов, которая обычно длится 2–3 недели после операции. В этой фазе фибробласты размножаются и дифференцируются в миофибробласты, которые являются основными источниками фиброза и активно синтезируют внеклеточный матрикс [207]. TGF- $\beta$ 1 играет важную роль в этом процессе, особенно в дифференцировке фибробластов в миофибробласты [102]. Примечательно, что отложение избыточного количества внеклеточного матрикса и пролиферация фибробластов играют ключевую роль в послеоперационном фиброзе и спайках твёрдой мозговой оболочки. Фаза III включает в себя восстановление тканей, которое длится несколько месяцев или дольше после операции. В этой фазе вокруг дефекта происходит ремоделирование соединительной ткани, которая впоследствии превращается в рубцовую ткань [218]. Чрезмерный фиброз эпидуральной ткани и рубцевание в месте операции могут вызвать экстрадуральную и интрадуральную компрессию и фиксацию твёрдой мозговой оболочки и нервных структур позвоночного канала, а также сдавление или растяжение нервных корешков и ганглиев задних корешков (DRG, dorsal root ganglion), что приводит к механической корешковой боли. Таким образом, чрезмерный фиброз эпидуральной ткани считается важным фактором, вызывающим рецидивирующую корешковую боль, частота возникновения которого составляет примерно 20–36 % [55, 66]. Хроническая послеоперационная боль (ХПБ) в ногах и спине после операции на поясничном отделе позвоночника возникает примерно у 8–40% пациентов и часто является трудноизлечимой или рецидивирующей [47]. Эта боль негативно влияет на физическое и психическое здоровье пациентов. ХПБ может иметь сложную этиологию, включая как структурные, так и неструктурные факторы. Хирургическое вмешательство может быть эффективным для пациентов с чётко выявленными структурными причинами компрессии нервов, но часто имеет

низкие показатели успеха. Повторная операция часто рекомендуется пациентам с выявленными структурными факторами при послеоперационной визуализации [147]. К таким факторам относятся эпидуральный фиброз, прогрессирование дегенеративных изменений на смежных уровнях, рецидив грыжи межпозвоночного диска и послеоперационный сагиттальный дисбаланс [47]. Для лечения ХПБ на поясничном отделе позвоночника могут быть использованы различные хирургические методы, включая задний поясничный межтеловой спондилодез, микроэндоскопическую дискэктомию, адгезиолизис и чрескожную эндоскопическую поясничную дискэктомию [47, 94]. Однако эффективность повторных операций может быть ограниченной, особенно если причина боли связана с неструктурными факторами. Это подчёркивает необходимость в разработке более эффективных методов лечения ХПБ, включая нехирургические подходы. Изучаются механизмы ХПБ на позвоночнике с акцентом на структурные факторы (эпидуральный фиброз) и неструктурные послеоперационные изменения (локальное воспаление, нейровоспаление, сенсбилизация), которые часто пренебрегаются в патогенезе некупируемой послеоперационной боли. Чрезмерный эпидуральный фиброз после ламинэктомии является частой причиной ХПБ. У значительной части пациентов фиброз распространяется за пределы операционного поля, сдавливая нервные корешки, DRG (спинальные ганглии) или твёрдую мозговую оболочку. Это приводит к функциональным нарушениям, включая двигательные и сенсорные расстройства, и болям в спине и конечностях [218]. Для декомпрессии нервов и устранения боли часто требуется повторная операция, которая сопряжена с высоким риском осложнений, поскольку нужно удалить обширные рубцовые спайки [102]. Исследования показывают, что показатель успеха снижается с каждым последующим вмешательством: с 50 % после первой операции до 30 % после второй, 15 % после третьей и всего 5 % – после четвертой [75].

Рубец на твёрдой мозговой оболочке обычно являются результатом нормального заживления раны после повреждения ткани и возникают

как у пациентов с хронической послеоперационной болью, так и у пациентов без симптомов. Некоторые исследования описывают бессимптомное течение эпидурального фиброза, однако причина отсутствия клинических проявлений до сих пор не ясна [68, 174]. В связи с этим диагностика эпидурального фиброза зависит от информативности методов исследования их специфичности и чувствительности [57, 60]. Например, в исследовании Б. В. Дривотинова и др. «использование таких методов, как МРТ, компьютерная томография (КТ) и электронейромиография (ЭНМГ), показывало низкий процент выявления рубцовых изменений: 4,8 %, 3,1 % и 1,3 % соответственно» [9]. Однако неправильная оценка состояния оперированного позвоночника приводит к ошибкам в лечении и хронизации болевого синдрома, в связи с чем большое значение имеют выбор методов диагностики и комплексная оценка оперированного позвоночника для определения дальнейшей тактики лечения [18, 24, 60, 71]. Известно, что эпидуральный фиброз имеет полиэтиологическое развитие и мультифакторное происхождение, и проявления этого состояния могут сильно различаться [24, 167]. Например, использование эпидуроскопии, как показали исследования Н. А. Bosscher et al. [57], демонстрирует более высокую частоту выявления тяжёлого эпидурального фиброза у пациентов с синдромом FBSS, чем это обычно наблюдается при оценке данных МРТ (Рисунок 1).

А. Н. Bosscher et al. установили, что эпидуроскопия у пациентов, перенёвших хирургические вмешательства, подтвердила наличие эпидуральных сращений в 95,6 % случаев, в то время как при применении МРТ этот показатель составил лишь 16,1 %. Болевой синдром наблюдался у 84,3 % обследуемых, и его интенсивность непосредственно зависела от степени выраженности эпидурального фиброза [57]. Р. G. Petty et al. [166] указывают на то, что пациенты с выраженным эпидуральным фиброзом представляют собой сложную задачу для врачей в плане диагностики и стратегии лечения. Диагноз клинического арахноидита зачастую считается «диагнозом отчаяния». К неструктурным факторам относится хроническое воспаление, играющее важную роль в развитии

фиброза на твёрдой мозговой оболочке, заживлении раны и повышении чувствительности к боли. Локальный воспалительный ответ – это сложный патологический процесс, при котором не только вырабатываются медиаторы воспаления, вызывающие боль, но и ускоряется образование фиброза на твёрдой мозговой оболочке [62].

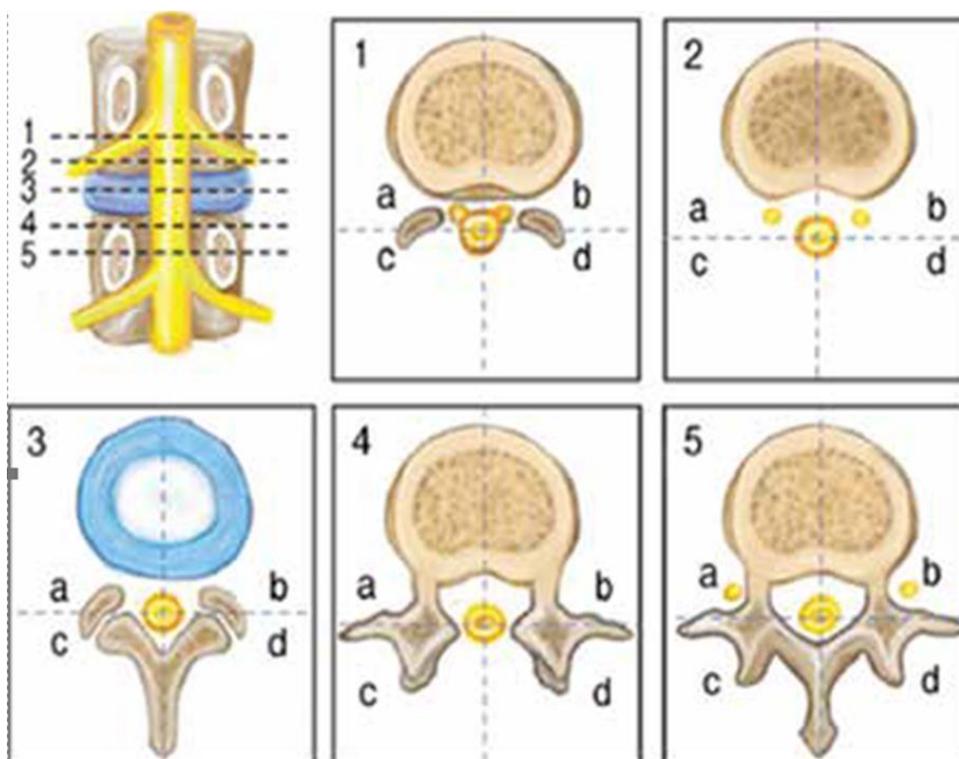


Рисунок 1 – Схема количественного определения перидурального рубца по МРТ-исследованию с контрастным усилением [104]: анализируются пять (1, 2, 3, 4, 5) аксиальных изображений, разделённых на четыре квадранта (a, b, c, d);

0-я степень – рубцово-фиброзная ткань в позвоночном канале отсутствует;

1-я степень – рубцово-фиброзная ткань заполняет 0–25 % квадрантов;

2-я степень – рубцово-фиброзная ткань заполняет 26–50 % квадрантов;

3-я степень – рубцово-фиброзная ткань заполняет 51–75 % квадрантов;

4-я степень – рубцово-фиброзная ткань заполняет более 75 % квадрантов

В исследовании W. Wang et al. показано, что важным патогенетическим механизмом ХПБ может быть арахноидит, связанный с воспалением, а не с механической компрессией [62]. Интраневральный фиброз трудно

диагностировать интроскопическими методами исследования, в связи с чем важно сопоставлять и интерпретировать клинику и визуализационные методы исследования, что имеет огромное значение для определения тактики лечения. Адгезивный арахноидит является редким заболеванием, как и его описание в медицинской литературе. Таким образом, истинная частота заболевания неизвестна, и цифры могут быть значительно занижены из-за отсутствия субклинических случаев или случаев, описывающих адгезивный арахноидит как причину парапареза у пациентов, у которых стеноз позвоночного канала имеет другую, недиагностированную причину [58, 61, 111, 196]. Чтобы глубже понять диагнозы «адгезивный арахноидит» и «эпидуральный фиброз», необходимо знать анатомические и функциональные особенности позвоночного канала для понимания патогенеза этих процессов [193]. Так, арахноидит – процесс, развивающийся интрадурально в субарахноидальном пространстве, а эпидуральный фиброз формируется снаружи твёрдой мозговой оболочки. К. Miaki et al. в 1999 г. в экспериментальной работе [160], направленной на изучение влияния нарушения кровоснабжения нервных корешков при блокировании субарахноидального пространства выявили негативные последствия и патологические изменения в корешках конского хвоста. Было зарегистрировано снижение уровня глюкозы в субарахноидальном пространстве в 3 раза по сравнению с нормой, что опосредовано приводило к нейронной дегенерации. С. V. Burton в 1978 г. описал три периода воспалительного процесса арахноидальной оболочки при пояснично-крестцовом арахноидите [58]. При завершении процесса происходит инкапсуляция нервных корешков, что приводит к их сжатию и, как следствие, к атрофии. Рубцовая ткань препятствует контакту корешка со спинномозговой жидкостью в поражённой области, что ведёт к облитерации и блокированию ликворного потока в данной зоне, вызывая снижение ликворного импульса. Морфологически выявляются кисты, содержащие ликвор, кальцификаты и даже костные образования. Полная инкапсуляция вызывает гипоксию и прогрессирующую атрофию корешков, в основном в дорсальных сегментах. Точные сроки прогрессирования этих фаз

остаются невыясненными, однако, как отметил С. V. Burton [58], спайки могут ограничивать подвижность нервных корешков, что приводит к повышенной чувствительности к натяжению, снижению кровотока и ишемии, создавая условия для дополнительной травмы. Многие специалисты считают, что эпидуральный фиброз имеет меньшую клиническую значимость по сравнению с арахноидитом [10, 42]. Хотя сдавление корешка рубцово-спаечным процессом в эпидуральном и арахноидальном пространстве приводит к одинаковым клиническим проявлениям, сопровождающихся болью в позвоночном столбе и конечностях с чувствительными расстройствами и двигательными нарушениями, основное отличие эпидурального фиброза от арахноидита – это распространённость и локализация процесса, заключающегося в ограниченной зоне поражения в месте оперативного вмешательства. Это означает, что у пациентов может быть диагностирован эпидуральный фиброз при отсутствии диагноза арахноидита, даже если последний имеет клинические проявления [10, 42]. Клинические исследования показали, что в дренажных жидкостях из ран пациентов, перенёвших операцию на позвоночнике, были обнаружены многочисленные медиаторы воспаления, в том числе IL-6, IL-8 и простагландин E2 (PGE2, prostaglandin E2) [165]. PGE2 может вызывать первичную боль, а также является важным медиатором болевой чувствительности [172, 221]. Индукция циклооксигеназы 2 (ЦОГ-2) в нейронах дорсальных ганглиев происходит в ответ на воздействие IL-1 $\beta$  и опосредуется киназами, регулируемые внеклеточными сигналами (ERK, extracellular-signal-regulated kinases) и p38 митоген-активируемыми протеинкиназами (MAPK, mitogen-activated protein kinase). ERK и p38 MAPK фосфорилируются IL-1 $\beta$  для активации транскрипции ЦОГ-2 в нескольких различных линиях не нейронных клеток [165]. Периганглионарное воспаление также вызывает транскрипцию нескольких генов, связанных с регенерацией, в результате локальной индукции IL-6 и LIF и активации MAPK [44, 165, 223]. Локальное воспаление также может распространяться на соседние DRG, что приводит к повышенной экспрессии нейротрофического фактора мозга (BDNF, brain-derived neurotrophic factor) в DRG и сенсibilизации нейронов,

что вызывает гипералгезию и корешковую боль [165]. Эти результаты согласуются с клиническим наблюдением о том, что корешковая боль возникает у пациентов с химическим радикулитом при отсутствии компрессии [66]. Хотя количество воспалительных факторов в раневом отделяемом постепенно снижается в течение 72 часов после операции, острая воспалительная реакция может повышать чувствительность сенсорных нейронов или переходить в хроническое воспаление, которое в итоге приводит к арахноидиту, связанному с воспалением [82], – важному патологическому механизму развития ХПБ. Возникновению эпидурального фиброза и формированию болевого синдрома способствуют следующие основные факторы (Рисунок 2).

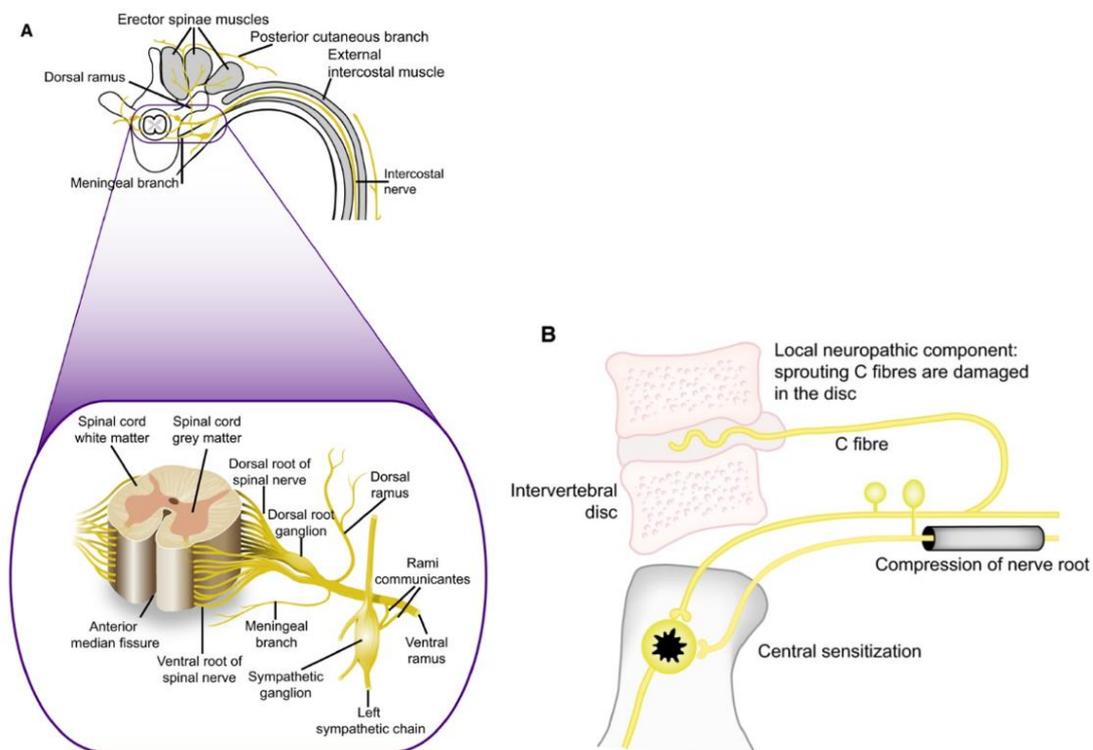


Рисунок 2 – Патофизиологические механизмы нейропатической боли в спине.

А – анатомия спинномозгового нерва, выходящего из спинного мозга: спинномозговой нерв разветвляется на дорсальную ветвь, иннервирующую кожу нижней части спины, и вентральную ветвь, иннервирующую ногу (через пояснично-крестцовое сплетение); Б – предлагаемые патофизиологические механизмы невропатической боли в спине [157]

- Нарушение целостности позвоночного канала и эпидурального пространства, приводящее к отсутствию барьера между нервными структурами и окружающими тканями.
- Образование гематом с кровоизлиянием и повреждением окружающих тканей в зоне оперативного вмешательства.
- Нарушение местного крово- и ликворообращения, что ухудшает питание тканей в зоне операции и способствует накоплению продуктов распада.
- Иммуновоспалительный механизм – так как пульпозное ядро межпозвонкового диска является забарьерной тканью и антигенным материалом.

Большинство авторов считают, что основным источником фиброза является поверхность паравертебральных мышц, которая соприкасается с твёрдой мозговой оболочкой после ламинэктомии [51, 130]. Факторами, способствующими расширению рубца, являются размер хирургического дефекта кости и наличие скоплений крови в эпидуральном пространстве [130, 189]. Триггером развития эпидурального фиброза является присутствие крови в позвоночном канале. Согласно данным Н. LaRocca и I. Macnab [130], «образование гематомы ведёт к развитию асептического воспаления в операционной зоне, что делает крайне важным тщательный и надёжный гемостаз во время хирургического вмешательства». В ряде исследований авторы предлагали использовать гемостатические средства в ходе операции, среди которых наиболее эффективным считается TachoComb [123]. В послеоперационном периоде также применяются активные дренажи, эпидуральные катетеры и ирригаторы для аспирации крови и экссудата из операционной раны и позвоночного канала [4, 177]. Огромное внимание уделяется «забарьерному материалу», поступающему из студенистого ядра через хирургический дефект в фиброзном кольце и в задней продольной связке, вызывая иммунный воспалительный процесс, способствующий развитию рубцово-спаечного эпидурита [90, 118, 184]. Пульпозное ядро содержит высокие уровни фосфолипаз А2, которые, активируя каскад арахидоновой кислоты, продуцируют простагландины Е1, Е2 и лейкотриены В. Эти вещества значительно

снижают порог стимуляции волокон С, которых в нервном корешке много, и создают ситуацию хронического воспаления [177, 214]. После дискэктомии через дефект фиброзного кольца и задней продольной связки остатки пульпозного ядра, содержащие высокие уровни фосфолипазы А<sub>2</sub>, могут контактировать с твёрдой мозговой оболочкой и нервными корешками. Матриксные металлопротеиназы, ЦОГ<sub>2</sub>, оксид азота и PGE<sub>2</sub> в локальной микросреде могут раздражать прилегающие нервные корешки при попадании пульпозного ядра в рану [75, 210]. На модели собак скорость электрической проводимости нервного корешка, прилегающего к пульпозному ядру, значительно снижалась через 7 дней после вскрытия межпозвоночного диска без сдавливания нервного корешка. Кроме того, плотность и размер капилляров значительно увеличились по сравнению с контрольной группой [75, 210]. Эти результаты свидетельствуют о том, что изменения локальной микросреды, связанные с пульпозным ядром, а не с механическим сдавливанием, могут влиять на функциональное состояние и возбудимость нервных волокон [75]. Аналогичные изменения наблюдались и у пациентов с ХПБ [186]. Это взаимодействие провоцирует хроническое воспаление в области дискэктомии, что приводит к образованию простагландинов и к дальнейшему выделению цитокинов из лейкоцитов. Цитокины в свою очередь стимулируют активацию фибробластов и синтез коллагена, что способствует формированию рубцовой ткани в переднебоковом эпидуральном пространстве. Из вышесказанного можно сделать вывод о том, что образование эпидуральных рубцов происходит как сзади, так и спереди для каждого межслойного доступа (ламинэктомии и дискэктомии). Расширение доступа прямо пропорционально диаметру хирургического костного дефекта и площади хирургического рассечения. Несовершенный гемостаз с наличием гематомы способствует распространению фиброзной эпидуральной ткани за пределы костного дефекта [177].

Патофизиология корешковой боли при эпидуральном фиброзе связана с несколькими ключевыми процессами. В условиях эпидурального фиброза происходит атрофия эпидуральной клетчатки, что ведёт к изменениям

в микроциркуляции. Эпидуральные вены наполняются кровью и варикозно расширяются, что способствует повышению венозного давления и нарушению тока ликвора вокруг нервных структур [205, 220]. Эпидуральный фиброз фиксирует нервный корешок в одном положении, увеличивая его восприимчивость к натяжению и сдавлению [84, 128], что усугубляет ситуацию с хронической болью в поясничном отделе позвоночника и нижних конечностях [29, 205]. Так, нарушение циркуляции ликвора в арахноидальном пространстве, спровоцированное фиброзом, нарушает процесс питания нервных структур и может усугубляться даже при незначительной дополнительной компрессии корешка [29, 41, 205], приводя к нарушению его функции и запуску болевой импульсации, которая может включать как ноцицептивный, так и нейропатический характер боли. Клинические проявления данного состояния могут подтвердиться данными стимуляционной ЭНМГ, что демонстрирует нарушения в проведении нервного импульса [14, 197]. Таким образом, глубокое понимание патофизиологических механизмов, приводящих к корешковой боли, важно для выбора эффективных методов профилактики, диагностики и лечения эпидурального фиброза.

## **1.2 Профилактика эпидурального фиброза. Известные методы**

Профилактика эпидурального фиброза включает мероприятия, разделённые на три ключевых этапа: предоперационный, интраоперационный и послеоперационный. Применение этой стратегии на каждом этапе может существенно снизить риск развития эпидурального фиброза и улучшить результаты лечения у пациентов, подвергавшихся хирургическим вмешательствам на позвоночнике (Рисунок 3).

На предоперационном этапе профилактики эпидурального фиброза в дооперационном периоде можно отнести тщательную подготовку пациента к операции с минимизацией рисков, таких как наличие воспалительных процессов и нарушение свёртываемости крови. Оптимизация состояния пациента снижает вероятность развития послеоперационных осложнений, включая эпидуральный

фиброз, за счёт выявления факторов и предикторов развития и прогнозирования рубцово-спаечного процесса с коррекцией выявленных нарушений. Также важно планирование операции с выбором доступа и минимально инвазивных методов оперативного вмешательства, если это возможно, что снизит травму тканей и уменьшит шанс образования рубцовой ткани. В. И. Матвеев и др. и прочие исследователи оценили вероятность развития эпидурального фиброза при анализе коагулограммы и фибринолитической активности крови с последующей коррекцией выявленных отклонений [23, 114].



Рисунок 3 – Методы профилактики эпидурального фиброза по периодам

Существует ряд методов, описанных в литературе, для прогнозирования фиброза на этапе до операции, включая анализ антропометрических, иммунологических и иммуногенетических параметров [8, 16, 36]. В эксперименте доказана эпигенетическая регуляция miR-29a; благодаря подавлению TGF- $\beta$ 1 и IL-6 снижается активность образование фиброзного матрикса при ламинэктомии, что раскрывает молекулярные механизмы для снижения

частоты эпидурального фиброза и уменьшения рисков формирования болевого синдрома [146]. Некоторые авторы утверждают, что профилактические меры на данном этапе не всегда способны предсказать все аспекты развития рубцово-спаечного процесса, что требует системного подхода на всех уровнях – организменном, органном, тканевом и клеточном [18, 25, 211]. Одной из ключевых частей такой профилактики является интраоперационная. Основная цель её – минимизировать риск развития асептического воспаления в зоне операции за счёт применения современных хирургических техник и материалов. Это включает в себя минимальную травматизацию тканей с использованием микрохирургического инструментария и техники; тщательный гемостаз с использованием лазерных коагуляторов и современных гемостатиков и герметиков; снижение ишемии тканей за счёт использования современных ретракторов и тубусов для уменьшения их сдавления; удаление некротических тканей из зоны хирургического воздействия с применением ультразвукового оборудования; использование атравматического неимуногенного рассасывающегося шовного материала; уменьшение риска инфицирования раны за счёт сокращения продолжительности операции и разработки малоинвазивных технологий с использованием эндоскопии и робот-ассистенции [21, 28, 35]. Преимуществами интраоперационной профилактики являются уменьшение риска осложнений и скорейшее выздоровление пациента. Н. Wang et al. в своей работе подчёркивает важность создания защитного барьера для изоляции твёрдой мозговой оболочки и нервных структур от повреждённых тканей. Это помогает минимизировать контакт этих чувствительных областей с воспалительными и рубцово-спаечными процессами, возникающими в ходе заживления раны после хирургического вмешательства. Использование барьерных материалов помогает предотвратить развитие эпидурального фиброза и обеспечивает более благоприятные условия для восстановления нервных структур после операций на позвоночнике [218]. Так, существуют способы профилактики эпидурального фиброза, включающие использование аутологичных тканей, таких как жировая ткань или фасция, для создания барьера между нервными структурами

и окружающими тканями [142, 180, 203]. Один из минусов и несовершенств применения этой методики заключается в том, что аутологичные ткани разрушаются и вызывают в зоне операции асептическое воспаление, проявляющееся образованием серомы и экссудата, что является провоцирующим фактором развития эпидурального фиброза [142, 180]. В хирургической практике имелись случаи, когда жировые трансплантаты спровоцировали каудальный синдром при смещении в позвоночный канал [142, 180]. Также существуют различные методы ламинопластики, которые создают костный барьер. Однако они увеличивают продолжительность операции, что повышает вероятность развития гнойно-септических и тромбоэмболических осложнений в послеоперационном периоде. Эти операции сопровождаются значительной кровопотерей, что может усугубить течение сопутствующих хронических сердечно-лёгочных заболеваний [129].

Одним из современных подходов к профилактике эпидурального фиброза во время операции является разработка барьерных материалов как природного, так и синтетического происхождения. Эти материалы помогают предотвратить образование фиброза после ламинэктомии [171, 218]. Согласно литературным данным, к выбору идеального барьерного материала предъявляются строгие требования: он должен быть высокоэффективным, биосовместимым [22, 39], полностью биоразлагаемым в заданные сроки, фиксироваться в операционной ране без дополнительных фиксирующих средств и материалов, оставаться активно действующий и эффективным в присутствии экссудата на период репаративного процесса в ране [34, 76]. Кроме того, материал должен встраиваться в ткани пациента, не образуя соединительнотканной капсулы и не нарушая анатомо-функциональные отношения в операционной ране. Существующие барьерные материалы воздействуют на различные патофизиологические процессы в ране, включая уменьшение воспалительной реакции, ингибирование активности фибробластов, а также могут управлять процессами образования и разрушения фибрина [167, 218]. Важным аспектом является создание механического барьера между повреждёнными поверхностями,

чтобы предотвратить их слипание, а также блокирование иммунореактивности запускаемой пульпозным ядром в ране, обсуждаемой в исследовании М. Д. Благодатского и др. [2].

Технологии применения мембран и гелевых барьеров, описанные в литературе, вызывают противоречивые мнения. Преимуществом мембранных материалов Neuro-Patch®, Реперен и других является их удобство в обработке и возможность точного моделирования под анатомические дефекты после ламинэктомии. Однако существуют недостатки: мембраны не всегда плотно прилегают к сосудисто-невральным структурам, что затрудняет полное покрытие этих областей и создаёт риск проникновения фиброзной ткани через оставшиеся промежутки. Кроме того, фиксация мембран в вертикальном положении затруднена, что снижает их эффективность в предотвращении рубцово-спаечных процессов [177].

Альтернативным направлением является использование гелевых имплантов, таких как Guardix SG, антиадгезин, Oxiplex/AP и мезогель. Проблема гелевых материалов заключается в их текучести и подвижности, что влияет на их надёжную фиксацию в операционной ране. Они могут мигрировать или выводиться через дренажи. Однако плюсом гелевых барьеров является их способность более плотно охватывать сосудисто-невральные структуры позвоночного канала и заполнять операционное ложе, обеспечивая полный контакт с анатомическими поверхностями благодаря своим адгезивным свойствам и формовочной способности [26, 177].

Послеоперационная профилактика рубцово-спаечного эпидурита направлена на предотвращение образования фиброзной ткани в эпидуральном пространстве. Одним из методов является адгезиолизис. Лизис спаек проводят, вводя гиалуронидазу в сочетании с гипертоническим раствором в эпидуральное пространство [45, 86, 204, 227]. Согласно данным S. V. Kim et al. [204], использование гиалуронидазы в комплексе со стероидами оказывается более результативным и обеспечивает длительный эффект. В исследовании S. Helm 2nd et al. [164] применялась эпидуроскопия, которая позволяет механически удалять

спайки, при этом врач имеет возможность визуализировать их непосредственно в эпидуральном пространстве и контролировать процесс их устранения.

### **1.3 Материалы, применяемые для профилактики эпидурального фиброза**

Согласно литературным данным, существует широкий спектр биоматериалов с различными свойствами, включая высокую молекулярную массу, сложную структуру и разнообразные биологические и физико-химические функции [132]. С развитием материаловедения и междисциплинарных исследований биodeградируемые полимеры приобрели значительную популярность как в теоретических, так и в практических аспектах профилактики фиброза в эпидуральном пространстве. Эти материалы выполняют двойную функцию: они действуют как физический барьер, препятствуя росту соединительнотканного рубца, и являются источником средств, блокирующих фиброз, с регулируемым их высвобождением в ране. Полимеры классифицируются на натуральные и синтетические, биоразлагаемые и небiorазлагаемые [183].

К натуральным полимерам относятся: хитозан – аминополисахарид, полученный из панцирей ракообразных; гель на основе фибрина и гиалуроновой кислоты; амнион – тонкая мембрана, выстилающая внутреннюю стенку плаценты, – которые используются в медицинской практике и зарекомендовали себя как материалы, эффективно снижающие воспаления, а также в экспериментальных исследованиях, уменьшающих степень эпидурального фиброза. Однако их ограниченный успех связан с индукционной реакцией иммунной системы, что вызывает дополнительное воспаление и ограничено коротким временем их биodeградации. Например, гиалуроновая кислота уменьшает пролиферацию фибробластов и отложение коллагена, что оказывает положительное воздействие на профилактику эпидурального фиброза [85, 105]. Однако её эффективность ограничена из-за специфической ферментативной деградации в тканях. Для преодоления этих ограничений разработан композитный

гидрогель на основе гиалуроната и полигалактуроновой кислоты, который продемонстрировал устойчивость и способность предотвращать адгезию фибробластов [112].

Амниотическая мембрана является естественным барьером, способствующим снижению воспаления и ограничению васкуляризации, что подтверждено экспериментами на моделях ламинэктомии у крыс [106].

К синтетическим биоразлагаемым полимерам, используемым для предотвращения эпидурального фиброза, относятся: полилактид – алифатический полиэфир мономера молочной кислоты; полигликолид – алифатический полиэфир, полученный из гликолевой кислоты путём поликонденсации; поликапролактон и их сополимеры. К небiorазлагаемым синтетическим материалам относятся: силикон – кислородосодержащие высокомолекулярные кремнийорганические соединения; полиакрилонитрил; метакрилаты и их полимеры [183]. В экспериментах на крысах линии Wistar применялся барьерный материал «Реперен», который снижал воспаление и образование эпидурального фиброза в экспериментальной модели, где триггером воспаления выступали элементы межпозвонкового диска [118].

Существуют также исследования, демонстрирующие эффективность комбинированного использования барьерных материалов с лекарственными препаратами, включая стероиды и нестероидные противовоспалительные средства [107, 178], а также вещества, ингибирующие специфические цитокины и фактор роста эндотелия сосудов, такие как Ранибизумаб, который подавляет васкуляризацию и снижает формирование рубцовой ткани [48, 92, 119]. Экспериментальные исследования на крысах подтвердили эффективность таких подходов [92]. Также исследуется применение химиотерапевтических агентов и иммунодепрессантов для профилактики эпидурального фиброза [126, 149, 170, 183]. Например, митомицин С цитотоксичен в высоких концентрациях, в связи с чем разработана его комбинация с полиэтиленгликолевой плёнкой, которая снижает образование рубцовой ткани и способствует апоптозу фибробластов [104, 175] за счёт регуляции экспрессии miRNAs, вызывая аутофагию фибробластов

и снижая концентрацию гидроксипролина и предотвращая формирование эпидурального фиброза после ламинэктомии в эксперименте [70]. Исследователи отмечают, что применение нескольких материалов в сочетании снижает риск возникновения эпидурального фиброза и улучшает результаты заживления раны. Учитывая, что воспаление и ангиогенез способствуют развитию фиброза, препараты, подавляющие провоспалительные и ангиогенные цитокины, могут быть эффективными средствами для лечения эпидурального фиброза [167]. Несмотря на положительные результаты, полученные в экспериментальных исследованиях на животных, требуется дальнейшее совершенствование и изучение данных подходов. Эти многообещающие результаты открывают перспективы для внедрения данных соединений в практическую медицину [96]. Разработка материалов, эффективных для профилактики эпидурального фиброза при интраоперационном использовании, остаётся актуальной и нерешённой проблемой [4, 95, 117, 191].

#### **1.4 Митоген-активируемые протеинкиназы: незаменимые регуляторы репаративного процесса**

Повреждение органов в результате операции, травмы, инфекции, заболеваний, врождённых дефектов, старения и других повреждений вызывает нарушение работы органов и при серьёзных состояниях представляет угрозу для нарушения его функционирования. Одной из наиболее интересных задач современных биомедицинских исследований является расшифровка молекулярных основ регенерации органов с целью поддержания, улучшения и восстановления функций органов после травмы [99, 139, 222]. MAPK важны для передачи внутриклеточного сигнала и играют решающую роль в регуляции пластичности нервной системы и воспалительных реакций [222]. Передача сигналов MAPK/ERK является незаменимым игроком, участвующим в разнообразных биологических реакциях посредством фосфорилирования широкого спектра субстратов в цитоплазме, а также внутри ядра [27, 59, 139, 172]. Эти сигнальные каскады приводят к изменению экспрессии генов, что влияет

на синтез белков и вызывает специфические морфологические и функциональные изменения в тканях [127, 143]. Литературные данные подтверждают центральную роль пути MAPK/ERK в процессах регенерации органов. Передача сигналов MAPK/ERK быстро возбуждается в ответ на повреждающие стимулы и координирует важные прорегенеративные клеточные события, включая выживание клеток, миграцию, пролиферацию, рост, а также изменение клеточной транскрипционной и трансляционной активности. В настоящее время растёт число исследований, подчёркивающих значительную и различающуюся роль пути MAPK/ERK (также известного как путь Ras/Raf/MEK/ERK) в процессах регенерации органов [127, 222].

Функционально, поскольку MAPK/ERK1/2 нацелены на более чем 600 субстратов внутри клетки, они служат центральным узлом, который регулирует фундаментальное клеточное поведение, включая выживание клеток, дифференцировку, пролиферацию, рост, миграцию и метаболизм [27, 38, 37, 139, 172]. Эти клеточные реакции имеют решающее значение для эффективной регенерации органов, подразумевая существенное участие пути MAPK/ERK в регенерации. Всё больше исследований подтверждают центральную роль сигнального пути MAPK/ERK1/2 в регуляции комплексной регенерации органов [19, 222]. В долгосрочной перспективе может формироваться эпидуральный фиброз с нейропатической болью и усугубляться дегенеративным процессом в зоне хирургического вмешательства [1, 66, 173, 224]. Посредством сигналов MAPK/ERK передаётся разнообразный спектр внешних сигналов, включая такие факторы роста, как фактор роста фибробластов 2 [207], тромбоцитарный фактор роста и инсулиноподобный фактор роста типа 1; BDNF, фактор роста нервов нейротрофин 3 и серотонин; цитокины, такие как фактор некроза опухоли (TNF, tumor necrosis factor) и TGF- $\alpha$  [181]; и клеточный стресс, такой как активные формы кислорода, Ca<sup>2+</sup>-сигнализация и повреждение ДНК [139, 154, 172, 207, 212, 222].

Известно, что механическая нагрузка является важным регулятором клеточной биологии [54, 103, 187]. Согласно исследованию Q. Ху [145],

механический фактор роста подавляет активность пути p38 MAPK в клетках пульпозного ядра, ингибируя апоптоз хондроцитов, вызванный механической перегрузкой. Механический фактор роста экспрессируется в различных тканях при детерминированных определённых условиях [72, 140, 145] и является защитным против различных вредных стимулов, включая механическую перегрузку [113, 145, 192]. Известно, что сигнальный путь MAPK участвует в ремоделировании костной ткани за счёт регуляции дифференцировки остеокластов [188, 212].

#### **1.4.1 Роль MAP-киназ в формировании соединительной ткани**

Соединительнотканый рубец, формирующийся в эпидуральном пространстве, может содержать различные виды коллагенов, составляющего основу соединительной ткани. Воздействуя на репаративный процесс в ране, можно изменять коллагеновый состав и формировать разнообразную морфологическую структуру соединительной ткани. Наиболее распространённые типы коллагена – I и III, где III тип преобладает в незрелой грануляционной ткани, а I тип – в зрелых тканях рубца. Коллаген синтезируется фибробластами, и его накопление определяет механические свойства рубца. Миофибробласты играют ключевую роль в процессе заживления тканей, так как они активно секретируют коллаген (особенно типов I, III, IV и VIII), что определяет механические свойства рубцовой ткани. Однако их присутствие временно. В нормальных условиях, после завершения формирования рубца, миофибробласты либо подвергаются апоптозу, либо возвращаются к неактивному фенотипу. Это обеспечивает завершение репаративного процесса и предотвращает избыточное накопление коллагена, которое могло бы привести к нарушению структуры и функции ткани. Нарушение этого механизма может способствовать развитию патологического фиброза. По литературным источникам другие типы коллагена менее известны [38, 97, 169]. При фиброзных заболеваниях миофибробласты постоянно находятся в активном состоянии, вызывая гиперпродукцию и отложение прочного внеклеточного матрикса,

и нарушают не только структуру, но и функцию органа [87, 162, 226]. Исследования, проведенные И. А. Шурыгиной и др., показали важную роль MAP-киназных каскадов в регуляции роста соединительной ткани в послеоперационной зоне. Подавление активности JNK-каскада с активацией p38 MAPK сокращает время формирования рубцовой ткани. Это влияет на структуру рубца, уменьшая его ширину и плотность коллагеновых волокон, что приводит к более качественному заживлению. Кроме того, блокада p38 MAPK снижает приток прогениторных клеток фибробластов в зону операции и увеличивает фиброкластическую активность, что может уменьшить образование патологического фиброза [38]. Как показано в исследовании H. Wang et al., уровень IL-33 повышается в тканях эпидуральной раны после ламинэктомии. *In vitro* IL-33 способствовал созреванию фибробластов, которое блокировалось нейтрализующим ST2-антителом, предполагая, что созревание фибробластов, стимулированное IL-33, зависело от ST2. Кроме того, IL-33/ST2 активировал пути p38 MAPK и TGF- $\beta$ . Либо ингибитор p38, либо ингибитор TGF- $\beta$  снижал выработку фибронектина и гладкомышечного актина  $\alpha$  фибробластами, обработанными IL-33, предполагая, что p38 MAPK и TGF- $\beta$  были вовлечены в сигнальные пути IL-33/ST2 в созревании фибробластов [110]. Таким образом, формирование фиброза можно рассматривать как длительный и сложный процесс, который часто продолжается и усугубляется при повторных повреждениях тканей, независимо от их причины [50]. Это делает процесс восстановления тканей после операции, особенно в зоне эпидурального пространства, более сложным и непредсказуемым [201]. Полученные знания о роли MAP-киназных каскадов в формировании фиброза крайне важны для клинической практики. Они позволяют глубже понять механизмы патогенеза фиброза, что в свою очередь открывает возможности для разработки новых подходов к профилактике и коррекции этого состояния.

#### 1.4.2 Участие MAP-киназ в развитии нейропатической боли

Эпидуральный фиброз может компримировать нервные структуры, вызывая нейропатический болевой синдром, интенсивность которого варьируется по интенсивности и характеру боли [33, 57, 66]. Примечательно, что интенсивность боли не всегда коррелирует с морфологическими изменениями в зоне операции. Нейропатическая боль, являющаяся хроническим болевым синдромом, часто развивается вследствие повреждения соматосенсорной системы [49, 156].

Ганглий дорсального корешка играет ключевую роль в патогенезе нейропатической боли, так как он поддерживает метаболическую связь между периферической и центральной нервными системами. Именно изменения в DRG при воспалении и повреждении периферической нервной системы способствуют возникновению нейропатической боли [97, 125, 158, 176]. Длительная афферентная стимуляция ноцицепторов приводит к гиперчувствительности сенсорных нейронов и изменению их функциональных характеристик, что может проявляться болевым синдромом различной интенсивности [148]. Развитие нейропатической боли сопровождается воспалительными процессами, включающими активное участие провоспалительных цитокинов (таких как IL-1 $\beta$ , TNF- $\alpha$ ), простагландинов и других медиаторов воспаления [65, 168]. Они активизируют процессы гиперчувствительности и центральной сенсibilизации, что связано с усиленной возбуждающей синаптической передачей в центральной нервной системе [172]. В научных исследованиях за последние годы основное внимание уделяется механизмам формирования нейропатической боли, нежели этологическим факторам [7, 148, 125]. Это связано с тем, что понимание патофизиологических процессов, лежащих в основе нейропатической боли, позволяет разрабатывать более целенаправленные методы лечения и профилактики. В частности, исследование изменений в нейронах DRG и их роли в развитии нейропатической боли стало ключевым моментом. DRG участвует в передаче болевых сигналов от периферических рецепторов к центральной нервной системе, и его метаболические изменения могут

приводить к хронической боли, что было показано в работе E. S. Krames [125]. В последние годы исследования механизма формирования нейропатической боли показали, что активация аденозинмонофосфат-активируемой протеинкиназы (АМРК, adenosine monophosphate-activated protein kinase) может ингибировать два сигнальных пути, которые тесно связаны с центральной сенсibilизацией и изменениями синаптической пластичности нейронов после повреждения нерва [181]. Они являются мишенью рапамицина и МАРК у млекопитающих, которые могут ингибировать возникновение и развитие хронической боли. МАРК представляет собой белок серин/треонинкиназу. Этот жизненно важный белок для передачи сигналов получает сигналы от мембранных рецепторов и переносит их в ядро. Он регулирует транскрипцию и трансляцию посредством фосфорилирования белка [69, 206]. Когда семейство МАРК активируется, это повышает возбудимость микроглии и астроцитов дорсального рога спинного мозга. Он также увеличивает синтез и высвобождение факторов воспаления, усиливает синаптическую передачу возбуждения и повышает возбудимость нейронов, центральную сенсibilизацию, включая болевую гипералгезию и аллодинию, которые могут вызывать усиленную болевую реакцию на раздражители вне зоны повреждения [163, 181]. Между периферической сенсibilизацией и центральной сенсibilизацией могут существовать двусторонние взаимодействия. Центральная сенсibilизация не только вторична по отношению к периферической сенсibilизации, но и может в свою очередь регулировать периферическую сенсibilизацию [154]. В 2008 г. Y. Kawasaki et al. продемонстрировали прямую индукцию центральной сенсibilизации провоспалительными цитокинами TNF, IL-1 $\beta$  и IL-6. Эти цитокины вызывают очень быстрое (в течение 1 минуты) усиление возбуждающей синаптической передачи в нейронах спинного мозга [73]. В поддержку этой прямой модуляции TNF, IL-1 $\beta$  и IL-6 быстро изменяют функцию рецепторов нейромедиаторов, таких как AMPAR, NMDAR, GlyR и GABAR, что приводит к усилению возбуждающей синаптической передачи и подавлению тормозящей синаптической передачи в системе передачи боли в спинном мозге [73].

В соответствии с этим открытием интратекальное введение TNF, IL-1 $\beta$  или IL-6 вызывает быструю гиперчувствительность к боли у экспериментальных животных. Поскольку эти цитокины повышены и циркулируют в спинномозговой жидкости при хронической боли, они могут быть медиаторами хронической боли, возникающей в результате обширной центральной сенсibilизации [73, 200].

Поэтому учёные предлагают использовать АМПК-каскад в качестве новой мишени для разработки анальгетиков [136]. Исследования показали, что ингибиторы p38 MAPK могут эффективно подавлять нейропатическую боль в доклинических моделях, снижая гиперчувствительность нейронов через изменение экспрессии генов, регулирующих восприятие болевых раздражителей. Активация p38 MAPK пути приводит к фосфорилированию натриевых каналов, что изменяет активность нейронов DRG. Это свидетельствует о том, что путь p38 MAPK играет ключевую роль в развитии нейропатической боли [43, 49, 64, 77, 115]. Дополнительные исследования также указывают на успешное применение плазмы, богатой факторами роста, для лечения нейропатической боли [91]. Введение таких факторов роста в эпидуральное пространство способствует регенерации тканей и модулирует воспалительные процессы, что уменьшает выраженность болевого синдрома и улучшает состояние пациента. Интратекальные и эпидуральные методы введения позволяют доставлять лекарства непосредственно к патологическому очагу импульсации [91, 115]. В патоморфологическом исследовании было показано, что у пациентов с хронической болью в течение длительного времени астроциты в дорсальном роге спинного мозга активируются [66, 99]. Механистически астроцитарная внутриклеточная сигнализация и высвобождение нейромодуляторов из астроцитов привлекают все большее внимание из-за той роли, которую они играют в возникновении невропатической боли. К этим нейромодуляторам относятся и те, которые влияют на киназные и протеазные пути, транспортеры и белки синаптических соединений, которые играют важную роль во взаимодействиях нейрон – астроцит и микроглия – астроцит [121]. Кроме того, астроциты также могут вырабатывать и высвобождать провоспалительные

цитокины и хемокины, влияющие на индукцию и поддержание центральной сенсibilизации и хронической боли [121].

Таким образом, анализ литературных данных подчёркивает важную роль MAP-киназных каскадов в репаративных процессах после ламинэктомии, а также их влияние на формирование эпидурального фиброза и нейропатического болевого синдрома (Рисунок 4).

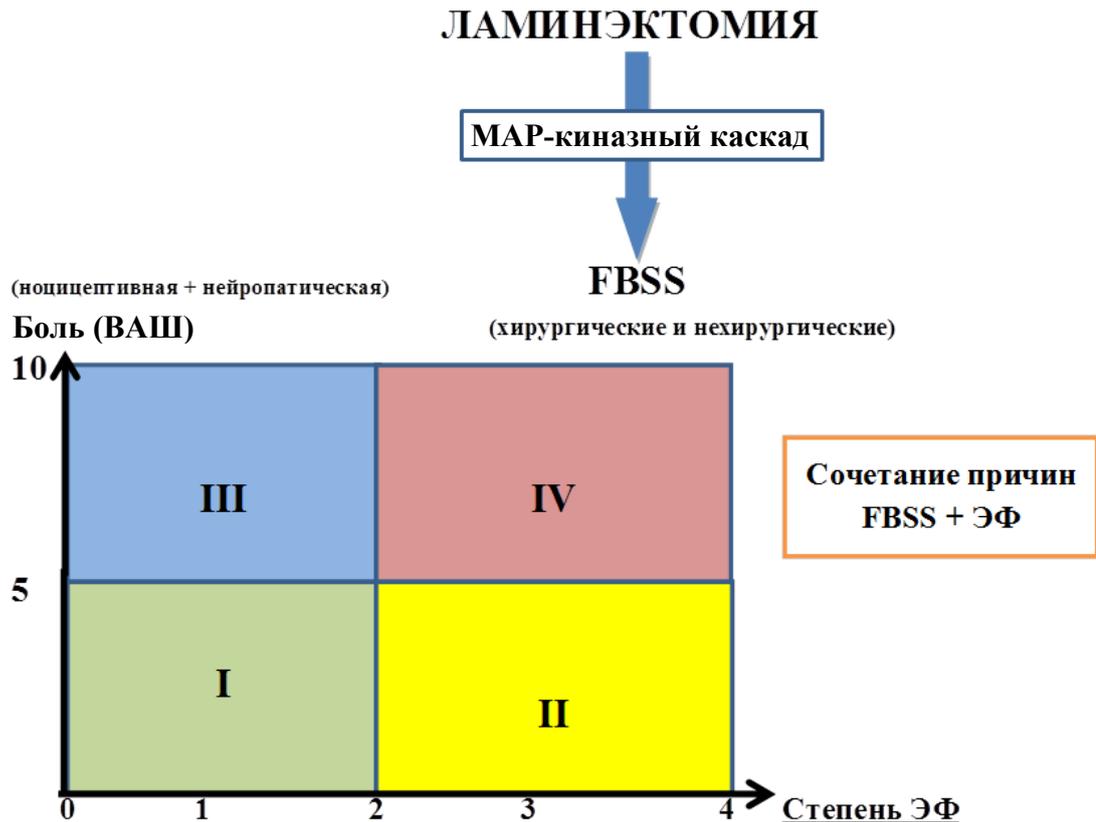


Рисунок 4 – Синдром неудачно оперированного позвоночника (FBSS):

ВАШ – визуально-аналоговая шкала; ЭФ – эпидуральный фиброз

ХПБ со своими структурными и неструктурными факторами представляет собой FBSS сосуществующий с рубцово-спаечным процессом в эпидуральном пространстве. Однако корреляция между этими факторами не всегда очевидна, что затрудняет оценку состояния пациента. Разные пациенты могут демонстрировать разную степень болевого синдрома и эпидурального фиброза (от отсутствия до значительного поражения – 0–4), что обуславливает

гетерогенность популяции пациентов. Болевой синдром при ХПБ часто сочетает ноцицептивные и нейропатические компоненты и оценивается чаще по визуально-аналоговой шкале боли, что является субъективным критерием боли и не раскрывает нейропатический характер боли. Эпидуральный фиброз выявляется практически у всех пациентов, перенёсших повторные операции, что свидетельствует о рубцово-спаечном процессе в эпидуральном пространстве. Кроме того, FBSS может быть вызван как структурными, так и неструктурными причинами, и они часто сосуществуют. Это усложняет лечение, так как причины синдрома могут требовать различных подходов к терапии.

В отличие от других состояний с хронической болью в спине, постоянный болевой синдром после хирургических вмешательств на позвоночнике является послеоперационным синдромом, и его можно профилактировать с помощью интраоперационных и послеоперационных воздействий, таких как местное и дозозависимое применение лекарств или биоматериалов, которые направлены на улучшение местного микроокружения, для уменьшения воспаления, адгезии и фиброза, а также для ослабления сенсibilизации нейронов. Лучшее понимание факторов, вызывающих ХПБ, поможет разработать новые стратегии не только для управления болью, но и для предотвращения болевого синдрома и улучшения заживления и функционального восстановления тканей позвоночного канала. С учётом роли MAP-киназного каскада в репаративных процессах можно предположить, что воздействие на этот сигнальный путь во время периода заживления ран может быть перспективным подходом для снижения степени эпидурального фиброза и уменьшения болевого синдрома. Изменение активности MAP-киназного каскада может способствовать регулированию процессов заживления, снижению рубцово-спаечного процесса и, возможно, облегчению состояния пациентов с FBSS.

## ГЛАВА 2

### МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

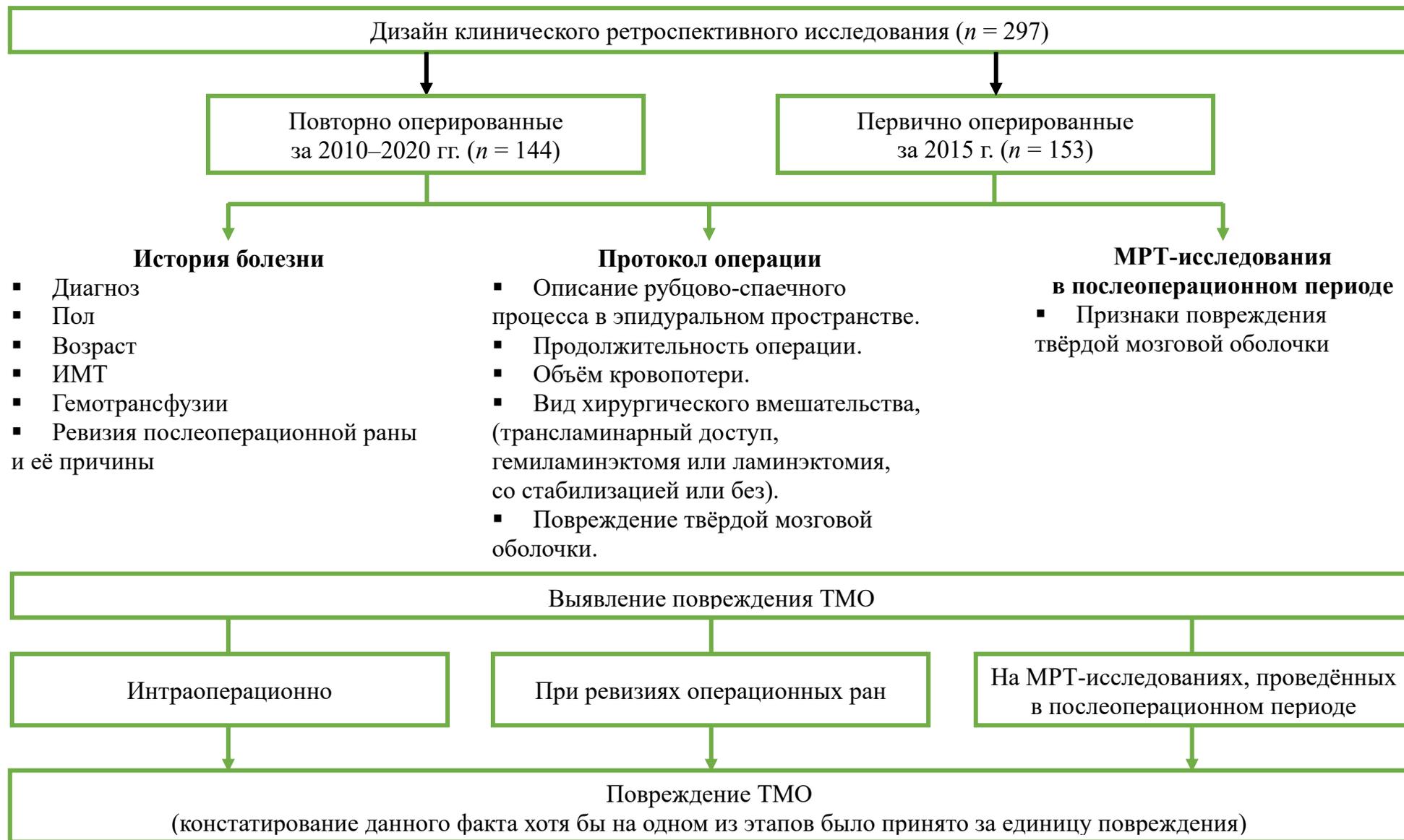
#### 2.1 Материалы и методы ретроспективного исследования

##### Дизайн исследования

В исследование включён ретроспективный анализ исходов, структуры и частоты повреждения твёрдой мозговой оболочки при хирургии дегенеративных заболеваний поясничного отдела позвоночника в двух группах пациентов, оперированных за период с 2010 по 2020 г. (Рисунок 5). Первую группу составили 144 пациента, оперированные за указанный период повторно, а во вторую вошли 153 пациента, оперированные первично в 2015 г. Медиана исследования – 2015 г., в этой связи и определена группа первично оперированных больных.

##### Изучаемые параметры

Изучаемые параметры отобраны из протоколов операции. Они характеризуют интраоперационные изменения, основными из которых являлись наличие рубцово-спаечного процесса в эпидуральном пространстве, повреждение твёрдой мозговой оболочки (ТМО), продолжительность операции, объём кровопотери, вид хирургического доступа в позвоночный канал (трансламинарный, гемиламинэктомия или ламинэктомия), использование или нет стабилизации. Из истории болезни были использованы клинические данные (индекс массы тела (ИМТ), диагноз, проведение гемотрансфузии в послеоперационном периоде, ревизии послеоперационной раны и их причины). Группы сравнивались по выявленному повреждению ТМО, которое определялось интраоперационно и при ревизии раны, а также выявлялось по данным МРТ-исследований в послеоперационном периоде. Констатирование факта повреждения ТМО хотя бы на одном из этапов было принято за единицу повреждения, хотя могло быть выявлено на нескольких этапах. Варианты повреждения ТМО представлены на Рисунках 6–8.



Исследование одобрено Комитетом по этике ИНЦХТ (протокол заседания № 1 от 22.01.2019).

Рисунок 5 – Дизайн исследования

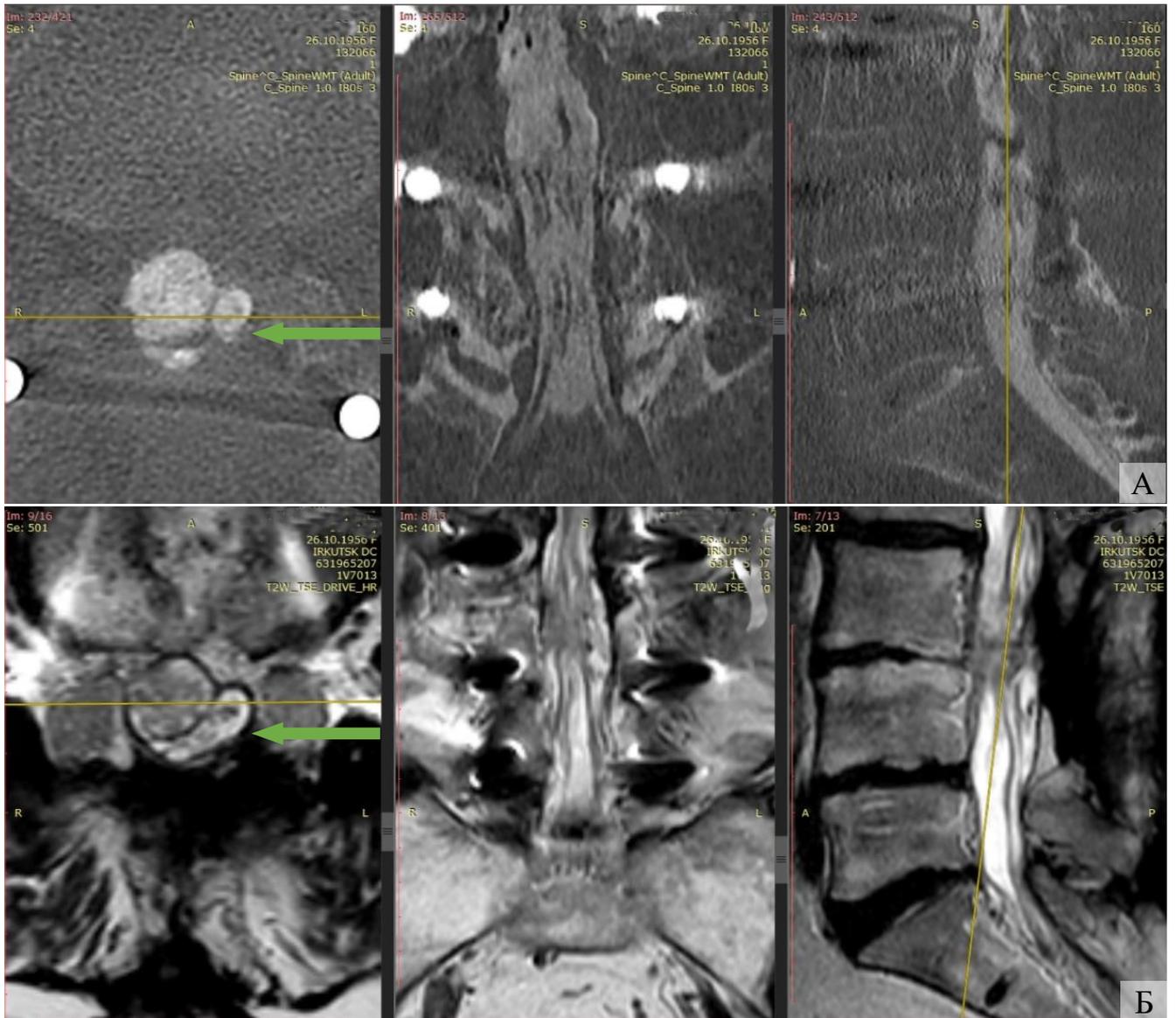


Рисунок 6 – МСКТ-миелография в аксиальной, фронтальной, сагиттальной проекциях (А); МРТ в аксиальной, фронтальной, сагиттальной проекциях, T<sub>2</sub>-взвешенное изображение (Б). Выявлено повреждение ТМО с формированием псевдоменингоцеле (стрелка)



Рисунок 7 – МРТ-миелография во фронтальной, сагиттальной, аксиальной проекция, T<sub>2</sub>-взвешенное изображение – выявлено повреждение ТМО с формированием «гигантского» псевдоменингоцеле

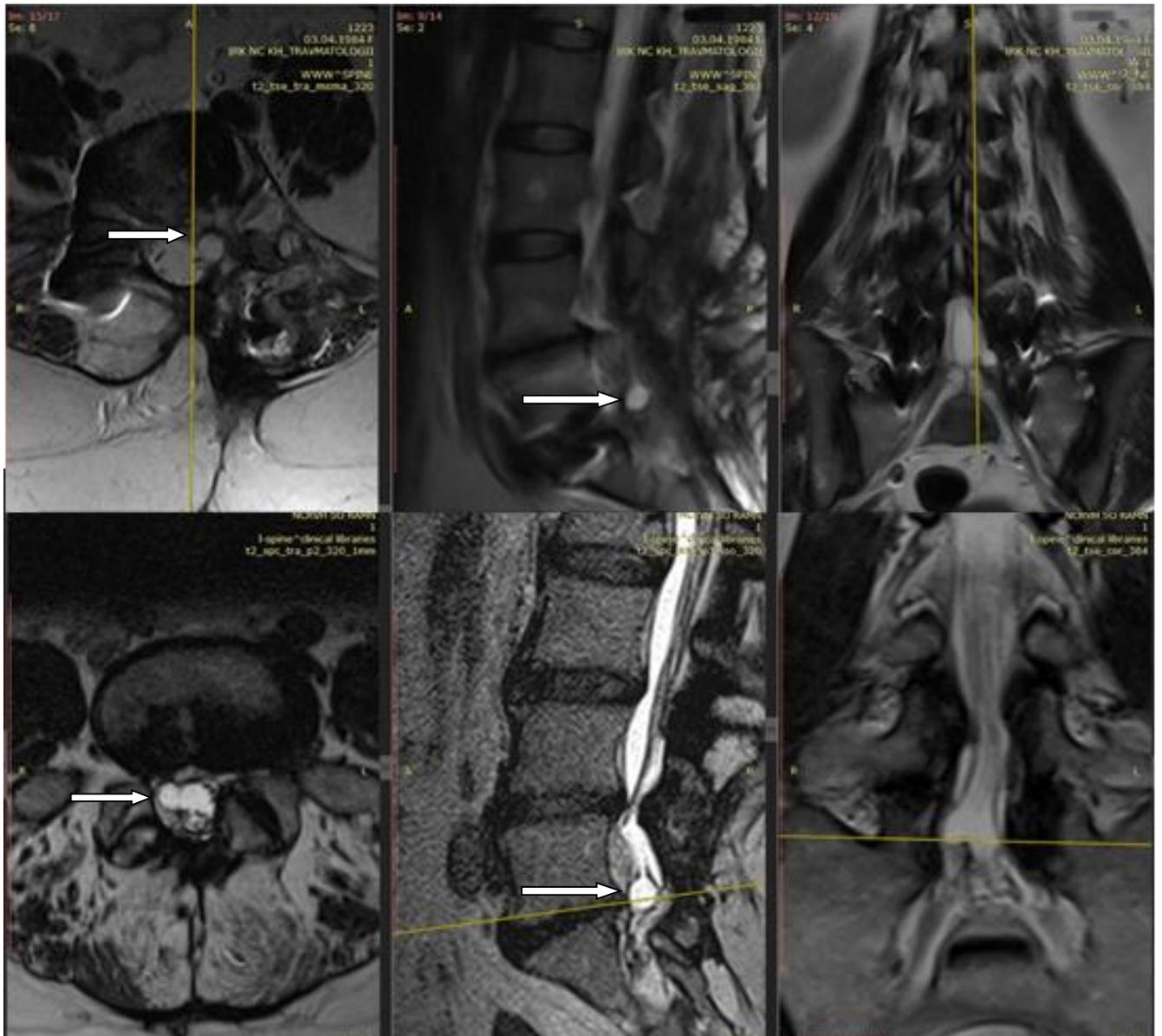


Рисунок 8 – МРТ в аксиальной, сагиттальной, фронтальной проекциях, T<sub>2</sub>-взвешенное изображение – выявлено повреждение манжеты корешка (радикулоцеле) (стрелка)

### Статистический анализ

Группы были сопоставлены и статистически проанализированы с использованием программы статистика Statistica 10.0 (StatSoft Inc., США). Данные представлены в виде количественного и процентного соотношения, среднего значения, стандартного отклонения ( $M \pm SD$ ) и медианы с 25-м и 75-м перцентилями. Различия между группами оценивались с использованием коэффициента Пирсона  $\chi^2$ . Для сравнения непрерывных переменных

использовался U-тест Манна – Уитни для непараметрических данных. Отношение шансов (ОШ) и 95%-й доверительный интервал (95% ДИ) определены для ИМТ, непреднамеренного повреждения ТМО. Для статистической значимости было установлено значение  $p < 0,05$ .

## **2.2 Материалы и методы экспериментального исследования**

### **Изготовление фармацевтической композиции**

Нами разработана фармацевтическая композиция для профилактики эпидурального фиброза (Патент РФ № 2796371), содержащая 70 частей 10%-го раствора полиакриламида (Acros Organics, Германия), 8 частей 0,005%-го раствора блокатора p38 MAPK SB203580 гидрохлорида (Tocris Bioscience, Великобритания), 7 частей глицерина (PanReac AppliChem, США) и 1 часть Полисорбата 80 (Sigma Aldrich, Швейцария), доведённая до pH = 7,6 0,1 М раствором NaOH (Ленреактив, Россия). Полученная композиция стерилизована автоклавированием (гель с активным веществом) [32].

Изготовлена фармацевтическая композиция для профилактики эпидурального фиброза, содержащая 70 частей 10%-го раствора полиакриламида (Acros Organics, Германия), 8 частей бидистиллированной воды, 7 частей глицерина (PanReac AppliChem, США) и 1 часть Полисорбата 80 (Sigma Aldrich, Швейцария), доведённая до pH = 7,6 0,1 М раствором NaOH (Ленреактив, Россия). Полученная композиция стерилизована автоклавированием (гель без активного вещества).

### **Дизайн исследования**

Экспериментальное исследование проводилось на крысах-самцах линии Wistar в возрасте 4–5 месяцев. Сформированы группы – группа интактных животных и четыре группы животных, которым проводилось хирургическое вмешательство. Всего в эксперименте было использовано 119 животных. Группа интактных (без операции) крыс (группа «И»), служила группой сравнения для контрольной группы (группа «К»), группы с «Антиадгезином» (группа «А») и групп с гелем, несущим (группа «О») и не несущим (группа «Г» контроль-

носитель) блокатор р38 МАРК. Животным опытных групп проводилось хирургическое вмешательство в объёме ламинэктомии на уровне L<sub>VI</sub>-S<sub>I</sub> позвоночно-двигательного сегмента [98]. Группы представлены в Таблице 1. Протокол исследования одобрен комитетом по этике ФГБНУ «Иркутский научный центр хирургии и травматологии» (ИНЦХТ; протокол № 1 от 22.01.2019).

Таблица 1 – Группы и количество животных, взятых в эксперимент

Группы	Сроки выведения (сутки) и количество животных					Всего
	3-и	7-е	14-е	21-е	28-е	
<b>Контрольная (К)</b>	7	7	7	7	7	<i>n</i> = 35
<b>«Антиадгезин» (А)</b>					7	<i>n</i> = 7
<b>Гель без блокатора р38 МАРК (Г)</b>	7	7	7	7	7	<i>n</i> = 35
<b>Основная группа гель + блокатор р38 МАРК (О)</b>	7	7	7	7	7	<i>n</i> = 35
<b>Интактные животные (И)</b>	7					<i>n</i> = 7

У животных группы контроля после ламинэктомии рана ушивалась послойно. Животным группы «А» перед закрытием раны наносился гель «Антиадгезин» (GENEWEL, Республика Корея) в объёме 0,5 мл. Также животным группы с гелем без блокатора р38 МАРК и основной группы наносилась фармацевтическая композиция в объёме 0,5 мл, не содержащая или содержащая блокатор р38 МАРК соответственно [32]. Животных из эксперимента выводили на 3-и, 7-е, 14-е, 21-е, 28-е сутки с последующей гистологической морфометрической оценкой формы дурального мешка в зоне ламинэктомии. Дизайн исследования представлен на Рисунке 9.

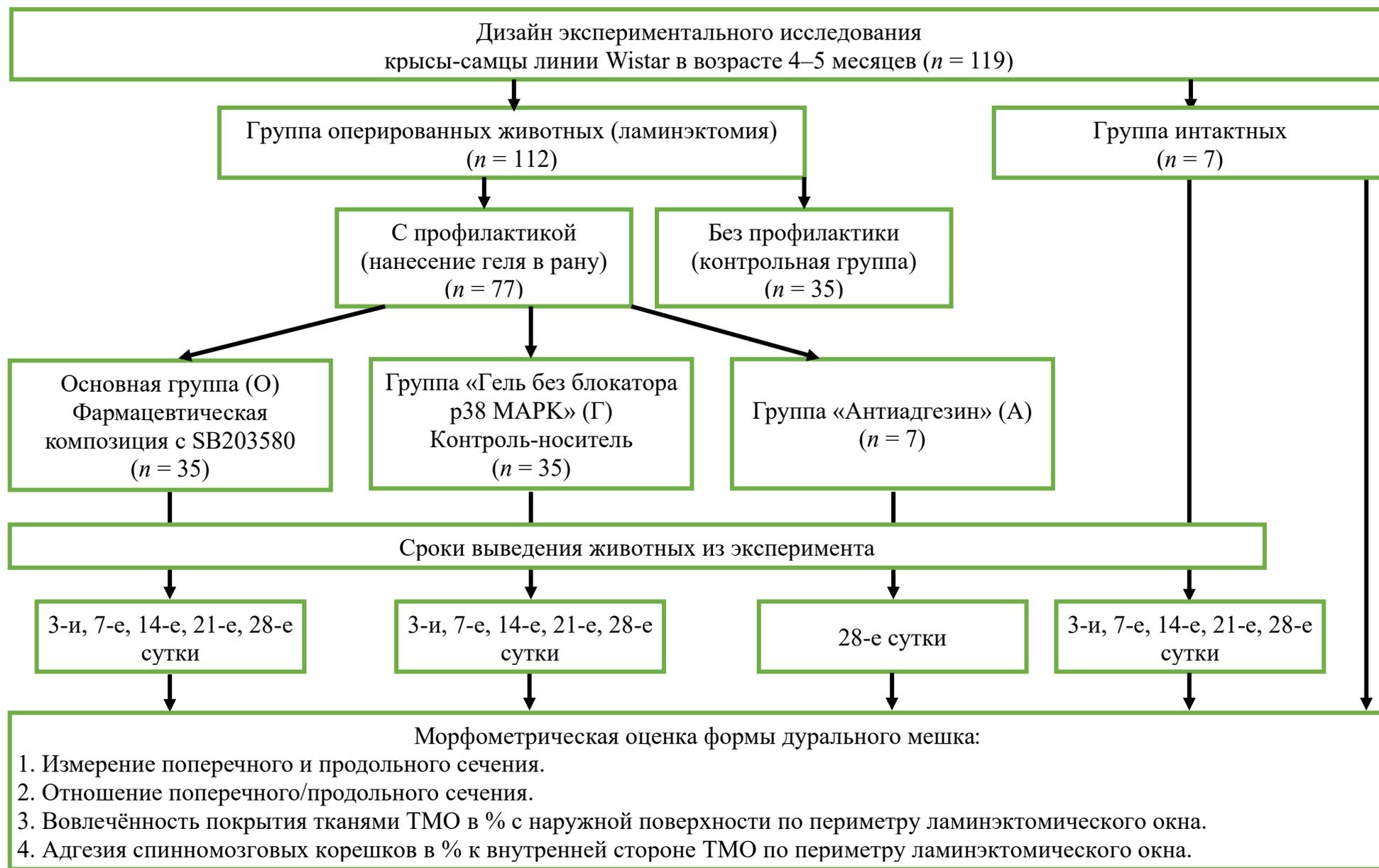


Рисунок 9 – Дизайн исследования

## Хирургическая процедура

У каждого экспериментального животного перед хирургической процедурой определяли вес. Средняя масса составила  $356,60 \pm 41,63$  г. Оперативное вмешательство проводилось в асептических условиях под общей анестезией путём внутримышечной инъекции медетина  $0,1-0,2$  мл/100 г (ООО «Апиценна», Россия), золетила  $0,1-0,2$  мл/100 г (VIRBAC S.A., Франция), при завершении операции вводили антимедин  $0,1-0,2$  мл/100 г) (ООО «Апиценна», Россия).

Крысу фиксировали на столике Сеченова в положении лёжа на животе. Операционное поле выбривали электробритвой и обрабатывали антисептическим раствором. Пальпаторно определялись подвздошные кости и идентифицировался остистый отросток  $L_{VI}$  (Рисунок 10). После дезинфекции кожи проводился разрез кожи и подлежащих мягких тканей по средней линии над остистыми отростками на уровне  $L_{VI}-S_I$  позвонков, после чего рассекали люмбосакральную фасцию и производили двухстороннее скелетирование дужек позвонков с использованием бинокулярной оптики с 6-кратным увеличением и микрохирургического инструментария. Далее ранорасширителем раздвигали параспинальные мышцы, обнажая остистые отростки от  $L_V$  до  $S_I$  позвонков и фасеточные суставы с двух сторон. Для определения правильного уровня при надавливании на крестец выявляли подвижность между  $L_{VI}/S_I$  позвонками, которая отсутствовала между  $S_I/S_{II}$  остистыми отростками [98]. Резецировали микроножницами остистый отросток  $L_{VI}$ . С помощью высокооборотистой дрели, оснащённой алмазным буром (1 мм в диаметре), проводили выпиливание позвонковой дуги  $L_{VI}$  позвонка с обеих сторон. Сверло удерживали перпендикулярно позвоночнику, уменьшая боковые края позвонков и фасеточные суставы, тем самым образуя костный дефект размером  $2 \times 3$  мм до жёлтой связки. Участки истончённой костной пластинки и жёлтой связки удаляли микрощипцами, обнажая твёрдую мозговую оболочку (Рисунок 10). Гемостаз осуществлялся орошением раны 0,9%-м раствором NaCl. Рану ушивали непрерывным швом послойно атравматической

иглой 3-0 и 4-0. Животных из эксперимента выводили передозировкой тиопентала натрия по 7 крыс на сроках 3, 7, 14, 21 и 28 суток.

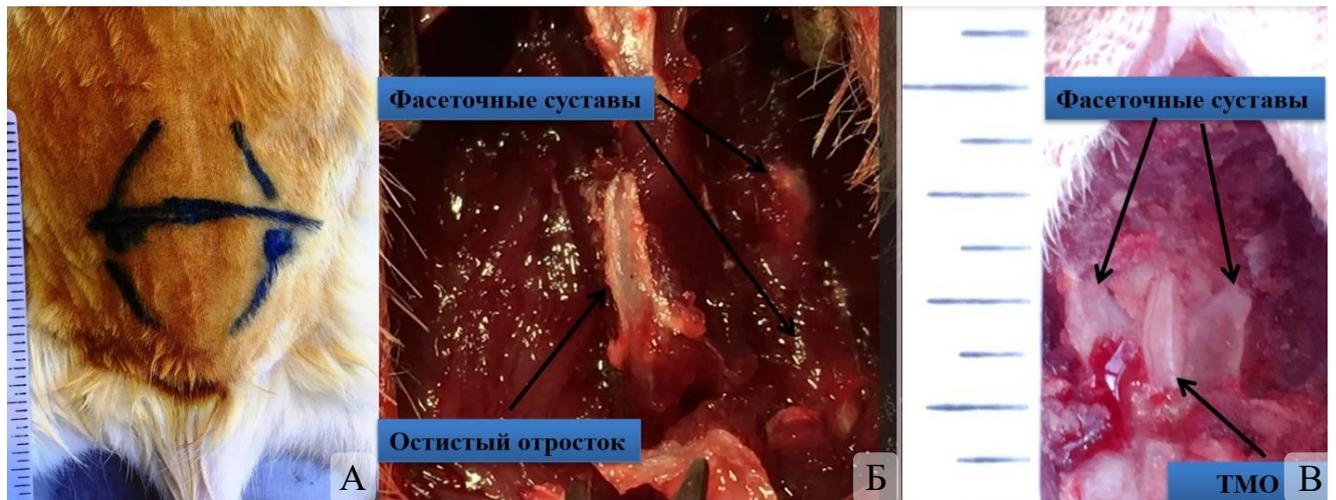


Рисунок 10 – Этапы ламинэктомии и обнажения ТМО: А – подготовка места хирургического вмешательства; Б – определение уровня ламинэктомии; В – обнажение ТМО

Материал забирался «блок-резекцией» в зоне хирургического вмешательства и помещался в раствор Finefix (Milestone, Италия) для фиксации в течение 3 суток. После проводилась декальцинация в 8%-м забуференном растворе муравьиной кислоты в течение 4 суток [30, 40]. Затем материал заливали в парафиновую среду Histomix (БиоВитрум, Россия). На микротоме получали поперечные гистологические срезы (Рисунок 11) с окрашиванием их гематоксилином и эозином и с последующим изучением в зоне ламинэктомии деформации канала, ограниченного твёрдой мозговой оболочкой.

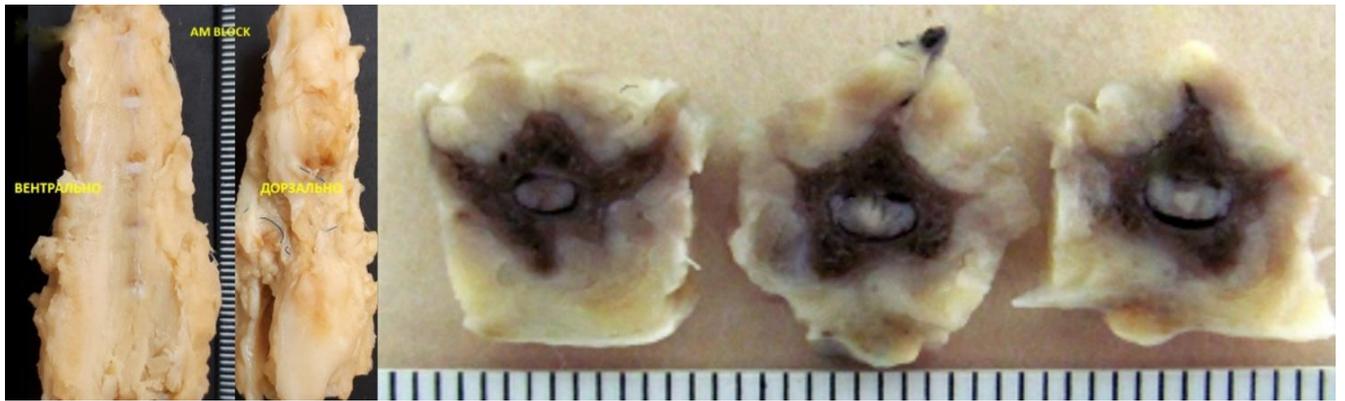


Рисунок 11 – Вид забранной блок-секции (вентрально и дорзально) с последующей нарезкой микротомным ножом в аксиальной плоскости перпендикулярно сагиттальной и продольной оси животного

В этой плоскости в зависимости от уровня выявляется ряд компонентов позвонка: тело позвонка; межпозвонковый диск; терминальная пластина; дуга позвонка; остистый, поперечные и суставные отростки; фасеточные суставы на разных уровнях; спинной мозг; конский хвост; межпозвонковые ганглии. Для изучения изменений в скелете и суставах вырезку материала целесообразно проводить, ориентируясь по скелетотопии образца позвоночника (Рисунок 11). В блоке толщина ткани равна 3–4 мм

На гистологических препаратах оценивалось отношение поперечника к длиннику дурального мешка, полученных при увеличении  $\times 20$ . Поперечник измерялся от боковых точек ТМО, а длинник – от точек в передне-заднем направлении, расположенных на максимально удаленном расстоянии друг от друга по центру фигуры «дурального мешка» (Рисунок 12). Изображения обрабатывались с помощью программы Image J (Wayne Rasband, США), и дистанция измерялась в условных единицах. Также оценивались адгезия спинномозговых корешков к внутреннему листку ТМО в процессе формирования эпидурального фиброза и покрытие ТМО тканями с наружной стороны в зоне оперативного вмешательства по периметру ламинэктомического окна в процентах.

Все гистологические срезы позвоночника оценивались под световым микроскопом Nikon 80i (Nikon, Япония) в отношении морфометрических показателей дурального мешка.

### Статистический анализ

Статистический анализ выполнен в программах Statistica 10.0 (StatSoft Inc., США) и MS Excel 2016 (Microsoft Corp., США). Размеры дурального мешка представлены в виде среднего значения и стандартного отклонения и медианы с 25-м и 75-м перцентилями. Различия между пятью группами проанализированы с использованием метода Краскела – Уоллиса. Для сравнения групп использовался ранговый критерий Манна – Уитни. Уровень статистической значимости принят за  $p \leq 0,05$ .

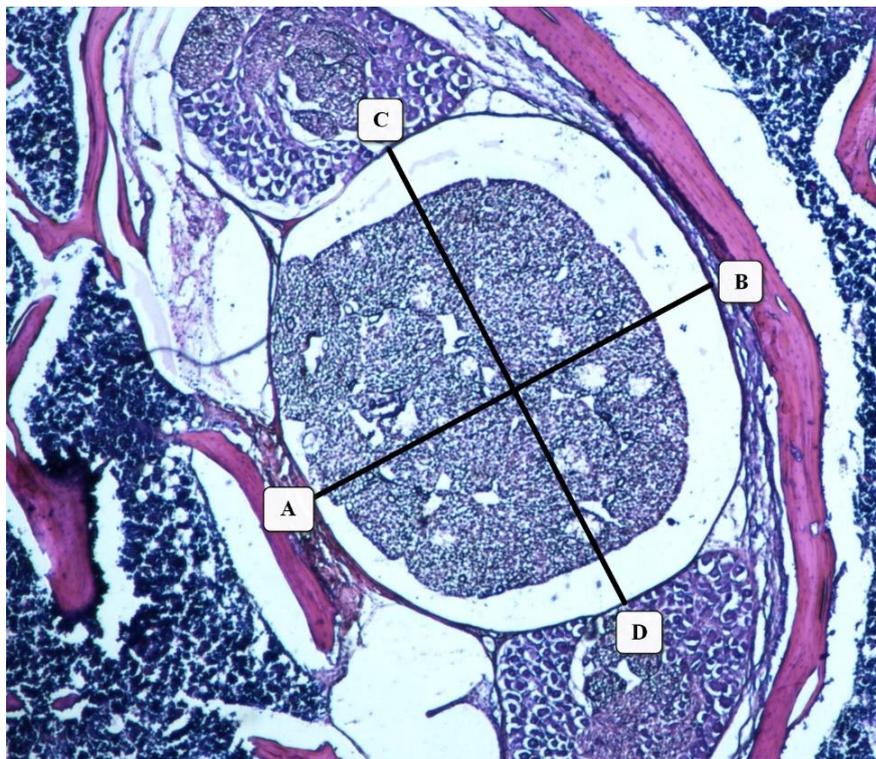


Рисунок 12 – Интактное животное, гистологический срез на уровне позвоночно-двигательного сегмента  $L_{VI}-S_I$ ; окраска гематоксилином и эозином, ув.  $\times 20$ :

AB – продольное сечение (передне-заднее); CD – поперечное сечение.

Рассчитано отношение поперечного/продольного сечения у интактных животных и группы сравнения ( $1,17 \pm 0,015$ )

### ГЛАВА 3

#### РЕЗУЛЬТАТЫ КЛИНИЧЕСКОГО ИССЛЕДОВАНИЯ

Проведён ретроспективный анализ двух групп пациентов, оперированных первично и повторно задним доступом на поясничном отделе позвоночника.

Анализируемые группы были сопоставимы по основным демографическим параметрам (возраст, пол), но отличались по антропометрическим данным (Таблица 2, 3)

Таблица 2 – Демографические характеристики прооперированных пациентов

Параметры	Повторно оперированные ( <i>n</i> = 144)	Первично оперированные ( <i>n</i> = 153)	<i>p</i>
Пол, <i>n</i> (%)			
Мужской	69 (47,9 %)	80 (52,3 %)	0,452
Женский	75 (52,1 %)	73 (47,7 %)	
Возраст (лет), <i>M</i> ± <i>SD</i>	47,2 ± 10,8	47,6 ± 13,4	0,796

Таблица 3 – ИМТ прооперированных пациентов

Параметры	Повторно оперированные ( <i>n</i> = 144)	Первично оперированные ( <i>n</i> = 153)	<i>p</i>
ИМТ (кг/м <sup>2</sup> ), <i>M</i> ± <i>SD</i>	30,0 ± 5,58	26,2 ± 4,9	< 0,001
Менее 30 кг/м <sup>2</sup>	67 (46,5 %)	124 (81,1 %)	
30 кг/м <sup>2</sup> и более	77 (53,5 %)	29 (18,9 %)	

Высокий ИМТ был характерен для пациентов, оперированных повторно, что может являться причиной ускоренного нарастания дегенеративно-дистрофических изменений в поясничном отделе позвоночника и, как следствие, усугубления клинко-неврологических проявлений заболевания и болевого синдрома, которые и являются основанием для контрольного обследования (МРТ, мультиспиральная компьютерная томография (МСКТ) и решения вопроса о проведении ревизионного хирургического вмешательства. При сравнении исследуемых групп по наличию ожирения выявлено, что ИМТ > 30 кг/м<sup>2</sup> в группе повторно оперированных имели 53,5 % пациентов, тогда как в группе

оперированных первично – 18,9 %, что является статистически значимым результатом ( $p < 0,001$ ). То есть наличие ожирения ( $\text{ИМТ} > 30 \text{ кг/м}^2$ ) напрямую взаимосвязано с вероятностью повторного хирургического вмешательства.  $\text{ОШ} = 4,914$  (95% ДИ: 2,92–8,268), что согласуется с данными литературы [19, 184].

Временной интервал, рассчитанный в месяцах между операциями в группе повторно оперированных пациентов, составил 30 [10; 64] месяцев.

При сравнении групп по причинам выполнения хирургических вмешательств отмечено, что у пациентов, оперированных первично, преобладали грыжи межпозвонкового диска ( $p < 0,001$ ), а среди оперированных повторно – стенозирующий процесс с нестабильностью позвоночно-двигательного сегмента (ПДС) (Таблица 4).

Таблица 4 – Распределение диагнозов в группах

Диагноз по МКБ-10	Повторно оперированные ( $n = 144$ )	Первично оперированные ( $n = 153$ )	$p$
Грыжа (М 51.1)	66 (45,83 %)	120 (78,43 %)	$< 0,001^1$
Нестабильность ПДС (М 99.0)	17 (11,81 %)	6 (3,92 %)	0,020*
Стеноз фораминальный (М 99.5)	80 (55,56 %)	62 (40,52 %)	0,009 <sup>1</sup>
Стеноз центральный (М 48.0)	15 (10,42 %)	11 (7,19 %)	0,325 <sup>1</sup>
Параартикулярная киста (М 99.7)	0 (0,00 %)	3 (1,96 %)	0,135**

Примечание: МКБ-10 – Международная классификация болезней 10-го пересмотра; <sup>1</sup> – критерий согласия Пирсона  $\chi^2$ ; \*\* – точный критерий Фишера, односторонний; \* – критерий  $\chi^2$  с поправкой Йейтса

Группы различались как по объёму, так и по технологии хирургического вмешательства. Так, пациентам, оперированным повторно, чаще выполнялась ламинэктомия, что может быть связано с высокой частотой стенозирующего и рубцово-спаечного процесса в позвоночном канале. В связи с этим декомпрессия позвоночного канала осуществлялась от неизменных тканей и нормальных анатомо-тканевых ориентиров для снижения риска повреждения ТМО (Таблица 5).

Таблица 5 – Характеристика хирургического вмешательства в группах

Характеристика хирургического вмешательства	Повторно оперированные (n = 144)	Первично оперированные (n = 153)	p
Количество оперируемых уровней, n (%)			
Один	119(82,64 %)	140 (91,50 %)	0,022 <sup>1</sup>
Два	25(17,36 %)	13 (8,50 %)	
Оперлируемый уровень			
Смежный уровень	33 (22,92 %)	–	
Ранее оперлируемый уровень	111 (77,08 %)	–	
Ранее оперлируемая сторона	140 (97,22 %)	–	
Не оперлируемая сторона	4 (2,78 %)	–	
Объем хирургических вмешательств, n (%)			
Трансламинарный доступ	10 (6,94 %)	10 (6,54 %)	< 0,001 <sup>1</sup>
Гемиламинэктомия	41 (28,47 %)	85 (55,56 %)	
Ламинэктомия	93 (64,58 %)	58 (37,91 %)	
ТПФ-стабилизация, n (%)			
Проводилась	106 (73,61 %)	136 (88,89 %)	< 0,001 <sup>1</sup>
Не проводилась	38 (26,39 %)	17 (11,11 %)	
ТПФ-стабилизация с кейджем, n (%)			
Проводилась	34 (32,08 %)	57 (41,91 %)	0,117 <sup>1</sup>
Не проводилась	72 (67,92 %)	79 (58,09 %)	

Примечание: ТПФ – транспедикулярная фиксация; <sup>1</sup> – критерий согласия Пирсона  $\chi^2$

Анализ риска повреждения ТМО выявил, что при повторных вмешательствах у пациентов чаще имелись разрывы мозговых оболочек ( $p < 0,001$ ), а ОШ = 9,016 (95% ДИ: 2,636–30,839) закономерно указывает на высокий риск повреждения ТМО в этой группе. Так, определено, что ОШ повреждения ТМО на смежном к ранее оперлируемому уровню составил 1,403 (95% ДИ: 0,440; 4,480). Риск повреждения ТМО выше на ранее оперлируемом уровне, чем на смежном.

Наличие рубцово-спаечного процесса в эпидуральном пространстве интраоперационно чаще отмечено в группе повторно оперированных пациентов, что значительно осложняло работу хирурга в связи с нарушением анатомо-тканевых границ позвоночного канала и влияло на продолжительность операции и объём кровопотери, которые были статистически значимо больше у ранее оперированных пациентов ( $p < 0,0001$ ). В связи с тем, что в группе повторно оперированных пациентов объём кровопотери был выше, им чаще проводилась гемотрансфузия с переливанием эритроцитарной массы и свежезамороженной плазмы ( $p < 0,0001$ ). Встречаемость рубцово-спаечного процесса в эпидуральном пространстве, повреждений ТМО и интраоперационные параметры представлены в Таблице 6.

Таблица 6 – Интраоперационные параметры и встречаемость повреждений ТМО и рубцово-спаечного процесса в эпидуральном пространстве

Параметры	Повторно оперированные ( $n = 144$ )	Первично оперированные ( $n = 153$ )	$p$
Эпидуральный фиброз, $n$ (%)			
Наличие фиброза	133 (92,36 %)	10 (6,54 %)	$< 0,0001^1$
Отсутствие фиброза	11 (7,64 %)	143 (93,46 %)	
Повреждение ТМО, $n$ (%)			
Есть повреждение	22 (15,28 %)	3 (1,96 %)	$< 0,001^1$
Нет повреждения	122 (84,72 %)	150 (98,04 %)	
Повреждение ТМО на смежном уровне	4 (18,18 %)	–	
Повреждение ТМО на ранее оперируемом уровне	18 (81,82 %)	–	
Время операции (мин), $M \pm SD$ , $Me$ [LQ; UQ]	123,02 $\pm$ 49,44 115 [85; 150]	96,24 $\pm$ 25,91 90 [80; 115]	$< 0,0001^2$
Кровопотеря, мл	323,12 $\pm$ 260,25 200 [150; 425]	187,25 $\pm$ 137,59 150 [100; 200]	$< 0,0001^2$
Гемотрансфузия, $n$ (%)			
Проводилась	24 (16,67 %)	5 (3,27 %)	$< 0,0001^1$
Не проводилась	120 (83,33 %)	148 (96,73 %)	

Примечание: <sup>1</sup> – критерий согласия Пирсона  $\chi^2$ ; <sup>2</sup> – критерий Манна – Уитни (U-test)

Поскольку повторные операции более травматичны, чем первичные вмешательства, пациенты были разделены на подгруппы. Критериями деления послужили вид хирургического доступа (трансламинарный, гемиламинэктомия или ламинэктомия) и наличие либо отсутствие стабилизирующих систем позвоночника. Анализ проводился для выявления различий между подгруппами по следующим параметрам: объём интраоперационной кровопотери, продолжительность хирургического вмешательства и частота повреждения ТМО. Статистический анализ продемонстрировал статистически различия ( $p < 0,001$ ) для пациентов со стабилизацией позвоночника по всем исследуемым параметрам: продолжительность операции; объём кровопотери; частота повреждения ТМО. Также были выявлены статистически значимые различия в подгруппах с гемиламинэктомией и ламинэктомией (Таблицы 7, 8).

Таблица 7 – Объём кровопотери и продолжительность операции, повреждение ТМО в подгруппах со стабилизацией и без

Параметры	Стабилизация		$p$	Без стабилизации		$p$
	Повторно оперированные ( $n = 106$ )	Первично оперированные ( $n = 136$ )		Повторно оперированные ( $n = 38$ )	Первично оперированные ( $n = 17$ )	
Кровопотеря, мл	352,5 ± 269,5 250 [150; 500]	191,18 ± 134,56 200 [100; 200]	< 0,001 <sup>2</sup>	241,32 ± 216,36 150 [150; 300]	155,88 ± 160,94 50 [100; 200]	0,035 <sup>2</sup>
Время операции, мин	137,4 ± 48 132 [100; 160]	100 ± 23,89 95 [80; 115]	< 0,001 <sup>2</sup>	82,89 ± 25,62 75 [60; 100]	65,88 ± 21,52 60 [55; 65]	0,009 <sup>2</sup>
Повреждение ТМО	15 (14,15 %)	2 (1,6 %)	< 0,001 <sup>1</sup>	7 (18,42 %)	1 (5,88 %)	0,192 <sup>1</sup>

Примечание: <sup>1</sup> – критерий согласия Пирсона  $\chi^2$ ; <sup>2</sup> – критерий Манна – Уитни (U-test)

Таблица 8 – Объём кровопотери, продолжительность операции, повреждение ТМО в зависимости от вида хирургического доступа

Параметры	Гемиламинэктомия		<i>p</i>	Ламинэктомия		<i>p</i>	Трансламинарно		<i>p</i>
	Повторно оперированные ( <i>n</i> = 41)	Первично оперированные ( <i>n</i> = 85)		Повторно оперированные ( <i>n</i> = 93)	Первично оперированные ( <i>n</i> = 58)		Повторно оперированные ( <i>n</i> = 10)	Первично оперированные ( <i>n</i> = 10)	
Кровопотеря, мл	232,9 ± 191,9 150 [150; 200]	170 ± 136,54 150 [100; 200]	0,026 <sup>2</sup>	380,9 ± 278,4 300 [200; 500]	230,2 ± 133,8 200 [150; 250]	< 0,001 <sup>2</sup>	155 ± 130,1 125 [100; 150]	85 ± 78,35 50 [50; 100]	0,045 <sup>2</sup>
Время операции, мин	88,65 ± 28,12 85 [75; 100]	91,41 ± 21,71 85 [75; 100]	0,32 <sup>2</sup>	142,6 ± 48 140 [110; 160]	109 ± 24,7 105 [90; 125]	< 0,001 <sup>2</sup>	82±23,83 85 [70; 90]	63,5 ± 24,84 57,5 [50; 60]	0,064 <sup>2</sup>
Повреждение ТМО	5 (12,2 %)	2 (2,4 %)	0,024 <sup>1</sup>	17 (18,28 %)	0	< 0,001 <sup>1</sup>	0	1 (10 %)	0,305 <sup>1</sup>

Примечание: <sup>1</sup> – критерий согласия Пирсона  $\chi^2$ ; <sup>2</sup> – критерий Манна – Уитни (U-test)

При анализе причин, приведших к ревизии раны, выявлено, что группы статистически значимо не отличались по количеству ревизий послеоперационной раны, но были различны по их причинам (Таблица 9).

Таблица 9 – Сравнение групп по причинам ревизий послеоперационной раны

Параметры	Повторно оперированные ( <i>n</i> = 144)	Первично оперированные ( <i>n</i> = 153)	<i>p</i>
Проведение ревизии послеоперационной раны, <i>n</i> (%)			
Проводилась	12 (8,33 %)	9 (5,88 %)	0,409*
Не проводилась	132 (91,67 %)	144 (94,12 %)	
Причины ревизии послеоперационной раны, <i>n</i> (%)			
Гематома	6 (50 %)	7 (77,78 %)	0,098*
Ликворея	2 (16,67 %)	0 (0,00 %)	
Псевдоменингоцеле	2 (16,67 %)	0 (0,00 %)	
Нагноение послеоперационной раны	2 (16,67 %)	0 (0,00 %)	
Дополнительная декомпрессия и переустановка винта	0 (0,00 %)	2 (22,22 %)	

Примечание: \*- критерий  $\chi^2$  с поправкой Йейтса

Так, ревизия послеоперационной раны потребовалась 5 % пациентов, оперированных первично, и 8 % пациентов, оперированных повторно; различия статистически не значимы. Однако причины ревизий различались: в группе первично оперированных основными причинами были гематома и дополнительная декомпрессия позвоночного канала; в группе пациентов, оперированных повторно, зарегистрированы 2 случая ликвореи, 2 случая псевдоменингоцеле, 2 случая нагноения послеоперационной раны. Также в группе пациентов, оперированных повторно, зарегистрирован 1 случай тромбоэмболии лёгочной артерии на 7-е сутки после операции. Риск данного осложнения согласуется с данными литературы [79, 116, 151, 209, 215].

На основании полученных данных можно заключить, что эпидуральный фиброз – частое следствие перенесённых хирургических вмешательств. Этот

фактор следует рассматривать как важный предиктор осложнений при повторных операциях, включая интраоперационное повреждение ТМО, увеличение продолжительности вмешательства и объёма кровопотери. Во время повторных операций повреждения ТМО были зафиксированы в 16 случаях. При проведении ревизионных вмешательств (4 случая) у 2 пациентов дефекты ТМО не были диагностированы интраоперационно, что привело к формированию псевдоменингоцеле. Анализ послеоперационных МРТ-исследований выявил признаки повреждения ТМО у 6 пациентов, перенёсших повторные операции. Особый интерес представляют 2 случая: несмотря на ревизию раны, выполненную ранее по поводу гематомы, интраоперационно дефекты ТМО не были обнаружены, однако на МРТ визуализировалось радикулоцеле (Рисунок 8). Полученные результаты подтверждают заключение о том, что повторные операции статистически значимо ассоциированы с повышенным риском повреждения ТМО ( $p < 0,001$ ).

Основным ограничением исследования явилось отсутствие системного послеоперационного МРТ-скрининга. Контрольные МРТ-исследования выполнены лишь у ограниченной когорты пациентов: у 49 (34,03 %) – после повторных операций, у 36 (23,53 %) – после первичных вмешательств. Отсутствие статистически значимых различий между группами ( $p = 0,405$ ) позволило экстраполировать вероятность повреждения ТМО при расширении МРТ-мониторинга. Из 297 случаев интраоперационно повреждение ТМО зафиксировано у 19 пациентов, тогда как среди 85 послеоперационных случаев МРТ-исследований признаки дефекта выявлены у 6 человек. Расчёты продемонстрировали, что общая вероятность повреждения ТМО по данным МРТ составила 7,06 % ( $\approx 15$  пациентов), со следующим распределением: 0 % в группе первичных операций; 12,24 % ( $\approx 12$  пациентов) в группе повторных вмешательств (Рисунок 13).

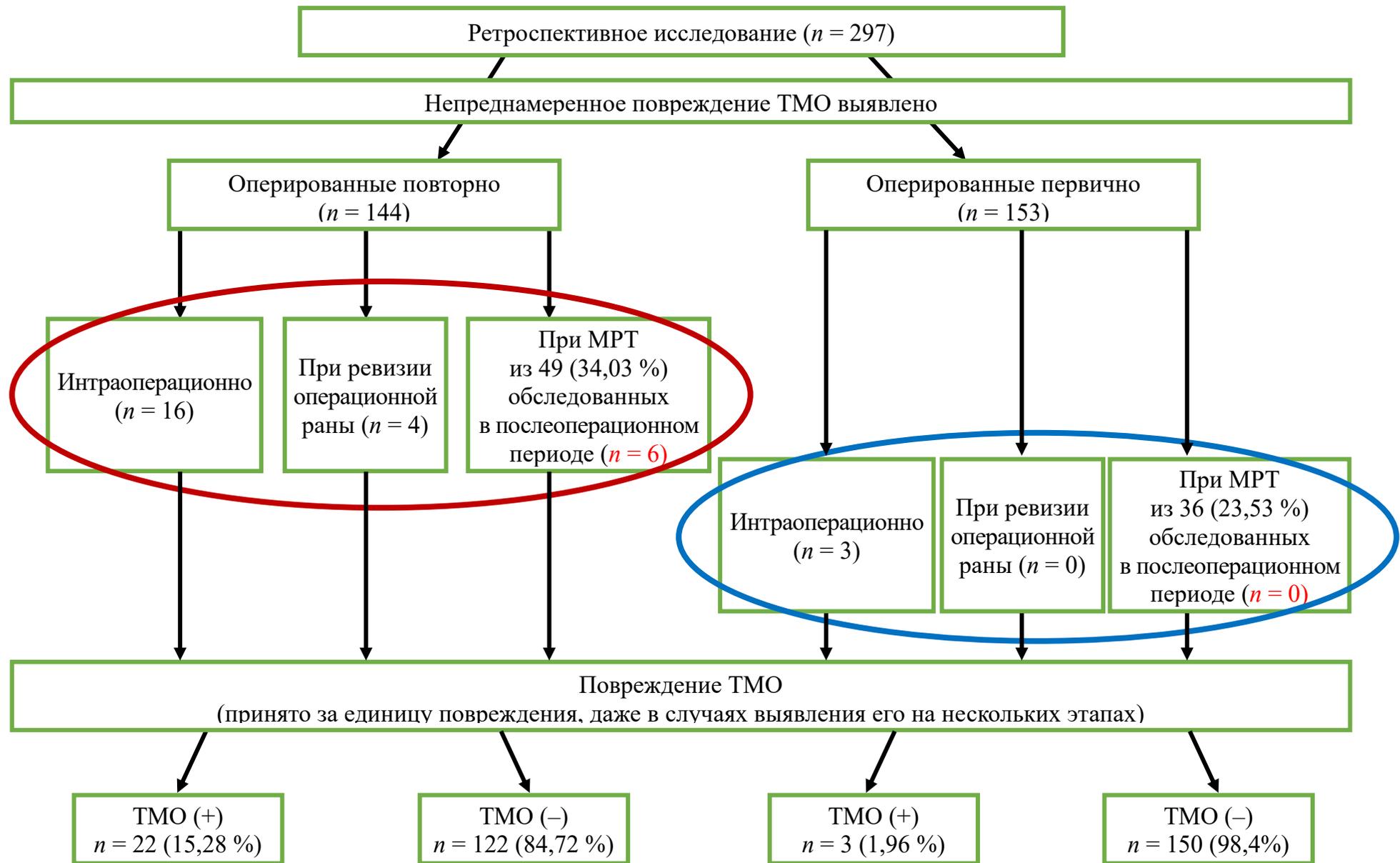


Рисунок 13 – Повреждение ТМО в группах

Ключевая проблема – сложность организации послеоперационного МРТ-обследования, что приводит к недооценке частоты повреждений ТМО. Для устранения этого ограничения возможен двухэтапный подход: ретроспективный анализ с проспективным сбором данных; широкое применение послеоперационного МРТ-скрининга. Это позволит уточнить характер повреждений мозговых оболочек при ревизионных операциях на пояснично-крестцовом отделе у пациентов с дегенеративными патологиями; выявить субклинические дефекты (например, радикулоцеле), остающиеся незамеченными при стандартной интраоперационной ревизии; провести корреляционный анализ между техникой операции, объёмом вмешательства и структурой повреждений ТМО.

Также хотелось бы отметить, что при сравнении показателей ИМТ  $> 30 \text{ кг/м}^2$  и частоты повреждений ТМО в группе повторно оперированных пациентов выявлено, что из 144 пациентов, перенёвших повторное хирургическое вмешательство, у 77 (53,5 %) был зарегистрирован ИМТ  $> 30 \text{ кг/м}^2$  с повреждением ТМО в 12 случаях, а среди пациентов с ИМТ  $\geq 30 \text{ кг/м}^2$  из 67 (46,5 %) пациентов зафиксировано 10 случаев повреждений ТМО. Статистический анализ не выявил статистически значимой связи между ожирением (ИМТ  $\geq 30 \text{ кг/м}^2$ ) и частотой повреждения ТМО ( $p = 0,903$ ). Тем не менее, на практике высокий ИМТ может влиять на глубину и угол обзора операционного поля, что усложняет выполнение ревизионных вмешательств и повышает риск интраоперационного повреждения ТМО. Как отмечает L. M. Tumialán, успешность повторных операций и частота осложнений, включая повреждение ТМО, зависят от хирургической техники, используемых технологий и индивидуальных факторов пациента, в том числе от ИМТ [216].

Таким образом, повторные хирургические вмешательства при дегенеративно-дистрофических заболеваниях поясничного отдела позвоночника в 92,3 % случаев ( $p < 0,0001$ ) отягощены наличием соединительнотканного рубца в эпидуральном пространстве позвоночного канала.

Это затрудняет работу хирурга, увеличивает продолжительность операции, объём кровопотери и риск повреждения твёрдой мозговой оболочки.

Учитывая полученные данные, профилактика эпидурального фиброза является основой снижения частоты осложнений при оперативных вмешательствах и улучшения их исходов. В результате этого на всех этапах хирургического лечения пациентов с дегенеративно-дистрофической патологией позвоночника важно проводить профилактику рубцово-спаечного процесса, оценивать целостность мозговых оболочек.

### **3.1 Клинический пример**

На данном клиническом примере представлен редкий случай адгезивного арахноидита, развившегося на фоне эпидурального фиброза после многочисленных хирургических вмешательств на поясничном отделе позвоночника с повреждением твёрдой мозговой оболочки.

Пациентка Е., 1963 года рождения, после консультации и консилиума в ИНЦХТ была госпитализирована в нейрохирургическое отделение. Прогрессирующее хроническое рецидивирующее заболевание проявлялось стойким болевым синдромом, мышечно-тоническим синдромом, полирадикулопатией и признаками перемежающейся каудогенной хромоты. Это потребовало дальнейшего обследования и определения тактики лечения в условиях стационара.

#### **Жалобы**

При поступлении в ИНЦХТ пациентка жаловалась на:

- постоянные ноющие боли и дискомфорт в пояснично-крестцовом отделе позвоночника;
- усиление болей при движении и ограничение активных движений в поясничном отделе позвоночника;
- чувство онемения в области поясничного отдела позвоночника слева и в проекции обеих стоп по наружной и внутренней поверхностям;

- нарушение двигательного стереотипа – ходит с опорой на трость, наклоняя туловище вперёд и вправо.
- слабость мышц нижних конечностей, усиливающуюся при ходьбе на расстоянии до 100 м, с появлением чувства тяжести и онемения в области копчика;
- судороги в икроножных мышцах обеих нижних конечностей, чаще ночью.

### **Анамнез заболевания**

Боли в поясничном отделе позвоночника беспокоят на протяжении 20 лет, что связывает с физическими нагрузками на позвоночник. Пациентка на протяжении длительного времени имеет отягощённый хирургический анамнез на поясничном отделе позвоночника (оперирована 6 раз). Первая операция проведена 21.12.1990 в Иркутской областной клинической больнице (ИОКБ), где было выполнено интраламнарное удаление грыжи межпозвонкового диска (МПД) на уровне L<sub>IV</sub>–L<sub>V</sub> слева. Через 7 лет (22.04.1997) повторно в ИОКБ проведена операция – гемиламинэктомия L<sub>V</sub> слева, менингоррадикулолиз, удаление рубцовой ткани, кюретаж диска L<sub>IV</sub>–L<sub>V</sub> слева, удаление подсвязочной грыжи МПД L<sub>V</sub>–S<sub>I</sub> слева. Третья операция на позвоночнике проведена через 5 лет (09.09.2002) в ИНЦХТ – ламинэктомия L<sub>IV</sub>, менингоррадикулолиз, удаление грыжи МПД L<sub>III</sub>–L<sub>IV</sub>, с кратковременным положительным эффектом. Повторно в клинику ИНЦХТ больная госпитализирована через 4 года (29.08.2006) с диагнозом: Послеоперационный рубцово-спаечный эпидурит. Полирадикулярный синдром с парезом мышц правой стопы. Рецидив грыжи L<sub>III</sub>–L<sub>IV</sub>. Проведена частичная ламинэктомия L<sub>III</sub>, менингоррадикулолиз и удаление грыжи МПД на уровне L<sub>III</sub>–L<sub>IV</sub>. При её удалении было отмечено повреждение ТМО спинномозгового корешка L<sub>4</sub> по типу его расслоения. Место ликвореи укрыто гемостатической губкой. Проведена ревизия эпидурального пространства и спинномозговых корешков L<sub>4</sub>, L<sub>5</sub>, S<sub>1</sub> с обеих сторон. В послеоперационном периоде лечилась у невролога по месту жительства. Через 2 месяца после операции больная отметила нарастание слабости мышц в нижних конечностях и онемение в области

обеих стоп по наружной и внутренней поверхностям, в связи с чем была вновь госпитализирована в ИНЦХТ (09.11.2006) с диагнозом: Послеоперационный рубцово-спаечный эпидурит. Полирадикулоишемический синдром с парезом мышц правой стопы. Рецидив грыжи МПД на уровне L<sub>III</sub>-L<sub>IV</sub>. Было проведено пятое по счёту хирургическое вмешательство – частичная ламинэктомия L<sub>II</sub>, удаление грыжи МПД на уровне L<sub>III</sub>-L<sub>IV</sub>, менингоррадикулолиз, ревизия эпидурального пространства и спинномозговых корешков L<sub>4</sub>, L<sub>5</sub>, S<sub>1</sub> с обеих сторон. В послеоперационном периоде передвигалась с помощью костылей. В условиях курорта «Нилова пустынь» прошла курс радонотерапии, после чего отметила регресс неврологической симптоматики с последующим восстановлением трудоспособности (пациентка экономист по специальности). Жалоб не предъявляла и дополнительными средствами опоры не пользовалась. Резкое ухудшение состояния отметила через 3 года. Повторно поступила в ИНЦХТ (09.04.2009) с диагнозом: Дегенеративный стеноз на уровнях L<sub>III</sub>-S<sub>I</sub>, обусловленный костно-хрящевыми экзостозами и двусторонним спондилоартрозом на уровне L<sub>III</sub>-L<sub>IV</sub>-L<sub>V</sub>, с полирадикулоишемическим синдромом, парезом мышц правой стопы и выраженным болевым и мышечно-тоническим синдромом. Больная оперирована в шестой раз – выполнена декомпрессивно-стабилизирующая реконструктивная операция на уровне L<sub>III</sub>-L<sub>IV</sub>-L<sub>V</sub> с резекцией гипертрофированных фасеток на данном уровне с двух сторон. Выполнен менингоррадикулолиз с форамиотомией по ходу спинномозговых корешков L<sub>3</sub>, L<sub>4</sub>, L<sub>5</sub> с обеих сторон. Выписана в удовлетворительном состоянии на дальнейшее лечение к неврологу по месту жительства. Ежегодно проходила курсы консервативного лечения у невролога по месту жительства и в нейрохирургическом стационаре ИНЦХТ до 2015 г. в период обострений с усилением болевого синдрома в поясничном отделе позвоночника, что связывала с физическими нагрузками. С 2018 г. отмечает усугубление неврологической симптоматики, появилось чувство неуверенности в походке (неоднократно падала без каких-либо причин), что заставило пациентку пользоваться тростью. Неврологическая симптоматика нарастала: нарушился

двигательный стереотип ходьбы (наклон туловища вперёд и вправо); нарастала слабость в мышцах нижних конечностей при ходьбе на расстоянии 100–200 м; усилился болевой синдром в нижних конечностях, больше слева; появилось онемение в области левой стопы. Из анамнеза пациентка отмечает, что с 2011 г. не проводит физиопроцедуры и санаторно-курортное лечение в связи с сопутствующей патологией – миомой матки, а также отмечает увеличение веса до 113 кг при росте 167 см (ИМТ = 40,3 кг/м<sup>2</sup>) за последние 3 года (2017–2020 гг.).

При обследовании выявлена сопутствующая патология: гипертоническая болезнь II стадии (с 2016 г.) с факторами риска: отягощённая наследственность; дислипидемия; абдоминальное ожирение 2–3-й степени при ИМТ = 40 кг/м<sup>2</sup>; гипертрофия миокарда левого желудочка с хронической сердечной недостаточностью I степени и функциональным классом I (I 11.9 по МКБ-10); атопическая бронхиальная астма средней степени тяжести, контролируемая с 2015 г. (J 45.9 по МКБ-10); коксартроз 2-й степени справа; трохантерит слева (M 16.0 по МКБ-10).

### **Локальный статус**

При осмотре поясничного отдела позвоночника выявлены два послеоперационных рубца, обусловленные предыдущими оперативными вмешательствами. Диапазон движений в поясничном отделе позвоночника ограничен: сгибание – 50°, разгибание – 30°, боковое сгибание в обе стороны – 20°, вращение в обе стороны – 10°.

### **Неврологический статус**

Результаты неврологического обследования:

- Асимметрия сухожильных рефлексов: коленный рефлекс снижен справа ( $D \leq S$ ), ахилловы рефлексы не вызываются с обеих сторон.
- Гипестезия: снижение чувствительности на подошвенной поверхности левой стопы, на передней поверхности левой голени (дерматом L5), в аногенитальной области с обеих сторон (дерматомы S1, S2).
- Мышечно-суставное чувство сохранено.

- Гипотрофия мышц левого бедра (на 3 см меньше правого) и правой голени (на 2 см меньше левой).
- Поза Ромберга: отклонение вправо из-за болей и мышечного дисбаланса.
- Пальце-носовая проба выполняется точно и уверенно (D = S).
- Коленно-пяточная проба не выполняется из-за болей в левой нижней конечности и мышечного дисбаланса.

Ортопедическое тестирование продемонстрировало отсутствие симптомов натяжения спинномозговых корешков. Отмечена умеренная локальная болезненность справа и слева от средней линии в проекции остистых отростков L<sub>III</sub>, больше выраженная слева. Напряжение околопозвоночных мышц II степени. Пациентка не может на пятках стоять, а на носках стоит неуверенно из-за слабости мышц в правой стопе и усиления болевого синдрома в левой стопе. Отмечается выраженная хромота на правую нижнюю конечность, пользуется средствами дополнительной опоры (трость) из-за выраженного пареза мышц правой стопы. Болевой синдром по визуально-аналоговой шкале (ВАШ) составил 7 см. Индекс Освестри составил 63 % нарушения качества жизни. На основании результатов обследования и визуализации был установлен предварительный диагноз: Синдром оперированного позвоночника (M 96.9 по МКБ-10) Послеоперационный рубцово-спаечный эпидурит. Адгезивный арахноидит. Радикулопатия L<sub>4</sub>, L<sub>5</sub>, S<sub>1</sub> с обеих сторон. Стойкий болевой и мышечно-тонический синдром.

### **Инструментальная диагностика**

03.03.2020 выполнена стимуляционная электронейромиография (СЭНМГ) нижних конечностей в покое и после маршевой пробы.

При СЭНМГ у пациентки выявлена аксонопатия большеберцового нерва с обеих сторон, снижение проводимости моторных волокон слева (проявления миелинопатии), выпадение рефлекторного ответа с обеих сторон, снижение возбудимости моторных волокон бедренного нерва справа, которые усугубляются при маршевой пробе. По данным СЭНМГ выставлено заключение: признаки снижения функции возбудимости и проводимости по большеберцовому

и бедренным нервам слева по смешанному типу на фоне нарушения рефлекторной возбудимости.

03.03.2020 проведена МРТ-миелография поясничного отдела позвоночника. Заключение по данным МРТ-миелографии: дегенеративно-дистрофические изменения пояснично-крестцового отдела позвоночника (спондилоартроз); послеоперационные изменения на уровне L<sub>III</sub>-L<sub>IV</sub>-L<sub>V</sub>; протрузия дисков L<sub>II</sub>-L<sub>III</sub>; ретролистез тела L<sub>II</sub> позвонка; признаки рубцово-спаечного процесса, более выраженного на уровне L<sub>III</sub>-L<sub>IV</sub>. Гемангиомы тел D<sub>XII</sub>, L<sub>I</sub> позвонков; правосторонний сколиоз поясничного отдела позвоночника. Наличие металлоконструкции на уровне L<sub>III</sub>-L<sub>IV</sub>-L<sub>V</sub> (Рисунок 14).

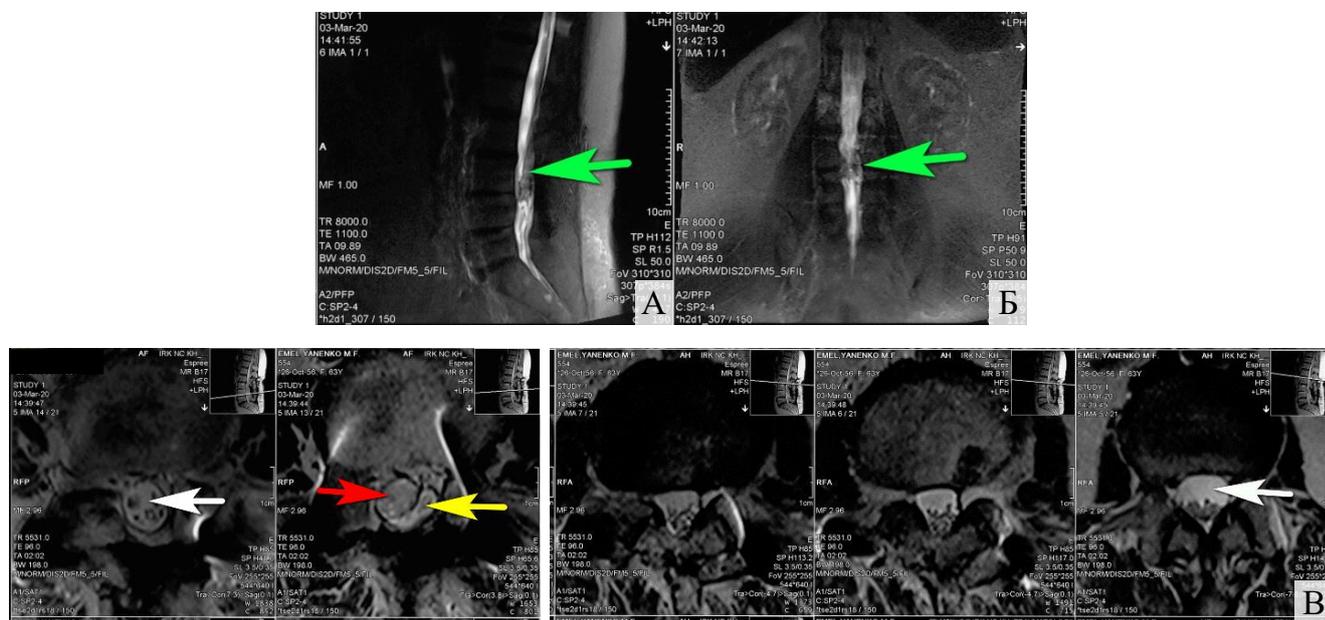


Рисунок 14 – Пациентка Е., 1963 года рождения, МРТ-исследование: сагиттальная (А) и коронарная (Б) проекции, нарушение наполнения субарахноидальных пространств L<sub>III</sub>-L<sub>IV</sub> (зелёные стрелки); В – аксиальная проекция – картина 2-го типа арахноидита (красная стрелка); T<sub>2</sub>-взвешенное изображение – разница интенсивности сигнала от ликвора на различных уровнях (белая стрелка); на уровне L<sub>III</sub>-L<sub>IV</sub> визуализируется объёмное образование – псевдоменингоцеле (жёлтая стрелка)

Таким образом, при анализе данных МРТ-исследования (Рисунок 14) выявлен дефицит заполнения ликвором субарахноидального пространства

на уровне  $L_{III}-L_{IV}$ , что связано с нарушением ликвороциркуляции в результате адгезивного арахноидита (зелёная стрелка). В литературе описаны три типа адгезивного арахноидита по данным МРТ-миелограмм: 1-й тип – нервные корешки центрально слипаются в субдуральном пространстве; 2-й тип – нервные корешки прилипают к стенке твёрдой мозговой оболочки, создавая «пустой дуральный мешок или субдуральное пространство»; 3-й тип – конгломератная масса, которая заполняет большую часть субдурального пространства. Третий тип легко может быть ошибочно принят за интрадуральную опухоль позвоночника [108, 109, 111, 152, 185]. У пациентки по МРТ-миелограммам отмечен 2-й тип адгезивного арахноидита. На Рисунке 14В аксиальной проекции нервные корешки прилипают (адгезируются) к стенке твёрдой мозговой оболочки, создавая «пустой дуральный мешок или субдуральное пространство», что показано красной стрелкой. В режиме  $T_2$ -взвешенного изображения отмечается разница интенсивности сигнала от ликвора на различных уровнях – от гиперинтенсивного выше места хирургического вмешательства до гипоинтенсивного на уровне оперативного вмешательства, что может служить признаком нарушения ликвороциркуляции [109] (белая стрелка). На уровне  $L_{III}-L_{IV}$  визуализируется объёмное образование – ложное менингоцеле (жёлтая стрелка).

04.03.2020 проведена МСКТ-миелография. Первым этапом в положении пациентки на боку проведена люмбальная пункция в промежутке  $L_{II}-L_{III}$  выше уровня рубцово-спаечного процесса. Получена спинномозговая жидкость, бесцветная, мутноватая, давление 150 мм вод. ст. Ликвор взят на анализ. В субарахноидальное пространство введён контраст (Омнипак 350) в количестве 10 мл, проведена МСКТ-миелография (Рисунок 15).

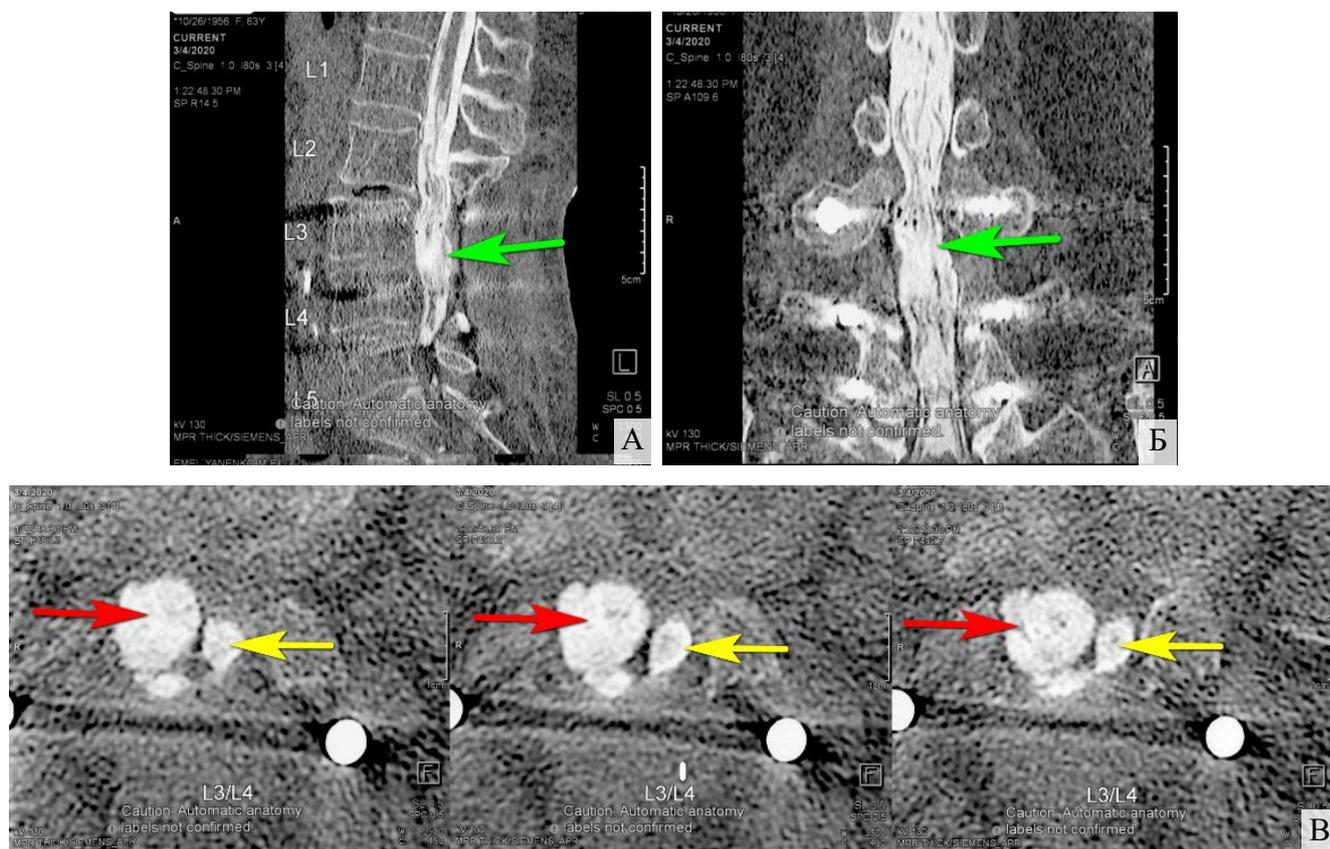


Рисунок 15 – Пациентка Е., 1963 года рождения, МСКТ-миелограммы:  
 А – сагиттальная проекция; Б – коронарная проекция; В – аксиальная проекция.  
 МСКТ картина 1-го типа арахноидита (красная стрелка), на уровне L<sub>III</sub>–L<sub>IV</sub>  
 визуализируется объёмное образование (ложное менингоцеле – жёлтая стрелка)

При анализе МСКТ-миелограмм в сагиттальной и коронарной проекциях (Рисунок 15А, Б) отмечается заполнение субдурального пространства контрастом (Омнипак 350) без признаков компрессии ТМО. При сравнительной оценке МРТ- и МСКТ-миелограмм на уровне L<sub>III</sub>–L<sub>IV</sub> данный процесс визуализируется по-разному: на МРТ-миелограммах показано нарушение наполнение ликвором субарахноидального пространства на уровне L<sub>III</sub>–L<sub>IV</sub>, а по данным МСКТ-миелограмм данный процесс не визуализируется (зелёная стрелка).

Общий анализ ликвора: визуально бесцветный; слабо мутный; содержание сахара 5,5 ммоль/л (норма 2,78–3,89 ммоль/л); относительная плотность 1,015 г/мл (норма 1005–1009 г/мл); общий белок 0,3 г/л; цитоз – 3/3 (1/3 – моноциты, 2/3 – лейкоциты).

Повышение плотности ликвора даёт понимание и объясняет визуализационную картину на МРТ, в T<sub>2</sub>-режиме изменения сигнала от жидкости (ликвора) от гиперинтенсивного, выше уровня оперативного вмешательства, до гипоинтенсивного, ближе к уровню хирургического вмешательства. Кроме того, повышение плотности ликвора может быть следствием нарушения ликвороциркуляции [78, 199].

Комплексное клинико-рентгенологическое и функционально-лабораторное обследование позволило установить клинический диагноз: Дорсопатия поясничного отдела позвоночника (остеохондроз 3-го периода; спондилез 2-й степени; спондилоартроз; ретроспондилолистез L<sub>II</sub> 1-й степени; фораминальный стеноз на уровне L<sub>V</sub>-S<sub>I</sub> справа; протрузия МПД на уровне L<sub>II</sub>-L<sub>III</sub>; послеоперационные рубцово-спаечные изменения на уровне L<sub>II</sub>-L<sub>V</sub>, преимущественно выраженные в зоне L<sub>III</sub>-L<sub>IV</sub>; адгезивный арахноидит на уровне L<sub>III</sub>-L<sub>IV</sub>; гемангиомы тел D<sub>XII</sub>, L<sub>I</sub> позвонков, правосторонний сколиоз поясничного отдела позвоночника. Наличие металлоконструкции на уровне L<sub>III</sub>-L<sub>IV</sub>-L<sub>V</sub>); полирадикулоишемический синдром с парезом мышц правой стопы; стойкий болевой и мышечно-тонический синдромы.

Показания для оперативного лечения сомнительные. Рекомендовано продолжить консервативное лечение и реабилитацию в амбулаторно-поликлинических условиях.

### **Заключение**

Данное клиническое наблюдение демонстрирует факт формирования эпидурального фиброза при повторных и неоднократных хирургических вмешательствах по замкнутому порочному кругу. На это указывает отягощённый хирургический анамнез при патологии позвоночника на протяжении 20 лет наблюдения за больной, а клинический пример свидетельствует о развитии и прогрессировании осложнений после каждого оперативного вмешательства. Рецидивы стенозирующего рубцово-спаечного эпидурита вызывают клинкоморфологические признаки адгезивного арахноидита с формированием у пациентки FBSS. В связи с вышеизложенным перед оперирующим хирургом

остро стоит вопрос о целесообразности и необходимости проведения интраоперационной профилактики формирования эпидурального фиброза.

Современными высокоинформативными методами диагностики эпидурального фиброза и адгезивного арахноидита являются МРТ- и МСКТ-миелография, однако и здесь существуют разночтения. Классификация арахноидита по данным МСКТ-миелограмм определяется двумя типами, в отличие от МРТ-миелограмм (три типа). Первый тип адгезивного арахноидита на МСКТ-миелограммах описывается как «пустой дуральный мешок или субдуральное пространство», тогда как 2-й тип – как локализованные или диффузные дефекты наполнения в пределах субдурального пространства [109, 124, 185]. У данной пациентки на МСКТ-миелограммах выявлен 1-й тип арахноидита (Рисунок 15В, красная стрелка). На МСКТ-миелограмме на уровне  $L_{III}-L_{IV}$  визуализируются два связанных между собой пространства, контрастированных омнипаком, которые выявлены также и по данным МРТ-исследования (ложное менингоцеле) (Рисунок 14В и 15В, жёлтая стрелка).

Таким образом, по данным МСКТ-миелографии выявлены послеоперационные рубцово-спаечные изменения на уровне  $L_{II}-L_{V}$ , преимущественно выраженные на уровне  $L_{III}-L_{IV}$ ; остеохондроз 3-го периода; спондилез 2-й степени; спондилоартроз; ретроспондилолистез тела  $L_{II}$  1-й степени; признаки фораминального стеноза на уровне  $L_{V}-S_1$  справа.

Аналитические программные возможности современных МСКТ- и МРТ-аппаратов при анализе полученных данных позволяют использовать различные режимы (подавление сигнала от металла, жира и другие) для уменьшения артефактов от металлоконструкций, установленных во время хирургического вмешательства, встречающихся у послеоперационных пациентов с арахноидитом и эпидуральным фиброзом. Это улучшает диагностические возможности в определении дальнейшей тактики лечения [6, 135, 225].

## ГЛАВА 4

### РЕЗУЛЬТАТЫ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОГО ИССЛЕДОВАНИЯ

Нами был изучен репаративный процесс в зоне ламинэктомии и его влияние на форму дурального мешка в сроки от 3 до 28 суток.

Установлено, что у животных контрольной группы через 3 суток после моделирования патологического процесса в зоне ламинэктомии наблюдается выраженный отёк, плазматическое пропитывание тканей с нейтрофильной инфильтрацией мягких тканей, деформация дурального мешка, адгезия нервных волокон к ТМО и её отёк с расслоением (Рисунок 16), начальные признаки деструкции спинномозговых нервов конского хвоста.

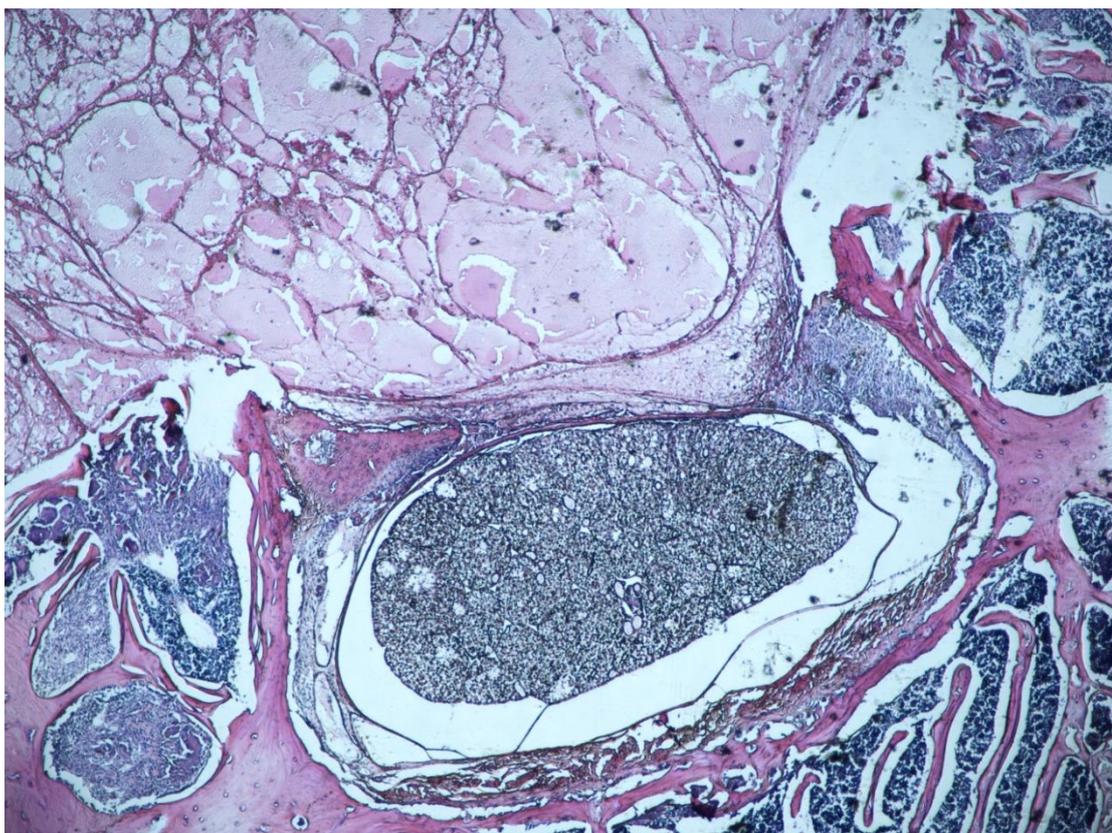


Рисунок 16 – Ламинэктомия, 3 суток после операции, контрольная группа. Плазматическое пропитывание тканей с нейтрофильной инфильтрацией мягких тканей; адгезия спинномозговых нервов конского хвоста к ТМО.

Окраска гематоксилином и эозином; ув.  $\times 20$

Через 7 суток отмечено некоторое снижение выраженности отёка в зоне оперативного вмешательства с сохранением зон плазматического пропитывания мягких тканей и формированием больших зон соединительной ткани, адгезия нервных волокон к ТМО (Рисунок 17). Выявлена активация эндотелиоцитов в *vasa nervorum* (Рисунок 18). Отмечена деструкция большого числа спинномозговых нервов конского хвоста.

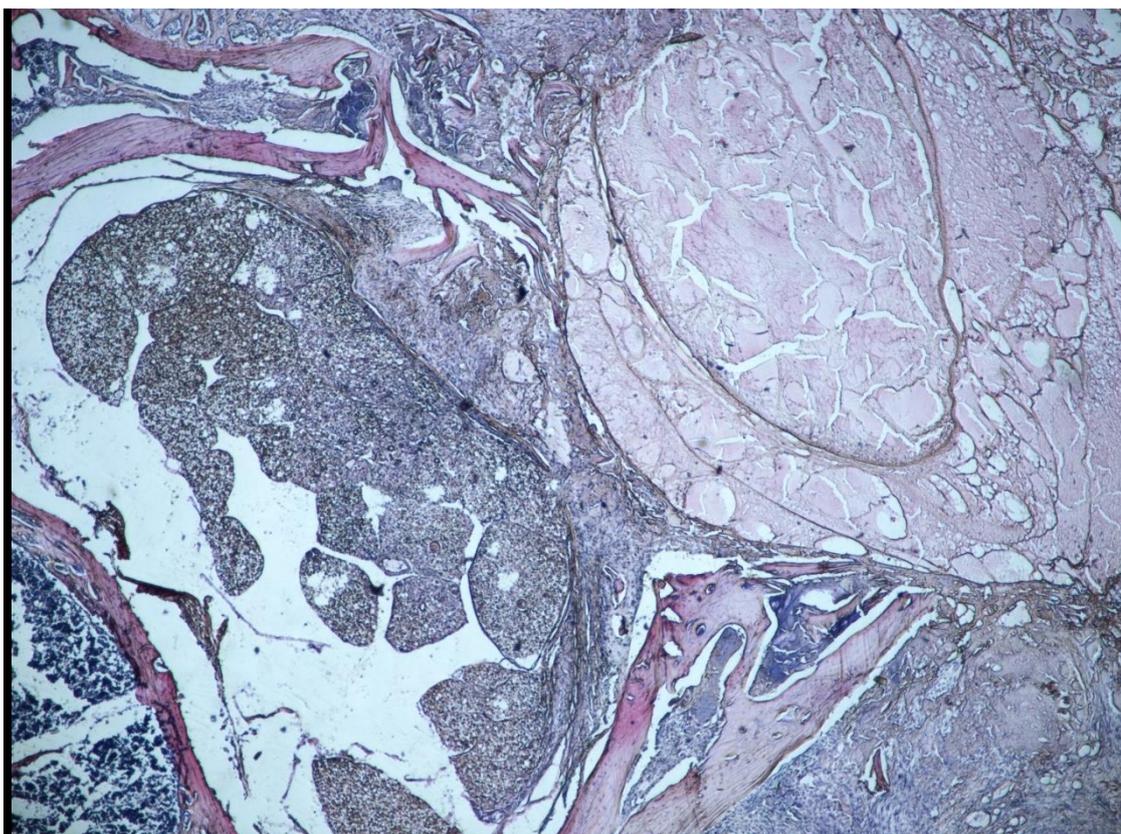


Рисунок 17 – Ламинэктомия, 7 суток после операции, контрольная группа. Зона плазматического пропитывания мягких тканей; деформация дурального мешка зоной формирования соединительной ткани; адгезия нервных волокон конского хвоста к ТМО. Окраска гематоксилином и эозином; ув.  $\times 20$

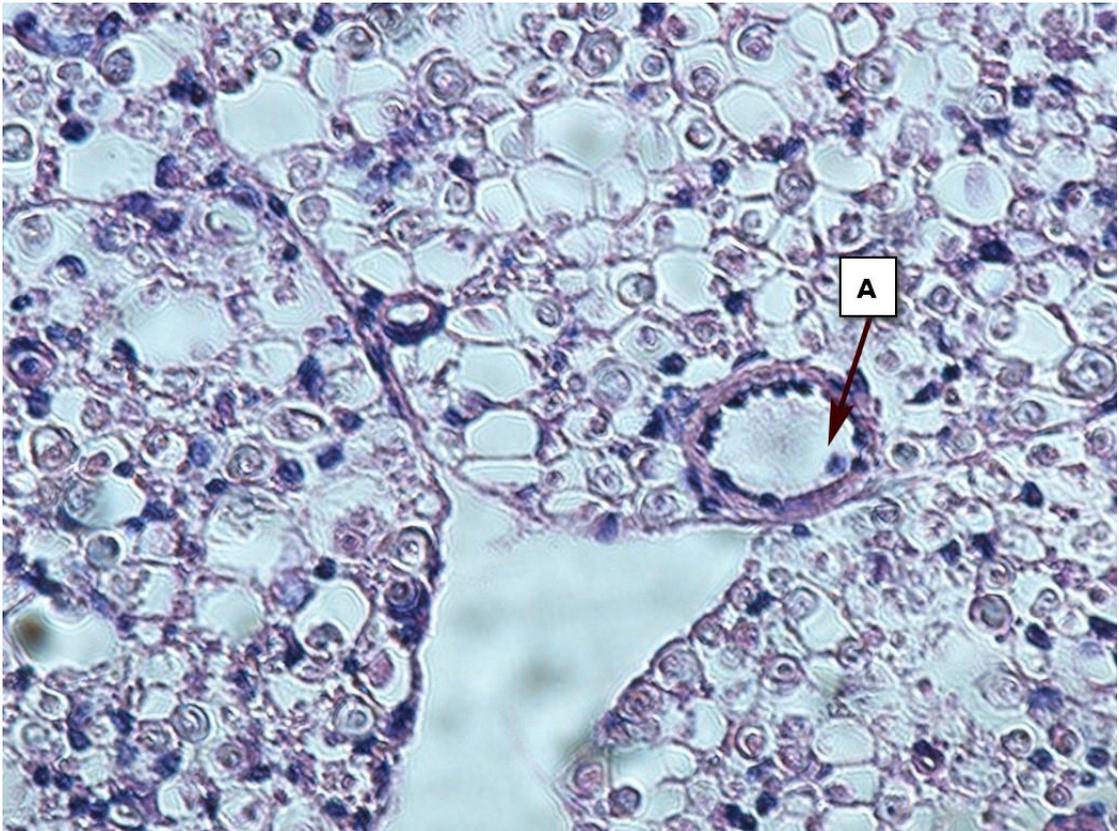


Рисунок 18 – Ламинэктомия, 7 суток после операции, контрольная группа. Активация эндотелиоцитов в *vasa nervorum* (A). Окраска гематоксилином и эозином; ув. ×400

На 14-е сутки в зоне оперативного вмешательства отмечен выраженный фиброз, соединительная ткань плотно упакованная, наблюдается деформация дурального мешка, деструкция большого числа спинномозговых нервов конского хвоста, нарушение оболочек спинномозговых нервов и их плотное сращение с ТМО (Рисунок 19).

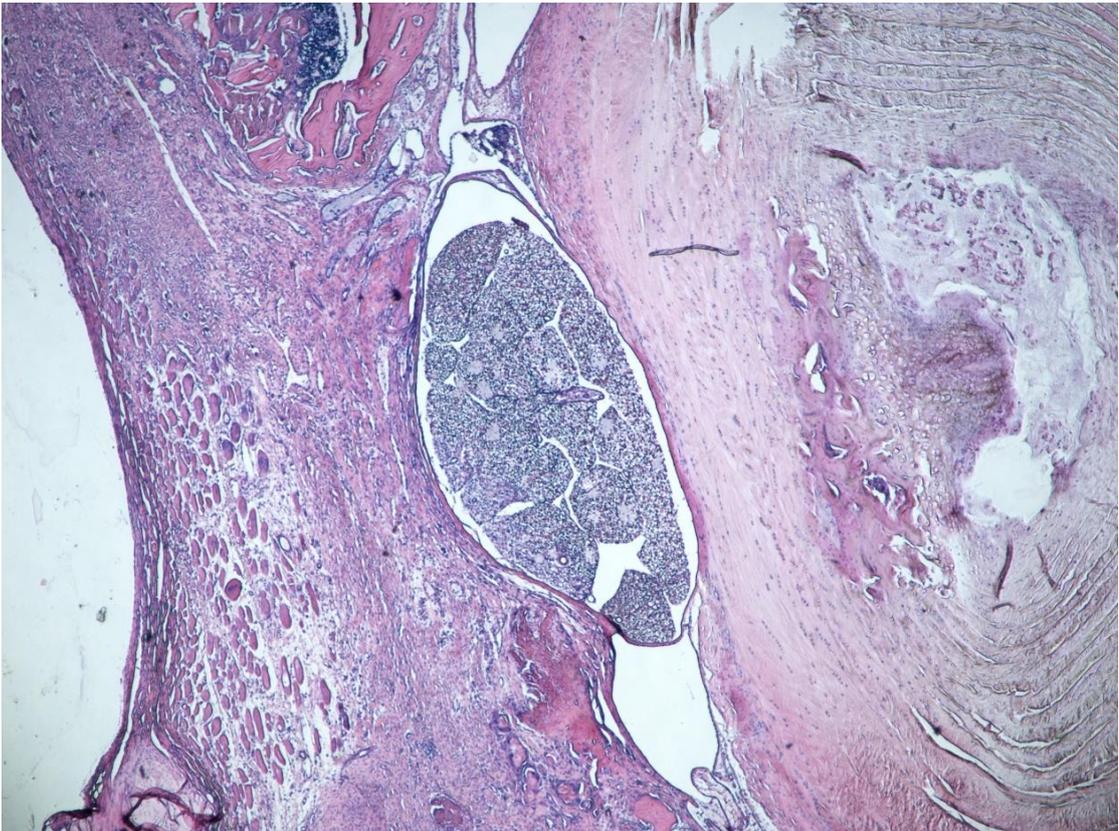


Рисунок 19 – Ламинэктомия, 14 суток после операции, контрольная группа. Соединительная ткань в зоне оперативного вмешательства; плотное сращение нервных волокон с ТМО; деформация и сдавление дурального мешка в передне-заднем направлении. Окраска гематоксилином и эозином; ув.  $\times 20$

На 21-е сутки нарастала плотность соединительной ткани в зоне ламинэктомии, нервные волокна конского хвоста плотно сращены с ТМО, наблюдается деструкция большого числа спинномозговых нервов конского хвоста, нарушение целостности их оболочек. При повреждении целостности ТМО отмечено врастание соединительной ткани в просвет дурального мешка (Рисунок 20).

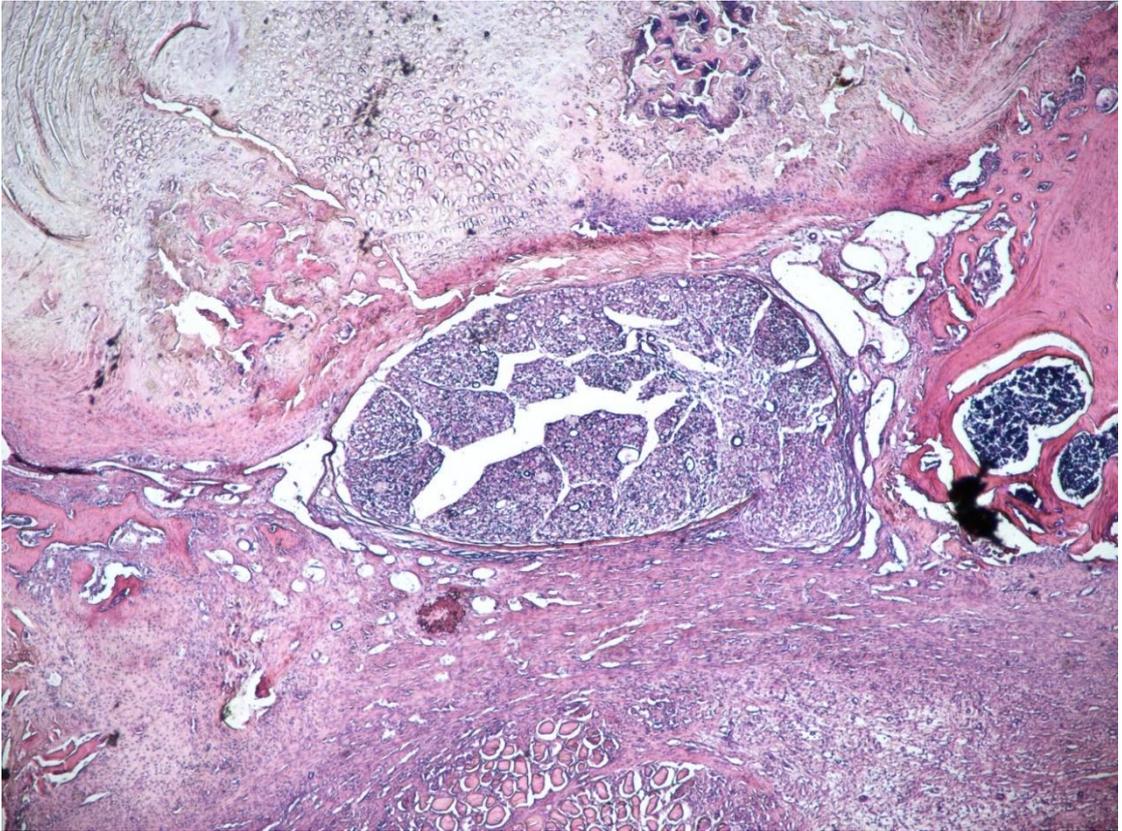


Рисунок 20 – Ламинэктомия, 21-е сутки после операции, контрольная группа. Деформация и сдавление дурального мешка; повреждение целостности ТМО – врастание соединительной ткани в просвет дурального мешка; плотное сращение нервных волокон с ТМО. Окраска гематоксилином и эозином; ув.  $\times 20$

К 28-м суткам формировались обширные плотные зоны фиброза в области оперативного вмешательства. Нервные волокна конского хвоста имеют признаки деструкции, нарушения целостности оболочек, плотно припаяны к ТМО, спаяны между собой. Есть зоны лимфоцитарной инфильтрации конского хвоста. Дуральный мешок деформирован (Рисунок 21).

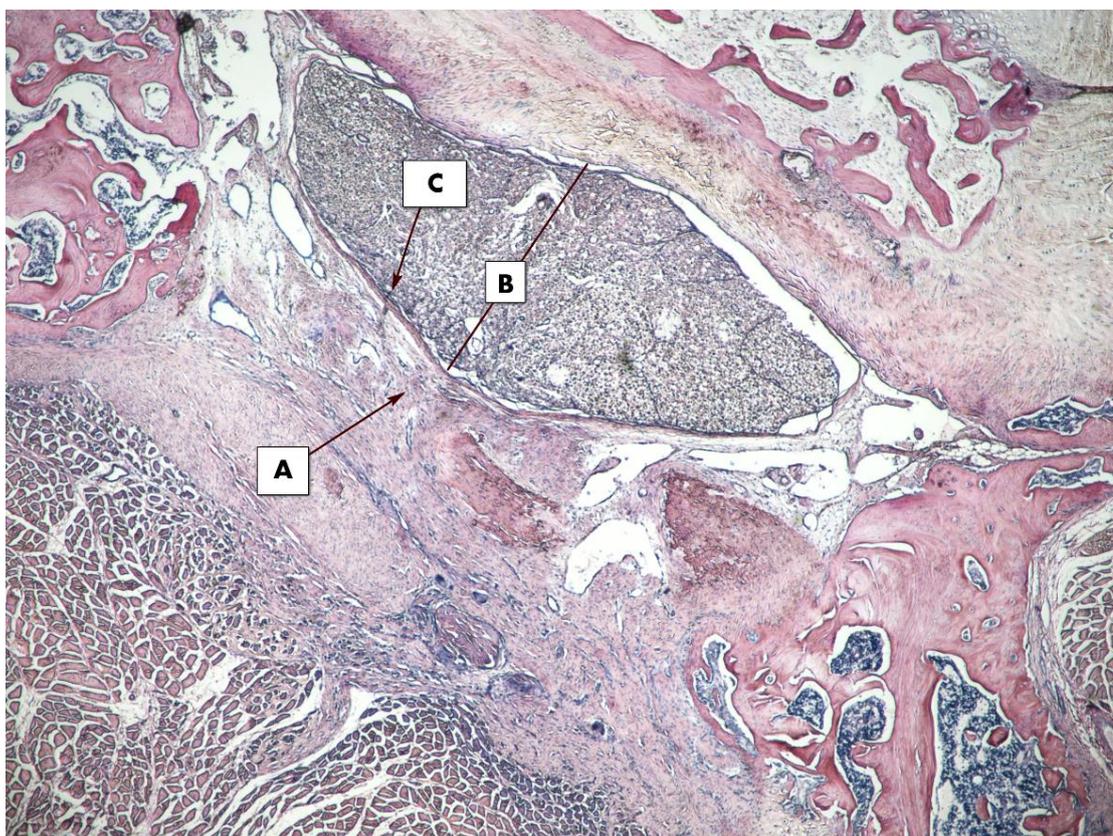


Рисунок 21 – Ламинэктомия, 28-е сутки после операции, контрольная группа: А – плотные зоны фиброза в месте оперативного вмешательства; В – деформация дурального мешка – сдавление соединительнотканым рубцом; С – плотное сращение нервных волокон с ТМО. Окраска гематоксилином и эозином; ув.  $\times 20$

Для оценки деформации дурального мешка нами оценивалось отношение поперечника к длиннику канала на гистологических препаратах, полученных при увеличении  $\times 20$ . Установлено, что в сроки от 3 до 14 суток прогрессивно снижается переднезадний размер дурального мешка с нарастанием поперечного, что ведёт к изменению формы и деформации дурального мешка с нарастанием соотношений поперечника к длиннику. При последующем наблюдении происходит некоторая коррекция формы. Возможно, изменение формы дурального мешка в сроки до 14 суток обусловлено отёком, плазматическим пропитыванием тканей, а также ростом соединительной ткани. Последующее снижение отёка и перестройка вновь сформированной соединительной ткани ведут к коррекции формы дурального мешка.

Изменения соотношения размеров дурального мешка представлены в Таблице 10.

Таблица 10 – Динамика компрессии и изменения формы дурального мешка у животных контрольной группы,  $M \pm SD$

Сутки выведения из эксперимента	Поперечное сечение, Ед.	Продольное сечение, Ед	Отношение поперечного/продольного сечения
3-и сутки	1175,48 ± 144,65*	736,84 ± 96,31	1,60 ± 0,15*
7-е сутки	1155,22 ± 90,07*	577,93 ± 38,62	2,01 ± 0,28*
14-е сутки	1322,90 ± 350,80*	653,47 ± 293,24	2,12 ± 0,27*
21-е сутки	1492,98 ± 285,44*	785,11 ± 186,19	1,94 ± 0,34*
28-е сутки	1461,25 ± 275,06*	780,01 ± 173,38	1,91 ± 0,38*
Интактные	858,33 ± 4,47	749,45 ± 0,01	1,17 ± 0,015

Примечание: \* – статистически значимые различия по сравнению с группой интактных животных при  $p < 0,05$

Таким образом, операционная рана при ламинэктомии ограничена тканями, связанными с операционным доступом, и местом резекции фрагмента дужки, суставных отростков, т. е. анатомически она имеет продольную ориентацию на уровне  $L_V-L_{VI}-S_I$  в глубину от кожи, поясничного апоневроза до ТМО и ширину в зависимости от объёма резекции дуги, фасеточных суставов. После операции в области операционной раны развивается воспаление с зоной демаркации, в качестве исхода которого формируется соединительная ткань, в том числе на ТМО. Этот отдел послеоперационной раны формулируется как эпидуральный фиброз или фиброзно-спаечный эпидурит.

В эксперименте выявлена динамика трансформации формы и размеров дурального мешка в зоне формирования соединительнотканного рубца после ламинэктомии. Отмечено раннее вовлечение в процесс формирования рубца твёрдой мозговой оболочки.

Формирование пахименингита с включением в рубцовую ткань корешков конского хвоста происходит на ранних стадиях репаративного процесса после

ламинэктомии. Вакуолизация и демиелинизация нервных волокон, адгезия волокон между собой и к твёрдой мозговой оболочке, а также активация эндотелиоцитов в *vasa nervorum* происходят с 7-х суток наблюдения.

Представленные пространственно-временные взаимоотношения изменения формы и размеров дурального мешка на разных сроках репарации раны свидетельствуют о раннем вовлечении ТМО в формирование эпидурального фиброза и необходимости разработки новых методов его профилактики.

Нами разработана и запатентована новая фармацевтическая композиция для профилактики ЭФ, содержащая блокатор p38 MAPK (SB203580). Параллельно проводилось испытание геля аналогичного состава, но не содержащего блокатор p38 MAPK, для оценки влияния включения в состав геля блокатора p38 MAPK на течение репаративного процесса. Экспериментальное исследование первичного тестирования фармацевтической композиции, имеющей и не имеющей в своём составе блокатор p38 MAPK, установило прочную адгезию (прилипание) геля к ТМО и тканям в зоне оперативного вмешательства на модели ламинэктомии, что важно и необходимо в течение периода заживления раны.

На 3-и сутки эксперимента в группе «Гель без блокатора p38 MAPK» (Г) отмечаются менее выраженный отёк и плазматическое пропитывание тканей в зоне ламинэктомии, чем в группе контроля (Рисунки 16, 22)

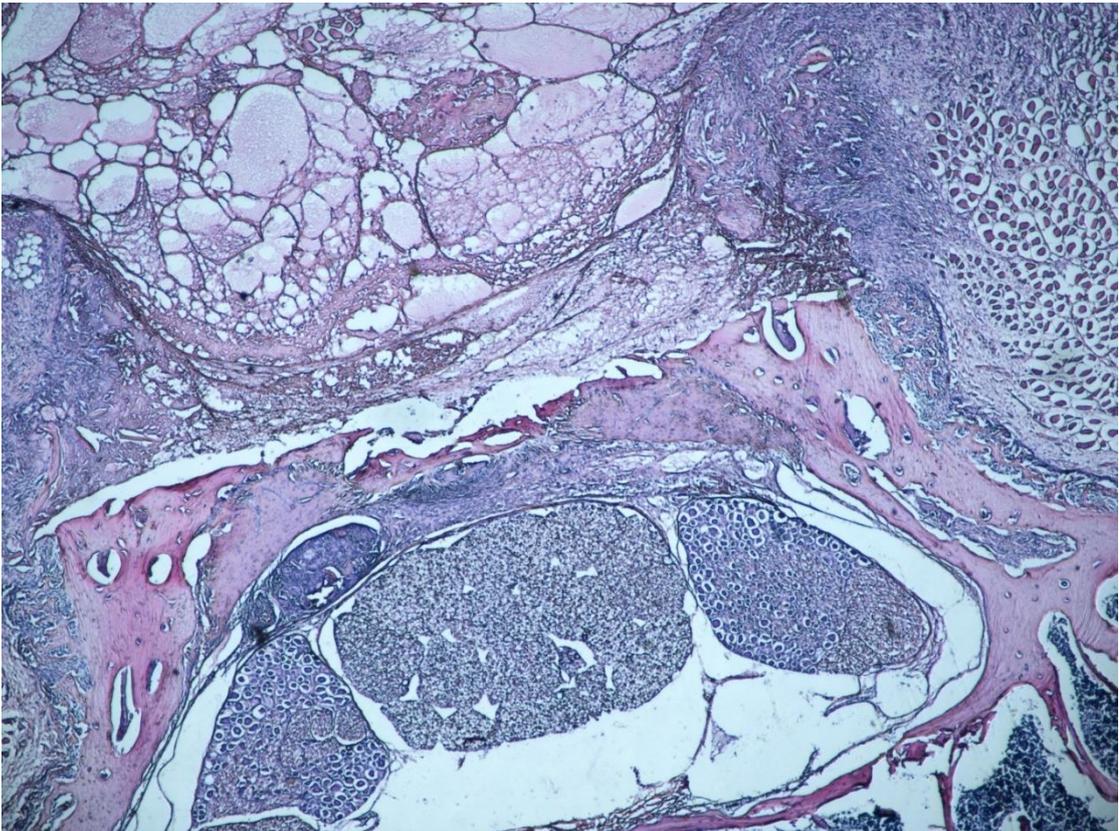


Рисунок 22 – Морфологические изменения в зоне оперативного вмешательства на 3-и сутки (группа «Гель без блокатора р38 MAPK») – выраженный отёк в зоне ламинэктомии. Окраска гематоксилином и эозином, ув.  $\times 20$

На 7-е сутки эксперимента в группе «Гель без блокатора р38 MAPK» отмечается снижение отёка в зоне ламинэктомии, а формирующаяся соединительная ткань менее плотно упакованная, чем в группе контроля (Рисунки 17, 23).

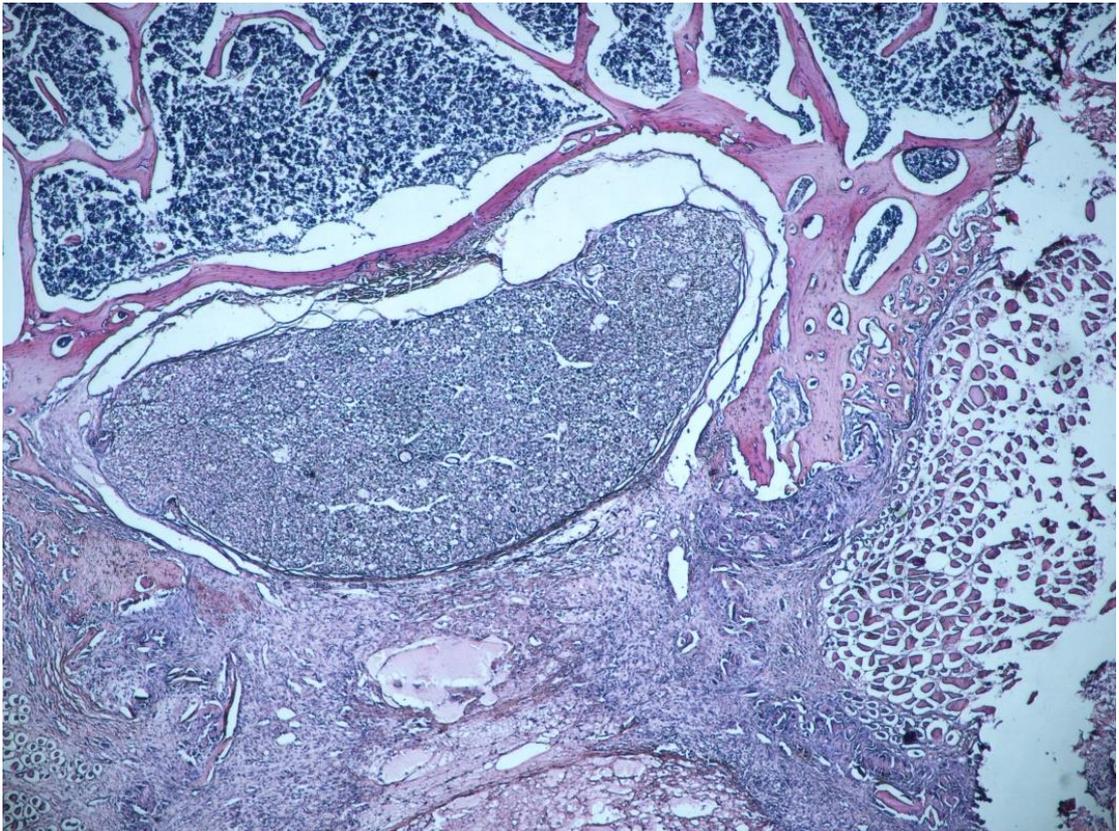


Рисунок 23 – Морфологические изменения в зоне оперативного вмешательства на 7-е сутки (группа «Гель без блокатора р38 МАРК») – снижение отёка в зоне ламинэктомии; формирующаяся соединительная ткань.

Окраска гематоксилином и эозином; ув.  $\times 20$

На 14-е сутки в группе «Гель без блокатора р38 МАРК» присутствует прилипание нервных волокон к внутренней поверхности ТМО, соединительная ткань в зоне повреждения менее плотно упакованная, чем в группе контроля (Рисунки 19, 24).

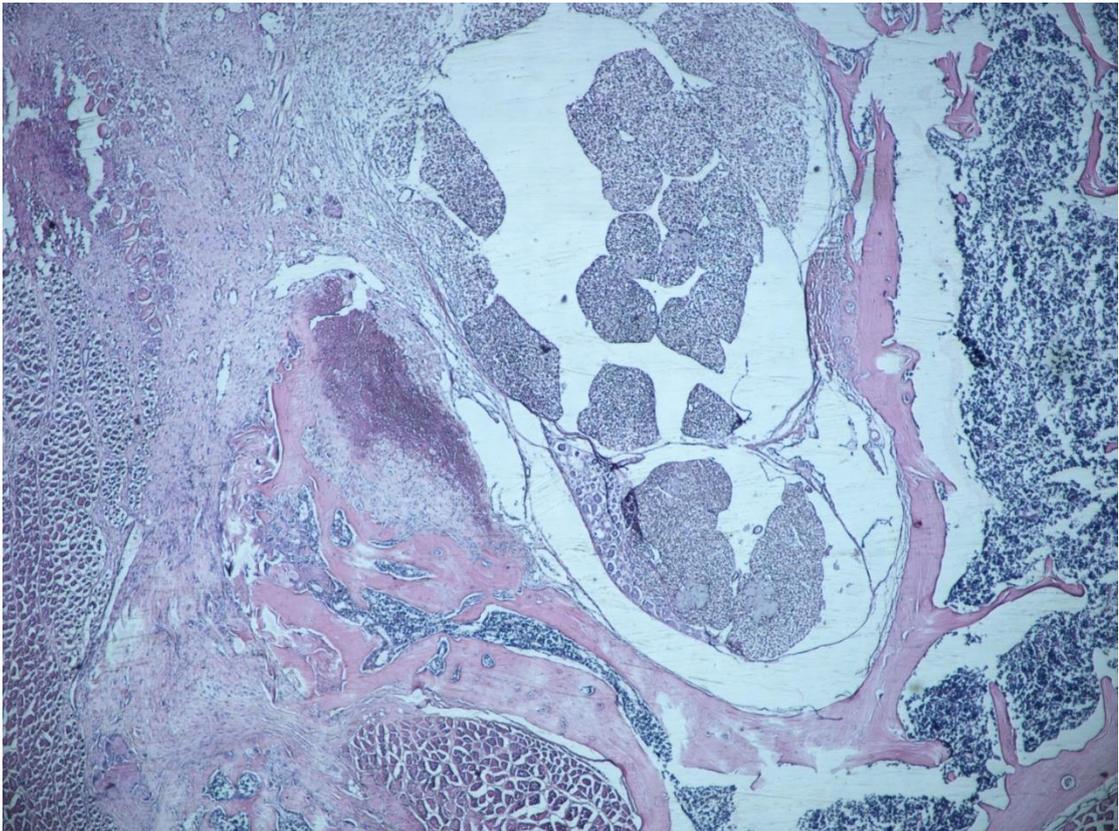


Рисунок 24 – Морфологические изменения в зоне оперативного вмешательства на 14-е сутки (группа «Гель без блокатора р38 МАРК») – соединительная ткань в зоне ламинэктомии; дефект ТМО, адгезия нервных волокон к ТМО.

Окраска гематоксилином и эозином; ув.  $\times 20$

К 28-м суткам в группе «Гель без блокатора р38 МАРК» соединительная ткань неплотно упакованная, отмечается менее плотное сращение нервных волокон с ТМО по сравнению с группой контроля, в связи с чем ТМО имеет более чёткие границы, отделяющие её от окружающих тканей (Рисунки 21, 25).

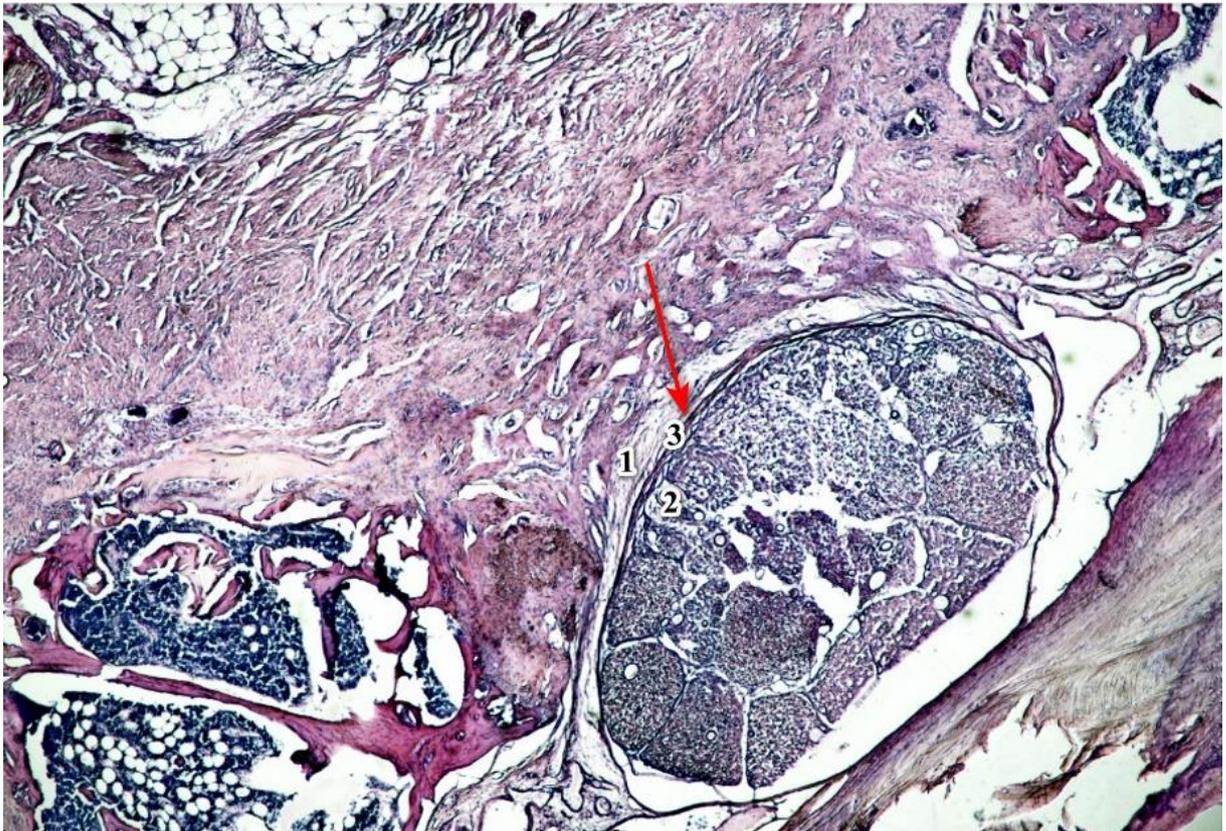


Рисунок 25 – Морфологические изменения в зоне оперативного вмешательства на 28-е сутки (группа «Гель без блокатора р38 МАРК») – соединительная ткань менее плотно упакована, ТМО с чёткими границами, отделена от окружающих тканей; адгезия нервных волокон к ТМО: 1 – пространство над ТМО в зоне ламинэктомии; 2 – пространство под ТМО (субдуральное); 3 – ТМО (красная стрелка). Окраска гематоксилином и эозином; ув.  $\times 20$

Особый интерес представляли исследования в основной группе, где в зону ламинэктомии наносился гель, содержащий блокатор р38 МАРК. Исследование гистоморфологических препаратов на 3-и сутки выявило в основной группе умеренный отёк; изменения были менее выраженными, чем в контрольной группе (Рисунки 16, 26).

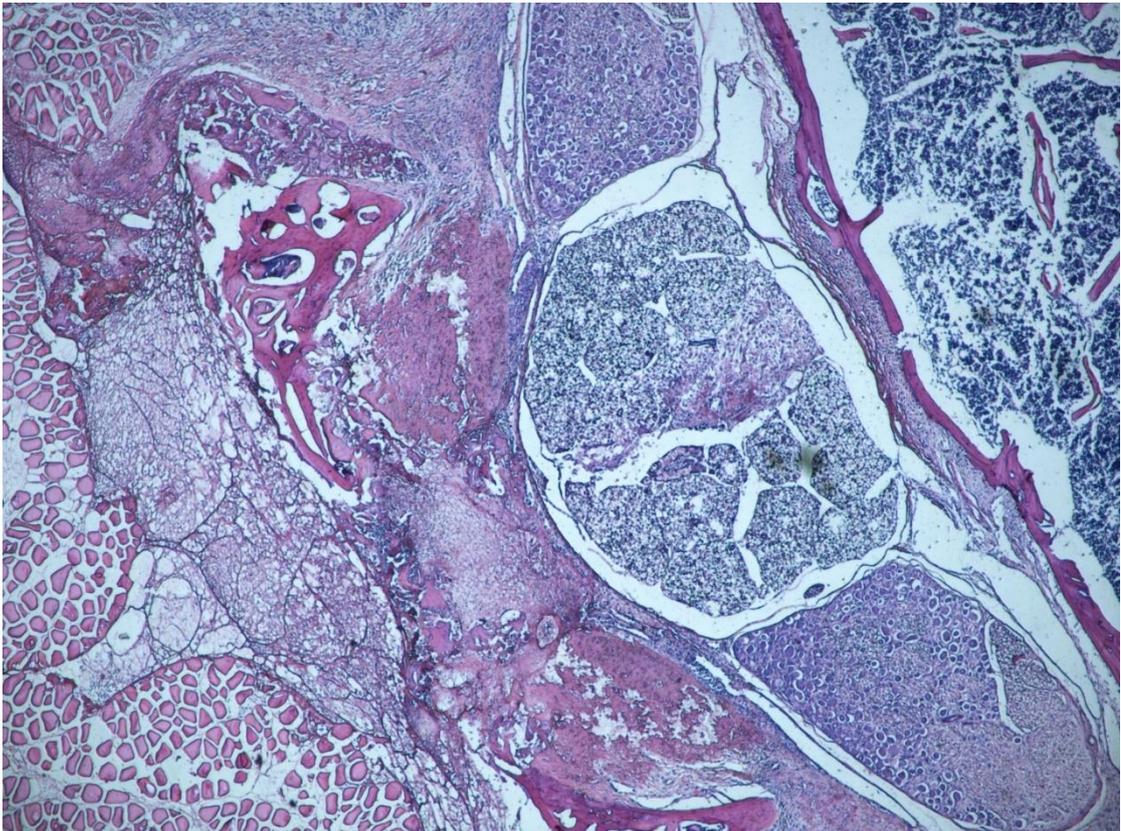


Рисунок 26 – Морфологические изменения в зоне оперативного вмешательства на 3-и сутки (основная группа) – умеренно выраженный отёк и плазматическое пропитывание тканей в зоне ламинэктомии.

Окраска гематоксилином и эозином, ув.  $\times 20$

На 7-е сутки в основной группе отмечается снижение воспалительного ответа в зоне ламинэктомии за счёт уменьшения отёка и плазматического пропитывания тканей, а формирующаяся соединительная ткань менее плотно упакованная, чем в группе контроля (Рисунки 17, 27).

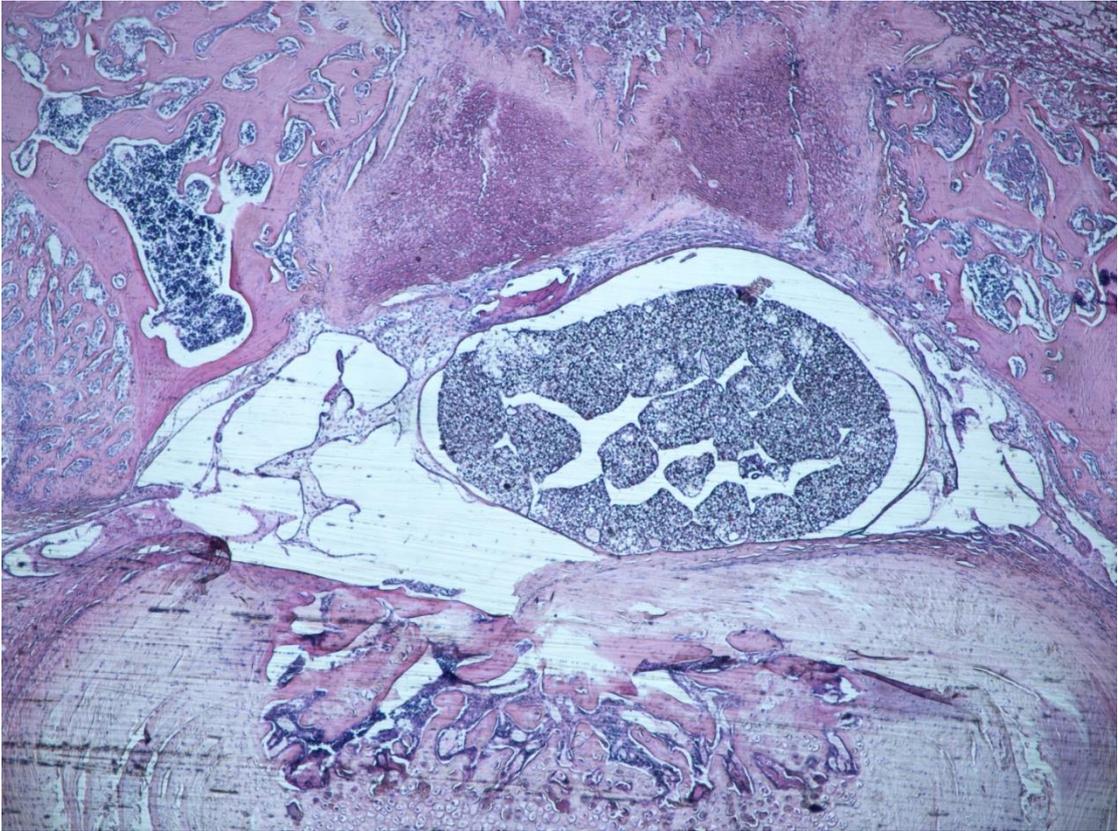


Рисунок 27 – Морфологические изменения в зоне оперативного вмешательства на 7-е сутки (основная группа) – формирующаяся соединительная ткань.

Окраска гематоксилином и эозином; ув.  $\times 20$

На 14-е сутки в основной группе ТМО имеет чёткие границы, с наружной и внутренней поверхности отграничена от окружающих тканей, отсутствует прилипание нервных волокон к внутренней поверхности ТМО, соединительная ткань неплотно упакованная (Рисунок 28).

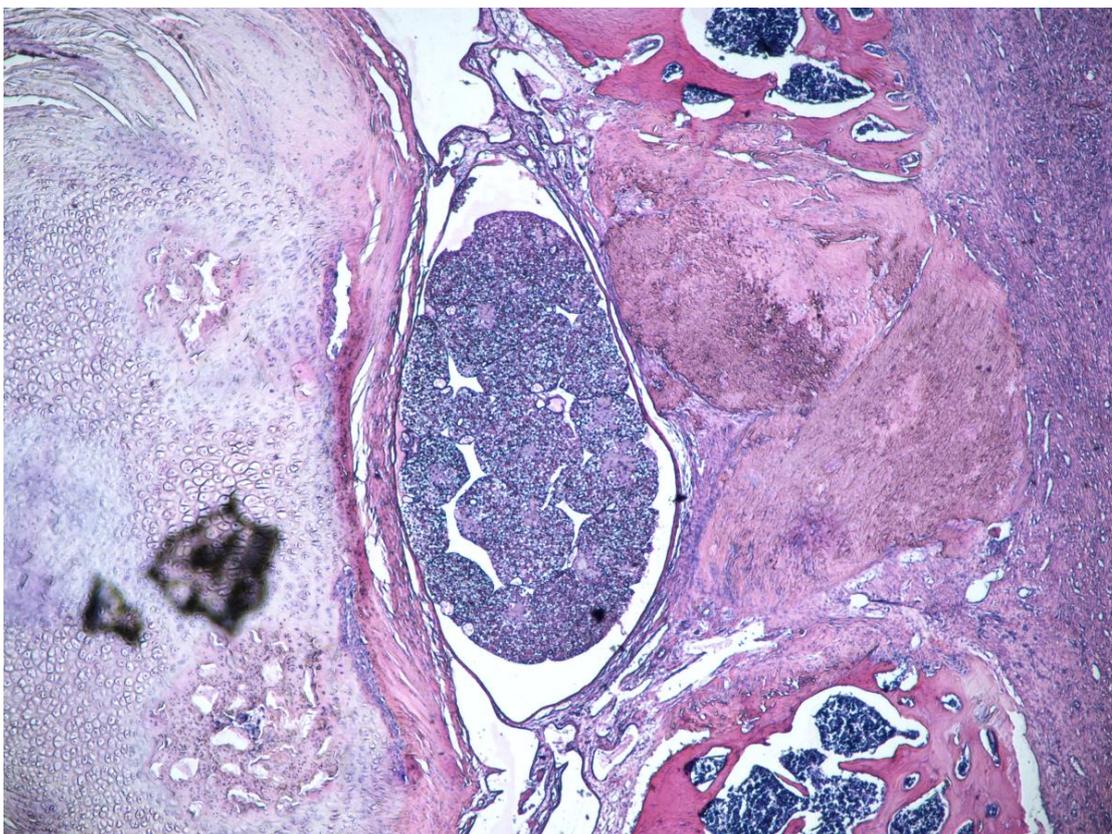


Рисунок 28 – Морфологические изменения в зоне оперативного вмешательства на 14-е сутки (основная группа) – ТМО имеет чёткие границы; отсутствие адгезии нервных волокон к ТМО. Окраска гематоксилином и эозином; ув.  $\times 20$

На 21-е сутки в основной группе соединительная ткань менее плотно упакованная, чем в контрольной группе; отмечается менее плотное сращение нервных волокон с ТМО по сравнению с контрольной группой, в связи с чем ТМО имеет более чёткие границы, отделяющие её от окружающих тканей (Рисунки 20, 29).

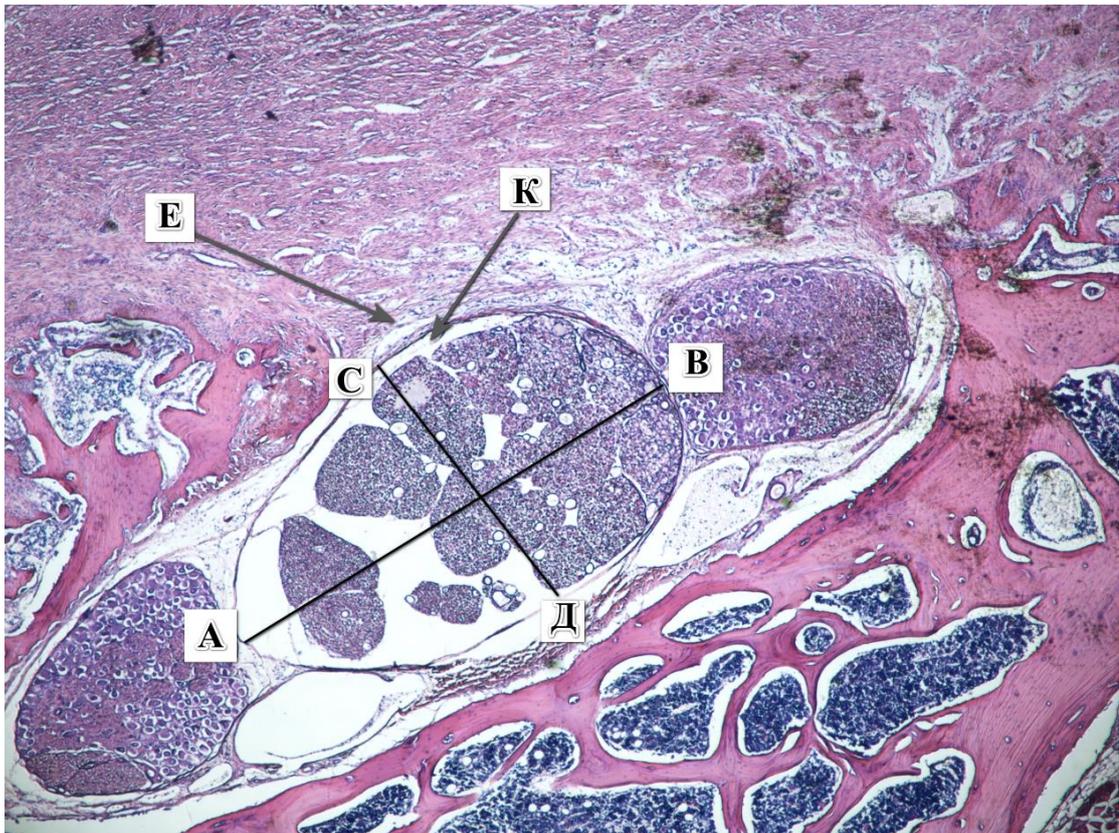


Рисунок 29 – Морфологические изменения в зоне оперативного вмешательства на 21-е сутки (основная группа): АВ – поперечный размер; СД – продольный размер; Е – соединительнотканый рубец, неплотно упакованный; К – отсутствует адгезия спинномозговых корешков к внутренней поверхности ТМО. Окраска гематоксилином и эозином, ув.  $\times 20$

Как описано выше, на 28-е сутки эксперимента у животных контрольной группы выявлялась выраженная деформация дурального мешка с изменением соотношения размеров позвоночного канала: прогрессивно снижался передне-задний и параллельно нарастал поперечный размер, что привело к изменению формы канала (Рисунок 21). У животных основной группы грубой деформации дурального мешка не наблюдалось (Рисунок 30).

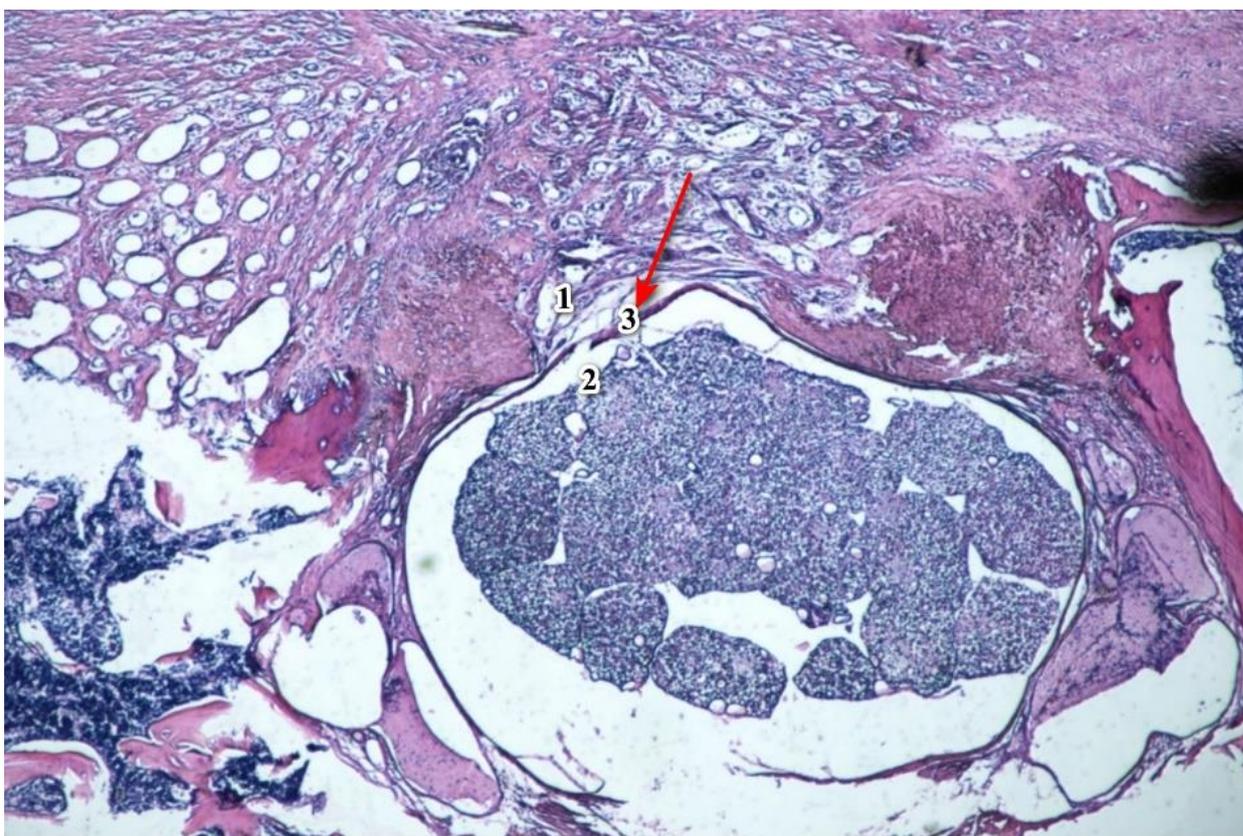


Рисунок 30 – Морфологические изменения в зоне оперативного вмешательства на 28-е сутки (основная группа) – соотношение передне-заднего и поперечного размеров позвоночного канала приближается к норме; отсутствует адгезия спинномозговых корешков к внутренней поверхности ТМО; соединительнотканый рубец неплотно упакованный; ТМО имеет чёткие границы: 1 – пространство над ТМО в зоне ламинэктомии; 2 – пространство под ТМО (субдуральное); 3 – ТМО (красная стрелка). Окраска гематоксилином и эозином; ув.  $\times 20$

Морфометрический анализ и количественная оценка, включающая измерение размеров дурального мешка и отношения поперечного к продольному сечениям канала в области ламинэктомии, показала, что в группах, получавших фармацевтические композиции (с блокатором р38 МАРК и без него), деформация дурального мешка статистически значимо меньше, чем в контрольной группе, и приближается к значениям, характерным для интактных животных, что свидетельствует о восстановлении нормальных анатомических взаимоотношений. Результаты представлены в Таблице 11 и на Рисунке 31.

Таблица 11 – Размеры позвоночного канала на 28-е сутки, измеряемые на гистологических препаратах,  $M \pm SD$ ,  $Me$  (25-й; 75-й перцентили)

Параметры	Контрольная группа	Основная группа	Группа с гелем без активного вещества	Интактная группа	<i>p</i>
	К	О	Г	И	
Поперечное сечение, Ед.	1461,25 ± 275,06 1426,34 (1255,93; 1498,14)	1224,40 ± 107,04 1210,62 (1157,39; 1283,06)	1052,89 ± 134,93 1061,73 (959,33; 1124,45)	858,33 ± 4,47 860,33 (860,33; 860,33)	$p_{K-W} = 0,0035$ $p_{K-O} = 0,095$ $p_{K-G} = 0,02$ $p_{K-I} = 0,012$ $p_{O-G} = 0,095$ $p_{O-I} = 0,012$ $p_{G-I} = 0,012$
Продольное сечение, Ед.	780,01 ± 173,38 814,72 (608,49; 902,73)	949,55 ± 72,93 986,09 (917,71; 998,28)	918,11 ± 49,39 804,33 (778,27; 864)	749,45 ± 0,01 749,45 (749,45; 749,45)	$p_{K-W} = 0,013$ $p_{K-O} = 0,06$ $p_{K-G} = 1,0$ $p_{K-I} = 0,68$ $p_{O-G} = 0,037$ $p_{O-I} = 0,012$ $p_{G-I} = 0,012$
Отношение поперечного/продольного сечения	1,91 ± 0,38 2,0 (1,54; 2,11)	1,29 ± 0,08 1,31 (1,27; 1,32)	1,29 ± 0,22 1,30 (1,19; 1,36)	1,17 ± 0,015 1,17 (1,16; 1,17)	$p_{K-W} = 0,048$ $p_{K-O} = 0,012$ $p_{K-G} = 0,037$ $p_{K-I} = 0,012$ $p_{O-G} = 1,0$ $p_{O-I} = 0,022$ $p_{G-I} = 0,144$

Примечание:  $p_{K-W}$  – статистическая значимость различий показателей всех групп по критерию Краскела – Уоллиса;  $p$  – статистическая значимость различий показателей между группами по критерию Манна – Уитни (U-test)

В основной группе изменение формы дурального мешка демонстрировало незначительные изменения, свидетельствующие об отсутствии выраженного сдавления. Сравнительный анализ показал статистически значимое различие ( $p = 0,048$ ; критерий Краскела – Уоллиса) в соотношении поперечного и продольного сечений дурального мешка между всеми четырьмя группами. Сравнение контрольной и интактной групп по критерию Манна – Уитни также выявило статистически значимые различия ( $p = 0,012$ ) (Таблица 11).

Полученные данные исследования продемонстрированы на Рисунке 31, показывающем, что фармацевтическая композиция с блокатором р38 МАРК и без неё снижает деформацию дурального мешка в сравнении с контрольной группой, и показатели приближаются к нормальным значениям при сравнении с интактными животными

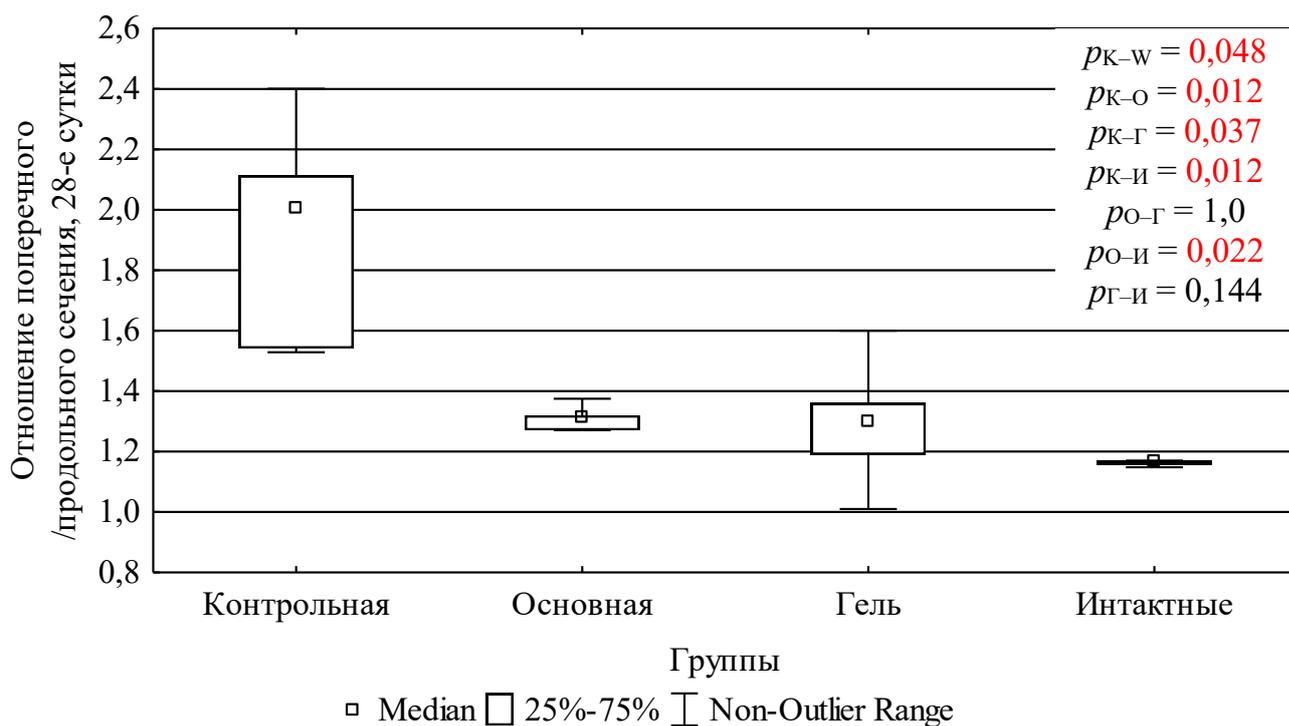


Рисунок 31 – Отношения поперечного/продольного сечения в экспериментальных группах на 28-е сутки

Далее были внесены критерии оценки распространения и количества новообразованной соединительной ткани. Одним из распространённых способов

оценки исхода послеоперационного эпидурального фиброза является оценка прилегания эпидурального фиброза к ТМО, предложенная Y. He et al. [101].

Авторы выделили четыре степени адгезии в зависимости от вовлечённости твёрдой мозговой оболочки в патологический процесс:

Степень 0 – твёрдая мозговая оболочка свободна от рубцовой ткани.

Степень 1 – между рубцовой тканью и твёрдой мозговой оболочкой наблюдаются только тонкие фиброзные волокна.

Степень 2 – непрерывная адгезия наблюдается менее чем в двух третях дефекта ламинэктомии.

Степень 3 – адгезия рубцовой ткани большая, затрагивающая более двух третей дефекта ламинэктомии, или адгезия распространяется на нервные корешки.

В исследовании S. Sae-Jung et al. [117] на животных классификация послеоперационной эпидуральной фиброзной адгезии была проверена на предмет её межэкспертной надёжности. Классификация послеоперационного эпидурального фиброза показала почти идеальное согласие среди экспертов. Из наблюдения авторы делают вывод о том, что эта классификация может быть использована в исследованиях, связанных с гистопатологией послеоперационного эпидурального фиброза; например, для разработки средств профилактики послеоперационного эпидурального фиброза на животных моделях. В связи с этим проведён анализ степени вовлечения ТМО в рубцовый процесс (% покрытия её тканями с наружной стороны) и адгезии спинномозговых корешков к внутренней поверхности ТМО в зоне ламинэктомии на 28-е сутки эксперимента (Таблица 12; Рисунки 32, 33)

Таблица 12 – Оценка вовлеченности ТМО при эпидуральном фиброзе в зоне ламинэктомии,  $M \pm SD$ , Me (25-й; 75-й перцентили)

Параметры	Контрольная группа	Основная группа	Группа с гелем	<i>p</i>
	К	О	Г	
ТМО покрыта соединительной тканью (наружная сторона), %	98,4 ± 1,52 99 (98; 99)	8,4 ± 2,7 8 (7; 10)	33 ± 3,08 33 (30; 35)	$p_{K-W} = 0,0019$ $p_{K-O} = 0,012$ $p_{K-Г} = 0,012$ $p_{O-Г} = 0,012$
Адгезия спинномозговых корешков к ТМО (внутренняя поверхность), %	92 ± 2,55 92 (90; 94)	1,6 ± 2,3 0 (0; 3)	84,2 ± 4,09 83 (81; 88)	$p_{K-W} = 0,0021$ $p_{K-O} = 0,011$ $p_{K-Г} = 0,016$ $p_{O-Г} = 0,011$

Примечание:  $p_{K-W}$  – статистическая значимость различий показателей всех групп по критерию Краскела – Уоллиса;  $p$  – статистическая значимость различий показателей между группами по критерию Манна – Уитни (U-test)

При сравнении групп отмечено статистически значимое снижение покрытия ТМО соединительной тканью в зоне ламинэктомии на 28-е сутки по сравнению с контрольной группой для испытанных гелевых фармацевтических композиций, однако этот показатель был самым низким в основной группе (Рисунок 32).

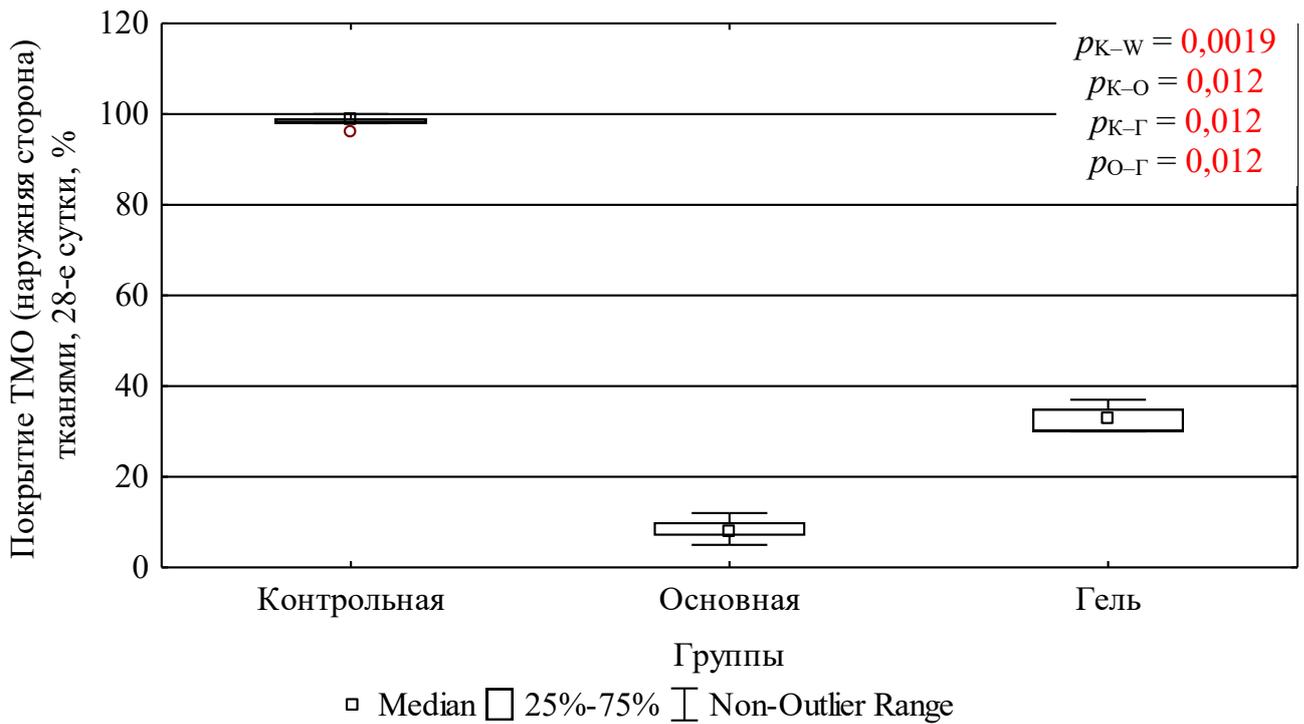


Рисунок 32 – Покрытие ТМО соединительной тканью на 28-е сутки (наружная поверхность) в зоне ламинэктомии (%) в трёх экспериментальных группах

Проанализирована адгезия спинномозговых корешков к ТМО. Для основной группы этот показатель был самым низким и статистически значимо отличался от группы «Гель без блокатора р38 МАРК» (Рисунок 33). Это может свидетельствовать о противовоспалительном действии в отношении перидуральных тканей.

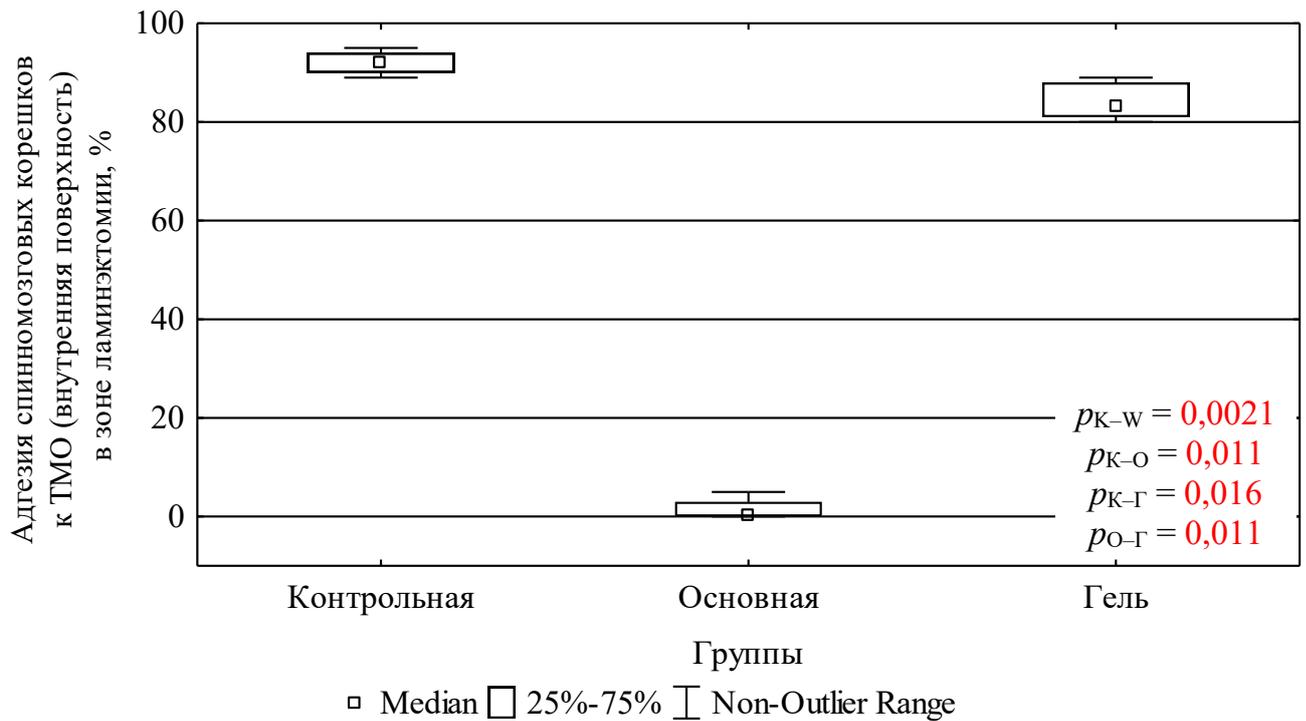


Рисунок 33 – График адгезии спинномозговых корешков к ТМО (внутренняя поверхность) в зоне ламинэктомии (%) в трёх экспериментальных группах

Результаты проведённого исследования убедительно демонстрируют, что новая фармацевтическая композиция, содержащая блокатор p38 MAPK, обладает существенно большей эффективностью в профилактике эпидурального фиброза по сравнению с гелем, не содержащим данный блокатор, а также характеризуется хорошей биологической совместимостью и удобством применения.

В последние десятилетия разработано значительное количество материалов и изделий медицинского назначения для предотвращения или снижения фиброза в зоне оперативного вмешательства [11, 218]. Одним из таких средств является аппликация гиалуроновой кислоты в составе гелей в эпидуральное пространство, что может предотвратить развитие рубцово-спаечного эпидурита [83]. В этой связи G. Y. Ji et al. провели исследование для оценки эффективности и безопасности применения противоспаечного геля, содержащего гиалуронат натрия с различными стабилизирующими составляющими – диглицидиловый

эфир 1,4-бутандиола (ДЭБ-гель HyFence LV®) и натриевую соль карбоксиметилцеллюлозу (КМЦ-гель Антиадгезин®) [83], состоящий из натрия гиалуроната 2,50 мг, натрия карбоксиметилцеллюлоза 5,00 мг, NaCl 8,00 мг, KCl 0,20 мг,  $\text{KH}_2\text{PO}_4$  0,20 мг,  $\text{Na}_2\text{HPO}_4$  1,15 мг, воды для инъекций 1 мл. Авторы утверждают, что гели эффективны для профилактики рубцово-спаечного эпидурита, а число побочных реакций при их использовании статистически мало. Однако также отмечено, что число побочных реакций со стороны нервной системы в группе с КМЦ было меньше, чем в группе с ДЭБ. И всё же при использовании в качестве противоспаечного барьера гиалуроната натрия с ДЭБ риск побочных реакций со стороны нервной системы выше.

Исследования клеточной и молекулярной биологии механизмов образования рубцовых тканей свидетельствуют о важной роли фибробластов. В активации фибробластов участвует основной фактор роста фибробластов (bFGF, basic fibroblast growth factor), фактор роста соединительной ткани (CTGF, connective tissue growth factor) и TGF- $\beta$ , которые имеют сильные ассоциации с секрецией коллагена фибробластами и пролиферацией клеток. TGF- $\beta$ , который секретируется местными макрофагами и тромбоцитами после операции, также способствует пролиферации фибробластов. Коллаген начинает синтезироваться через 5–6 дней после операции. В течение 1-й недели волокна коллагена увеличиваются и созревают, а оставшиеся фибробласты трансформируются в покоящиеся фибробласты. Грануляционная ткань постепенно трансформируется в рубцовую. При отсутствии вторичных факторов повреждения процесс длится около 4 недель. Таким образом, через 4 недели после операции можно констатировать наличие или отсутствие антифиброзного эффекта препарата, то есть это соответствует концепции использованной нами экспериментальной модели.

По данным К. Wang et al. [219], количественный анализ фибробластов через 4 недели свидетельствует об отсутствии существенных различий между группами с применением геля со сшитой гиалуроновой кислотой и без таковой, что также не противоречит нашим данным и не требует увеличения сроков эксперимента.

Клиническая эффективность применения геля «Антиадгезин» при декомпрессивных операциях на позвоночнике изучена В. В. Швец и др. [26]. В исследовании участвовало 30 пациентов, которые разделены на две группы: в первой после декомпрессии невралжных структур позвоночного канала вводили гель «Антиадгезин», во второй – физиологический раствор. Выраженность рубцово-спаечного процесса верифицировали по данным МРТ; болевой синдром и степень ограничения жизнедеятельности оценивали с помощью ВАШ, опросника Освестри через 2 недели, 2 месяца и 1 год после операции. Авторы заключили, что применение геля «Антиадгезин» снизило вероятность формирования рубцового процесса в эпидуральном пространстве позвоночного канала в 35 % случаев по сравнению с контролем. Тем не менее, наши и другие многочисленные экспериментальные исследования свидетельствуют о необходимости дальнейших разработок с целью получения биосовместимых имплантов, способных ингибировать или уменьшать образование эпидуральных рубцов [11]. Так, в клинической практике нет оптимальных материалов для предотвращения эпидурального фиброза. Очевидна необходимость дальнейших исследований с целью получения имплантов, способных ингибировать и уменьшать образование эпидурального фиброза.

Одним из недостатков представленных исследований является отсутствие морфологических данных, подтверждающих эффективность препарата «Антиадгезин», что и послужило основанием проведения экспериментального исследования. В эксперименте проведено сравнительное тестирование фармацевтической композиции, содержащей блокатор р38 MAPK и известного медицинского изделия «Антиадгезин», чтобы подтвердить или опровергнуть гипотезу эффективности новой фармацевтической композиции для профилактики эпидурального фиброза.

При нанесении «Антиадгезина» в рану гель показал слабую адгезию к тканям и обладал выраженными текучими свойствами. Исследование гистоморфологических препаратов выявило снижение деформации дурального

мешка у животных группы с Антиадгезином по сравнению с контрольной группой на 28-е сутки (Рисунки 21, 34; Таблица 13).

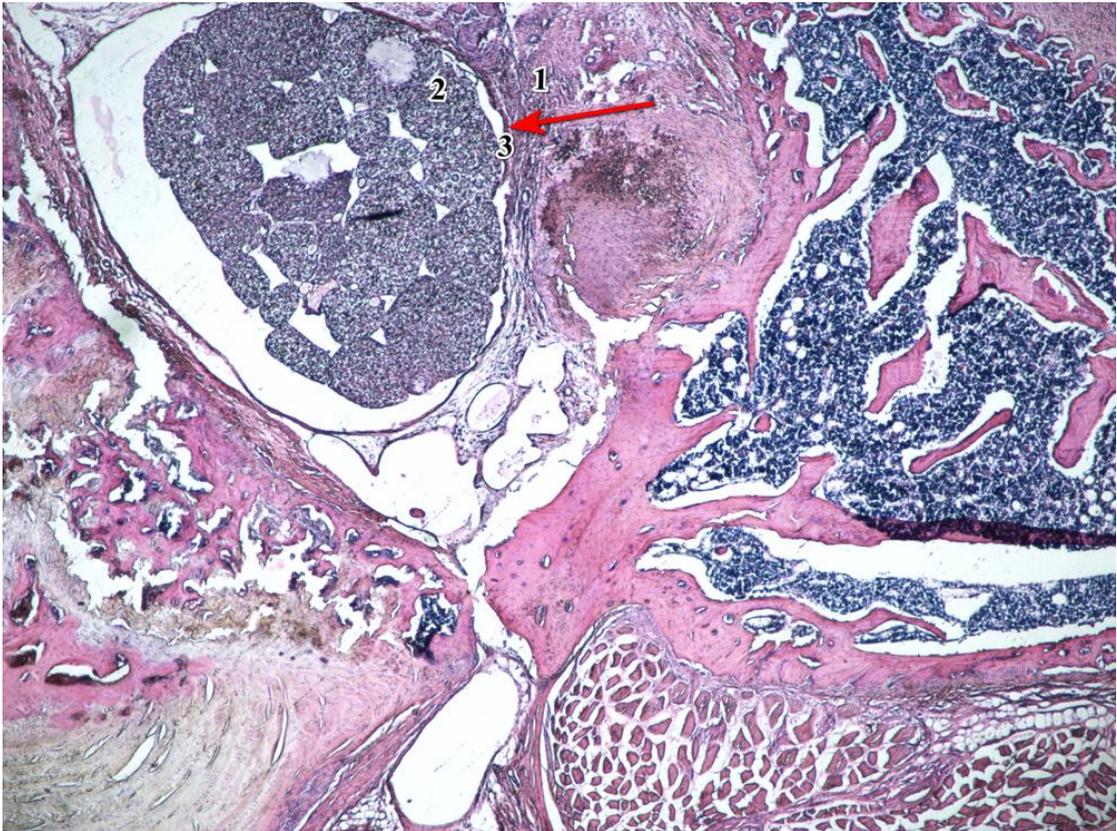


Рисунок 34 – Ламинэктомия, 28-е сутки после операции (группа «Антиадгезин») – соединительная ткань плотно упакована, ТМО с чёткими границами, отделена от окружающих тканей; определяется адгезия нервных волокон к ТМО:

1 – пространство над ТМО в зоне ламинэктомии; 2 – пространство под ТМО (субдуральное); 3 – ТМО (красная стрелка).

Окраска гематоксилином и эозином; ув.  $\times 20$

Таблица 13 – Показатели дурального мешка, измеряемые на гистологических препаратах, на 28-е сутки эксперимента,  $M \pm SD$ , Me (25-й; 75-й перцентили)

Параметры	Контрольная группа	Основная группа	Группа Антиадгезин	Интактная группа	<i>p</i>
	К	О	А	И	
Поперечное сечение, Ед.	1461,25 ± 275,06 1426,34 (1255,93; 1498,14)	1224,40 ± 107,04 1210,62 (1157,39; 1283,06)	1097,59 ± 254,44 1064,73 (901,29; 1109,45)	858,33 ± 4,47 860,33 (860,33; 860,33)	$p_{K-W} = 0,0032$ $p_{K-O} = 0,095$ $p_{K-A} = 0,095$ $p_{K-I} = 0,012$ $p_{O-A} = 0,21$ $p_{O-I} = 0,012$ $p_{A-I} = 0,012$
Продольное сечение, Ед	780,01 ± 173,38 814,72 (608,49; 902,73)	949,55 ± 72,93 986,09 (917,71; 998,28)	764,30 ± 211,29 854,20 (541,47; 885,30)	749,45 ± 0,01 749,45 (749,45; 749,45)	$p_{K-W} = 0,077$ $p_{K-O} = 0,06$ $p_{K-A} = 0,83$ $p_{K-I} = 0,68$ $p_{O-A} = 0,21$ $p_{O-I} = 0,012$ $p_{A-I} = 0,68$
Отношение поперечного/продольного сечения	1,91 ± 0,38 2,0 (1,54; 2,11)	1,29 ± 0,08 1,31 (1,27; 1,32)	1,49 ± 0,28 1,65 (1,35; 1,66)	1,17 ± 0,015 1,17 (1,16; 1,17)	$p_{K-W} = 0,0074$ $p_{K-O} = 0,012$ $p_{K-A} = 0,21$ $p_{K-I} = 0,012$ $p_{O-A} = 0,21$ $p_{O-I} = 0,022$ $p_{A-I} = 0,14$

Примечание:  $p_{K-W}$  – статистическая значимость различий показателей всех групп по критерию Краскела – Уоллиса;  $p$  – статистическая значимость различий показателей между группами по критерию Манна – Уитни (U-test)

Полученные данные исследования продемонстрированы на Рисунке 35, показывающем, что испытанные гелевые композиции снижают деформацию дурального мешка, при этом для основной группы различия были статистически значимы в сравнении с контрольной и приближаются к показателям интактных животных. А показатели группы Антиадгезин статистически не значимо отличались от показателей группы контроля ( $p_{K-A} = 0,21$ ).

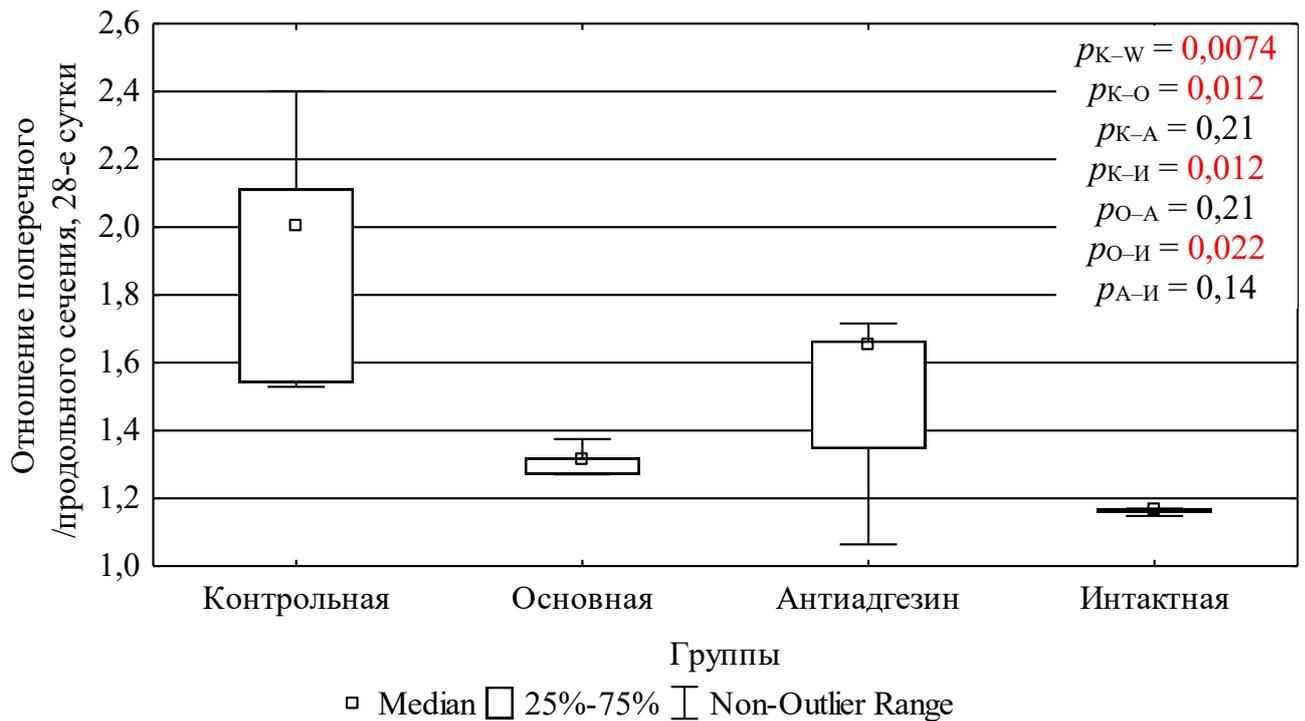


Рисунок 35 – Отношение поперечного/продольного сечения на 28-е сутки в экспериментальных группах

Также оценена вовлеченность ТМО в эпидуральный фиброз. Проанализировано её покрытие соединительной тканью на 28-е сутки. При сравнении групп отмечено статистически значимое снижение покрытия ТМО соединительной тканью в зоне ламинэктомии на 28-е сутки при сравнении с контрольной для испытанных гелей, однако этот показатель был самым низким в основной группе. Также отмечено, что данный показатель в основной группе статистически значимо отличался от группы с применением Антиадгезина ( $p_{O-A} = 0,012$ ; Таблица 14; Рисунок 36).

Таблица 14 – Оценка вовлеченности ТМО при эпидуральном фиброзе в зоне ламинэктомии,  $M \pm SD$ , Me (25-й; 75-й перцентили)

Параметры	Контрольная группа	Основная группа	Группа Антиадгезин	$p$
	К	О	А	
ТМО покрыта соединительной тканью (наружная сторона), %	$98,4 \pm 1,52$ 99 (98; 99)	$8,4 \pm 2,7$ 8 (7; 10)	$37 \pm 2,54$ 37 (35; 39)	$p_{K-W} = 0,0019$ $p_{K-O} = 0,012$ $p_{K-A} = 0,012$ $p_{O-A} = 0,012$
Адгезия спинномозговых корешков к ТМО (внутренняя поверхность), %	$92 \pm 2,55$ 92 (90; 94)	$1,6 \pm 2,3$ 0 (0; 3)	$87 \pm 4,53$ 89 (85; 90)	$p_{K-W} = 0,0042$ $p_{K-O} = 0,012$ $p_{K-A} = 0,095$ $p_{O-A} = 0,012$

Примечание:  $p_{K-W}$  – статистическая значимость различий показателей всех групп по критерию Краскела – Уоллиса;  $p$  – статистическая значимость различий показателей между группами по критерию Манна – Уитни (U-test)

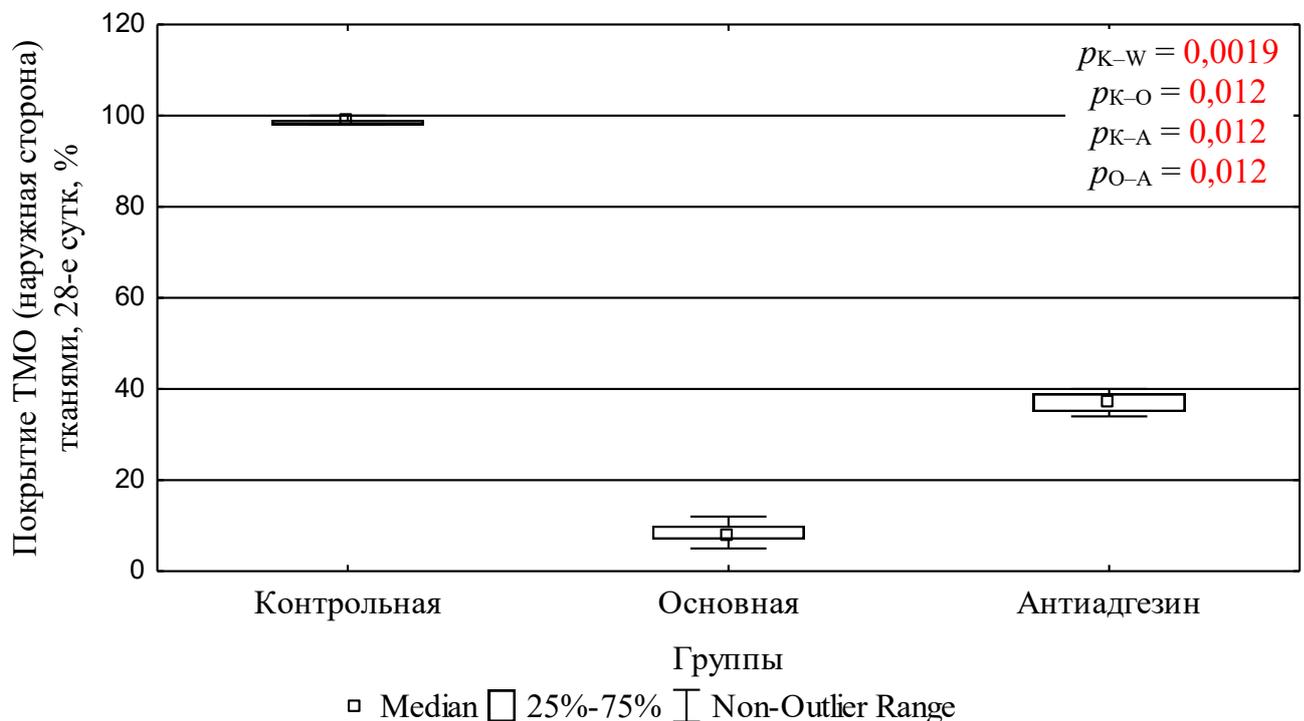


Рисунок 36 – Покрытие ТМО соединительной тканью на 28-е сутки (наружная поверхность) в зоне ламинэктомии (%) в трёх экспериментальных группах

Проанализирована адгезия спинномозговых корешков к ТМО. Для основной группы этот показатель был самым низким и статистически значимо отличался от группы Антиадгезина. Это может свидетельствовать о противовоспалительном действии в отношении перидуральных тканей (Рисунок 37).

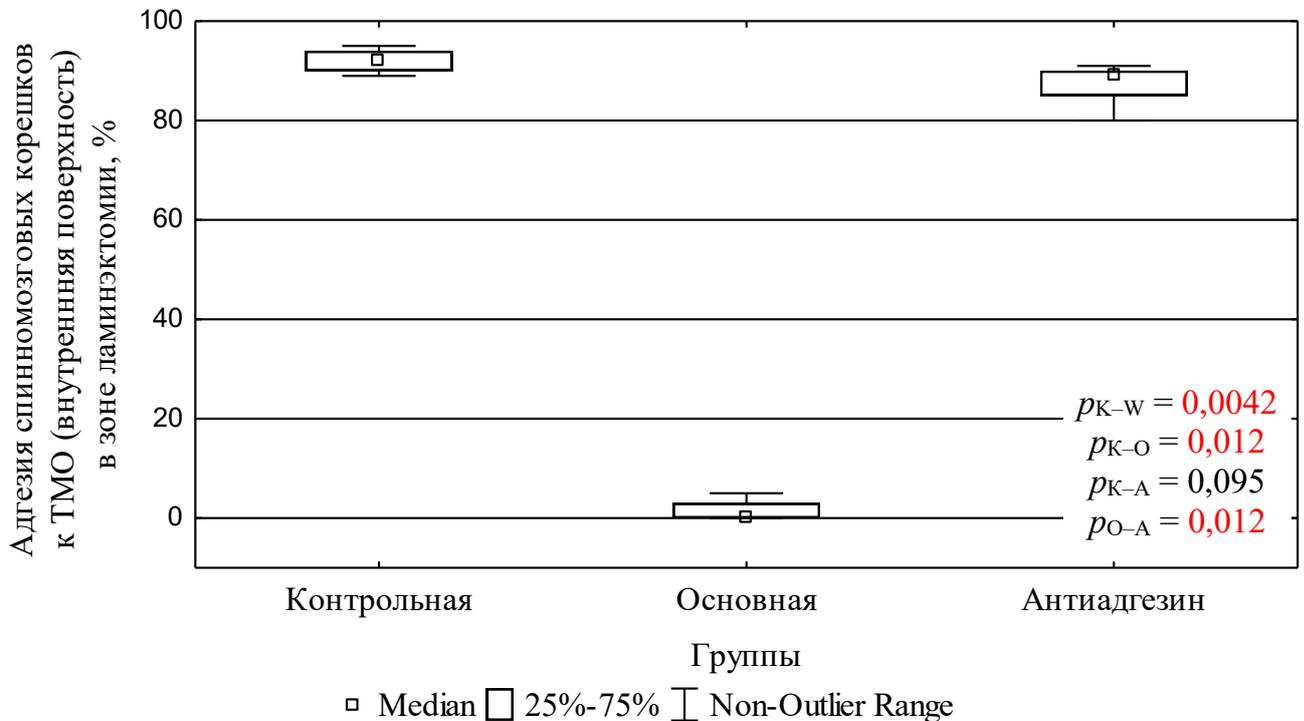


Рисунок 37 – Адгезия спинномозговых корешков к ТМО (внутренняя поверхность) в зоне ламинэктомии (%) в трёх экспериментальных группах

Необходимо отметить, что у животных группы с использованием Антиадгезина выявлены гранулёмы с наличием клеток Пирогова – Лангханса как в мягких тканях в зоне операции (Рисунок 38), так и с интрадуральным расположением (Рисунок 39), что можно расценить как реакцию на инородное тело или рассматривать во взаимосвязи с особенностями биосовместимости и деградации медицинского изделия.

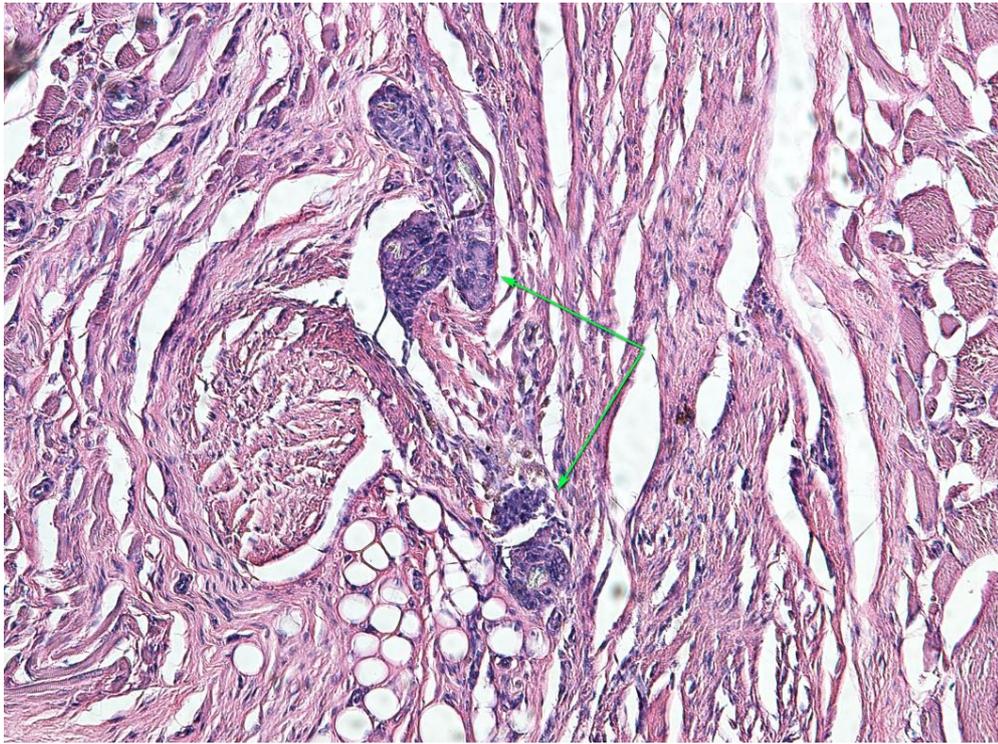


Рисунок 38 – Группа Антиадгезин, 28-е сутки –гранулёмы с наличием клеток Пирогова – Лангханса в мягких тканях в зоне операции (стрелка).

Окраска гематоксилином и эозином; ув.  $\times 100$

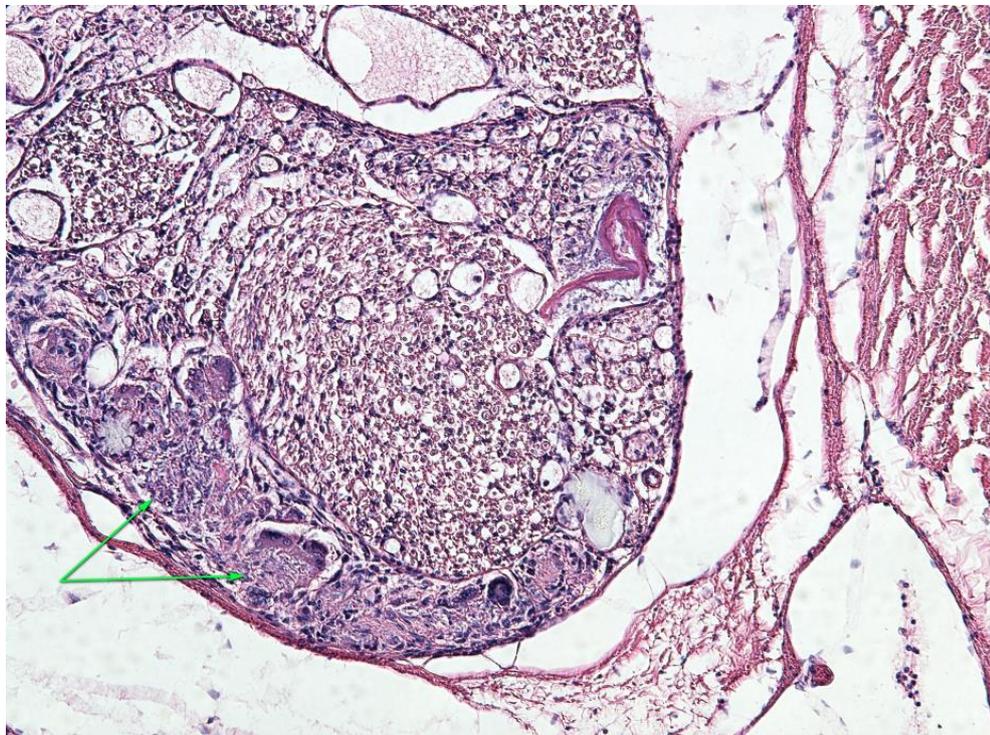


Рисунок 39 – Группа Антиадгезин, 28-е сутки – клетки Пирогова – Лангханса расположены интрадурально (стрелка). Окраска гематоксилином и эозином;

ув.  $\times 100$

В исследовании также отмечено, что Антиадгезин обладал выраженными текучими свойствами, что затрудняло его фиксацию в области хирургического вмешательства в зоне ламинэктомии, в отличие от фармацевтической композиции, которая демонстрировала прочную адгезию к тканям при нанесении её в область ламинэктомии, оставаясь на месте аппликации, что важно и необходимо в течение периода заживления раны.

Полученные результаты показывают, что гель с блокатором p38 MAPK более эффективен для профилактики эпидурального фиброза, чем известное медицинское изделие Антиадгезин.

## **ЗАКЛЮЧЕНИЕ**

### **Клиническое исследование**

Причины болевого синдрома у пациентов, перенёсших операцию по поводу дегенеративной патологии позвоночника, многофакторны и зависят от множества взаимосвязанных факторов: возраста, исходного заболевания, сопутствующих соматических заболеваний, психоэмоционального состояния пациента и временного интервала между основной операцией и возникновением рецидива. У молодых пациентов, оперированных по поводу межпозвонковой грыжи, рецидив боли чаще всего связан с рецидивом проблем в самом диске, в то время как у пожилых пациентов преобладают нарушения осанки, дегенеративные изменения в соседних ПДС или деформирующий спондилез, ведущий к стенозу позвоночного канала.

Лечение боли после операции на позвоночнике – сложная задача, требующая комплексного подхода, включающего не только инструментальную диагностику (ЭНМГ, МРТ, МСКТ), но и тщательный анализ клиничко-неврологических симптомов. Ключевую роль играет оценка эффективности консервативного лечения перед принятием решения о повторной операции.

Консервативная терапия должна включать медикаментозное лечение (нестероидные противовоспалительные средства, анальгетики, противосудорожные препараты и т. Д.), физиотерапию, иглорефлексотерапию и, при необходимости, эпидуральные блокады и интервенционные методы лечения.

Показания к повторной операции определяются не только уточнением причины боли, но и объективными морфологическими изменениями, выявленными при интроскопии. Важно правильно проанализировать изменения в области первичного оперативного вмешательства для выбора наиболее эффективной дальнейшей тактики лечения [3, 52, 153, 161].

Несмотря на усилия по повышению стандартов доказательности (например, рекомендации PRISMA и AMSTAR) и улучшению качества лечения при операциях на позвоночнике, существуют нерешённые проблемы, особенно в отношении ревизионной хирургии [190]. Обзоры и комментарии часто указывают на ошибки в определении показаний к повторным операциям, связанные с высокими рисками и неблагоприятными исходами. Проблема заключается в том, что клинические и рентгенологические признаки при дегенеративной патологии оперированного позвоночника не всегда позволяют точно установить причину хронической боли. Сложно объективировать динамику, интенсивность и характер боли, которая часто скрыта под общим описанием «FBSS» (функциональный болевой синдром с морфологическими послеоперационными изменениями) [88, 120, 144].

FBSS является предметом продолжительных дискуссий среди специалистов различных профилей. Для корректного понимания и диагностики этого синдрома необходимы чёткие диагностические критерии:

- Пред-, интра- и послеоперационную анатомо-морфологическую визуализацию: тщательное исследование изменений позвоночника до, во время и после операции.
- Объективные параметры функционального состояния пациента: измерение силы мышц, подвижности позвоночника, устойчивости и т. д.
- Динамика клинических симптомов и признаков: отслеживание изменений в интенсивности и характере боли, а также других симптомов со временем.

Важно понимать, что «оперированный позвоночник» – это не статичная структура, а динамическая система, которая зависит от следующих факторов:

- Репаративные особенности и возможности организма: способности организма к заживлению и восстановлению.
- Дегенеративно-дистрофические изменения ПДС: процессы разрушения межпозвонковых дисков.

- Коморбидная патология: наличие других заболеваний, которые могут влиять на состояние позвоночника.

Для точной диагностики и лечения FBSS необходимо комплексное обследование, учитывающее все эти факторы.

Использование наречия «неудачно» для описания патологии оперированного позвоночника неточно, так как оно больше отражает субъективное восприятие результата, а не суть проблемы. Такое описание предполагает взгляд на результат операции как на неудачу, а не как на возможность анализа и совершенствования методов лечения дегенеративно-дистрофических заболеваний позвоночника. Важно сосредоточиться на анализе ошибок и просчётов в планировании и проведении операций, чтобы предотвратить повторение проблем, а не просто констатировать «неудачный» результат.

Пациенты с ХПБ часто имеют смешанную этиологию, связанную как со структурными (например, фиброз), так и с неструктурными (например, воспаление, сенсibilизация нейронов, активация глиальных клеток) факторами, развивающимися в зоне хирургического вмешательства на позвоночнике. При анализе последних результатов научных исследований клиницистам необходимо всесторонне оценивать каждый случай, чтобы использовать индивидуально для конкретного пациента метод профилактики эпидурального фиброза и мультимодальное обезболивающее лечение, и, что важно, следует рассматривать на всех этапах методы хирургического вмешательства, которые могут снизить риск или даже предотвратить возникновение эпидурального фиброза с формированием ХПБ.

Многоцентровое ретроспективное исследование, сочетающее проспективный сбор данных с применением МРТ в послеоперационном периоде, позволит получить более точное представление о структуре повреждений оболочек мозга, возникающих при повторных операциях на пояснично-крестцовом отделе позвоночника у пациентов с дегенеративными заболеваниями.

Такое исследование будет иметь ряд преимуществ:

- Большая выборка пациентов: многоцентровое исследование позволит собрать данные о большем количестве пациентов, что повысит статистическую значимость результатов.
- Проспективный сбор данных МРТ-обследований в послеоперационном периоде: позволит избежать искажений, связанных с ретроспективным анализом данных, собранных с целью исследования.
- Широкий охват МРТ: позволит провести детальный анализ изменений в структуре позвоночника, выявить нюансы, которые могут остаться незамеченными при менее детальном исследовании.
- Анализ риска повреждения оболочек мозга: позволит определить факторы риска, влияющие на риск повреждения оболочек мозга при повторных операциях, например ИМТ, возраст, тип операции, опыт хирурга, продолжительность операции, наличие предшествующих операций и др.

Это даст возможность:

- Уточнить структуру повреждений: определить типы повреждений, их частоту и степень тяжести.
- Определить основные риски: выделить факторы, которые увеличивают риск повреждения оболочек мозга при повторных операциях.
- Разработать более безопасные и эффективные методики повторных операций на пояснично-крестцовом отделе позвоночника с учётом выявленных рисков.

Проведение такого исследования является важным шагом к повышению качества хирургического лечения пациентов с дегенеративными заболеваниями пояснично-крестцового отдела позвоночника.

### **Экспериментальное исследование**

Симптомы эпидурального фиброза обусловлены комплексом патофизиологических изменений. Воспаление в подбололочечных пространствах и асептический пахименингит приводят к ремоделированию механизмов проведения нервного импульса по спинальным ганглиям и корешкам, запуская процессы сенсibilизации. Это в свою очередь приводит к изменению анатомо-

функциональных взаимоотношений между утолщёнными оболочками мозга, спинальными ганглиями и корешковыми нервами, усугубляющимся компрессией нервных структур, нарушением циркуляции спинномозговой жидкости (ликвора) и аксоплазмы в манжетке нервных корешков. В итоге эти процессы приводят к прогрессированию эпидурального фиброза, нейрональной атрофии, демиелинизации аксонов задних рогов и, как следствие, к появлению нейропатического болевого синдрома [50, 56, 69, 81, 122, 125, 137, 141, 154, 157, 208].

Ключевым моментом в развитии эпидурального фиброза является трансформация фибробластов в миофибробласты. Этот процесс активируется под воздействием провоспалительных цитокинов и факторов роста, особенно TGF- $\beta$ . Фибробласты – это разнообразная группа клеток, функциональные особенности которых определяются их органоспецифичностью и местоположением.

Важно понимать, что фибробласты – это не просто «строительный материал» соединительной ткани. Они играют важную роль в регуляции воспаления, репарации тканей и гомеостазе. В контексте эпидурального фиброза трансформация фибробластов в миофибробласты приводит к чрезмерному синтезу внеклеточного матрикса, что и является основой этой патологии [12]. TGF- $\beta$  играет ключевую роль в развитии эпидурального фиброза, активируя фибробласты к перепроизводству внеклеточного матрикса. Активация происходит через сигнальный путь p38 MAPK, который играет значительную роль в патогенезе этой патологии. Таким образом, p38 MAPK является важной мишенью для лекарственных препаратов, направленных на подавление развития эпидурального фиброза [208, 157, 194].

После хирургического вмешательства в первую очередь запускается детерминированный процесс формирования соединительной ткани, связанный с активной секрецией коллагена фибробластами. Эта секреция и клеточная пролиферация фибробластов стимулируются факторами роста, такими как bFGF, CTGF и TGF, которые выделяются макрофагами и тромбоцитами в ответ

на травму. Синтез коллагена имеет чёткие временные рамки: пик активности приходится на 3–5-е сутки после операции. Затем в течение недели происходят пролиферация и созревание коллагеновых волокон. В этот период оставшиеся фибробласты теряют активность в синтезе коллагена, и грануляционная ткань ремодулируется в рубцовую. Таким образом, в течение первой недели после операции существует «терапевтическое окно» для воздействия на этот процесс, чтобы добиться «антифиброзного» эффекта. Это, возможно, подтверждают полученные результаты исследования. В этот период, вероятно, более эффективно применение методов, направленных на подавление чрезмерного синтеза коллагена и предотвращение формирования патологического рубца [89, 131, 133, 134, 194, 202, 219].

Проведённое экспериментальное исследование свидетельствует о том, что использование фармацевтической композиции с блокатором p38 MAPK (SB203580), применяемой местно и однократно, позволяет достичь необходимого противовоспалительного эффекта с подавлением роста соединительной ткани между оболочками мозга и прилежащими тканями. Средство обладает достаточной адгезией к тканям в операционной ране, предотвращает развитие рубцово-спаечного эпидурита, снижает риск компрессии экстра- и интрадуральных невралгических образований. Целесообразно продолжить работу по внедрению фармацевтической композиции с блокатором p38 MAPK в клиническую практику.

## ВЫВОДЫ

1. Эпидуральный фиброз статистически значимо увеличивает риск повреждения твёрдой мозговой оболочки у пациентов с дорсопатиями на поясничном отделе позвоночника при повторной хирургии ( $p < 0,001$ ), показатель отношения шансов повреждения твёрдой мозговой оболочки, равный 9,016 [2,636; 30,839], подтверждает эту тенденцию.

2. Формирование эпидурального фиброза на модели ламинэктомии в эксперименте приводит к констрикции и деформации дурального мешка с изменением отношения поперечного/продольного сечения в сравнении с интактными животными ( $p < 0,05$ ) свидетельствует о раннем вовлечении твёрдой мозговой оболочки в формирование эпидурального фиброза и необходимости разработки новых методов его профилактики.

3. Новая фармацевтическая композиция, содержащая блокатор p38 MAP-киназы, снижает деформацию дурального мешка в сравнении с контрольной на 28-е сутки с уменьшением отношения поперечного/продольного сечения с  $1,91 \pm 0,38$  до  $1,29 \pm 0,08$  ( $p = 0,012$ ).

4. Сравнение основной группы с группой, где применялось медицинское изделие «Антиадгезин», продемонстрировало преимущества интраоперационной профилактики эпидурального фиброза в уменьшении покрытия твёрдой мозговой оболочки с наружной стороны соединительнотканым рубцом (с  $37 \pm 2,54$  до  $8,4 \pm 2,7$  %;  $p = 0,012$ ) и снижении адгезии спинномозговых корешков к внутренней её поверхности (с  $87 \pm 4,53$  до  $1,6 \pm 2,3$  %;  $p = 0,012$ ) в зоне ламинэктомии на 28-е сутки.

## ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

Профилактика послеоперационного эпидурального фиброза при хирургических вмешательствах на позвоночнике с дорсопатиями на поясничном уровне является основой снижения частоты осложнений при оперативных вмешательствах и улучшения их исходов.

В связи с показанными экспериментальными результатами разработанная фармацевтическая композиция на основе блокатора р38 MAP-киназы для профилактики эпидурального фиброза является перспективной разработкой с целью проведения процесса регистрации и выпуска фармацевтического препарата.

## СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

- 95% ДИ – 95%-й доверительный интервал
- АМПК – аденозинмонофосфат-активируемая протеинкиназа (adenosine monophosphate-activated protein kinase)
- BDNF – нейротрофический фактор мозга (brain-derived neurotrophic factor)
- bFGF – основной фактор роста фибробластов (basic fibroblast growth factor)
- CTGF – фактор роста соединительной ткани (connective tissue growth factor)
- DRG – ганглии задних корешков (dorsal root ganglion)
- ERK – киназа, регулируемая внеклеточными сигналами (extracellular-signal-regulated kinase)
- FBSS – синдром неудачно оперированного позвоночника (failed back surgery syndrome)
- IGF-1 – инсулиноподобный фактор роста типа 1 (insulin-like growth factor 1)
- IL – интерлейкин
- МАРК – митоген-активируемая протеинкиназа (mitogen-activated protein kinase)
- PGE2 – простагландин E2 (prostaglandin E2)
- TGF- $\beta$ 1 – трансформирующий фактор роста  $\beta$ 1 (transforming growth factor  $\beta$ 1)
- TNF – фактор некроза опухоли (tumor necrosis factor)
- ВАШ – визуально-аналоговая шкала
- ДЭБ – диглицидиловый эфир 1,4-бутандиола
- ИМТ – индекс массы тела
- ИНЦХТ – ФГБНУ «Иркутский научный центр хирургии и травматологии»
- ИОКБ – Иркутская областная клиническая больница
- КМЦ – карбоксиметилцеллюлоза
- КТ – компьютерная томография

МКБ-10 – Международная классификация болезней 10-го пересмотра

МПД – межпозвонковый диск

МРН – магнитно-резонансная нейрография

МРТ – магнитно-резонансная томография

МСКТ – мультиспиральная компьютерная томография

ОШ – отношение шансов

ПДС – позвоночно-двигательный сегмент

СЭНМГ – стимуляционная электронейромиография

ТМО – твёрдая мозговая оболочка

ХПБ – хроническая послеоперационная боль

ЦОГ-2 – циклооксигеназа 2

ЭНМГ – электронейромиография

ЭФ – эпидуральный фиброз

## ЛИТЕРАТУРА

1. Анализ рисков повреждения твердой мозговой оболочки в хирургии дегенеративной патологии поясничного отдела позвоночника / В. А. Сороковиков, А. П. Животенко, С. Н. Ларионов, И. А. Шурыгина // Политравма. – 2023. – № 2. – С. 64–73. – DOI: 10.24412/1819-1495-2023-2-64-73
2. Благодатский, М. Д. Об аутоиммунном компоненте воспалительных реакций при корешковых синдромах поясничного остеохондроза / М. Д. Благодатский, Ю. В. Солодун // Журнал неврологии и психиатрии им. С. С. Корсакова. – 1988. – Т. 88, Вып. 4. – С. 48–51.
3. Влияние сочетанной патологии на результаты хирургического лечения пациентов пожилого и старческого возраста с дегенеративным стенозом позвоночного канала на поясничном уровне / В. С. Климов, Р. В. Халепа, Е. В. Амелина [и др.] // Хирургия позвоночника. – 2020. – № 17(2). – С. 31–42. – DOI: 10.14531/ss2020.2.31-42
4. Волков, И. В. Влияние дренирования и пластики эпидурального пространства на результаты поясничных дискэктомий / И. В. Волков // Вестник хирургии имени И. И. Грекова. – 2008. – № 167(2). – С. 61–63.
5. Гринь, А. А. Хирургическая тактика лечения стеноза позвоночного канала на поясничном уровне у лиц пожилого и старческого возраста / А. А. Гринь, А. С. Никитин, С. Э. Р. Юсупов // Нейрохирургия. – 2020. – № 22(1). – С. 93–102.
6. Гуца, А. О. Кистозные и слипчивые спинальные арахноидиты: обзор клинико-морфологических форм, диагностики и методов лечения / А. О. Гуца, С. О. Арестов, А. А. Кащеев // Русский медицинский журнал. – 2013. – № 21(30). – С. 1549–1551.
7. Данилов, А. Б. Диагностика и фармакотерапия нейропатической боли / А. Б. Данилов, О. С. Давыдов // Русский медицинский журнал. – 2009. – Т. 17, № 20. – С. 1389–1394.

8. Дмитриева, Л. А. Прогнозирование развития послеоперационного рубцово-спаечного эпидурита: медицинская технология / Л. А. Дмитриева, В. А. Сороковиков, З. В. Кошкарёва. – Иркутск : НЦРВХ СО РАМН, 2014. – 16 с.

9. Дривотинов, Б. В. К диагностике рубцово-спаечного процесса при поясничном остеохондрозе / Б. В. Дривотинов, Ф. В. Олешкевич, Е. А. Карпенко // Актуальные проблемы неврологии и нейрохирургии : Сборник научных трудов ; под ред. А. Ф. Семяновича, И. П. Антонова. – Минск : Белорусская наука, 2000. – Вып. 2. – С. 64–72.

10. Животенко, А. П. Клинический случай формирования адгезивного арахноидита на фоне эпидурального фиброза как причина повторных хирургических вмешательств / А. П. Животенко, В. А. Сороковиков, З. В. Кошкарёва // Acta biomedica scientifica. – 2019. – № 5(3). – С. 54–61. – DOI: 10.29413/ABS.2020-5.3.8

11. Животенко, А. П. Профилактика послеоперационного рубцово-спаечного эпидурита: современное состояние вопроса / А. П. Животенко, З. В. Кошкарёва, В. А. Сороковиков // Хирургия позвоночника. – 2019. – Т. 16, № 3. – С. 74–81. – DOI: 10.14531/ss2019.3.74-81

12. Жолинский, А. В. Современные представления о генетической регуляции гистофизиологии соединительной ткани и ее отношение к физическому качеству «гибкости» / А. В. Жолинский, А. И. Кадыкова, Р. В. Деев // Гены и клетки. – 2021. – № 16(4). – С. 6–13. – DOI: 10.23868/202112001

13. Изменение формы дурального мешка на модели ламинэктомии на разных сроках репаративного процесса в эксперименте / О. А. Гольдберг, А. П. Животенко, Л. Г. Самойлова [и др.] // Acta biomedica scientifica. – 2020. – № 5(6). – С. 259–264. – DOI: 10.29413/ABS.2020-5.6.34

14. Ипполитова, Е. Г. Использование ЭНМГ-показателей для выбора тактики лечения больных с послеоперационным рубцово-спаечным эпидуритом / Е. Г. Ипполитова, О. В. Складенко // Acta biomedica scientifica. – 2008. – № 4(62). – С. 20–22.

15. Исаева, Н. В. Иммуногенетические аспекты послеоперационного рубцово-спаечного эпидурита / Н. В. Исаева, Г. В. Булыгин, М. Г. Дралюк // Байкальский медицинский журнал. – 2007. – № 71(4). – С. 28–30.

16. Исаева, Н. В. Прогнозирование степени риска развития эпидурального фиброза у больных после хирургического удаления грыж поясничных межпозвонковых дисков / Н. В. Исаева, М. Г. Дралюк, В. Г. Николаев // Неврологический вестник. – 2010. – Т. XLII, Вып. 2. – С. 68–73.

17. Козлов, Д. М. Применение оригинального способа мобилизации дуральных структур при эпидуральном фиброзе позвоночного канала на уровне поясничного отдела позвоночника при повторных операциях / Д. М. Козлов, А. В. Крутько, А. В. Булатов // Хирургия позвоночника. – 2015. – Т. 12, № 3. – С. 44–48. – DOI: 10.14531/ss2015.3.44-48

18. Кокина, М. С. Анализ причин неудачного хирургического лечения пациентов с болью в спине / М. С. Кокина, Е. Г. Филатова // Журнал неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. – 2011. – № 3(3). – С. 30–34.

19. Митоген-активируемые протеинкиназы и их значимость в репаративном процессе при ламинэктомии: фундаментальные аспекты / А. П. Животенко, И. А. Шурыгина, О. А. Гольдберг, З. В. Кошкарёва // Современные проблемы науки и образования. – 2020. – № 4. – DOI: 10.17513/spno.29919

20. Моделирование дегенеративно-дистрофических изменений межпозвонкового диска в эксперименте на поясничном отделе позвоночника / О. А. Гольдберг, А. П. Животенко, В. А. Сороковиков, З. В. Кошкарёва // Acta biomedica scientifica. – 2019. – № 4(6). – С. 137–142. – DOI: 10.29413/ABS.2019-4.6.22

21. Нуралиев, Х. А. Профилактика рубцово-спаечного эпидурита при хирургическом лечении остеохондроза поясничного отдела позвоночника / Х. А. Нуралиев // Травматология и ортопедия России. – 2009. – № 1. – С. 32–35.

22. Основные направления в технологии получения наноносителей лекарственных веществ / К. В. Алексеев, Р. Н. Аляутдин, Е. В. Блынская,

Б. Т. Квинх // Вестник новых медицинских технологий. – 2009. – Т. XVI, № 2. – С. 142–145.

23. Постдискэктомический синдром / В. И. Матвеев, О. Н. Древаль, Ю. А. Пархисенко, А. В. Глущенко. – Воронеж : Издательство Воронежского государственного университета, 2005. – 229 с.

24. Применение магнитно-резонансной томографии с внутривенным контрастированием в диагностике рецидивной грыжи межпозвонкового диска и эпидурального фиброза после дискэктомий на поясничном отделе позвоночника / С. В. Козырев, В. Е. Парфенов, Г. Е. Труфанов [и др.] // Вестник Российской военно-медицинской академии. – 2010. – № 3(31). – С. 121–125.

25. Простомолотов, М. Н. Методы профилактики эпидурального фиброза / М. Н. Простомолотов // Acta biomedica scientifica. – 2013. – № 5(93). – С. 76–79.

26. Противоспаечный гель «Антиадгезин» при дегенеративных заболеваниях поясничного отдела позвоночника / В. В. Швец, С. В. Колесов, И. Н. Карпов [и др.] // Хирургия позвоночника. – 2018. – Т. 15, № 2. – С. 39–50. – DOI: 10.14531/ss2018.2.39-50

27. Роль MAP-киназных механизмов в регуляции клеточного роста (обзор литературы) / И. А. Шурыгина, М. Г. Шурыгин, Н. В. Зеленин, Г. В. Гранина // Сибирский медицинский журнал. – 2009. – № 6. – С. 36–40.

28. Сиренко, А. А. Патологическое образование рубцов после хирургических вмешательств и основы действий по его предотвращению и подавлению / А. А. Сиренко // Летопись травматологии и ортопедии. – 2018. – № 1-2(37-38). – С. 168–177.

29. Современные представления об эпидуральном фиброзе (обзор литературы) / А. П. Животенко, В. А. Сороковиков, З. В. Кошкарёва [и др.] // Acta biomedica scientifica. – 2017. – Т. 2, № 6. – С. 27–33. – DOI: 10.12737/article\_5a0a7f9e412601.50968513

30. Способ приготовления препарата костной ткани и набор для его осуществления : Пат. № 2500104 Рос. Федерация ; МПК А01N1/02 (2006.01), G01N1/28 (2006.01) / Шурыгина И. А., Шурыгин М. Г. ; заявитель

и патентообладатель Федеральное государственное бюджетное учреждение «Научный центр реконструктивной и восстановительной хирургии» Сибирского отделения Российской академии медицинских наук (ФГБУ «НЦРВХ» СО РАМН). – № 2012108301/13 ; заявл. 05.03.2012 ; опубл. 10.12.2013. – Бюл. № 34.

31. Стеноз позвоночного канала поясничного отдела позвоночника / А. В. Яриков, И. И. Смирнов, О. А. Перльмуттер [и др.] // Клиническая практика. – 2020. – № 11(3). – С. 50–60. – DOI: 10.17816/clinpract34032

32. Фармацевтическая композиция для профилактики эпидурального фиброза и способ её применения : Пат. № 2796371 Рос. Федерация ; МПК А61К 31/787, А61К 47/38, А61К 47/58, А61Р 41/00 / Шурыгина И. А., Животенко А. П., Шурыгин М. Г., Гольдберг О. А., Сороковиков В. А. ; заявитель и патентообладатель Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Иркутский научный центр хирургии и травматологии». – № 2021113253 ; заявл. 06.05.2021 ; опубл. 22.05.2023. – Бюл. № 15.

33. Формирование эпидурального фиброза при повреждении твердой мозговой оболочки при ламинэктомии в эксперименте / А. П. Животенко, О. А. Гольдберг, В. А. Сороковиков [и др.] // Современные проблемы науки и образования. – 2019. – № 4. – DOI: 10.17513/spno.29118

34. Хлусов, И. А. Вопросы клеточных технологий и биоинженерии тканей (обзор) / И. А. Хлусов // Журнал Сибирского федерального университета. – 2008. – Т. 3, № 2008(1). – С. 269–294.

35. Холодов, С. А. Алгоритмы хирургической техники декомпрессии невралгических образований при дегенеративных заболеваниях поясничного отдела позвоночника / С. А. Холодов // Нейрохирургия. – № 1. – 2015. – С. 67–74.

36. Цитокиновый профиль у больных с рубцово-спаечными эпидуритами. / Е. Ю. Коршунова, Л. А. Дмитриева, В. А. Сороковиков [и др.] // Неврологический вестник. – 2009. – Т. ХLI, Вып. 2. – С. 29–33.

37. Шурыгина, И. А. Динамика активности MAP-киназных каскадов в процессе заживления послеоперационной кожно-мышечной раны

/ И. А. Шурыгина, В. А. Уманец, М. Г. Шурыгин // *Acta biomedica scientifica*. – 2019. – № 4(5). – С. 55–59. – DOI: 10.29413/ABS.2019-4.5.9

38. Шурыгина, И. А. Митогенактивируемые протеинкиназы как мишень для регуляции роста соединительной ткани / И. А. Шурыгина, М. Г. Шурыгин // *Патологическая физиология и экспериментальная терапия*. – 2019. – Т. 63, № 4. – С. 151–157. – DOI: 10.25557/0031-2991.2019.04.151-157

39. Шурыгина, И. А. Перспективы применения наночастиц металлов для целей регенеративной медицины / И. А. Шурыгина, М. Г. Шурыгин // *Сибирское медицинское обозрение*. – 2018. – № 4. – С. 31–37. – DOI: 10.20333/2500136-2018-4-31-37

40. Шурыгина, И. А. Способ декальцинации костной ткани / И. А. Шурыгина, М. Г. Шурыгин // *Клиническая и экспериментальная морфология*. – 2018. – № 4(28). – С. 34–37.

41. Эрдынеев, К. Ц. Послеоперационный рубцово-спаечный эпидурит (обзор литературы) / К. Ц. Эрдынеев, В. А. Сороковиков, С. Н. Ларионов // *Acta biomedica scientifica*. – 2011. – № 1-2. – С. 243–246.

42. A clinical and radiological study of chronic lower spinal arachnoiditis / J. Jorgensen, P. H. Hansen, V. Steenskov, N. Ovesen // *Neuroradiology*. – 1975. – Vol. 9(3). – P. 139–144. – DOI: 10.1007/BF00332962

43. A randomized, placebo-controlled trial of the analgesic efficacy and safety of the p38 MAP kinase inhibitor, losmapimod, in patients with neuropathic pain from lumbosacral radiculopathy / T. Ostfeld, A. Krishen, R. Y. Lai [et al.] // *Clin. J. Pain*. – 2015. – Vol. 31(4). – P. 283–293. – DOI: 10.1097/AJP.000000000000122

44. Activation of extracellular signal-regulated protein kinase in the dorsal root ganglion following inflammation near the nerve cell body / K. Obata, H. Yamanaka, Y. Dai [et al.] // *Neuroscience*. – 2004. – Vol. 126. – P. 1011–1021.

45. Adjuvant hyaluronidase to epidural steroid improves the quality of analgesia in failed back surgery syndrome: A prospective randomized clinical trial / P. Rahimzadeh, V. Sharma, F. Imani [et al.] // *Pain Physician*. – 2014. – Vol. 17(1). – P. E75–E82.

46. Aging baby boomers and the rising cost of chronic back pain: Secular trend analysis of longitudinal Medical Expenditures Panel Survey data for years 2000 to 2007 / M. Smith, M. A. Davis, M. Stano, J. M. Whedon // *J. Manipulative Physiol. Ther.* – 2013. – Vol. 36(1). – P. 2–11. – DOI: 10.1016/j.jmpt.2012.12.001
47. Alizadeh, R. Pathogenesis, etiology and treatment of failed back surgery syndrome / R. Alizadeh, S. R. Sharifzadeh // *Neurochirurgie.* – 2022. – Vol. 68(4). – P. 426–431. – DOI: 10.1016/j.neuchi.2021.09.005
48. An experimental novel study: *Angelica sinensis* prevents epidural fibrosis in laminectomy rats via downregulation of hydroxyproline, IL-6, and TGF- $\beta$ 1 / C. Zhang, X. Kong, H. Zhou [et al.] // *Evid. Based. Complement Alternat. Med.* – 2013. – Vol. 2013. – P. 291814. – DOI: 10.1155/2013/291814
49. An integrated review on new targets in the treatment of neuropathic pain / R. K. Khangura, J. Sharma, A. Bali [et al.] // *Korean J. Physiol. Pharmacol.* – 2019. – Vol. 23(1). – P. 1–20. – DOI: 10.4196/kjpp.2019.23.1.1
50. Analysis of pain markers and epidural fibrosis caused by repeated spinal surgery in Sprague-Dawley rats / M Quan, W. H. Hwang, J. H. Kim, Y. Y. Kim // *BMC Musculoskelet Disord.* – 2021. – Vol. 22(1). – P. 16. – DOI: 10.1186/s12891-020-03920-z
51. Analysis of peridural scar formation and its prevention after lumbar laminotomy and discectomy in dogs / M. N. Songer, W. Rauschnig, E. W. Carson, S. M. Pandit // *Spine.* – 1995. – Vol. 20(5). – P. 571–580. – DOI: 10.1097/00007632-199503010-00012
52. Assaker, R. Failed back surgery syndrome: To re-operate or not to re-operate? A retrospective review of patient selection and failures / R. Assaker, F. Zairi // *Neurochirurgie.* – 2015. – Vol. 61, Suppl. 1. – P. S77–S82. – DOI: 10.1016/j.neuchi.2014.10.108
53. Association between peridural scar and recurrent radicular pain after lumbar discectomy: Magnetic resonance evaluation / J. S. Ross, J. T. Robertson, R. C. Frederickson [et al.] // *Neurosurgery.* – 1996. – Vol. 38(4). – P. 855–861.

54. Autophagy attenuates compression-induced apoptosis of human nucleus pulposus cells via MEK/ERK/NRF1/Atg7 signaling pathways during intervertebral disc degeneration / S. Li, W. Hua, K. Wang [et al.] // *Exp. Cell Res.* – 2018. – Vol. 370(1). – P. 87–97. – DOI: 10.1016/j.yexcr.2018.06.012

55. Baber, Z. Failed back surgery syndrome: Current perspectives / Z. Baber, M. A. Erdek // *J. Pain Res.* – 2016. – Vol. 9. – P. 979–987. – DOI: 10.2147/JPR.S92776

56. Baral, P. Pain and immunity: Implications for host defence / P. Baral, S. Udit, I. M. Chiu // *Nat. Rev. Immunology.* – 2019. – Vol. 19(7). – P. 433–447. – DOI: 10.1038/s41577-019-0147-2

57. Bosscher, H. A. Incidence and severity of epidural fibrosis after back surgery: An endoscopic study / H. A. Bosscher, J. E. Heavner // *Pain Pract.* – 2010. – Vol. 10(1). – P. 18–24. – DOI: 10.1111/j.1533-2500.2009.00311.x

58. Burton, C. V. Lumbosacral arachnoiditis / C. V. Burton // *Spine.* – 1978. – Vol. 3(1). – P. 24–30. – DOI: 10.1097/00007632-197803000-00006

59. Canovas, B. Diversity and versatility of p38 kinase signalling in health and disease / B. Canovas, A. R. Nebreda // *Nat. Rev. Mol. Cell Biol.* – 2021. – Vol. 22(5). – P. 346–366. – DOI: 10.1038/s41580-020-00322-w

60. Case report: Nerve root entrapment due to epidural fibrosis in a patient with failed back surgery syndrome: Value of 2-<sup>18</sup>F-fluorodeoxyglucose simultaneous positron emission tomography-magnetic resonance imaging / Y. H. Tsai, G. S. Huang, C. T. Tang [et al.] // *Front. Med. (Lausanne).* – 2022. – Vol. 9. – P. 860545. – DOI: 10.3389/fmed.2022.860545

61. Causes of failure of surgery on the lumbar spine / C. V. Burton, W. H. Kirkaldy-Willis, K. Yong-Hing, K. B. Heithoff // *Clin. Orthop. Relat. Res.* – 1981. – Vol. 157. – P. 191–199.

62. Celecoxib-loaded electrospun fibrous antiadhesion membranes reduce COX-2/PGE2 induced inflammation and epidural fibrosis in a rat failed back surgery syndrome model / W. Wang, Y. Wang, T. Lou [et al.] // *Neural Plast.* – 2021. – Vol. 2021. – P. 1–8.

63. Chan, C. W. Failed back surgery syndrome / C. W. Chan, P. Peng // *Pain Med.* – 2011. – Vol. 12(4). – P. 577–606. – DOI: 10.1111/j.1526-4637.2011.01089.x

64. Choi, S. R. Inhibition of cytochrome P450c17 reduces spinal astrocyte activation in a mouse model of neuropathic pain via regulation of p38 MAPK phosphorylation / S. R. Choi, A. J. Beitz, J. H. Lee // *Biomed. Pharmacother.* – 2019. – Vol. 118. – P. 109299. – DOI: 10.1016/j.biopha.2019.109299

65. Chronic exposure to tumor necrosis factor *in vivo* induces hyperalgesia, upregulates sodium channel gene expression and alters the cellular electrophysiology of dorsal root ganglion neurons / B. D. Fischer, C. Ho, I. Kuzin [et al.] // *Neurosci. Lett.* – 2017. – Vol. 653. – P. 195–201. – DOI: 10.1016/j.neulet.2017.05.004

66. Chronic pain after spine surgery: Insights into pathogenesis, new treatment, and preventive therapy / Q. Wu, X. Cui, L. C. Guan [et al.] // *J. Orthop. Translat.* – 2023. – Vol. 42. – P. 147–159. – DOI: 10.1016/j.jot.2023.07.003

67. Clinical outcome of instrumented fusion for the treatment of failed back surgery syndrome: A case series of 100 patients / M. P. Arts, N. I. Kols, S. M. Onderwater, W. C. Peul // *Acta Neurochir. (Wien)*. – 2012. – Vol. 154(7). – P. 1213–1217. – DOI: 10.1007/s00701-012-1380-7

68. Computed tomography of epidural fibrosis after discectomy: A comparison between symptomatic and asymptomatic patients / P. Cervellini, D. Curri, L. Volpin [et al.] // *Neurosurgery*. – 1988. – Vol. 23(6). – P. 710–713. – DOI: 10.1227/00006123-198812000-00004

69. Contributions of p38 and ERK to the antinociceptive effects of TGF-beta1 in chronic constriction injury-induced neuropathic rats / N. F. Chen, W. F. Chen, C. S. Sung [et al.] // *J. Headache Pain.* – 2016. – Vol. 17(1). – P. 72. – doi: 10.1186/s10194-016-0665-2

70. Controlled-release mitomycin C-poly(lactic acid) film prevents epidural scar hyperplasia after laminectomy by inducing fibroblast autophagy and regulating the expression of miRNAs / B. B. Wang, H. Xie, T. Wu [et al.] // *Eur. Rev. Med. Pharmacol. Sci.* – 2017. – Vol. 21(10). – P. 2526–2537.

71. Correlation between postoperative imaging parameters and clinical outcomes of percutaneous endoscopic transforaminal decompression for lumbar spinal

foraminal and lateral recess stenosis / Q. Wu, S. Yuan, L. Zang [et al.] // *J. Pain Res.* – 2023. – Vol. 16. – P. 1149–1157. – DOI: 10.2147/JPR.S397562

72. Cutaneous innervation of the human face as assessed by skin biopsy / M. Nolano, V. Provitiera, G. Caporaso [et al.] // *J. Anat.* – 2013. – Vol. 222(2). – P. 161–169. – DOI: 10.1111/joa.12001

73. Cytokine mechanisms of central sensitization: distinct and overlapping role of interleukin-1beta, interleukin-6, and tumor necrosis factor-alpha in regulating synaptic and neuronal activity in the superficial spinal cord / Y. Kawasaki, L. Zhang, J. K. Cheng, R. R. Ji // *J. Neurosci.* – 2008. – Vol. 28. – P. 5189–5194. – DOI: 10.1523/JNEUROSCI.3338-07.2008

74. Daniell, J. R. Failed back surgery syndrome: A review article / J. R. Daniell, O. L. Osti // *Asian Spine J.* – 2018. – Vol. 12(2). – P. 372–379. – DOI: 10.4184/asj.2018.12.2.372

75. Das, U. N. Bioactive lipids in intervertebral disc degeneration and its therapeutic implications / U. N. Das // *Biosci. Rep.* – 2019. – Vol. 39(10). – P. BSR20192117.

76. Davis, J. Handbook of materials for medical devices / J. Davis. – 2003. – P. 205–216.

77. de la Peña, J. B. I. RNA control in pain: Blame it on the messenger / J. B. I. de la Peña, J. J. Song, Z. T. Campbell // *Wiley Interdisciplinary Reviews. RNA.* – 2019. – Vol. 10(6). – P. e1546. – DOI: 10.1002/wrna.1546

78. Dörner, K. *Klinische Chemie und Hämatologie* / K. Dörner. – Stuttgart : Georg Thieme Verlag, 2003.

79. Dural tear is associated with an increased rate of other perioperative complications in primary lumbar spine surgery for degenerative diseases / S. Takenaka, T. Makino, Y. Sakai [et al.] // *Medicine (Baltimore).* – 2019. – Vol. 98(1). – P. e13970. – DOI: 10.1097/MD.00000000000013970

80. Effectiveness of epiduroscopy for patients with failed back surgery syndrome: A systematic review and meta-analysis / M. W. Geudeke, A. C. Krediet,

S. Bilecen [et al.] // *Pain Pract.* – 2021. – Vol. 21(4). – P. 468–481. – DOI: 10.1111/papr.12974

81. Effects of adhesion barrier gel on functional outcomes of patients with lumbar disc herniation surgery: A systematic review and meta-analysis of clinical trials / S. Hosseini, A. Niakan, M. Dehghankhalili [et al.] // *Heliyon.* – 2021. – Vol. 7(6). – P. e07286. – DOI: 10.1016/j.heliyon.2021.e07286

82. Effects of dorsal column spinal cord stimulation on neuroinflammation: Revisiting molecular mechanisms and clinical outcomes on chronic lumbar/leg pain and failed back surgery syndrome / M. Echeverria-Villalobos, J. Mitchell, J. Fiorda-Diaz, T. Weaver // *J. Pain Res.* – 2021. – Vol. 14. – P. 2337–2345.

83. Efficacy and safety of sodium hyaluronate with 1,4-butanediol diglycidyl ether compared to sodium carboxymethylcellulose in preventing adhesion formation after lumbar discectomy / G. Y. Ji, C. H. Oh, B. G. Moon [et al.] // *Korean J. Spine.* – 2015. – Vol. 12(2). – P. 41–47. – DOI: 10.14245/kjs.2015.12.2.41

84. Efficacy of percutaneous adhesiolysis in managing low back and lower extremity pain: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials / L. Manchikanti, N. N. Knezevic, E. Knezevic [et al.] // *Pain Ther.* – 2023. – Vol. 12(4). – P. 903–937. – DOI: 10.1007/s40122-023-00508-y

85. Efficacy of topical cross-linked hyaluronic acid hydrogel in preventing post laminectomy/laminotomy fibrosis in a rat model / C. Y. Wu, Y. H. Huang, J. S. Lee [et al.] // *J. Orthop. Res.* – 2016. – Vol. 34(2). – P. 299–306. – DOI: 10.1002/jor.23001

86. Ege, F. Evaluation of the efficacy of caudal epidural neuroplasty in patients with lumbar epidural fibrosis / F. Ege // *Cureus.* – 2024. – Vol. 16(1). – P. e52606. – DOI: 10.7759/cureus.52606

87. El Ayadi, A. Current approaches targeting the wound healing phases to attenuate fibrosis and scarring / A. El Ayadi, J. W. Jay, A. Prasai // *Int. J. Mol. Sci.* – 2020. – Vol. 21(3). – P. 1105. – DOI: 10.3390/ijms21031105

88. Emerging issues questioning the current treatment strategies for lumbar disc herniation / Z. Y. Wan, H. Shan, T. F. Liu [et al.] // *Front. Surg.* – 2022. – Vol. 9. – P. 814531. – DOI: 10.3389/fsurg.2022.814531

89. Emerging roles of circular RNAs in neuropathic pain / D. Xu, X. Ma, C. Sun [et al.] // *Cell Prolifer.* – 2021. – Vol. 54(12). – P. e13139. – DOI: 10.1111/cpr.13139
90. Epidural fibrosis prevention in failed back surgery syndrome / A. D. Torre, D. La Torre, P. Lacroce, A. Lavano // *J. Pain Manage Med.* – 2022. – Vol. 8. – P. 168.
91. Epidural plasma rich in growth factors for degenerative disc disease: A valuable alternative to conventional “palliative medicine” / J. Correa, H. Cortés, P. Abella, E. García // *Int. J. Anesth. Clin. Med.* – 2019. – Vol. 7(1). – P. 1–6. – DOI: 10.11648/j.ijacm.20190701.11
92. ERK2 small interfering RNAs prevent epidural fibrosis via the efficient inhibition of collagen expression and inflammation in laminectomy rats / C. Zhang, X. Kong, C. Liu [et al.] // *Biochem. Biophys. Res. Commun.* – 2014. – Vol. 444(3). – P. 395–400. – DOI: 10.1016/j.bbrc.2014.01.070
93. Etiologies of failed back surgery syndrome pain medicine / C. W. Slipman, C. H. Shin, R. K. Patel [et al.]. – 2002. – Vol. 3, Iss. 3. – P. 200–214. – DOI: 10.1046/j.1526-4637.2002.02033.x
94. Etiology, evaluation, and treatment of failed back surgery syndrome / A. Sebaaly, M. J. Lahoud, M. Rizkallah [et al.] // *Asian Spine J.* – 2018. – Vol. 12(3). – P. 574–585.
95. Evaluation of topical application and systemic administration of rosuvastatin in preventing epidural fibrosis in rats / B. Güreş, R. Kahveci, E. C. Gökçe [et al.] // *Spine J.* – 2015. – Vol. 15(3). – P. 522-529. – doi: 10.1016/j.spinee.2014.10.018
96. Fransen, P. Prevention of scar tissue formation in spinal surgery: State of the art and review of the literature / P. Fransen // *J. Neurosurg. Sci.* – 2011. Vol. 55(3). – P. 277–281.
97. Franzke, C. W. Collagenous transmembrane proteins: Recent insights into biology and pathology / C. W. Franzke, P. Bruckner, L. Bruckner-Tuderman // *J. Biol. Chem.* – 2005. – Vol. 280(6). – P. 4005–4008. – DOI: 10.1074/jbc.R400034200
98. Gierthmuehlen, M. Microsurgical approach to spinal canal in rats / M. Gierthmuehlen, J. Kaminsky // In: Janowski, M. (ed.). *Experimental neurosurgery*

in animal models. *Neuromethods*. – New York : Humana Press, 2016. – Vol. 116. – DOI: 10.1007/978-1-4939-3730-1\_9

99. Han, J. An overview of mammalian p38 mitogen-activated protein kinases, central regulators of cell stress and receptor signaling / J. Han, J. Wu, J. Silke // *F1000Res*. – 2020. – Vol. 9. – P. 653. – DOI: 10.12688/f1000research.22092.1

100. Harvey, A. M. Classification of chronic pain – descriptions of chronic pain syndromes and definitions of pain terms / A. M. Harvey // *Clin. J. Pain*. – 1995. – Vol. 11(2). – P. 163.

101. He, Y. A quantitative model of post-laminectomy scar formation. Effects of a nonsteroidal anti-inflammatory drug / Y. He, M. Revel, B. Loty // *Spine (Phila Pa 1976)*. – 1995. – Vol. 20(5). – P. 557–580. – DOI: 10.1097/00007632-199503010-00010

102. Henderson, N. C. Fibrosis: From mechanisms to medicines / N. C. Henderson, F. Rieder, T. A. Wynn // *Nature*. – 2020. – Vol. 587(7835). – P. 555–566.

103. High-magnitude compression accelerates the premature senescence of nucleus pulposus cells via the p38 MAPK-ROS pathway / P. Li, G. Hou, R. Zhang [et al.] // *Arthritis Res. Ther*. – 2017. – Vol. 19. – P. 209. – DOI: 10.1186/s13075-017-1384-z

104. Homoharringtonine prevents surgery-induced epidural fibrosis through endoplasmic reticulum stress signaling pathway / X. Li, S. Wang, J. Dai [et al.] // *Eur. J. Pharmacol*. – 2017. – Vol. 815. – P. 437–445. – DOI: 10.1016/j.ejphar.2017.09.027

105. Hsu, D. Z. 1,4-butanediol diglycidyl ether-cross-linked hyaluronan inhibits fibrosis in rat primary tenocytes by down-regulating autophagy modulation / D. Z. Hsu, I. M. Jou // *J. Mater. Sci. Mater. Med*. – 2016. – Vol. 27(5). – P. 84. – DOI: 10.1007/s10856-016-5689-2

106. Hyu Jin, C. Effect of amniotic membrane to reduce postlaminectomy epidural adhesion on a rat model / C. Hyu Jin, K. Kyong Beon, K. Young Min // *J. Korean Neurosurg*. – 2011. – Vol. 49(6). – P. 323–328. – DOI: 10.3340/jkns.2011.49.6.323

107. Ibuprofen-conjugated hyaluronate/polygalacturonic acid hydrogel for the prevention of epidural fibrosis / C. Y. Lin, H. H. Peng, M. H. Chen [et al.] // *J. Biomater. Appl.* – 2016. – Vol. 30(10). – P. 1589–1600. – DOI: 10.1177/0885328216635838

108. Idiopathic arachnoiditis of the cauda equina: A case report from Tanzania / E. V. Assey, A. M. Sadiq, M. J. Swai [et al.] // *Case Rep. Neurol.* – 2021. – Vol. 13(2). – P. 535–540. – DOI: 10.1159/000518379

109. Idris, Z. Fibromyalgia and arachnoiditis presented as an acute spinal disorder / Z. Idris, F. H. Ghazali, J. M. Abdullah // *Surg. Neurol. Int.* – 2014. – Vol. 5. – P. 151. – DOI: 10.4103/2152-7806.143364

110. IL-33 promotes ST2-dependent fibroblast maturation via P38 and TGF- $\beta$  in a mouse model of epidural fibrosis / H. Wang, T. Wu, F. Hua [et al.] // *Tissue Eng. Regen. Med.* – 2022. – Vol. 19(3). – P. 577–588. – DOI: 10.1007/s13770-021-00425-1

111. Imaging appearance of advanced chronic adhesive arachnoiditis: A retrospective review / T. L. Anderson, J. M. Morris, J. T. Wald, A. L. Kotsenas // *Am. J. Roentgenol.* – 2017. – Vol. 209. – P. 648–655. – DOI: 10.2214/AJR.16.16704

112. *In situ* forming hydrogel composed of hyaluronate and polygalacturonic acid for prevention of peridural fibrosis / C. Y. Lin, H. H. Peng, M. H. Chen [et al.] // *J. Mater. Sci. Mater. Med.* – 2015. – Vol. 26(4). – P. 168. – doi: 10.1007/s10856-015-5478-3

113. Inactivation of FAM20B causes cell fate changes in annulus fibrosus of mouse intervertebral disc and disc defects via the alterations of TGF- $\beta$  and MAPK signaling pathways / W. Saiyin, L. Li, H. Zhang [et al.] // *Biochim. Biophys. Acta Mol. Basis Dis.* – 2019. – Vol. 1865(12). – P. 165555. – DOI: 10.1016/j.bbadis.2019.165555

114. Influence of fibrinolytic factors on scar formation after lumbar discectomy. A magnetic resonance imaging follow-up study with clinical correlation performed 7 years after surgery / R. Dullerud, V. Graver, M. Haakonsen [et al.] // *Spine.* – 1998. – Vol. 23. – P. 1464–1469. – DOI: 10.1097/00007632-199807010-00007

115. Inhibition of the protein kinase IKKepsilon attenuates neuropathic pain in mice / C. V. Möser, M. Möller, S. C. Fleck [et al.] // *Neuropharmacology*. – 2019. – Vol. 146. – P. 198–211. – DOI: 10.1016/j.neuropharm.2018.12.004

116. Inpatient outcomes and postoperative complications after primary versus revision lumbar spinal fusion surgeries for degenerative lumbar disc disease: A national (nationwide) inpatient sample analysis, 2002–2011 / P. Kalakoti, S. Missios, T. Maiti [et al.] // *World Neurosurg.* – 2016. – Vol. 85. – P. 114–124. – DOI: 10.1016/j.wneu.2015.08.020

117. Interrater reliability of the postoperative epidural fibrosis classification: A histopathologic study in the rat model / S. Sae-Jung, K. Jirarattanaphochai, C. Sumananont [et al.] // *Asian Spine J.* – 2015. – Vol. 9. – P. 587–594. – DOI: 10.4184/asj.2015.9.4.587

118. Intervertebral disk mediated postoperative epidural fibrosis: Experimental model and methods of prevention / S. N. Larionov, V. A. Sorokovikov, K. C. Erdyneyev [et al.] // *Ann. Neurosci.* – 2016. – Vol. 23(2). – P. 76–80. – DOI: 10.1159/000443564

119. Investigation of efficacy of mitomycin-C, sodium hyaluronate and human amniotic fluid in preventing epidural fibrosis and adhesion using a rat laminectomy model / E. Bolat, E. Kocamaz, Z. Kulahcilar [et al.] // *Asian Spine J.* – 2013. – Vol. 7(4). – P. 253–259. – DOI: 10.4184/asj.2013.7.4.253

120. Is percutaneous adhesiolysis effective in managing chronic low back and lower extremity pain in post-surgery syndrome: A systematic review and meta-analysis / L. Manchikanti, N. N. Knezevic, S. P. Sanapati [et al.] // *Curr. Pain Headache Rep.* – 2020. – Vol. 24(6). – P. 30. – DOI: 10.1007/s11916-020-00862-y

121. Ji, R. R. Astrocytes in chronic pain and itch / R. R. Ji, C. R. Donnelly, M. Nedergaard // *Nat. Rev. Neurosci.* – 2019. – Vol. 20(11). – P. 667–685. – DOI: 10.1038/s41583-019-0218-1

122. Ji, R. R. Pain regulation by non-neuronal cells and inflammation / R. R. Ji, A. Chamessian, Y. Q. Zhang // *Science (N. Y.)*. – 2016. – Vol. 354(6312). – P. 572–577. – DOI: 10.1126/science.aaf8924

123. Karasu, H. Comparison tachocomb with surgiwrap, surgicel and lyodura in epidural fibrosis: An experimental rat model / H. Karasu, I. Güzel // *Ideggyogyaszati Szemle*. – 2017. – Vol. 69(5-6). – P. 195–200. – DOI: 10.18071/isz.69.0195

124. Kashcheev, A. A. Flexible endoscopy in surgical treatment of spinal adhesive arachnoiditis and arachnoid cysts / A. A. Kashcheev, S. O. Arestov, A. O. Gushcha // *N. N. Burdenko J. Neurosurg.* – 2013. – Vol. 5. – P. 41–50.

125. Krames, E. S. The role of the dorsal root ganglion in the development of neuropathic pain / E. S. Krames // *Pain Med.* – 2014. – Vol. 15(10). – P. 1669–1685. – DOI: 10.1111/pme.12413

126. Kurt, G. A comparison of the local effectiveness of mitomycin C, aprotinin, and Adcon-L in experimental peridural fibrosis / G. Kurt, M. H. Aytar, F. Dogulu // *Surg. Neurol.* – 2008. – Vol. 70(6). – P. 608–613. – DOI: 10.1016/j.surneu.2007.07.071

127. Kurtzeborn, K. MAPK/ERK signaling in regulation of renal differentiation / K. Kurtzeborn, H. N. Kwon, S. Kuure // *Curr. Biol. Int. J. Mol. Sci.* – 2019. – Vol. 20(7). – P. E1779–E1789. – DOI: 10.3390/ijms20071779

128. Kuslich, S. D. The tissue origin of low back pain and sciatica: A report of pain response to tissue stimulation during operations on the lumbar spine using local anesthesia / S. D. Kuslich, C. L. Ulstrom, C. J. Michael // *Orthop. Clin. North Am.* – 1991. – Vol. 22(2). – P. 181–187.

129. Laminotomy versus laminectomy in surgical treatment of multilevel lumbar spinal stenosis in patients more than 65 years old / F. Omid-Kashan, E. Ghayem Hasankhani, M. Dawood Rahimi, V. Golshani // *Global J. Surg.* – 2014. – Vol. 2, N 1. – P. 7–11. – DOI: 10.12691/js-2-1-3

130. LaRocca, H. The laminectomy membrane. Studies in its evolution, characteristics, effects and prophylaxis in dogs / H. LaRocca, I. Macnab // *J. Bone Joint Surg. Br.* – 1974. – Vol. 56B(3). – P. 545–550.

131. Lees, J. G. Immunotherapy targeting cytokines in neuropathic pain / J. G. Lees, S. S. Duffy, G. Moalem-Taylor // *Front. Pharmacol.* – 2013. – Vol. 4. – P. 142. – DOI: 10.3389/fphar.2013.00142

132. Liao, J. Prevention strategies of postoperative adhesion in soft tissues by applying biomaterials: Based on the mechanisms of occurrence and development of adhesions / J. Liao, X. Li, Y. Fan // *Bioact. Mater.* – 2023. – Vol. 26. – P. 387–412. – DOI: 10.1016/j.bioactmat.2023.02.026

133. LncRNA-COX2 inhibits fibroblast activation and epidural fibrosis by targeting development of liver fibrosis / I. F. Villesen, S. J. Daniels, D. J. Leeming [et al.] // *Aliment Pharmacol. Ther.* – 2020. – Vol. 52(1). – P. 85–97. – DOI: 10.1111/apt.15773

134. LncRNA-COX2 inhibits fibroblast activation and epidural fibrosis by targeting EGR1 / L. Yang, S. Zheng, D. Ge [et al.] // *Int. J. Biol. Sci.* – 2022. – Vol. 18(4). – P. 1347–1362. – DOI: 10.7150/ijbs.67974

135. Lumbar arachnoiditis: Does imaging associate with clinical features? / V. Parenti, F. Huda, P. K. Richardson [et al.] // *Clin. Neurol. Neurosurg.* – 2020. – Vol. 192. – P. 105717. – DOI: 10.1016/j.clineuro.2020.105717

136. Luo, C. Synaptic plasticity in pathological pain / C. Luo, T. Kuner, R. Kuner // *Trends Neurosci.* – 2014. – Vol. 37. – P. 343–355. – DOI: 10.1016/j.tins.2014.04.002

137. Ma, W. The ERK/MAPK pathway, as a target for the treatment of neuropathic pain / W. Ma, R. Quirion // *Expert Opin. Ther. Targets.* – 2005. – Vol. 9(4). – P. 699–713. – DOI: 10.1517/14728222.9.4.699

138. Magnetic resonance neurography of the lumbosacral plexus in failed back surgery syndrome / R. Dessouky, M. Khaleel, D. N. Khalifa [et al.] // *Spine (Phila Pa 1976)*. – 2018. – Vol. 43(12). – P. 839–847. – DOI: 10.1097/BRS.0000000000002460

139. MAP kinase and pain / R. R. Ji, R. W. Gereau, M. Malcangio, G. R. Strichartz // *Brain Res. Rev.* – 2009. – Vol. 60(1). – P. 135–148. – DOI: 10.1016/j.brainresrev.2008.12.011

140. Matheny, R. W. Jr. Mechano-growth factor: A putative product of IGF-I gene expression involved in tissue repair and regeneration / R. W. Matheny Jr., B. C. Nindl, M. L. Adamo // *Endocrinology.* – 2010. – Vol. 151. – P. 865–875. – DOI: 10.1210/en.2009-1217

141. Matsuda, M. Roles of inflammation, neurogenic inflammation, and neuroinflammation in pain / M. Matsuda, Y. Huh, R. R. Ji // *J. Anesth.* – 2019. – Vol. 33(1). – P. 131–139. – DOI: 10.1007/s00540-018-2579-4

142. Mayer, P. J. Cauda equina syndrome after surgical treatment of lumbar spinal stenosis with application of free autogenous fat graft / P. J. Mayer, F. S. Jacobsen // *J. Bone Joint Surg. Am.* – 1989. – Vol. 71A. – P. 1090–1093.

143. McCarthy, K. F. Cerebrospinal fluid levels of vascular endothelial growth factor correlate with reported pain and are reduced by spinal cord stimulation in patients with failed back surgery syndrome / K. F. McCarthy, T. J. Connor, C. McCrory // *Neuromodulation Technol. Neural Interf.* – 2013. – Vol. 16(6). – P. 519–522.

144. McCormick, Z. L. Truth in medicine: Why most reviews and commentaries on spine treatments are flawed / Z. L. McCormick, D. J. Kennedy // *Curr. Phys. Med. Rehabil. Rep.* – 2015. – Vol. 3. – P. 124–128. – DOI: 10.1007/s40141-015-0080-7

145. Mechano growth factor attenuates mechanical overload-induced nucleus pulposus cell apoptosis through inhibiting the p38 MAPK pathway / Q. Xu, H. Fang, L. Zhao [et al.] // *Biosci. Rep.* – 2019. – Vol. 39(3). – P. BSR20182462. – DOI: 10.1042/BSR20182462

146. MicroRNA-29a mitigates laminectomy-induced spinal epidural fibrosis and gait dysregulation by repressing TGF- $\beta$ 1 and IL-6 / I. T. Lin, Y. H. Lin, W. S. Lian [et al.] // *Int. J. Mol. Sci.* – 2023. – Vol. 24(11). – P. 9158. – DOI: 10.3390/ijms24119158

147. Minimally invasive redo discectomy for recurrent lumbar disc herniations / E. Kogias, J. P. Franco, J. H. Klingler, U. Hubbe // *J. Clin. Neurosci.* – 2015. – Vol. 22(9). – P. 1382–1386.

148. Mining the Nav1.7 interactome: Opportunities for chronic pain therapeutics / L. A. Chew, S. S. Bellampalli, E. T. Dustrude, R. Khanna // *Biochem. Pharmacol.* – 2019. – Vol. 163. – P. 9–20. – DOI: 10.1016/j.bcp.2019.01.018

149. Mitomycin C-polyethylene glycol controlled-release film inhibits collagen secretion and induces apoptosis of fibroblasts in the early wound of a postlaminectomy

rat model / J. Liu, B. Ni, L. Zhu [et al.] // *Spine J.* – 2010. – Vol. 10(5). – P. 441–447. – DOI: 10.1016/j.spinee.2010.02.017

150. Mohi Eldin, M. M. Epidural fibrosis after lumbar disc surgery: Prevention and outcome evaluation / M. M. Mohi Eldin, N. M. Abdel Razek // *Asian Spine J.* – 2015. – Vol. 9(3). – P. 370–385. – DOI: 10.4184/asj.2015.9.3.370

151. Moss lumbar laminectomy in the outpatient setting is associated with lower 30-day complication rates / T. R. Karukonda, N. Mancini, A. Katz [et al.] // *Global Spine J.* – 2020. – Vol. 10(4). – P. 384–392. – DOI: 10.1177/2192568219850095

152. MR imaging of lumbar arachnoiditis / J. S. Ross, T. J. Masaryk, M T. Modic [et al.] // *Am. J. Roentgenol.* – 1987. – Vol. 149(5). – P. 1025–1032. – DOI: 10.2214/ajr.149.5.1025

153. Natural course and diagnosis of lumbar spinal stenosis: WFNS Spine Committee recommendations / M. Zileli, M. Crostelli, M. Grimaldi [et al.] // *World Neurosurg X.* – 2020. – Vol. 7. – P. 100073. – DOI: 10.1016/j.wnsx.2020.100073

154. Neuroinflammation and central sensitization in chronic and widespread pain / R. R. Ji, A. Nackley, Y. Huh, N. Terrando, W. Maixner // *Anesthesiology.* – 2018. – Vol. 129(2). – P. 343–366. – DOI: 10.1097/ALN.0000000000002130

155. Neuromodulation in the treatment of postoperative epidural fibrosis: Comparison of the extent of epidural fibrosis and the effect of stimulation / V. Masopust, J. Holubová, P. Skalický [et al.] // *Physiol. Res.* – 2021. – Vol. 70(3). – P. 461–468. – DOI: 10.33549/physiolres.934617

156. Neuronal and microglial mechanisms for neuropathic pain in the spinal dorsal horn and anterior cingulate cortex / M. Tsuda, K. Koga, T. Chen, M. Zhuo // *J. Neurochem.* – 2017. – Vol. 141(4). – P. 486–498. – DOI: 10.1111/jnc.14001

157. Neuropathic low back pain in clinical practice / R. Baron, A. Binder, N. Attal [et al.] // *Eur. J. Pain.* – 2016. – Vol. 20(6). – P. 861–873. – DOI: 10.1002/ejp.838

158. Neuropathic pain / L. Colloca, T. Ludman, D. Bouhassira [et al.] // *Nat. Rev. Dis Primers.* – 2017. – Vol. 3. – P. 17002. – DOI: 10.1038/nrdp.2017.2

159. Non-invasive treatments for failed back surgery syndrome: A systematic review / G. F. Papalia, F. Russo, G. Vadalà [et al.] // *Global Spine J.* – 2023. – Vol. 13(4). – P. 1153–1162. – DOI: 10.1177/21925682221141385
160. Nutritional supply to the cauda equina in lumbar adhesive arachnoiditis in rats / K. Miaki, H. Matsui, M. Nakano, H. Tsuji // *Eur. Spine J.* – 1999. – Vol. 8(4). – P. 310–316. – DOI: 10.1007/s005860050179
161. Obesity increases the odds of intervertebral disc herniation and spinal stenosis; an MRI study of 1634 low back pain patients / A. H. Segar, A. Baroncini, J. P. Urban [et al.] // *Eur. Spine J.* – 2024. – Vol. 33(3). – P. 915–923. – DOI: 10.1007/s00586-024-08154-4
162. Pakshir, P. The big five in fibrosis: Macrophages, myofibroblasts, matrix, mechanics, and miscommunication / P. Pakshir, B. Hinz // *Matrix Biol.* – 2018. – Vol. 68-69. – P. 81–93. – DOI: 10.1016/j.matbio.2018.01.019
163. Participation of the central p38 and ERK1/2 pathways in IL-1beta-induced sensitization of nociception in rats / K. Y. Yang, W. S. Bae, M. J. Kim [et al.] // *Prog. Neuropsychopharmacol. Biol. Psychiatry.* – 2013. – Vol. 46. – P. 98–104. – DOI: 10.1016/j.pnpbp.2013.07.004
164. Percutaneous and endoscopic adhesiolysis in managing low back and lower extremity pain: A systematic review and meta-analysis / S. Helm 2nd, G. B. Racz, L. Gerdesmeyer [et al.] // *Pain Physician.* – 2016. – Vol. 19(2). – P. E245–E282.
165. Periganglionic inflammation elicits a distally radiating pain hypersensitivity by promoting COX-2 induction in the dorsal root ganglion / F. Amaya, T. A. Samad, L. Barrett [et al.] // *Pain.* – 2009. – Vol. 142(1-2). – P. 59–67. – DOI: 10.1016/j.pain.2008.11.013
166. Petty, P. G. Symptomatic lumbar spinal arachnoiditis: Fact or fallacy? / P. G. Petty, P. Hudgson, W. S. Hare // *J. Clin. Neurosci.* – 2000. – Vol. 7(5). – P. 395–399. – DOI: 10.1054/jocn.1999.0223
167. Pharmacotherapies to prevent epidural fibrosis after laminectomy: A systematic review of *in vitro* and *in vivo* animal models / V. Ganesh, Y. Kancherla,

C. M. Igram [et al.] // *Spine J.* – 2023. – Vol. 23(10). – P. 1471–1484. – DOI: 10.1016/j.spinee.2023.05.007

168. Phosphorylation of sodium channel Na(v)1.8 by p38 mitogen-activated protein kinase increases current density in dorsal root ganglion neurons / A. Hudmon, J. S. Choi, L. Tyrrell [et al.] // *J. Neurosci.* – 2008. – Vol. 28(12). – P. 3190–3201. – DOI: 10.1523/JNEUROSCI.4403-07.2008

169. Platelet-rich plasma prevents in vitro transforming growth factor- $\beta$ 1-induced fibroblast to myofibroblast transition: Involvement of vascular endothelial growth factor (VEGF)-A/VEGF receptor-1-mediated signaling / F. Chellini, A. Tani, L. Vallone [et al.] // *Cells.* – 2018. – Vol. 7(9). – P. E142. – DOI: 10.3390/cells7090142

170. PLK1shRNA and doxorubicin co-loaded thermosensitive PLGA-PEG-PLGA hydrogels for localized and combined treatment of human osteosarcoma / C. He, H. Ma, Y. Cheng [et al.] // *J. Contr. Release.* – 2015. – Vol. 213. – P. e8–e152. – DOI: 10.1016/j.jconrel.2015.05.026

171. Polymeric hydrogels for post-operative adhesion prevention: A review / K. Shi, B. Xue, J. Liao [et al.] // *Mater. Express.* – 2017. – Vol. 7, N 6. – P. 417–438. – DOI: 10.1166/mex.2017.1403

172. Popiolek-Barczyk, K. Targeting the microglial signaling pathways: New insights in the modulation of neuropathic pain / K. Popiolek-Barczyk, J. Mika // *Curr. Med. Chem.* – 2016. – Vol. 23(26). – P. 2908–2928. – DOI: 10.2174/0929867323666160607120124

173. Postoperative epidural fibrosis: Challenges and opportunities – a review / G. Lewik, G. Lewik, L. S. Müller [et al.] // *Spine Surg. Relat. Res.* – 2023. – Vol. 8(2). – P. 133–142. – DOI: 10.22603/ssrr.2023-0106

174. Postoperative lumbar MR imaging with contrast enhancement / P. Grane, T. Tullberg, J. Rydberg, L. Lindgren // *Acta Radiologica.* – 1996. – Vol. 37(3). – P. 366–372. – DOI: 10.3109/02841859609177668

175. Potential risk of mitomycin C at high concentrations on peripheral nerve structure / T. Sui, J. Zhang, S. Du [et al.] // *Neural Regen. Res.* – 2014. – Vol. 9(8). – P. 821–827. – DOI: 10.4103/1673-5374.131598

176. Prevalence and characteristics of painful diabetic neuropathy in a large community-based diabetic population in the U.K. / C. A. Abbott, R. A. Malik, E. R. van Ross [et al.] // *Diabetes Care*. – 2011. – Vol. 34(10). – P. 2220–2224. – DOI: 10.2337/dc11-1108

177. Prevention of postlaminectomy epidural fibrosis using bioelastic materials / R. N. Alkalay, D. H. Kim, D. W. Urry [et al.] // *Spine*. – 2003. – Vol. 28(15). – P. 1659–1665. – DOI: 10.1097/01.BRS.0000083161.67605.40

178. Preventive effect of dexamethasone gelatin sponge on the lumbosacral epidural adhesion / T. Fuming, D. Changwu, Q. Songtao [et al.] // *Int. J. Clin. Exp. Med.* – 2015. – Vol. 8(4). – P. 5478–5484.

179. Prospective randomized comparative study to evaluate epidural fibrosis and surgical outcome in patients undergoing lumbar laminectomy with epidural autologous free fat graft or gelfoam: A preliminary study / S. Sobti, A. Grover, B. P. S. John [et al.] // *Int. J. Appl. Basic Med. Res.* – 2018. – Vol. 8(2). – P. 71–75. – DOI: 10.4103/ijabmr.IJABMR\_349\_17

180. Prusick, V. R. Cauda equina syndrome as a complication of free epidural fat-grafting / V. R. Prusick, D. S. Lint, W. J. Bruder // *J. Bone Joint Surg. Am.* – 1988. – Vol. 70A. – P. 1256.

181. Quercetin alleviates neuropathic pain in the rat CCI model by mediating AMPK/MAPK pathway / G. Ye, C. Lin, Y. Zhang [et al.] // *J. Pain Res.* – 2021. – Vol. 14. – P. 1289–1301. – DOI: 10.2147/JPR.S298727

182. Ramnarayan, R. The post spinal surgery syndrome: A review / R. Ramnarayan, B. Chaurasia // *J. Craniovertebr. Junction Spine*. – 2023. – Vol. 14(1). – P. 4–10. – DOI: 10.4103/jcvjs.jcvjs\_118\_22

183. Regenerative medicine for the treatment of spinal cord injury: More than just promises? / A. P. Pego, S. Kubinova, D. Cizkova [et al.] // *J. Cell Mol. Med.* – 2012. – Vol. 16(11). – P. 2564–2582. – DOI: 10.1111/j.1582-4934.2012.01603.x

184. Regulation of matrix turnover: Fibroblasts, forces, factors and fibrosis / G. J. Laurent, R. C. Chambers, M. R. Hill, R. J. McAnulty // *Biochem. Soc. Transact.* – 2017. – Vol. 35(Pt 4). – P. 647–651. – DOI: 10.1042/BST0350647

185. Ribeiro, C. Adhesive lumbar arachnoiditis / C. Ribeiro, F. C. Reis // *Acta Medica Port.* – 1998. – Vol. 11(1). – P. 59–65.

186. Rogerson, A. Persistent radiculopathy after surgical treatment for lumbar disc herniation: Causes and treatment options / A. Rogerson, J. Aidlen, L. G. Jenis // *Int. Orthop.* – 2019. – Vol. 43(4). – P. 969–973.

187. Role of p38-MAPK pathway in the effects of high-magnitude compression on nucleus pulposus cell senescence in a disc perfusion culture / L. Pang, P. Li, R. Zhang [et al.] // *Biosci. Rep.* – 2017. – Vol. 37. – P. BSR20170718. – DOI: 10.1042/BSR20170718

188. Roles of mitogen-activated protein kinases in osteoclast biology / K. Lee, I. Seo, M. H. Choi, D. Jeong // *Int. J. Mol. Sci.* – 2018. – Vol. 19(10). – P. E3004. – DOI: 10.3390/ijms19103004

189. Rydell, N. Effect of intra-articular injection of hyaluronic acid on the clinical symptoms of osteoarthritis and on granulation tissue formation / N. Rydell, E. Balazs // *Clin. Orthop. Relat. Res.* – 1971. – Vol. 80. – P. 25–32.

190. Sathish, M. Systematic reviews and meta-analysis in spine surgery – How good are they in methodological quality? A systematic review / M. Sathish, R. Eswar // *Global Spine J.* – 2021. – Vol. 11(3). – P. 378–399. – DOI: 10.1177/2192568220906810

191. Schisandrin B attenuates epidural fibrosis in postlaminectomy rats by inhibiting proliferation and extracellular matrix production of fibroblasts / H. Jin, Z. Wang, Z. Gu [et al.] // *Phytother. Res.* – 2019. – Vol. 33. – P. 107–116. – DOI: 10.1002/ptr.6204

192. Scleraxis and osterix antagonistically regulate tensile force-responsive remodeling of the periodontal ligament and alveolar bone / A. Takimoto, M. Kawatsu, Y. Yoshimoto [et al.] // *Development.* – 2015. – Vol. 142(4). – P. 787–796. – DOI: 10.1242/dev. 116228

193. Smith, S. The arachnoiditis syndrome / S. Smith. – URL: <https://www.arachnoiditis.co.uk/index.php/information/medica-papers-2/124-the-arachnoiditis-syndrome-dr-sarah-smith>.

194. Sommer, C. Inflammation in the pathophysiology of neuropathic pain / C. Sommer, M. Leinders, N. Üçeyler // *Pain*. – 2018. – Vol. 159(3). – P. 595–602. – DOI: 10.1097/j.pain.0000000000001122

195. Songer, M. N. Effects of sodium hyaluronate on peridural fibrosis after lumbar laminectomy and discectomy / M. N. Songer, D. L. Ghosh Spencer // *Spine*. – 1990. – Vol. 15(6). – P. 550–554.

196. Spinal adhesive arachnoiditis: Three case reports and review of literature / S. Jurga, O. Szymańska-Adamcewicz, W. Wierzchołowski [et al.] // *Acta Neurol. Belg.* – 2021. – Vol. 121(1). – P. 47–53. – DOI: 10.1007/s13760-020-01431-1

197. Spinal cord stimulation in failed back surgery syndrome: Review of clinical use, quality of life and cost-effectiveness / P. M. Waszak, M. Modrić, A. Paturej [et al.] // *Asian Spine J.* – 2016. – Vol. 10(6). – P. 1195–1204. – DOI: 10.4184/asj.2016.10.6.1195

198. Spinal fusion in the United States: Analysis of trends from 1998 to 2008 / S. S. Rajaei, H. W. Bae, L. E. Kanim, R. B. Delamarter // *Spine*. – 2012. – Vol. 37(1). – P. 67–76.

199. Spinal imaging update: An introduction to techniques for advanced MRI / A. Patel, S. L. James, A. M. Davies, R. Botchu // *Bone Joint J.* – 2015. – Vol. 97-B(12). – P. 1683–1692. – DOI: 10.1302/0301-620X.97B12.36164

200. Spinal interleukin-16 mediates inflammatory pain via promoting glial activation / X. Zhu, S. Liu, L. Tian [et al.] // *Int. Immunopharmacol.* – 2024. – Vol. 127. – P. 111411. – DOI: 10.1016/j.intimp.2023.111411

201. Substance P promotes epidural fibrosis via induction of type 2 macrophages / F. Hua, H. R. Wang, Y. F. Bai [et al.] // *Neural Regen. Res.* – 2023. – Vol. 18(10). – P. 2252–2259. – DOI: 10.4103/1673-5374.369120

202. Takehara, K. Growth regulation of skin fibroblasts / K. Takehara // *J. Dermatol. Sci.* – 2000. – Vol. 24, Suppl. 1. – P. S70–S77. – DOI: 10.1016/s0923-1811(00)00144-4

203. The effect of epidural free fat graft on the outcome of lumbar disc surgery / A. Gurgle, O. Simsek, S. Cobanoglu [et al.] // *Neurosurg. Rev.* – 2004. – Vol. 27(3). – P. 181–184. – DOI: 10.1007/s10143-003-0310-9

204. The effect of hyaluronidase in interlaminar lumbar epidural injection for failed back surgery syndrome / S. B. Kim, K. W. Lee, J. H. Lee [et al.] // *Ann. Rehabil. Med.* – 2012. – Vol. 36(4). – P. 466–473. – DOI: 10.5535/arm.2012.36.4.466

205. The inflammatory effect of nucleus pulposus. A possible element in the pathogenesis of low-back pain / R. F. McCarron, M. W. Wimpee, P. G. Hudkins, G. S. Laros // *Spine.* – 1987. – Vol. 12(8). – P. 760–764. – DOI: 10.1097/00007632-198710000-00009

206. The MNK-eIF4E signaling axis contributes to injury-induced nociceptive plasticity and the development of chronic pain / J. K. Moy, A. Khoutorsky, M. N. Asiedu [et al.] // *J. Neurosci.* – 2017. – Vol. 37(31). – P. 7481–7499. – DOI: 10.1523/JNEUROSCI.0220-17.2017

207. The preventive effect of decorin on epidural fibrosis and epidural adhesions after laminectomy / Q. Ding, Q. Wei, G. Sheng [et al.] // *Front. Pharmacol.* – 2021. – Vol. 12. – P. 774316.

208. The role of TMEM16A/ERK/NK-1 signaling in dorsal root ganglia neurons in the development of neuropathic pain induced by spared nerve injury (SNI) / Q. Chen, L. Kong, Z. Xu [et al.] // *Mol. Neurobiol.* – 2021. – Vol. 58(11). – P. 5772–5789. – DOI: 10.1007/s12035-021-02520-9

209. The true effect of a lumbar dural tear on complications and cost / R. Alluri, H. P. Kang, G. Bouz [et al.] // *Spine.* – 2020. – Vol. 45(3). – P. E155–E162. – DOI: 10.1097/BRS.0000000000003213

210. The upregulation of COX2 in human degenerated nucleus pulposus: The association of inflammation with intervertebral disc degeneration / C. Liu, G. Liang, Z. Deng [et al.] // *Mediat. Inflamm.* – 2021. – Vol. 2021. – P. 2933199. – DOI: 10.1155/2021/2933199

211. Thomson, S. Failed back surgery syndrome – definition, epidemiology and demographics / S. Thomson // *Br. J. Pain.* – 2013. – Vol. 7(1). – P. 56–59. – DOI: 10.1177/2049463713479096

212. Thouverey, C. Focus on the p38 MAPK signaling pathway in bone development and maintenance / C. Thouverey, J. Caverzasio // *Bonekey Rep.* – 2015. – Vol. 4. – P. 711–719. – DOI: 10.1038/bonekey.2015.80

213. Treatment options for failed back surgery syndrome patients with refractory chronic pain: An evidence based approach / K. Amirdelfan, L. Webster, L. Poree [et al.] // *Spine (Phila Pa 1976).* – 2017. – Vol. 42, Suppl. 14. – P. S41–S52. – DOI: 10.1097/BRS.0000000000002217

214. TRPV4 mediates cell damage induced by hyperphysiological compression and regulates COX2/PGE2 in intervertebral discs / E. Cambria, S. Heusser, A. C. Scheuren [et al.] // *JOR Spine.* – 2021. – Vol. 4(3). – P. e1149. – DOI: 10.1002/jsp2.1149

215. True differences in poor outcome risks between revision and primary lumbar spine surgeries / C. E. Cook, A. N. Garcia, C. Park, O. Gottfried // *HSS J.* – 2021. – Vol. 17(2). – P. 192–199. – doi: 10.1177/1556331621995136

216. Tumialán, L. M. En bloc resection of ligamentum flavum with laminotomy of the caudal lamina in the minimally invasive laminectomy: Surgical anatomy and technique / L. M. Tumialán // *Neurosurg. Focus.* – 2023. – Vol. 54(1). – P. E8. – DOI: 10.3171/2022.10.FOCUS22601

217. Unilateral osteotomy of lumbar facet joint induces a mouse model of lumbar facet joint osteoarthritis / S. Ni, Y. Cao, S. Liao [et al.] // *Spine (Phila Pa 1976).* – 2019. – Vol. 44(16). – P. E930–E938. – DOI: 10.1097/BRS.0000000000003023

218. Update on biomaterials for prevention of epidural adhesion after lumbar laminectomy / H. Wang, W. Sun, D. Fu [et al.] // *J. Orthop. Translat.* – 2018. – Vol. 13. – P. 41–49. – DOI: 10.1016/j.jot.2018.02.001

219. Using cross-linked hyaluronic acid gel to prevent postoperative lumbar epidural space adhesion: *In vitro* and *in vivo* studies / K. Wang, X. L. Li, J. Liu [et al.] // *Eur. Spine J.* – 2020. – Vol. 29(1). – P. 129–140. – DOI: 10.1007/s00586-019-06193-w
220. Venous congestion as a central mechanism of radiculopathies / J. M. Berthelot, F. Douane, S. Ploteau [et al.] // *Joint Bone Spine.* – 2022. – Vol. 89(2). – P. 105291. – DOI: 10.1016/j.jbspin.2021.105291
221. Vitamin D and its potential interplay with pain signaling pathways / A. M. Habib, K. Nagi, N. B. Thillaiappan [et al.] // *Front. Immunol.* – 2020. – Vol. 11. – P. 820. – DOI: 10.3389/fimmu.2020.00820
222. Wen, X. MAPK/ERK pathway as a central regulator in vertebrate organ regeneration / X. Wen, L. Jiao, H. Tan // *Int. J. Mol. Sci.* – 2022. – Vol. 23(3). – P. 1464. – DOI: 10.3390/ijms23031464
223. West, N. R. Coordination of immune-stroma crosstalk by IL-6 family cytokines / N. R. West // *Front. Immunol.* – 2019. – Vol. 10. – P. 1093. – DOI: 10.3389/fimmu.2019.01093
224. Whatley, B. R. Intervertebral disc (IVD): Structure, degeneration, repair and regeneration / B. R. Whatley, X. Wen // *Mat. Sci. Engineer.* – 2012. – Vol. 32(2). – P. 61–77. – DOI: 10.1016/j.msec.2011.10.011
225. Wright, M. H. A comprehensive review of spinal arachnoiditis / M. H. Wright, L. C. Denney // *Ortho. Nursing.* – 2003. – Vol. 22(3). – P. 215–221.
226. Zeisberg, M. Cellular mechanisms of tissue fibrosis. 1. Common and organ-specific mechanisms associated with tissue fibrosis / M. Zeisberg, R. Kalluri // *Am. J. Physiol. Cell Physiol.* – 2013. – Vol. 304. – P. C216–C225. – DOI: 10.1152/ajpcell.00328.2012
227. Zencirci, B. Analgesic efficacy of oral gabapentin added to standard epidural corticosteroids in patients with failed back surgery / B. Zencirci // *Clin. Pharmacol.* – 2010. – Vol. 2. – P. 207–211. – DOI: 10.2147/CPAA.S12126