

ВЛИЯНИЕ КУРСА НЕЙРОМОДУЛЯЦИИ НА ПРОФИЛЬ НЕЙРОТРОФИЧЕСКИХ ФАКТОРОВ У ПАЦИЕНТОВ С ХРОНИЧЕСКИМИ НАРУШЕНИЯМИ СОЗНАНИЯ

Е. Г. Язева ✉, Л. А. Легостаева, И. С. Бакулин, А. Г. Пойдашева, Д. А. Абаимов, Н. А. Супонева, А. А. Шабалина, Ю. В. Рябинкина, М. А. Пирадов

Научный центр неврологии, Москва, Россия

Одним из методов реабилитации пациентов с хроническим нарушением сознания (ХНС) является транскраниальная магнитная стимуляция (ТМС). Целью работы было изучить нейротрофические факторы у пациентов с ХНС и их изменение на фоне применения курса ТМС. Пациентам с ХНС различной этиологии в хронических сроках (26 человек) и здоровым добровольцам (21 человек) проводили курс ритмической ТМС левой ангулярной извилины. У всех участников собирали образцы сыворотки крови и ликвора до и после курса. В биоматериале исследовали уровни BDNF, NSE, NGF, PDGF, GDNF, NT3. Показано, что уровни BDNF, NSE, PDGF, GDNF, NT3 в крови у пациентов с ХНС выше, чем у здоровых добровольцев ($p < 0,05$). Не выявлено различий в концентрации нейротрофических факторов в крови и ликворе в зависимости от формы ХНС. У пациентов с последствиями черепно-мозговой травмы уровень BDNF в ликворе оказался выше, чем у пациентов с нетравматической этиологией ХНС ($p < 0,05$). После проведения курса ТМС показано увеличение уровня BDNF в ликворе у посттравматических пациентов ($p < 0,05$). Других значимых изменений по группам и другим биомаркерам в крови и ликворе выявлено не было. Таким образом, уровни нейротрофических факторов BDNF, NSE, PDGF, GDNF, NT3 в сыворотке крови пациентов с ХНС выше, чем у здоровых добровольцев. Уровень BDNF в ликворе пациентов был выше при посттравматическом ХНС и увеличивался после проведения курса высокочастотной ТМС у этой группы. Это может свидетельствовать о длительных процессах нейропластичности, происходящих у пациентов после черепно-мозговой травмы, и более благоприятном реабилитационном прогнозе.

Ключевые слова: хронические нарушения сознания, вегетативное состояние, синдром ареактивного бодрствования, состояние минимального сознания, BDNF, NSE, PDGF, NT3, нейротрофические факторы, транскраниальная магнитная стимуляция

Финансирование: работа выполнена при поддержке гранта Российского научного фонда (РНФ) 16-15-00274.

Вклад авторов: Е. Г. Язева — клиническая работа, клиническая оценка, сбор биоматериалов, подготовка рукописи; Л. А. Легостаева — клиническая работа, клиническая оценка, сбор биоматериалов; И. С. Бакулин, А. Г. Пойдашева — выполнение рТМС, подготовка рукописи; Д. А. Абаимов, А. А. Шабалина — выполнение лабораторных исследований; Н. А. Супонева, Ю. В. Рябинкина, М. А. Пирадов — планирование и руководство исследованием.

Соблюдение этических стандартов: исследование одобрено этическим комитетом Научного центра неврологии (протокол № 9-5.16 от 26 октября 2016 г.). Пациентов включали в исследование после получения от их родственников добровольного письменного информированного согласия.

✉ **Для корреспонденции:** Елизавета Григорьевна Язева
Волоколамское шоссе, д. 80, г. Москва, 125367; yazeva@neurology.ru

Статья получена: 19.08.2020 **Статья принята к печати:** 05.09.2020 **Опубликована онлайн:** 23.09.2020

DOI: 10.24075/vrgmu.2020.056

EFFECT OF NEUROMODULATION ON NEUROTROPHIC FACTORS IN PATIENTS WITH CHRONIC DISORDERS OF CONSCIOUSNESS

Iazeva EG ✉, Legostaeva LA, Bakulin IS, Poydasheva AG, Abaimov DA, Suponeva NA, Shabalina AA, Ryabinkina YV, Piradov MA

Research Center of Neurology, Moscow, Russia

Transcranial magnetic stimulation (TMS) is one of rehabilitation approaches for patients with chronic disorders of consciousness (DOC). The aim of our study was to assess neurotrophic factors and the changes of those after TMS course in patients with chronic DOC. We enrolled 26 patients with chronic DOC of various etiology and 21 healthy volunteers. Blood serum and cerebrospinal fluid (CSF) were collected from all patients before and after the TMS course, the levels of BDNF, NSE, NGF, PDGF, GDNF and NT3 were assessed in the biomaterial. The blood BDNF, NSE, PDGF, GDNF and NT3 in patients with chronic DOC were higher compared to healthy volunteers ($p < 0.05$). We found no correlations between the type of DOC and neurotrophic factors concentrations in blood and CSF. The CSF level of BDNF in patients after traumatic brain injury (TBI) was higher compared to patients with non-traumatic chronic DOC ($p < 0.05$). We also found the increase of CSF BDNF after the TMS course in patients after TBI ($p < 0.05$). No other significant differences between groups and another blood and cerebrospinal fluid biomarker levels were detected. Thus, the serum BDNF, NSE, PDGF, GDNF and NT3 levels in patients with chronic DOC were higher compared to healthy volunteers. The BDNF level in CSF was higher in patients with traumatic DOC, and it also increased after the course of high-frequency TMS in this group. This fact may indicate the long-term neuronal plasticity processes in patients after TBI, as well as more favorable rehabilitation prognosis.

Keywords: disorders of consciousness, vegetative state, unresponsive wakefulness syndrome, minimally consciousness state, BDNF, NSE, PDGF, NT3, neurotrophic factors, transcranial magnetic stimulation

Funding: the study was supported by Russian Science Foundation (RSF) grant 16-15-00274.

Author contribution: Iazeva EG — clinical practice, clinical assessment, collecting biomaterials, manuscript writing; Legostaeva LA — clinical practice, clinical assessment, collecting biomaterials; Bakulin IS, Poydasheva AG — pTMS, manuscript writing; Abaimov DA, Shabalina AA — laboratory tests; Suponeva NA, Ryabinkina YV, Piradov MA — study planning and management.

Compliance with ethical standards: the study was approved by the Ethics Committee of the Research Center of Neurology (protocol No. 9-5.16 dated October 26, 2016). Patients were included in the study after obtaining the informed consent from their legal representatives.

✉ **Correspondence should be addressed:** Elizaveta G. Iazeva
Volokolamskoye shosse, 80, Moscow, 125367; yazeva@neurology.ru

Received: 19.08.2020 **Accepted:** 05.09.2020 **Published online:** 23.09.2020

DOI: 10.24075/brsmu.2020.056

Совершенствование методов реаниматологии и интенсивной терапии привело к увеличению числа пациентов, выживающих после тяжелого повреждения мозга. В связи с этим появилось большое число тяжело инвалидизированных больных с различными формами хронических нарушений сознания (ХНС), к которым относят вегетативное состояние, или синдром ареактивного бодрствования (BC/CAБ), состояние минимального сознания (СМС) и состояние выхода из СМС. Как известно, для BC характерно спонтанное открывание глаз без признаков осознания себя и окружающей действительности. СМС отличает хоть и ограниченное, но четко определяемое наличие признаков сознания [1–4]. Пациенты с ХНС ставят перед медициной и обществом множество трудных задач, таких как разработка подходов к социальной адаптации пациентов и поиск методов реабилитации с доказанной эффективностью, что создает широкое поле для исследований в клинической и фундаментальной нейронауке.

В настоящее время большая часть исследований в области ХНС направлена на изучение нейрофизиологических и нейровизуализационных особенностей нарушенного сознания, а также применение различных подходов к восстановлению сознания, среди которых наибольшее внимание привлекают методы неинвазивной нейромодуляции, такие как транскраниальная магнитная стимуляция (ТМС) и транскраниальная стимуляция постоянным током (tDCS) [5]. При этом изучение биохимических изменений нервной ткани отходит на второй план. На сегодняшний день известно большое число нейротрофических факторов, которые участвуют в восстановлении центральной нервной системы (ЦНС) и могут служить маркерами нейропластичности.

В контексте ХНС и восстановления сознания наибольший интерес представляет фактор, выделенный из головного мозга — BDNF (brain-derived neurotrophic factor). Он известен как один из самых активных нейропротективных факторов и участвует в восстановлении нейронов как в остром периоде повреждения ткани мозга, так и при хронических патологических состояниях [6]. Среди других нейротрофических белков, участвующих в процессах нейропластичности, рассматривают нейротрофин-3 (NT3), нейротрофический фактор, выделенный из глиальных клеток (glial cell derived neurotrophic factor, GDNF), фактор роста, выделенный из тромбоцитов (platelet derived growth factor, PDGF), и фактор роста нервов (nerve growth factor, NGF). Как правило, изучение нейротрофических факторов обусловлено поиском возможных способов лечения нейродегенеративных заболеваний [6], но известны и попытки применения их после травматических повреждений нервной ткани [7]. NT3 в основном известен как фактор, стимулирующий процессы нейрогенеза у плода, у взрослых людей он участвует в процессах образования нейронов из стволовых клеток и их регенерации [8]. GDNF повышает выживаемость дофаминергических нейронов, а также мотонейронов, в связи с чем его тоже считают фактором, способствующим восстановлению нервной ткани [9]. PDGF является фактором роста тромбоцитов, поэтому широко известен благодаря своему влиянию на ангиогенез и мезенхимальные стволовые клетки. Кроме этого, PDGF стимулирует активность глиальных клеток, в частности, олигодендроцитов, что влияет на функционирование нейронов и их восстановление [10]. NGF стимулирует рост и восстановление нейронов [6]. Другим потенциально интересным белком может стать маркер повреждения нервной ткани — нейронспецифичная енолаза (NSE). NSE

традиционно исследуют в контексте острых ситуаций (острой черепно-мозговой травмы, остановки сердца), и на сегодняшний день показана прогностическая точность изменений уровня NSE в остром периоде повреждения головного мозга как для дальнейшего восстановления сознания, так и при смерти мозга [11, 12].

На сегодняшний день исследований уровней нейротрофических факторов у пациентов с ХНС крайне мало, неизвестно потенциальное влияние этих факторов на восстановление сознания. Как уже упоминалось выше, одним из важных направлений реабилитации таких пациентов является неинвазивная стимуляция головного мозга, в частности ТМС. В ряде исследований показаны изменения уровней BDNF, NT3, GDNF и PDGF в плазме пациентов после проведения ТМС, что может быть интересным в плане изучения процессов восстановления поврежденной нервной ткани [13–15].

В целом, на сегодняшний день прогностическая ценность биохимических маркеров при ХНС остается недостаточно изученной, так же как и их корреляции с процессами восстановления. Целью данной работы было изучить уровни нейротрофических факторов в крови и ликворе пациентов с ХНС и динамику их изменения на фоне применения курса ритмической ТМС (pTMC).

ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ

Критерии включения пациентов в исследование: возраст старше 18 лет; стабильная клиническая картина ХНС (вегетативное состояние или состояние минимального сознания); в сроках не менее трех месяцев при нетравматическом поражении головного мозга (постгипоксической, последствий инфекций ЦНС, последствий ОНМК и др.) или не менее 12 месяцев после черепно-мозговой травмы (ЧМТ); стабильное соматическое состояние; отсутствие инфекционных осложнений, недостаточности функций органов и систем, противопоказаний к проведению pTMC. Для обеспечения безопасности проведения pTMC у пациентов с органическим повреждением ЦНС проводился скрининг ЭЭГ [16]. Критерий исключения: обнаружение эпилептиформной активности при ЭЭГ.

При поступлении пациента проводили осмотр с применением валидированной на русский язык шкалы Coma Recovery Scale — Revised (CRS-R) [17], пункцию вены для получения крови и люмбальную пункцию по стандартному протоколу для получения ликвора, после чего выполняли курс высокочастотной pTMC левой ангулярной извилины [18]. Пациенты получали стандартные реабилитационные процедуры, в том числе занятия лечебной гимнастикой, массаж и вертикализацию. После проведения курса pTMC пациентов снова оценивали по шкале CRS-R и повторно производили сбор образцов сыворотки крови и ликвора в течение суток после последней сессии pTMC.

После сбора образцов биоматериалов кровь центрифугировали для получения сыворотки, далее сыворотку и ликвор замораживали при -71°C . Исследовали уровни BDNF, NSE, NGF, PDGF, GDNF, NT3. Определение проводили твердофазным иммуноферментным методом (ELISA) сэндвич-типа. Использовали наборы реагентов R&D Systems (США, Китай), «Вектор-Бест» (Россия). При всех исследованиях пользовались калибраторами фирм — производителей реагентов. Определение проводили в дублях на планшетном ридере VICTOR 2 (Perkin Elmer; США) с использованием лиофилизированных контрольных

сывороток/плазм с низким и высоким содержанием исследуемых параметров.

В контрольную группу вошли здоровые добровольцы, у которых брали образцы сыворотки крови.

Статистическую обработку результатов проводили с использованием SPSS Statistics v23. Межгрупповое сравнение уровней биомаркеров проводили с помощью *U*-критерия Манна–Уитни, при сравнении значимости изменений после курса рТМС — с помощью парного *W*-критерия Уилкоксона (гипотезу о различиях между группами принимали при $p < 0,05$). Количественные данные представлены в виде медианы и квартилей (Me [LQ, UQ]).

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

В исследование были включены 26 пациентов и 21 здоровый доброволец. Демографические характеристики и структура диагнозов включенных в исследование пациентов представлены в табл. 1. Соотношение здоровых добровольцев по полу составило (М/Ж) — 8/13, средний возраст составил 30 [27; 36] лет. При сравнении с выборкой пациентов статистически значимых различий по полу и возрасту выявлено не было.

Полученные результаты анализов крови и ликвора представлены в табл. 2 и 3. Согласно результатам, при сравнении общих исходных данных по уровням исследованных биомаркеров в крови у пациентов и здоровых добровольцев оказалось, что уровни BDNF, NSE, PDGF, GDNF, NT3 статистически значимо выше у пациентов с ХНС, нежели у здоровых добровольцев, а уровни NGF не различаются.

При сравнении уровней биомаркеров в группах оказалось, что концентрации BDNF, NSE, NGF, PDGF, GDNF, NT3 в сыворотке крови статистически значимо не различались ни при сравнении между группами ВС и СМС, ни при сравнении групп в зависимости от этиологии.

При анализе уровней биомаркеров в ликворе оказалось, что у пациентов с последствиями ЧМТ уровень BDNF статистически значимо выше, чем в группе с нетравматической этиологией ХНС. Уровни других исследованных маркеров в ликворе не различались между группами.

Далее нами был проведен анализ уровней биомаркеров в крови и ликворе до и после курса рТМС. Из набранной группы пациентов удалось получить образцы до и после рТМС только у 21 человека. Причиной был отзыв информированного согласия родственников, отказ от проведения повторной люмбальной пункции либо невозможность завершить полный курс рТМС. Среди пациентов было диагностировано ВС у 11, СМС — у 10

человек. В восьми случаях причиной ХНС была ЧМТ, нетравматическая природа ХНС отмечена в 13 случаях. При анализе однородности полученных выборок различия между оценкой по CRS-R до курса ТМС в группах по форме ХНС (ВС и СМС) и по этиологии обнаружено не было. Пациенты в группе посттравматических ХНС оказались статистически значимо более молодыми. По остальным показателям группы значимо друг от друга не отличались.

При анализе динамики уровней биомаркеров в сыворотке крови и ликворе после применения курса ТМС не было обнаружено статистически значимых изменений в общей выборке и при сравнении отдельно групп ВС и СМС, травматических и нетравматических ХНС. Но при этом у пациентов после ЧМТ было выявлено статистически значимое повышение BDNF в ликворе после проведения рТМС (рисунок).

После курса рТМС в группе пациентов с СМС было отмечено клиническое улучшение: оценка по CRS-R увеличилась в среднем на 2,1 балла независимо от этиологии, в группе ВС улучшений не было (подробное описание клинических результатов представлено в работе [18]). При анализе уровней биомаркеров до курса ТМС и сравнения их изменения с изменением оценки по CRS-R значимых корреляций выявлено не было.

Таким образом, показано, что у пациентов с ХНС в результате ЧМТ концентрация BDNF в ликворе значимо выше, нежели при ХНС нетравматической этиологии, и она повышается после курса рТМС в данной группе. Концентрации других исследованных биомаркеров в ликворе и сыворотке крови (NSE, NGF, PDGF, GDNF и NT3) не различались как в группах пациентов, так и после проведенного курса рТМС.

ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ

Изучение биохимических маркеров повреждения и восстановления центральной нервной системы может способствовать более глубокому пониманию этих процессов.

В нашем исследовании были измерены уровни BDNF, NSE, NGF, PDGF, GDNF, NT3. Выявлено, что у пациентов с посттравматическим ХНС концентрация BDNF в ликворе значимо выше, нежели при ХНС нетравматической этиологии, и она повышается после курса рТМС в данной группе. При сравнении концентрации факторов в крови пациентов и здоровых добровольцев оказалось, что все факторы, кроме NGF, были статистически значимо выше в группе пациентов, что говорит о длительно существующем повреждении нервной ткани и протекающих восстановительных процессах.

Таблица 1. Исходные характеристики пациентов, включенных в исследование биохимических маркеров при ХНС

Параметр	Общая группа ХНС	Форма ХНС			Этиология ХНС		
		ВС	СМС	<i>p</i>	ЧМТ	Нетравм.	<i>p</i>
Вид ХНС (ВС/СМС)	26	14	12		10	16	0,02
Возраст, лет	27 [23; 41]	25 [23; 33]	29 [24; 44]	0,86	24 [21; 25]	33 [25; 47]	0,01
Пол (М/Ж)	16/10	7/7	9/3	0,05	7/3	7/7	0,18
Этиология (ЧМТ/нетравм.)	10/16	3/11	7/5	0,06	10	16	
Время с момента повреждения головного мозга, месяцы	12 [8; 22]	12 [8; 19]	14 [9; 23]	0,63	14 [12; 21]	12 [7; 22]	0,7
Оценка по CRS-R до рТМС	7 [6; 11,75]	6 [6; 6]	13 [10; 17]	<0,01	12 [7; 15]	6 [6; 9]	0,03

Примечание: ВС — вегетативное состояние, нетравм. — нетравматическая, СМС — состояние минимального сознания, ХНС — хроническое нарушение сознания, ЧМТ — черепно-мозговая травма.

Таблица 2. Биомаркеры в сыворотке крови у пациентов с ХНС и здоровых добровольцев

Биомаркер	Общая группа			Форма ХНС			Этиология ХНС		
	ХНС, n = 26	Здоровые, n = 21	p	BC, n = 14	СМС, n = 12	p	ЧМТ, n = 10	Нетравм., n = 16	p
BDNF, пг/мл	770 [640; 950]	54 [40; 62]	< 0,01	800 [510; 1010]	770 [675; 915]	1	750 [645; 875]	820 [560; 980]	0,9
NSE, нг/мл	53 [30; 64]	10 [9; 13]	< 0,01	40 [28; 54]	61 [51; 71]	0,13	55 [30; 63]	52 [30; 62]	0,86
NGF, пг/мл	222 [145; 267]	128 [103; 211]	0,54	219 [103; 261]	229 [184; 282]	0,35	229 [186; 260]	219 [144; 313]	1
PDGF, пг/мл	223 [200; 267]	72 [64; 90]	< 0,01	243 [191; 282]	213 [200; 246]	0,86	205 [200; 239]	235 [198; 289]	0,45
GDNF, пг/мл	5,3 [3,7; 6,4]	1,1 [1; 1,5]	< 0,01	4,6 [3,6; 5,7]	5,8 [4,1; 6,5]	0,3	5,8 [4,5; 6,4]	4,6 [3,6; 5,9]	0,39
NT 3, пг/мл	365 [329; 504]	89 [69; 103]	< 0,01	360 [322; 472]	388 [356; 518]	0,43	388 [332; 524]	362 [339; 491]	0,78

Примечание: BC — вегетативное состояние, нетравм. — нетравматическая, СМС — состояние минимального сознания, ХНС — хроническое нарушение сознания, ЧМТ — черепно-мозговая травма.

Таблица 3. Биомаркеры в ликворе у пациентов с ХНС

Биомаркер	Общая группа ХНС, n = 26	Форма ХНС			Этиология ХНС		
		BC, n = 14	СМС, n = 12	p	ЧМТ, n = 10	Нетравм., n = 16	p
BDNF, нг/мл	18 [11; 30]	14 [11; 31]	21 [12; 27]	0,49	28 [21; 38]	13 [11; 20]	0,04
NSE, нг/мл	96 [81; 131]	95 [78; 104]	98 [90; 156]	0,27	110 [94; 154]	95 [79; 101]	0,2
NGF, нг/мл	178 [137; 233]	178 [120; 210]	189 [143; 242]	0,53	177 [137; 233]	178 [144; 219]	0,82
GDNF, пг/мл	170 [135; 250]	160 [135; 240]	193 [140; 258]	0,56	235 [158; 261]	145 [123; 215]	0,17
NT 3, нг/мл	163 [111; 215]	145 [110; 199]	195 [145; 240]	0,19	195 [128; 219]	153 [110; 211]	0,34

Примечание: BC — вегетативное состояние, нетравм. — нетравматическая, СМС — состояние минимального сознания, ХНС — хроническое нарушение сознания, ЧМТ — черепно-мозговая травма.

В данном контексте нужно понимать, что, вероятно, на синтез и уровень нейротрофических белков у пациентов с тяжелым повреждением ЦНС влияют и непосредственная причина заболевания, его длительность и возраст пациентов, поэтому для такой гетерогенной группы, какую представляют собой пациенты с ХНС, достаточно трудно получить какие-то однородные показатели. Тем не менее можно предполагать, что тотальное повреждение головного мозга и механизмы восстановления нервной ткани у всех пациентов с ХНС будут схожими.

Известно, что нейротрофины в нервной системе участвуют в процессах выживания нейронов и их восстановления [6], поэтому у пациентов с грубым повреждением нервной ткани выявляется их повышение, которое связывают с повреждением гематоэнцефалического барьера и которое может свидетельствовать об их нейропротективной роли [19–21]. При анализе пациентов в группах статистически значимые различия обнаружены только для концентрации BDNF в ликворе. Для остальных исследованных факторов не было показано значимых различий как между BC и СМС, пациентами с травматической и нетравматической этиологией заболевания, так и до и после курса рТМС.

Что касается BDNF, то в литературе широко обсуждают его роль как нейропротективного фактора, способствующего восстановлению нервной ткани. Так, идет активное изучение его роли в восстановлении поврежденного спинного мозга, описано повышение его уровня после травматического повреждения [22, 23]. В экспериментах на крысах были сделаны попытки восстановления спинного мозга путем введения BDNF в место травмы [7]. Описано также повышение BDNF, пропорциональное тяжести пареза после инсульта [21]; в другом исследовании описано его увеличение после ЧМТ средней степени тяжести, пропорциональное неврологическому дефициту [19]. Интересные данные опубликованы о пациентах в критическом состоянии, не имеющих повреждений головного мозга: описано

повышение BDNF, которое не коррелировало с другими нейротрофинами, как и в нашем случае [24]. Авторами было сделано заключение о связи повышения данного маркера с летальностью пациентов. В другом исследовании пациентов после ЧМТ был сделан противоположный вывод — авторы не получили никакой связи между тяжестью травмы и уровнем BDNF [25].

Таким образом, данные литературы содержат противоречивые сведения о роли BDNF и изменении его уровня при разных заболеваниях. В отличие от других исследований, мы обнаружили изменение концентрации данного фактора в ликворе, а не в сыворотке крови. Этот факт может говорить о том, что у наших пациентов в хронических сроках уже восстановился гематоэнцефалический барьер, но процессы нейропластичности продолжают идти. Интересен факт, что изменения наиболее активны у пациентов после ЧМТ. Это может быть вызвано несколькими факторами. Во-первых, восстановительный период у посттравматических пациентов проходит дольше, поэтому срок, после которого нарушение сознания считают хроническим, в случае ЧМТ составляет 12 месяцев, а в случае нетравматического ХНС — три месяца [3]. Во-вторых, известно, что прогноз для восстановления у этих пациентов также более благоприятный, нежели после гипоксии [26]. Поэтому можно предполагать, что процессы восстановления протекают более активно и продолжительно, на что косвенно указывают наши результаты. Интересно, что среди пациентов из группы ЧМТ у трех человек было диагностировано BC, а у восьми — СМС. На первый взгляд, логично предположить, что повышение уровня BDNF и связанные с ним восстановительные процессы выявлены в группе ЧМТ именно из-за большей представленности в ней пациентов с СМС, но сравнение групп BC/КАБ и СМС в нашей популяции не показало различий в концентрации BDNF, поэтому можно сделать вывод о том, что именно этиология, а не форма ХНС, обуславливает более высокий уровень BDNF в ликворе.

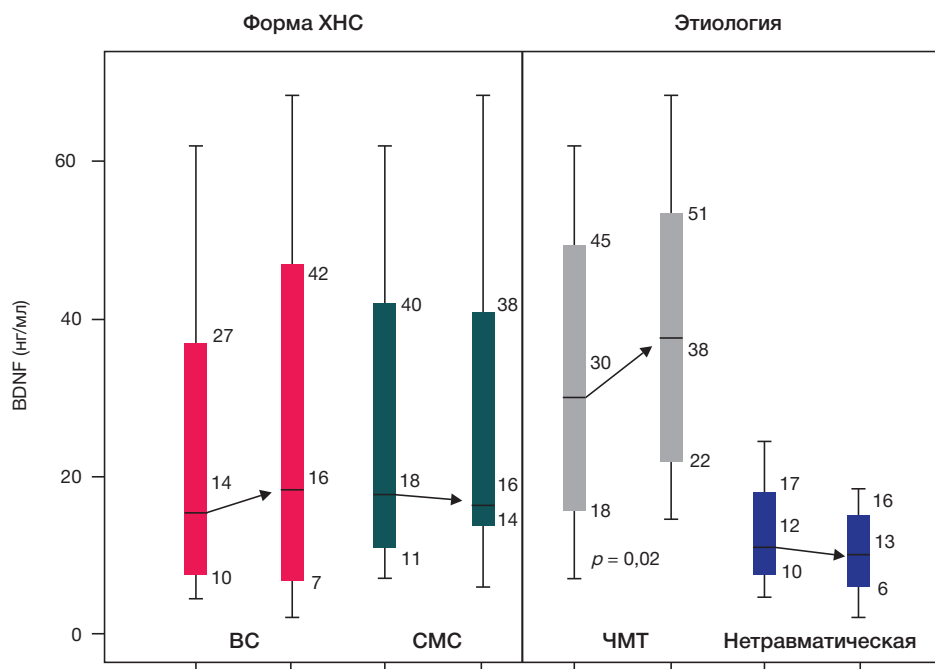


Рис. Изменение уровня BDNF после курса рТМС в ликворе у пациентов с ХНС по группам в зависимости от формы и этиологии. BC — вегетативное состояние, CMC — состояние минимального сознания, ХНС — хроническое нарушение сознания, ЧМТ — черепно-мозговая травма

Выявленные изменения уровня BDNF после курса рТМС представляют особый интерес. В литературе существуют противоречивые сведения об этом явлении: описаны повышение уровня BDNF в плазме крови после проведения рТМС [27, 28], повышение уровня мРНК BDNF в гиппокампе и париетальной коре при курсовом длительном применении рТМС [29]. Считается, что магнитное поле высокочастотной рТМС может стимулировать активность глутаматергических рецепторов и запускать синтез BDNF, а низкочастотная рТМС, наоборот, ингибирует его [30]. Тем не менее проведенный метаанализ работ, касающихся изменения уровня BDNF при применении рТМС, показал противоречивые результаты [30]. Авторы отмечают, что изменение уровня BDNF может быть также связано с этиологией заболевания и возрастом пациентов, поэтому данный биомаркер, несомненно, требует более подробных исследований.

В нашем случае было зарегистрировано повышение концентрации BDNF в ликворе после курса рТМС только у пациентов с посттравматическим ХНС. Учитывая нейропротективные свойства этого белка, данный факт можно связать с механизмами, лежащими в основе более выраженного восстановления, характерного для пациентов после ЧМТ.

В числе ограничений исследования необходимо отметить небольшой размер группы пациентов, а также отсутствие контрольной группы здоровых добровольцев для оценки концентрации нейротрофических факторов в ликворе. Для получения более точных результатов, особенно для группового сравнения, необходимо

дальнейшее изучение нейротрофинов с включением большого количества пациентов.

ВЫВОДЫ

В результате изучения концентраций нейротрофических факторов у пациентов с тяжелым повреждением головного мозга было показано, что уровень BDNF, NSE, PDGF, GDNF, NT3 в сыворотке крови пациентов с ХНС статистически значимо выше, чем у здоровых добровольцев. При этом уровень BDNF в ликворе пациентов с ХНС оказался выше в группе посттравматических больных, и он статистически значимо повышался после проведения курса высокочастотной рТМС в данной группе.

В целом, полученные в проведенной работе данные подтверждают имеющиеся ранее сведения о лучшем восстановлении и более благоприятном прогнозе у пациентов после ЧМТ, чем у пациентов с другой этиологией. Полученные сведения о концентрации нейротрофических факторов в ликворе пациентов с ХНС могут косвенно указывать на то, что процессы нейропластичности даже при тяжелых повреждениях головного мозга на отдаленных сроках продолжают активно происходить. Это можно считать одним из аргументов в сторону рекомендаций проведения реабилитационных мероприятий у пациентов после тяжелой ЧМТ в течение длительного времени, даже при установлении диагноза хронического нарушения сознания, так как потенциал на улучшение у данной группы может сохраняться спустя год и более.

Литература

1. Giacino JT, Ashwal S, Childs N, Cranford R, Jennett B, Katz DI, et al. The minimally conscious state: definition and diagnostic criteria. *Neurology*. 2002; 58 (3): 349–53. DOI: 10.1212/WNL.58.3.349.
2. Turner-Stokes L, Wade D, Playford D, Kitzinger J, Allanson J, Pundole A, et al. Prolonged disorders of consciousness guidelines. London, 2020.
3. Giacino JT, Katz DI, Schiff ND, Whyte J, Ashman EJ, Ashwal S, et al. Practice guideline update recommendations summary: Disorders of consciousness. *Neurology*. 2018; 91 (10): 450–60. DOI: 10.1212/WNL.0000000000005926.

4. Пирадов М. А., Супонева Н. А., Вознюк И. А., Кондратьев А. Н., Щёголев А. В., Белкин А. А., и др. Хронические нарушения сознания: терминология и диагностические критерии. Результаты первого заседания Российской рабочей группы по проблемам хронических нарушений сознания. *Анналы клинической и экспериментальной неврологии* 2020; 14 (1): 5–16. DOI: 10.25692/ACEN.2020.1.1.
5. Thibaut A, Schiff N, Giacino J, Laureys S, Gosseries O. Therapeutic interventions in patients with prolonged disorders of consciousness. *The Lancet Neurology*. 2019; 18 (6): 600–14. DOI: 10.1016/S1474-4422(19)30031-6.
6. Skaper SD. Neurotrophic factors: An overview. *Methods in Molecular Biology*. 2018. DOI: 10.1007/978-1-4939-7571-6_1.
7. Ye JH, Houle JD. Treatment of the chronically injured spinal cord with neurotrophic factors can promote axonal regeneration from supraspinal neurons. *Experimental Neurology*. 1997. DOI: 10.1006/exnr.1996.6353.
8. Chen Q, Zhou L, Shine HD. Expression of neurotrophin-3 promotes axonal plasticity in the acute but not chronic injured spinal cord. *Journal of Neurotrauma*. 2006. DOI: 10.1089/neu.2006.23.1254.
9. Pascual A, Hidalgo-Figueroa M, Gómez-Díaz R, López-Barneo J. GDNF and protection of adult central catecholaminergic neurons. *Journal of Molecular Endocrinology*. 2011. DOI: 10.1530/JME-10-0125.
10. Sil S, Periyasamy P, Thangaraj A, Chivero ET, Buch S. PDGF/PDGF-R axis in the neural systems. *Molecular Aspects of Medicine*. 2018. DOI: 10.1016/j.mam.2018.01.006.PMID:29409855.
11. Daubin C, Quentin C, Allouche S, Etard O, Gaillard C, Seguin A, et al. Serum neuron-specific enolase as predictor of outcome in comatose cardiac-arrest survivors: a prospective cohort study. *BMC Cardiovasc Disord*. 2011; 11: 48. DOI: 10.1186/1471-2261-11-48.
12. Pfeifer R, Borner A, Krack A, Sigusch HH, Surber R, Figulla HR. Outcome after cardiac arrest: predictive values and limitations of the neuroproteins neuron-specific enolase and protein S-100 and the Glasgow Coma Scale. *Resuscitation*. 2005; 65 (1): 49–55. DOI: 10.1016/j.resuscitation.2004.10.011.
13. Gaede G, Hellweg R, Zimmermann H, Brandt AU, Dorr J, Bellmann-Strobl J, et al. Effects of deep repetitive transcranial magnetic stimulation on brain-derived neurotrophic factor serum concentration in healthy volunteers. *Neuropsychobiology*. 2014; 69 (2): 112–9. DOI: 10.1159/000358088.
14. Lee JY, Park HJ, Kim JH, Cho BP, Cho SR, Kim SH. Effects of low- and high-frequency repetitive magnetic stimulation on neuronal cell proliferation and growth factor expression: A preliminary report. *Neurosci Lett*. 2015; 604: 167–72. DOI: 10.1016/j.neulet.2015.07.038.
15. Takahashi T. Monoamines, monoamine metabolites, neuron specific enolase and myelin basic protein concentrations in cerebrospinal fluid of resuscitated patients. *Nihon Shinkei Seishin Yakurigaku Zasshi*. 1997; 17 (1): 7–16.
16. Супонева Н. А., Бакулин И. С., Пойдашева А. Г., Пирадов М. А. Безопасность транскраниальной магнитной стимуляции: обзор международных рекомендаций и новые данные. *Нервно-мышечные болезни*. 2017; 7 (2): 21–36.
17. Iazeva EG, Legostaeva LA, Zimin AA, Sergeev DV, Domashenko MA, Samorukov VY, et al. A Russian validation study of the Coma Recovery Scale-Revised (CRS-R). *Brain Injury*. 2019. DOI: 10.1080/02699052.2018.1539248.
18. Legostaeva L, Poydasheva A, Iazeva E, Sinitsyn D, Sergeev D, Bakulin I, et al. Stimulation of the angular gyrus improves the level of consciousness. *Brain Sciences*. 2019; 9 (5). DOI: 10.3390/brainsci9050103.
19. Каракулова Ю. В., Селянина Н. В. Мониторирование нейротрофических факторов и когнитивных функций у пациентов с черепно-мозговой травмой. *Журнал неврологии и психиатрии им. С. С. Корсакова*. 2017; 117 (10): 34–37.
20. Mokhtarzade M, Motl R, Negaresh R, Zimmer P, Khodadoost M, Baker JS, et al. Exercise-induced changes in neurotrophic factors and markers of blood-brain barrier permeability are moderated by weight status in multiple sclerosis. *Neuropeptides*. 2018. DOI: 10.1016/j.npep.2018.05.010.PMID:29880392.
21. King M, Kelly LP, Wallack EM, Hasan SMM, Kirkland MC, Curtis ME, et al. Serum levels of insulin-like growth factor-1 and brain-derived neurotrophic factor as potential recovery biomarkers in stroke. *Neurological Research*. 2019. DOI: 10.1080/01616412.2018.1564451.
22. Xu L, Zhang Y, Zhang R, Zhang H, Song P, Ma T, et al. Elevated plasma BDNF levels are correlated with NK cell activation in patients with traumatic spinal cord injury. *International Immunopharmacology*. 2019. DOI: 10.1016/j.intimp.2019.105722.PMID:31255880.
23. Sasaki M, Radtke C, Tan AM, Zhao P, Hamada H, Houkin K, et al. BDNF-hypersecreting human mesenchymal stem cells promote functional recovery, axonal sprouting, and protection of corticospinal neurons after spinal cord injury. *Journal of Neuroscience*. 2009. DOI: 10.1523/JNEUROSCI.2769-09.2009.
24. Ritter C, Miranda AS, Giombelli VR, Tomasi CD, Comim CM, Teixeira AL, et al. Brain-derived neurotrophic factor plasma levels are associated with mortality in critically ill patients even in the absence of brain injury. *Critical Care*. 2012. DOI: 10.1186/cc11902.
25. Simon D, Do Nascimento RIM, Filho EMR, Bencke J, Regner A. Plasma brain-derived neurotrophic factor levels after severe traumatic brain injury. *Brain Injury*. 2016. DOI: 10.3109/02699052.2015.1077993.
26. Giacino JT, Katz DI, Schiff ND, Whyte J, Ashman EJ, Ashwal S, et al. Comprehensive systematic review update summary: Disorders of consciousness: Report of the Guideline Development, Dissemination, and Implementation Subcommittee of the American Academy of Neurology; The American Congress of Rehabilitation Medicine; and the National Institute on Disability, Independent. 2018; 91 (10): 461–470. DOI: 10.1016/j.apmr.2018.07.002.
27. Yukimasa T, Tamagawa A, Uozumi T, Shinkai K, Ueda N, Tsuji S, et al. High-frequency repetitive transcranial magnetic stimulation improves refractory depression by influencing catecholamine and brain-derived neurotrophic factors. *Pharmacopsychiatry*. 2006. DOI: 10.1055/s-2006-931542.
28. Zanardini R, Gazzoli A, Ventriglia M, Perez J, Bignotti S, Maria Rossini P, et al. Effect of repetitive transcranial magnetic stimulation on serum brain derived neurotrophic factor in drug resistant depressed patients. *Journal of Affective Disorders*. 2006. DOI: 10.1016/j.jad.2005.12.029.
29. Müller MB, Toschi N, Kresse AE, Post A, Keck ME. Long-term repetitive transcranial magnetic stimulation increases the expression of brain-derived neurotrophic factor and cholecystokinin mRNA, but not neurotrophin tyrosine mRNA in specific areas of rat brain. *Neuropsychopharmacology*. 2000. DOI: 10.1016/S0893-133X(00)00099-3.
30. Jiang B, He D. Repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS) fails to increase serum brain-derived neurotrophic factor (BDNF). *Neurophysiologie Clinique*. 2019; 49 (4): 295–300. DOI: 10.1016/j.neucli.2019.05.068.

References

1. Giacino JT, Ashwal S, Childs N, Cranford R, Jennett B, Katz DI, et al. The minimally conscious state: definition and diagnostic criteria. *Neurology*. 2002; 58 (3): 349–53. DOI: 10.1212/WNL.58.3.349.
2. Turner-Stokes L, Wade D, Playford D, Kitinger J, Allanson J, Pundole A, et al. Prolonged disorders of consciousness guidelines. London, 2020.
3. Giacino JT, Katz DI, Schiff ND, Whyte J, Ashman EJ, Ashwal S, et al. Practice guideline update recommendations summary: Disorders of consciousness. *Neurology*. 2018; 91 (10): 450–60. DOI: 10.1212/WNL.00000000000005926.
4. Piradov MA, Suponeva NA, Vosnyuk IA, Kondratyev AN, Shchegolev AV, Belkin AA, et al. Chronic disorders of consciousness: terminology and diagnostic criteria. The results of the first meeting of the Russian Working Group for Chronic Disorders of Consciousness. *Annals of clinical and experimental neurology*. 2020; 14 (1): 5–16. DOI: 10.25692/ACEN.2020.1.1.

- Russian.
5. Thibaut A, Schiff N, Giacino J, Laureys S, Gosseries O. Therapeutic interventions in patients with prolonged disorders of consciousness. *The Lancet Neurology*. 2019; 18 (6): 600–14. DOI: 10.1016/S1474-4422(19)30031-6.
 6. Skaper SD. Neurotrophic factors: An overview. *Methods in Molecular Biology*. 2018. DOI: 10.1007/978-1-4939-7571-6_1.
 7. Ye JH, Houle JD. Treatment of the chronically injured spinal cord with neurotrophic factors can promote axonal regeneration from supraspinal neurons. *Experimental Neurology*. 1997. DOI: 10.1006/exnr.1996.6353.
 8. Chen Q, Zhou L, Shine HD. Expression of neurotrophin-3 promotes axonal plasticity in the acute but not chronic injured spinal cord. *Journal of Neurotrauma*. 2006. DOI: 10.1089/neu.2006.23.1254.
 9. Pascual A, Hidalgo-Figueroa M, Gómez-Díaz R, López-Barneo J. GDNF and protection of adult central catecholaminergic neurons. *Journal of Molecular Endocrinology*. 2011. DOI: 10.1530/JME-10-0125.
 10. Sil S, Periyasamy P, Thangaraj A, Chivero ET, Buch S. PDGF/PDGFR axis in the neural systems. *Molecular Aspects of Medicine*. 2018. DOI: 10.1016/j.mam.2018.01.006.PMID:29409855.
 11. Daubin C, Quentin C, Allouche S, Etard O, Gaillard C, Seguin A, et al. Serum neuron-specific enolase as predictor of outcome in comatose cardiac-arrest survivors: a prospective cohort study. *BMC Cardiovasc Disord*. 2011; 11: 48. DOI: 10.1186/1471-2261-11-48.
 12. Pfeifer R, Borner A, Krack A, Sigusch HH, Surber R, Figulla HR. Outcome after cardiac arrest: predictive values and limitations of the neuroproteins neuron-specific enolase and protein S-100 and the Glasgow Coma Scale. *Resuscitation*. 2005; 65 (1): 49–55. DOI: 10.1016/j.resuscitation.2004.10.011.
 13. Gaede G, Hellweg R, Zimmermann H, Brandt AU, Dorr J, Bellmann-Strobl J, et al. Effects of deep repetitive transcranial magnetic stimulation on brain-derived neurotrophic factor serum concentration in healthy volunteers. *Neuropsychobiology*. 2014; 69 (2): 112–9. DOI: 10.1159/000358088.
 14. Lee JY, Park HJ, Kim JH, Cho BP, Cho SR, Kim SH. Effects of low- and high-frequency repetitive magnetic stimulation on neuronal cell proliferation and growth factor expression: A preliminary report. *Neurosci Lett*. 2015; 604: 167–72. DOI: 10.1016/j.neulet.2015.07.038.
 15. Takahashi T. Monoamines, monoamine metabolites, neuron specific enolase and myelin basic protein concentrations in cerebrospinal fluid of resuscitated patients. *Nihon Shinkai Seishin Yakurigaku Zasshi*. 1997; 17 (1): 7–16.
 16. Suponeva NA, Bakulin IS, Pojdasheva AG, Piradov MA. Bezopasnost' transkraniyal'noy magnitnoy stimulatsii: obzor mezhdunarodnykh rekomendatsiy i novye dannye. *Nervno-myshechnye bolezni*. 2017; 7 (2): 21–36.
 17. Iazeva EG, Legostaeva LA, Zimin AA, Sergeev DV, Domashenko MA, Samorukov VY, et al. A Russian validation study of the Coma Recovery Scale-Revised (CRS-R). *Brain Injury*. 2019. DOI: 10.1080/02699052.2018.1539248.
 18. Legostaeva L, Poydasheva A, Iazeva E, Sinitsyn D, Sergeev D, Bakulin I, et al. Stimulation of the angular gyrus improves the level of consciousness. *Brain Sciences*. 2019; 9 (5). DOI: 10.3390/brainsci9050103.
 19. Karakulova YV, Selyanina NV. Monitoring of neurotrophic factors and cognitive function in patients with traumatic brain injury. *Zh Nevrol Psikhiatr im S. S. Korsakova*. 2017;117(10):34–37. doi:10.17116/jnevro201711710134-37.
 20. Mokhtarzade M, Motl R, Negaresh R, Zimmer P, Khodadoost M, Baker JS, et al. Exercise-induced changes in neurotrophic factors and markers of blood-brain barrier permeability are moderated by weight status in multiple sclerosis. *Neuropeptides*. 2018. DOI: 10.1016/j.npep.2018.05.010.PMID:29880392.
 21. King M, Kelly LP, Wallack EM, Hasan SMM, Kirkland MC, Curtis ME, et al. Serum levels of insulin-like growth factor-1 and brain-derived neurotrophic factor as potential recovery biomarkers in stroke. *Neurological Research*. 2019. DOI: 10.1080/01616412.2018.1564451.
 22. Xu L, Zhang Y, Zhang R, Zhang H, Song P, Ma T, et al. Elevated plasma BDNF levels are correlated with NK cell activation in patients with traumatic spinal cord injury. *International Immunopharmacology*. 2019. DOI: 10.1016/j.intimp.2019.105722.PMID:31255880.
 23. Sasaki M, Radtke C, Tan AM, Zhao P, Hamada H, Houkin K, et al. BDNF-hypersecreting human mesenchymal stem cells promote functional recovery, axonal sprouting, and protection of corticospinal neurons after spinal cord injury. *Journal of Neuroscience*. 2009. DOI: 10.1523/JNEUROSCI.2769-09.2009.
 24. Ritter C, Miranda AS, Giombelli VR, Tomasi CD, Comim CM, Teixeira AL, et al. Brain-derived neurotrophic factor plasma levels are associated with mortality in critically ill patients even in the absence of brain injury. *Critical Care*. 2012. DOI: 10.1186/cc11902.
 25. Simon D, Do Nascimento RIM, Filho EMR, Bencke J, Regner A. Plasma brain-derived neurotrophic factor levels after severe traumatic brain injury. *Brain Injury*. 2016. DOI: 10.3109/02699052.2015.1077993.
 26. Giacino JT, Katz DI, Schiff ND, Whyte J, Ashman EJ, Ashwal S, et al. Comprehensive systematic review update summary: Disorders of consciousness: Report of the Guideline Development, Dissemination, and Implementation Subcommittee of the American Academy of Neurology; The American Congress of Rehabilitation Medicine; and the National Institute on Disability, Independence. 2018; 91 (10): 461–470. DOI: 10.1016/j.apmr.2018.07.002.
 27. Yukimasa T, Tamagawa A, Uozumi T, Shinkai K, Ueda N, Tsuji S, et al. High-frequency repetitive transcranial magnetic stimulation improves refractory depression by influencing catecholamine and brain-derived neurotrophic factors. *Pharmacopsychiatry*. 2006. DOI: 10.1055/s-2006-931542.
 28. Zanardini R, Gazzoli A, Ventriglia M, Perez J, Bignotti S, Maria Rossini P, et al. Effect of repetitive transcranial magnetic stimulation on serum brain derived neurotrophic factor in drug resistant depressed patients. *Journal of Affective Disorders*. 2006. DOI: 10.1016/j.jad.2005.12.029.
 29. Müller MB, Toschi N, Kresse AE, Post A, Keck ME. Long-term repetitive transcranial magnetic stimulation increases the expression of brain-derived neurotrophic factor and cholecystokinin mRNA, but not neuropeptide tyrosine mRNA in specific areas of rat brain. *Neuropsychopharmacology*. 2000. DOI: 10.1016/S0893-133X(00)00099-3.
 30. Jiang B, He D. Repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS) fails to increase serum brain-derived neurotrophic factor (BDNF). *Neurophysiologie Clinique*. 2019; 49 (4): 295–300. DOI: 10.1016/j.neucli.2019.05.068.