

ОБЗОРЫ

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2019

*Ахадов Т.А., Семенова Н.А., Ахлебинина М.И., Манжурцев А.В., Божко О.В., Мельников И.А., Ублинский М.В.***МАГНИТНО-РЕЗОНАНСНАЯ ТОМОГРАФИЯ В ПРОГНОЗИРОВАНИИ ИСХОДА ТЯЖЕЛОЙ ЧЕРЕПНО-МОЗГОВОЙ ТРАВМЫ У ДЕТЕЙ**

Государственное бюджетное учреждение здравоохранения города Москвы «Научно-исследовательский институт неотложной детской хирургии и травматологии» Департамента здравоохранения города Москвы, 119180, г. Москва

Ведение пациентов с тяжелой черепно-мозговой травмой, особенно тех, которые остаются в коме и вегетативном состоянии, требует огромных расходов. Основной проблемой адаптации медицинской помощи к неврологическому исходу является выбор методов диагностики в качестве инструментов прогнозирования, надёжно предсказывающих долгосрочные неврологические и психологические исходы. Расширение диапазона методов магнитного резонанса, включая изображения, взвешенные по магнитной восприимчивости (SWI), диффузионно-взвешенных и диффузионно-тензорных изображений (ДВИ/ДТИ), магнитно-резонансной спектроскопии (МРС) и функциональной магнитно-резонансной томографии, позволяет детальнее выявлять не только анатомические, но и функциональные повреждения головного мозга. В предлагаемом обзоре представлена новейшая информация о визуальной и количественной оценке нарушений при ЧМТ, показано их новое понимание и клиническое значение, установлены биомаркеры повреждений, на основании которых можно будет прогнозировать исходы ЧМТ. Объединение нескольких модальностей не только обеспечивает лучшее понимание основных физиологических изменений при ЧМТ, но и улучшает диагностическую точность в прогнозировании исходов. Наш обзор представляет собой обобщение данных некоторых важных исследований, опубликованных в последние годы.

Ключевые слова: магнитно-резонансная томография; черепно-мозговая травма; диффузионно-взвешенные изображения; магнитно-резонансная спектроскопия; функциональная МРТ; обзор.

Для цитирования: Ахадов Т.А., Семенова Н.А., Ахлебинина М.И., Манжурцев А.В., Божко О.В., Мельников И.А., Ублинский М.В. Магнитно-резонансная томография в прогнозировании исхода тяжелой черепно-мозговой травмы у детей. *Детская хирургия*. 2019; 23(6): 321-328. DOI: <http://dx.doi.org/10.18821/1560-9510-2019-23-6-321-328>

Для корреспонденции: Максим Вадимович Ублинский, канд. биол. наук НИИ НДХиТ, 119180, г. Москва. E-mail: maxublinsk@mail.ru

*Ahadov T.A., Semenova N.A., Akhlebinina M.I., Manzhurtsev A.V., Bozhko O.V., Melnikov I.A., Ublinskiy M.V.***MAGNETIC RESONANCE IMAGING IN PREDICTING OUTCOMES OF SEVERE TRAUMATIC BRAIN INJURY IN CHILDREN***Clinical and Research Institute of Emergency Pediatric Surgery and Trauma, Moscow, Russian Federation*

Treatment of patients with severe traumatic brain injury is very expensive. The main problem of medical care with its adaptation to neurological outcomes is the choice of diagnostic techniques as predictive tools that reliably predict long-term neurological and psychological outcomes. The extended range of magnetic resonance techniques, including SWI, diffusion-weighted and diffusion-tensor images (DWI/DTI), magnetic resonance spectroscopy (MRS) and functional magnetic resonance imaging allows to identify not only anatomical, but also functional brain damage. In the review, the authors discuss the latest information on visual and quantitative assessment of abnormalities in patient with TBI; new understanding and clinical significance of various MRI methods are shown as well. The authors define new biomarkers and their potential for predicting TBI outcomes. Several combined modalities not only provide better understanding of major physiological changes in patients with TBI, but they also improve diagnostic accuracy in outcome predicting. The present review is a summary of some important researches published recently.

Key words: MRI, fMRI, DWI, TBI, MRS, SWI, TBI outcomes, review.

For citation: Ahadov T.A., Semenova N.A., Akhlebinina M.I., Manzhurtsev A.V., Bozhko O.V., Melnikov I.A., Ublinskiy M.V. Magnetic resonance imaging in predicting outcomes of severe traumatic brain injury in children. *Detskaya khirurgiya (Russian Journal of Pediatric Surgery)* 2019; 23(6): 321-328. (in Russian). DOI: <http://dx.doi.org/10.18821/1560-9510-2019-23-6-321-328>

For correspondence: Ublinskiy Maxim V., Ph.D., radiologist, Clinical and Research Institute of Emergency Pediatric Surgery and Trauma (CRIEPT), Moscow 119180, Bolshaya Polyanka str. 22, Russian Federation E-mail: maxublinsk@mail.ru

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

Acknowledgments. The study had no sponsorship.

Received: August 19, 2019

Accepted: September 30, 2019

Введение

Компьютерная томография (КТ) в настоящее время является самым распространенным методом диагностики острой черепно-мозговой травмы (ЧМТ). Магнитно-резонансная томография (МРТ) в острой фазе ЧМТ применяется sporadически, хотя и доказано, что она превосходит КТ в выявлении большинства видов травматических повреждений [1]. Целый ряд повреждений головного мозга, коррелирующих с тяжестью травмы, может быть визуализирован лучше или только с помощью МРТ. Роль МРТ как прогностического метода в остром периоде ЧМТ еще полностью не раскрыта, этот метод мало используется, до конца не выяснено, какие специфические МРТ-признаки поражения у пациентов с ЧМТ дают самую высокую прогностическую информацию [2, 3].

МРТ в остром периоде ЧМТ позволяет выявить повреждения головного мозга, которые не визуализируются при КТ, включая повреждения стволовых структур, тонкие поражения коры, диффузные аксональные повреждения, поражения мозолистого тела, гиппокампа и цитотоксический отек [4–7]. Есть доказательства того, что при ЧМТ возникают метаболические изменения, которые невидимы при традиционной МРТ, но хорошо выявляются функциональными методами визуализации, в частности магнитно-резонансной спектроскопией (МРС) [6–8, 9]. В итоге, МРТ повышает точность анатомо-неврологического и физиологического диагноза у критических пациентов. Кроме того, существуют доказательства того, что МРТ может дать информацию для прогнозирования исхода [3, 10–13].

Цель обзора – описать и обсудить прогностическую ценность импульсных последовательностей и методик МРТ, получивших в последнее время широкое распространение в диагностике тяжелой ЧМТ и коматозного состояния.

Структурная (стандартная) магнитно-резонансная томография

Первые исследования пациентов с ЧМТ методом МРТ были проведены в 1986 г. [14]. Основные результаты, позднее подтвержденные другими исследователями, были следующими: МРТ при ЧМТ выявляла поражения чаще, чем КТ; изменения головного мозга были более выражены. Позднее опубликован ряд работ с описанием повреждений, выявленных при МРТ у пациентов с ЧМТ [15–17].

При структурной МРТ обычно применяют четыре Протокола. В аксиальной проекции в основном используются импульсная последовательность спин-эхо (SE) и FLAIR [18, 19]. T1- и T2-взвешенные изображения (ВИ) и FLAIR в аксиальной проекции позволяют видеть тонкие детали строения, выявлять и оценивать морфологические детали патологических изменений головного мозга: продолговатого мозга, варолиева моста, ножек мозга, базальных ганглиев, подкорковых структур, а также больших полушарий, мозжечка, желудочков и цистерн, черепно-мозговых нервов [10, 20, 21]. T2ВИ SE и FLAIR, как правило, используются для первичного выявления патологии. В частности T2ВИ более всего подходит для определения изменения содержания воды в ткани (наличие или отсутствие отека). Кроме того, они чувствительны к содержанию железа в виде гемосидерина. Наличие гемосидерина приводит к локальному уменьшению времени T2-релаксации ткани, что проявляется снижением сигнала. Следовательно, обычные T2ВИ SE и FLAIR являются основными последовательностями для визуализации отека и большинства гематом [15]. Они могут также обнаруживать очаги диффузного аксонального повреждения

(ДАП), которые находятся за пределами чувствительности КТ [16, 22].

Дифференциация головного мозга на белое и серое вещество более отчетливо визуализируется на T1ВИ, чем на T2ВИ. В последнее время для лучшей визуализации анатомии головного мозга и оценки дифференциации на серое и белое вещество в практике используют методику изотропных 3D T1ВИ в ИП GE (TFE) с их дальнейшей мультипланарной реконструкцией в необходимой плоскости [10, 18, 23, 24].

Фронтальная проекция позволяет уточнять топiku патологических изменений, детализировать морфологическую структуру головного мозга, визуализируя ряд деталей, которые видны плохо или совсем не видны в аксиальной проекции. Чаще для этих целей используются T1ВИ GE, реже T2ВИ SE.

В сагиттальной проекции используются как T1- так и T2ВИ SE, также довольно часто применяются T1- и T2*ВИ GE, привлекательность которых определяется относительно коротким временем получения изображения [10].

Публикации с результатами структурной МРТ содержат информацию, где четко показана связь между тяжестью состояния пациента и наличием очагов ДАП в стволе головного мозга. Диффузное аксональное повреждение является наиболее распространенным первичным поражением у пациентов с ЧМТ [22]. Ряд авторов считает ДАП наиболее распространенной причиной негативного исхода [22]. Очаги ДАП бывают ишемическими или геморрагическими. Ишемические очаги ДАП на диффузионно-взвешенных изображениях (ДВИ) и FLAIR проявляются гиперинтенсивным сигналом без изменений на T2*ВИ и SWI [25]. Гиперинтенсивный сигнал на ДВИ исчезает примерно через две нед. Геморрагические очаги ДАП на T2*ВИ и SWI имеют гипоинтенсивный сигнал. Очаги ДАП по топической локализации классифицируются следующим образом: ДАП 1 – очаги локализованы в белом веществе больших полушарий головного мозга; ДАП 2 – в полушариях головного мозга и мозолистом теле; ДАП 3 – в дорсолатеральных отделах среднего мозга и стволе. По данным авторов [24], у пациентов с хорошим исходом, оцененных по шкале исходов Глазго от 2 до 3 баллов, по сравнению с пациентами с оценкой от 4 до 5 баллов, не было геморрагических очагов ДАП.

Можно предположить, что именно ДАП является одним из основных признаков плохого прогноза. Однако использование ДАП в качестве прогностического признака у конкретных пациентов остается затруднительным [26–28]. В нескольких проспективных исследованиях тяжесть поражения и исход не зависели от расположения очагов ДАП [15]. В проспективном исследовании [15] среди 40 пациентов с тяжелой ЧМТ-поражения, выявленной с помощью FLAIR и T2*ВИ, коррелировали с баллами по ШКГ. Аналогичные результаты получены в исследовании, в котором было проведено сравнение 42 пациентов с персистирующим вегетативным состоянием и 38 пациентов, у которых сознание восстановилось [26]. Ряд исследований посвящен значению местоположения очагов ДАП в прогнозировании исхода ЧМТ [26]. Поражения каудальных отделов ствола мозга и среднего мозга являются наиболее значимыми маркерами плохого прогноза, особенно когда они двусторонние и симметричные. В проспективном исследовании, проведенном 61 пациенту в течение 7 дней после ЧМТ, все пациенты (91%) с двусторонними поражениями моста умерли, выжили лишь пациенты (9%) без поражений ствола мозга [17]. Подобные результаты были представлены и в другом исследовании, в котором состояние 102 коматозных

пациентов оценивалось по четырехступенчатой системе: I – поражения только полушарий; II – односторонние поражения ствола мозга на любом уровне с супратенториальными поражениями или без них; III – двусторонние поражения среднего мозга с супратенториальными поражениями или без них; IV – двусторонние поражения мозга без каких-либо поражений меньших степеней или с ними. Смертность увеличивалась с 14% при поражениях I степени до 100% при поражениях IV степени. Подобные результаты были подтверждены и другими исследованиями, подтвердившими прогностическую ценность поражений каудального отдела среднего мозга и ствола мозга, особенно двусторонних [3]. МРТ исследование пациентов с негативными исходами после ЧМТ, находящихся в вегетативном состоянии, подтвердило прогностическую значимость двусторонних поражений ствола мозга, а также каудальных отделов среднего мозга, где расположены ядра восходящей ретикулярной системы [25]. Гистологические исследования у людей, умерших после травм головы, показали высокую частоту поражений базальных отделов, подтверждающими тот факт, что плохие исходы у пациентов с ЧМТ связаны с поражениями гипоталамуса и ствола головного мозга. Кроме того, очаговое повреждение таламуса после ЧМТ было документировано при посмертных исследованиях пациентов в вегетативном состоянии [29].

Ряд исследований показал, что поражение мозолистого тела также коррелирует с плохими исходами, но они могут быть просто маркерами тяжелой первичной травмы. Однако оценка суммарного объема ДАП сложна, особенно при небольшом объеме поражения, и подвержена изменчивости между оценками.

Изображения, взвешенные по магнитной восприимчивости (SWI)

SWI – это модифицированная трехмерная методика T2*GRE-изображений с постобработкой, которая позволяет улучшить визуализацию парамагнитных геморрагических продуктов крови на основе их эффектов магнитной восприимчивости, связанных с дисперсией фазы, вызванной присутствием их? вне сосудистого дезоксигемоглобина и метгемоглобина. Производители разных томографов используют различные названия данной методики (SWAN – Susceptibility Weighted Angiography – GE, SWI – Susceptibility Weighted Imaging – Siemens, VenBOLD – Venous Blood Oxygen Dependent – Philips, FSBB – Flow Sensitive Black Blood-Toshiba и т.д.), чтобы подчеркнуть ее исключительность, хотя ее суть остаётся неизменной.

По данным литературы, методика SWI в 3–6 раз чувствительнее, чем T2*ВИ или любые другие виды изображений в выявлении очень мелких кровоизлияний [13, 30, 31]. Сравнения исследований на томографах 1,5T показали, что количество геморрагических поражений ДАП, визуализируемых на SWI, было в 6 раз больше, чем на обычных T2*-взвешенных двухмерных изображениях GRE, и что объём кровоизлияния был примерно в 2 раза больше. Важно отметить, что SWI способствует прогнозированию клинического исхода. В связи с этим начаты исследования с применением SWI для изучения спортивной и взрывной травмы.

При анализе SWI, у пациентов была выявлена значимая корреляция между числом и объемом кровоизлияний с одной стороны и клиническими симптомами тяжести ЧМТ, показателями ШКГ и посттравматическими исходами в пределах 6–12 мес с другой [3, 17, 32].

При расширенном исследовании SWI было обследовано 40 детей и подростков с ЧМТ от лёгкой до тяжёлой

степени тяжести со средним возрастом 12 лет. МРТ с расширенным протоком, включающим SWI, выполнена в сроки 7 ± 4 дня после травмы [33]. Объем и число геморрагических очагов ДАП сравнивались с долгосрочным неврологическим исходом, измеренным по шкале педиатрической церебральной эффективности (PCPCS), модифицированной по ШКГ, которая количественно определяет общее функциональное неврологическое состояние и когнитивные нарушения у младенцев и детей [32]. Исследование показало, что дети с более низкими показателями ШКГ (≤ 8) или длительной комой (> 4 дней) имели больший объём геморрагических поражений. Кроме того, у детей с нормальными исходами или лёгким неврологическим дефицитом по шкале PCPCS через 6–12 мес после травм, было значительно меньшее число и объём геморрагических очагов ДАП, чем у детей с умеренной или тяжёлой инвалидностью, или вегетативным состоянием. Также были проанализированы различия в топическом расположении очагов ДАП. Более чем у 90% пациентов очаги располагались как в сером, так и белом веществе теменных, височных, затылочных долей. Реже ($< 65\%$) повреждения были выявлены в таламусе, стволе мозга, мозжечке и базальных ганглиях. 30% из 40 пациентов имели поражения во всех девяти исследованных областях мозга. 42% из этих пациентов имели плохие исходы. У 14 пациентов из 40 очаги ДАП были в шести или меньшем числе регионов. Через 6–12 мес все они имели хорошие исходы. Пациенты же с вовлечением в процесс семи или больше регионов имели плохие исходы.

Высокая чувствительность SWI в обнаружении геморрагических очагов ДАП позволяет предоставлять более точную прогностическую информацию относительно долгосрочного нейropsychологического исхода. Авторы [34] исследовали нейropsychологические функции у 18 подростков через 6 ± 4 дня после травмы. Была отмечена значимая корреляция между количеством геморрагических поражений SWI и объемом поражений с одной стороны и когнитивными показателями с другой. Последние включали измерения интеллекта, управленческих навыков, внимания, зрительно-перцептивных навыков, языка, вербальной и невербальной памяти, двигательной функции и академических достижений (правописание, чтение, математика). В результате были установлены отрицательные корреляции между объёмом повреждения и нейropsychологическими функциями. Анализ установил значимые тенденции, где поражения более глубоких областей головного мозга тесно связаны с худшими нейropsychологическими показателями. Были обнаружены сильные корреляции между поражением конкретных областей мозга и результатами нейropsychологического тестирования. Объём поражения объяснил более 32% различий при исследовании когнитивных функций. Наиболее достоверные результаты были получены для подкорковых структур, где умеренные или сильные связи базальных ганглиев и таламуса доминировали во всех нейropsychологических доменах. Более точное определение степени ДАП головного мозга позволило лучше понять его связь с долгосрочным результатом, что, в свою очередь, улучшило эффективность лечения [34, 35]. Сравнительные нейрокognitive исследования 111 пациентов с ЧМТ (1-я группа), у которых были выявлены изменения на SWI, не визуализированные при КТ и структурной МРТ, и 111 здоровых добровольцев без ЧМТ (контрольная группа) в анамнезе показали нарушения кратковременной памяти в 1-й группе [34]. Растёт интерес к установлению связей между обнаруженными с помощью SWI-очагами ДАП и клиническими неврологическими нарушениями. Считается, что травматические изменения, выявленные с помощью SWI,

могут предоставить этиологические доказательства некоторых посттравматических неврологических нарушений, которые невозможно объяснить с помощью обычной МРТ [36, 37]. Авторы [38] установили, что, по-видимому, существует положительная связь между расположением геморагических очагов ДАП и конкретными симптомами. Так, геморагические очаги ДАП в затылочной доле, мосте и среднем мозге, по-видимому, сопровождаются дефектом полей зрения, нейросенсорной тугоухостью и синдромом Паркинсона, соответственно.

Авторы [38] проводили нейропсихологическое тестирование пациентов с ЧМТ с очагами, визуализируемыми на SWI, и без очагов. Результаты показали, что у пациентов с микрокровоизлияниями, обусловленными ЧМТ, наблюдалось нарушение кратковременной памяти. Доказательств еще недостаточно, но, предположительно, геморагии могут быть возможным биомаркером ЧМТ [36, 37].

Однако следует напомнить, что сами кровоизлияния не вызывают изменений в нейропсихологических характеристиках, скорее они являются эпифеноменом основного повреждения нейронов и сосудистых тканей. Дальнейшая корреляция обнаруженных на SWI микрокровоизлияний с другими функциональными МРТ-данными необходима для дальнейшего понимания патофизиологии и изменения нейронных связей.

Диффузионно-взвешенные изображения (ДВИ-DWI)

ДВИ – метод магнитно-резонансной томографии, позволяющий получить изображения биологических тканей, взвешенных по диффузии молекул воды на микроструктурном уровне *in vivo*. Данная методика чувствительна к отеку головного мозга, четко визуализирует его и даёт возможность отличить цитотоксический от вазогенного отека, что важно для исследования пациентов с ЧМТ. Интенсивность сигнала на ДВИ отражает не строение анатомических структур мозга, а диффузионную способность молекул воды в исследуемом вокселе [10, 39, 40]. Патофизиологические процессы, приводящие к изменению проницаемости клеточных мембран и объема межклеточного пространства, вызывают их повышенную чувствительность к регионам отека, в том числе цитотоксического, что делает ДВИ особенно эффективными для обнаружения ДАП. В первые 48 ч после ЧМТ ДВИ позволяет визуализировать негеморагические очаги ДАП, проявляющиеся практически только зонами цитотоксического отека, которые слабо видны на T2ВИ SE и T2*ВИ. [32, 41, 42].

Степень диффузии можно оценить количественно с помощью исчисляемого коэффициента диффузии (ИКД–ADC), измеряемого в мм²/с. Снижение ИКД указывает на цитотоксический отек, повышенные же значения ИКД свидетельствуют о вазогенном отеке. Разделение цитотоксического отека от вазогенного важно для определения участков с потенциально необратимым повреждением клеток из-за травмы и/или ишемии.

Диффузионно-тензорные изображения – ДТИ (DTI)

Диффузионно-тензорные изображения (ДТИ) позволяют оценить степень и направление диффузии воды, которая измеряется вычислением значения коэффициента фракционной анизотропии (ФА–FA) с последующим построением карт. Коэффициент ФА отражает целостность трактов белого вещества. Патофизиологические процессы, меняющие анизотропию при ЧМТ, – это ДАП, внутричерепная гипертензия и повреждения мозговой ткани,

а именно белого вещества. При ЧМТ коэффициент ФА значительно снижен в поврежденных участках головного мозга. Достоверно эти изменения коррелируют с плотностью аксонов на гистологических срезах, в то время как структурная МРТ не выявляет существенных изменений [40]. Анализ данных ДТИ показал, что даже после одного случая легкой ЧМТ (сотрясения) можно выявить повреждение трактов белого вещества в остром, подостром и хроническом периодах [17]. Изменения чаще всего выявляются в лобной коре, мозолистом теле и подкорковых структурах, включая внутреннюю капсулу, таламус и мозжечок. Эти изменения могут проявляться как увеличением, так и уменьшением ФА в поврежденных областях. Установлено, что в задней части мозолистого тела коэффициент ФА значительно увеличивался, а в передней части мозолистого тела и внутренней капсуле снижался. При легкой ЧМТ изменения на ДТИ наблюдаются в первые 24 ч и нормализуются в течение 30 дней после травмы. Увеличение ФА свидетельствует об отеке аксонов или цитотоксическом отеке.

Снижение ФА – следствие деградации аксонов и разрыва межклеточных пространств [16, 25]. Предполагается, что установление степени ДАП с помощью ДТИ у пациентов после ЧМТ значительно улучшит прогнозирование функционального исхода [43].

Прогностическая ценность ДТИ была проверена сравнением данных ДТИ в поврежденной гиппокампальной спайке и неповрежденной передней спайке. Гистологически по прогнозам ДВИ в гиппокампальной комиссуре были обнаружены повреждения аксонов, а в передней комиссуре повреждений не было, что доказывает способность ДТИ обнаруживать повреждение аксонов. Для этих целей они более чувствительны, чем традиционные методы визуализации [3, 44–46].

Нарушения, выявленные при ДТИ, коррелируют с когнитивными и психоневрологическими нарушениями, ДТИ полезны при определении биомаркеров в мозолистом теле, связанных с ДАП и исходом ЧМТ у детей [47]. На основании анализа 17 (ДТИ при ЧМТ) и 40 (ДТИ при депрессии) статей авторы [43] высказали мнение, что определение степени ДАП при ЧМТ с помощью ДТИ у пациентов с депрессией или без неё значительно улучшает прогнозирование функционального исхода. ДТИ, оценивая влияние травмы головы на нервные волокна белого вещества, позволяют оценивать состояние когнитивных функций, часто нарушающихся при ЧМТ. Выявлено, что снижение фракционной анизотропии в валике мозолистого тела и белом веществе лобных долей в острой стадии ЧМТ от легкой до умеренной степени тяжести может быть полезным прогностическим фактором для долгосрочной когнитивной дисфункции. ФА увеличивается в колоне и клюве мозолистого тела, а в стволе уменьшается из-за большего объема поражений в нём [47].

Магнитно-резонансная спектроскопия

Магнитно-резонансная спектроскопия (МРС–MRS) – метод, позволяющий неинвазивно оценить метаболизм головного мозга *in vivo*. При МРС можно использовать атомы ¹H, ³¹P, ¹³C, ¹⁴N, ¹⁹F и ²³Na. Чаще всего используется протонная магнитно-резонансная спектроскопия (¹H MRS), о которой будет идти речь в данном обзоре. В общей практике обычно используются четыре основных маркера [48]. N-ацетиласпартат (NAA) (2.01 м.д.) – аминокислота, синтезируемая в митохондриях, является нейрональным и аксональным маркером, который уменьшается с потерей или дисфункцией нейронов. Суммарный креатин (Cr) (3.0 м.д.), состоящий из фосфокреатина и креатина, является маркером интактного мозгового

энергетического обмена. Общий холин (Cho) (3,2 м.д.), в основном состоящий из фосфорил холина и глицерофосфорилхолина, является маркером восстановления или деградации мембраны, ишемии, воспаления или демиелинизации. Повышенное содержание холина после ЧМТ может указывать на повреждение клеточной мембраны или астроцитоз [49]. Лактат (Lac) (1,33 м.д.) накапливается в результате гликолиза при ЧМТ и может быть ответом на выброс глутамата [50]. Регистрация спектров с коротким временем эха (TE) позволяет измерять метаболиты, имеющие малое время релаксации T2 и не наблюдаемые в спектрах, снятых при длинном TE. В таких спектрах присутствует суммарный сигнал глутамата (60%) и глутамина (40%) (Glx, 2.4 м.д.). Глутамат (основной возбуждающий нейромедиатор) и его производное глутамин выделяются после повреждения головного мозга; глутамат является источником эксайтотоксичности и играет основную роль в гибели нейронов. Миоинозитол (mI) – астроцитарный осмолит. Его содержание увеличивается при активации глии или при активации пролиферации глии [51]. Исследования, проведенные у пациентов с ЧМТ с помощью МРС, большей частью носили чисто описательный характер [8], либо оценивали только нейropsychологические последствия травмы [6, 7, 24], либо фокусировались на общем результате, который характеризовался с помощью шкалы ШКГ или рейтинга инвалидности [3, 12].

Одновоксельная ¹H МРС показала потенциал для предоставления ранней прогностической информации относительно клинического исхода у детей с ЧМТ [8, 33]. Исследования серого вещества мозга детей с ЧМТ выявили корреляцию между степенью тяжести травмы, продолжительностью комы, плохим неврологическим исходом (тяжелая нетрудоспособность, вегетативное состояние, смерть) и снижением соотношений NAA/Cr и NAA/Cho, повышением Cho/Cr и накоплением лактата [3, 8]. При сравнении результатов ¹H МРС пациентов с ЧМТ и контрольной группы отмечалось снижение уровней NAA, снижение соотношения NAA/Cr и повышение уровня Cho во всех исследованных областях мозга [2, 15, 52]. Повышенные уровни лактата редко обнаруживаются у пациентов с ЧМТ, в отличие от пациентов с другими повреждениями головного мозга. Соотношение NAA/Cr оказалось наилучшим предиктором исхода. Низкие значения этого показателя в лобных, лобно-теменных или затылочно-теменных долях, валике мозолистого тела, таламусе, мосте коррелировали с плохими исходами. Следует отметить, что исследования, в которых получены эти результаты, неоднородны с точки зрения отбора пациентов, времени от момента ЧМТ до МРС, расположения вокселей, метода и сроков оценки результатов: в одном случае были исследованы только пациенты в вегетативном состоянии, в другом – пациенты с тяжелой ЧМТ, в третьем были исключены пациенты с ранней начальной комой [2, 15, 49]. Отбор пациентов может сопровождаться различиями в выраженности отека мозга и связанной с отеком гипоксией, что вносит систематическую ошибку в интерпретацию результатов. Результаты МРС сильно различаются в зависимости от времени проведения после ЧМТ. Хотя соотношения NAA/Cr были схожими в разных исследованиях, результаты следует интерпретировать с осторожностью, поскольку экспериментальные данные *in vitro* и *in vivo* предполагают различия в основных патофизиологических механизмах и во времени поражений. Чтобы надёжно интерпретировать эти результаты, необходима информация об изменении значений NAA во времени. Эксперименты, проведенные *in vitro* и *in vivo*, показывают раннее снижение NAA, начинающееся через несколько минут после ЧМТ и достигающее минимального значения в течение

48 ч. Поэтому МРС оптимально проводить не позднее 48 ч после травмы [2, 50, 53].

Другим важным фактором было местоположение вокселя МРС. Воксели должны быть расположены в сохранных тканях полушарий (затылочно-теменная, лобно-теменная или лобная доли), мозолистом теле, таламусе или стволе головного мозга (мост). Так как МРС и анализ всего объема мозга занимает много времени, исследования обычно ограничиваются областями, наиболее затронутыми ДАП, а именно, долевым белым веществом, мозолистым телом и передним отделом ствола мозга. Хотя оценка NAA во всем объеме мозга может улучшить прогностическую ценность МРС, хорошим компромиссом может быть воксел, захватывающий мозолистое тело, прилежащее белое вещество и часть коры полушария.

Анализ МРС у пациентов с ЧМТ и контрольной группы показал различия в соотношениях NAA/Cr и mI/Cr при первичном сканировании, а также различия между первичным и последующим сканированием в группе пациентов с ЧМТ [54]. МРС при ЧМТ оказалась полезной в обнаружении ДАП. Повышенный Cho в белом веществе может быть следствием распада миелина и клеточных мембран, снижение NAA, вероятно, является результатом повреждения нейронов и/или аксонов. Конкретные исследования валика мозолистого тела у пациентов с ЧМТ показали снижение NAA. У пациентов с негативным исходом выявлены пониженные значения NAA/Cr или NAA/Cho и повышение Cho/Cr.

Количественное определение МРС с коротким TE у 38 детей на 7 ± 4-й день после травмы показало повышение уровня mI в сером веществе затылочных долей у пациентов с негативными исходами по сравнению с пациентами с положительными исходами [33]. Кроме того, Glx в сером веществе затылочных долей был значительно увеличен у детей с ЧМТ по сравнению с контрольной группой, но различий между детьми с положительными и с негативными исходами не было. Установлено, что уровень глутамата достигает максимума в ранние сроки после травмы и быстро снижается [53].

Статистический анализ при сравнении клинического статуса по ШКГ и изменений уровней метаболитов по данным ¹H МРС в пирамидных путях у пациентов с легкой ЧМТ и контрольной группой выявил значительное снижение NAA/Cho, lip/Cr, lac/Cr и Glx/Cr у травмированных пациентов [55]. Общие выводы в исследованиях ЧМТ с помощью ¹H МРС показывают снижение NAA, увеличение Cho и стабильный Cr. Хотя недавнее исследование показало, что Cr может изменяться [56].

Таким образом, установлено, что МРС предоставляет важную информацию о метаболическом состоянии и потенциальной жизнеспособности головного мозга и является уникальным неинвазивным методом для исследования биохимического состояния мозга *in vivo* у пациентов с ЧМТ [25]. Поэтому есть мнение, что для понимания патофизиологических механизмов ЧМТ необходимо больше исследований, лучше несколькими методами МРТ, например, МРС в сочетании с ДВИ/ДТИ, во всех регионах, где отношения NAA / Cr были статистически значимо изменены [52].

Функциональная магнитно-резонансная томография

Функциональная МРТ (фМРТ – fMRI) – метод, позволяющий выявлять участки церебральной дисфункции в областях, которые при структурной МРТ визуализируются неповрежденными. Визуализация основана на изменениях окислительного состояния гемоглобина,

что отражает региональную активацию мозга. Функциональная МРТ является трудной для выполнения у тяжёлых пациентов, а, следовательно, лишь немногие группы исследователей имеют оборудование и опыт, необходимые для применения этой методики [3, 57]. Несколько доступных исследований, проведенных у коматозных пациентов с ЧМТ, показали корреляцию между нарушением активации коры и когнитивными изменениями. Однако фМРТ была выполнена в этих исследованиях в отдалённом периоде травмы.

Исследования значений гемодинамического ответа дорзолатеральной префронтальной коры во время выполнения задания на рабочую память у пациентов с ЧМТ и контрольной группой показали значительные различия между ними, даже без различий в поведенческих характеристиках. Следовательно, гемодинамические показатели фМРТ могут предоставить новую информацию к существующим теориям и знаниям конструкции рабочей памяти, что может сыграть важную роль в выборе и планировании нейрореабилитационных вмешательств, направленных на рабочую память [58]. Авторы с помощью фМРТ выявили более выраженные изменения оксигемоглобина при выполнении когнитивных задач у пациентов с ЧМТ по сравнению со здоровыми контрольными пациентами в медиальных отделах лобных долей [59]. Используя алгоритм классификации машинного обучения для оценки всех возможных комбинаций функций в соответствии с их прогнозирующей способностью, в префронтальной коре был исследован гемодинамический ответ у 30 пациентов с хроническим ЧМТ и у 31 здорового добровольца при выполнении задач высокой сложности. 10 полей Бродмана в префронтальной коре у пациентов с ЧМТ по сравнению со здоровыми волонтерами показали меньшую гемодинамическую активность в ответ на задачу «Высокая сложность». В целом, полученные результаты (чувствительность и специфичность 85 и 84% соответственно) показывают, что выявленные особенности гемодинамической активности префронтальной коры являются многообещающими биомаркерами для дифференциации исходов у пациентов с ЧМТ.

Заключение

Ведение пациентов с тяжелой черепно-мозговой травмой, особенно тех, которые остаются в коме и вегетативном состоянии, требует огромных расходов. Адаптация уровня медицинской помощи к неврологическому исходу является основной проблемой, с которой в настоящее время сталкивается интенсивная терапия. Решение этой проблемы требует развития инструментов прогнозирования, которые надежно предсказывают долгосрочные неврологические и психологические результаты. Данные МРТ-исследований, полученные у пациентов с ЧМТ, позволяют предположить, что ее конкретные результаты могут быть перспективными для прогнозирования результатов. Крупных исследований у пациентов с ЧМТ пока нет. Учитывая основные этические, человеческие и экономические проблемы, существует острая необходимость в крупных проспективных многоцентровых исследованиях. Мультиомодальная МРТ – это многообещающий метод, который, обеспечит более точный прогноз неврологического исхода в ближайшем будущем.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

ЛИТЕРАТУРА

(пп. 2, 3, 5–7, 9, 11–17, 19, 22, 24–29, 31–51, 53–56, 58–59 см. в REFERENCES)

1. Ахадов Т.А., Исхаков О.С., Мельников А.В., Семенова Н.А., Семенова Ж.Б., Доровских Г.Н., Кешишян Р.А., Светлова Е.А. Магнитно-резонансная томография при острой черепно-мозговой травме у детей. *Детская хирургия*. 2008; 6: 8–11.
4. Сидорин С.В., Ахадов Т.А., Валиуллина С.А., Семенова Н.А., Мельников И.А., Ублинский М.В. МР-Спектроскопия диффузных аксональных повреждений головного мозга у детей. *Вестник неврологии, психиатрии и нейрохирургии*. 2013; 8: 30–8.
8. Семенова Н.А., Манжурцев А.В., Меньщиков П.Е., Ублинский М.В., Ахадов Т.А. Магнитно-резонансная спектроскопия: неинвазивные исследования метаболизма мозга человека в норме и патологии. *Успехи физиологических наук*. 2019; 50(1): 58–74.
10. Ахадов Т.А., Семёнова Н.А., Ублинский М.В., Меньщиков П.Е., Амчеславский В.Г., Манжурцев А.В. Использование ¹H МР-спектроскопии в определении прогностически значимых показателей исхода комы. *Terapevt*. 2018; 3: 25–32.
18. Мельников И.А. Магнитно-резонансная томография в диагностике ушибов головного мозга у детей в остром периоде черепно-мозговой травмы. Диссертация к.м.н. Москва, 2014; 130 с.
20. Мельников И.А., Сидорин С.В., Гурьяков С.Ю., Ахадов Т.А., Семенова Н.А., Петрайкин А.В. Магнитно-резонансная томография в диагностике ушибов головного мозга у детей. *Радиология - практика*. 2011; 1: 14–23.
21. Мельников И.А., Ахадов Т.А., Семенова Н.А., Петрайкин А.В., Сидорин С.В., Гурьяков С.Ю. Магнитно-резонансная томография при диффузном аксональном повреждении у детей в остром периоде черепно-мозговой травмы. *Нейрохирургия и неврология детского возраста*. 2011; 4(30): 60–6.
23. Корниенко В.Н., Пронин И.Н. *Диагностическая нейрорадиология*. М.: ИП «Андреева Т.М.»; 2006: 871–969.
30. Мельников И.А., Ахадов Т.А., Семенова Н.А. Магнитно-резонансная томография при диффузном аксональном повреждении у детей в остром периоде. *Неврология и нейрохирургия детского возраста*. 2011; 4: 60–6.
52. Меньщиков П.Е., Семенова Н.А., Манжурцев А.В., Мельников И.А., Ублинский М.В., Ахадов Т.А., Варфоломеев С.Д. Нарушение метаболизма аспартата, глутамата и N-ацетиласпартата в мозге человека при черепно-мозговой травме по данным протонной магнитно-резонансной спектроскопии. *Биофизика*. 2018; 63(5): 1204–10.
57. Семенова Ж.Б., Ахадов Т.А., Семенова Н.А., Петрайкин А.В., Семенова Н.Ю., Сидорин С.В., Ушаков В.Л. Применение функциональной магнитно-резонансной томографии в клинической практике у детей с тяжелой черепно-мозговой травмой и гипоксическим поражением мозга. *Ядерная физика и инжиниринг*. 2012; 3(6): 519–519.

REFERENCES

1. Akhadov T.A., Iskhakov O.S., Mel'nikov A.V., Semenova N.A., Semenova Z.B., Dorovskikh G.N., Keshishyan R.A., Svetlova E.A. Magnetic resonance imaging in acute traumatic brain injury in children. *Detskaya hirurgiya*. 2008; 6: 8–11. (in Russian)
2. Uzan M., Albayram S., Dashti S. G. R., Aydin S., Hanci M., Kудay C. Thalamic proton magnetic resonance spectroscopy in vegetative state induced by traumatic brain injury. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2003; 74: 33–8.
3. Weiss N., Galanaud D., Carpentier A., Naccache L., Puybasset L. Clinical review: Prognostic value of magnetic resonance imaging in acute brain injury and coma. *Crit Care*. 2007; 11(5): 230. PMID: 17980050 PMID: PMC2556735DOI10.1186/cc6107.
4. Sidorin S.V., Akhadov T.A., Valiullina S.A., Semenova N.A., Mel'nikov I.A., Ublinskiy M.V. MR Spectroscopy of diffuse axonal brain damage in children. *Vestnik nevrologii, psichiatrii i neurohirurgii*. 2013; 8: 30–8. (in Russian)
5. Cecil K.M., Hills E.C., Sandel M.E., Smith D.H., McIntosh T.K., Mannon L.J., Sinson G.P., Bagley L.J., Grossman R.I., Lenkinski R.E. Proton magnetic resonance spectroscopy for the detection of axonal injury in the splenium of the corpus callosum of brain-injured patients. *J Neurosurg*. 1998; 88: 795–801.
6. Van Der Naalt J. Resting functional imaging tools (MRS, SPECT, PET and PCT). *Traumatic Brain Injury*. 2015; 127: 295–308. 10.1016/B978-0-444-52892-6.00019-2.

7. Browne M., Baradarana H., Christos P. J., Wright D., Guptaac A. Apostolos J. Tsiourisa. Magnetic resonance spectroscopy abnormalities in traumatic brain injury: A meta-analysis. *J Neuroradiology*. 2018; 45(2): 123-9.
8. Semenova N.A., Manzhurtsev A.V., Menshchikov P.E., Ublinskiy M.V., Akhadov T.A. Magnetic resonance spectroscopy: non-invasive studies of the metabolism of the human brain in health and disease. *Uspekhi fiziolicheskikh nauk*. 2019; 50(1): 58-74. (in Russian)
9. Ashwal S., Holshouser B., Tong K., Serna T., Osterdock R., Gross M., Kido D. Proton spectroscopy detected myoinositol in children with traumatic brain injury. *Pediatr Res*. 2004; 56(4): 630-8.
10. Akhadov T.A., Semenova N.A., Ublinskiy M.V., Menshchikov P.E., Amcheslavskiy V.G., Manzhurtsev A.V. The use of 1H MR spectroscopy in determining prognostically significant indicators of coma outcome. *Terapevt*. 2018; 3: 25-32. (in Russian)
11. Brandstack N., Kurki T., Tenovuo O., Isoniemi H. MR imaging of head trauma: visibility of contusions and other intraparenchymal injuries in early and late stage. *Brain Inj*. 2006; 20: 409-16.
12. Garnett M.R., Cadoux-Hudson T.A., Styles P. How useful is magnetic resonance imaging in predicting severity and outcome in traumatic brain injury? *Curr Opin Neurol*. 2001; 14: 753-7.
13. Filippi M., Rocca M.A. Magnetization transfer magnetic resonance imaging in the assessment of neurological diseases. *J Neuroimaging*. 2004; 14: 303-13.
14. Jenkins A., Teasdale G., Hadley M.D., Macpherson P., Rowan J.O. Brain lesions detected by magnetic resonance imaging in mild and severe head injuries. *Lancet*. 1986; 2: 445-6.
15. Carpentier A., Galanaud D., Puybasset L., Muller J.C., Lescot T., Boch A.L., Riedl V., Cornu P., Coriat P., Dormont D., van Effenterre R. Early morphologic and spectroscopic magnetic resonance in severe traumatic brain injuries can detect 'invisible brain stem damage' and predict 'vegetative states'. *J Neurotrauma*. 2006; 23: 674-85.
16. Levin H.S., Mendelsohn D., Lilly M.A., Yeakley J., Song J., Scheibel R.S., Harward H., Fletcher J.M., Kufera J.A., Davidson K.C., Bruce D. Magnetic resonance imaging in relation to functional outcome of pediatric closed head injury: a test of the Ommaya-Gennarelli model. *Neurosurgery*. 1997; 40: 432-40.
17. Parvizi J., Damasio A.R. Neuroanatomical correlates of brainstem coma. *Brain*. 2003; 126: 1524-36.
18. Mel'nikov I.A. Magnetic resonance imaging in the diagnosis of brain contusions in children in the acute period of traumatic brain injury. *Dissertatsiya k.m.n. Moscow*, 2014; 130p. (in Russian)
19. Wilberger J.E. Jr, Deeb Z., Rothfus W. Magnetic resonance imaging in cases of severe head injury. *Neurosurgery*. 1987; 20: 571-6.
20. Mel'nikov I.A., Sidorin S.V., Guryakov S.Yu., Akhadov T.A., Semenova N.A., Petryaykin A.V. Magnetic resonance imaging in the diagnosis of brain contusions in children. *Radiologiya-praktika*. 2011; 1: 14-23. (in Russian)
21. Mel'nikov I.A., Akhadov T.A., Semenova N.A., Petryaykin A.V., Sidorin S.V., Guryakov S.Yu. Magnetic resonance imaging with diffuse axonal damage in children in the acute period of traumatic brain injury. *Neurohirurgiya i neurologiya detskogo vozrasta*. 2011; 4(30): 60-6. (in Russian)
22. Parizel PM, Ozsarlak , Van Goethem JW, van den Hauwe L, Dillen C, Verlooy J, Cosyns P, De Schepper AM: Imaging findings in diffuse axonal injury after closed head trauma. *Eur Radiol* 1998; 8:960-5.
23. Kornienko V.N., Pronin I.N. *Diagnostic neuroradiology [Diagnosticheskaya neuroradiologiya]*. Moscow: 2006. 871-969. (in Russian)
24. Ashwal S., Tong K. A., Ghosh N., Bartnik-Olson B., Holshouser B. A. Application of Advanced Neuroimaging Modalities in Pediatric Traumatic Brain Injury. *Journal of Child Neurology*. 2014; 29 (12): 1704-17. [10.1177/0883073814538504](https://doi.org/10.1177/0883073814538504).
25. Huisman T.A. Diffusion-weighted imaging: basic concepts and application in cerebral stroke and head trauma. *Eur Radiol*. 2003; 13: 2283-97.
26. Shenton M.E., Hamoda H.M., Schneiderman J.S. A review of magnetic resonance imaging and diffusion tensor imaging findings in mild traumatic brain injury. *Brain Imaging and Behavior*. 2012; 6: 137-92.
27. Fox W.C., Park M.S., Belverud S., Klugh A., Rivet D., Tomlin J.M. Contemporary imaging of mild TBI: the journey toward diffusion tensor imaging to assess neuronal damage. *Neurological Research*. 2013; 35: 223-32.
28. Hasan K.M., Wilde E.A., Miller E.R., Kumar Patel V., Staewen T.D., Frisby M.L., Garza H.M., McCarthy J.J., Hunter J.V., Levin H.S., Robertson C.S., Narayana P.A. Serial atlas-based diffusion tensor imaging study of uncomplicated mild traumatic brain injury in adults. *Journal of Neurotrauma*. 2014; 31: 466-75.
29. Murdoch I., Nicoll J.A., Graham D.I., Dewar D. Nucleus basalis of Meynert pathology in the human brain after fatal head injury. *J Neurotrauma*. 2002; 19: 279-84.
30. Mel'nikov I.A., Akhadov T.A., Semenova N.A. Magnetic resonance imaging for diffuse axonal damage in children in the acute period. *Neurohirurgiya i neurologiya detskogo vozrasta*. 2011; 4(30): 60-6. (in Russian)
31. Hahn Y.S., Fuchs S., Flannery A.M., Barthel M.J., McLone D.G. Factors influencing posttraumatic seizures in children. *Neurosurgery*. 1988; 22(5): 864-97.
32. Ashwal S., Babikian T., Gardner-Nichols J., Freier M.C., Tong K. A., Holshouser B. A. Susceptibility-Weighted Imaging and Proton Magnetic Resonance Spectroscopy in Assessment of Outcome After Pediatric Traumatic Brain Injury. *Archives of Physical Medicine and Rehabilitation*. 2006; 87(12): 50-8.
33. Holshouser B. A., Tong K. A., Ashwal S. Proton MR spectroscopic imaging depicts diffuse axonal injury in children with traumatic brain injury. *AJNR*. 2005; 26: 1276-85.
34. Kennedy M. R., Wozniak J. R., Muetzel R. L., Mueller B. A., Chiou H., Pantekoeck K. White matter and neurocognitive changes in adults with chronic traumatic brain injury. *Journal of International Neuropsychological Society*. 2009; 15: 130-6.
35. Kinnunen K. M., Greenwood R., Powell J. H., Leech R., Hawkins P. C., Bonnelle V. White matter damage and cognitive impairment after traumatic brain injury. *Brain*. 2011; 134: 449-63.
36. Echlin P. A prospective study of physician-observed concussion during a varsity university ice hockey season. *Neurosurg Focus*. 2012; 33: 1-7.
37. Geurts B.H., Andriessen T.M., Goraj B.M., Vos P.E. The reliability of magnetic resonance imaging in traumatic brain injury lesion detection. *Brain Inj*. 2012; 26: 1439-50.
38. Park J.H., Park S.W., Kang S.H., Nam T.K., Min B.K., Hwang S.N. Detection of traumatic cerebral microbleeds by susceptibility-weighted image of MRI. *J Korean Neurosurg Soc*. 2009; 46: 365-9.
39. Mayer A.R., Ling J.M., Yang Z., Pena A., Yeo R.A., Klimaj S. Diffusion abnormalities in pediatric mild traumatic brain injury. *J Neurosci*. 2012; 32: 17961-9.
40. Shenton M.E., Hamoda H.M., Schneiderman J.S., Bouix S., Pasternak O., Rath Y., Vu M.A., Purohit M.P., Helmer K., Koerte I., Lin A.P., Westin C.F., Kikinis R., Kubicki M., Stern R.A., Zafonte R. A review of magnetic resonance imaging and diffusion tensor imaging findings in mild traumatic brain injury. *Brain Imaging and Behavior*. 2012; 6: 137-92.
41. Ingles M., Makani S., Johnson G., Cohen B.A., Silver J.A., Gonen O., Grossman R.I. Diffuse axonal injury in mild traumatic brain injury: a diffusion tensor imaging study. *Journal of Neurosurgery*. 2005; 103: 298-303. <http://dx.doi.org/10.3171/jns.2005.103.2.029816175860>.
42. Tong K.A., Ashwal S., Holshouser B.A., Shutter L.A., Herigault G., Haacke E.M., Kido D.K. Hemorrhagic shearing lesions in children and adolescents with posttraumatic diffuse axonal injury: improved detection and initial results. *Radiology*. 2003; 227(2): 332-9.
43. Maller J.J., Thomson R.H., Lewis P.M., Rose S.E., Pannek K., Fitzgerald P.B. Traumatic brain injury, major depression, and diffusion tensor imaging: making connections. *Brain Res Rev*. 2010; 64(1): 213-40. doi: 10.1016/j.brainresrev.2010.04.003.
44. Mac Donald C.L., Dikranian K., Song S.K., Bayly P.V., Holtzman D.M., Brody D.L. Detection of traumatic axonal injury with diffusion tensor imaging in a mouse model of traumatic brain injury. *Exp Neurol*. 2007; 205(1): 116-31.
45. Brody D.L., Mac Donald C.L., Shimony J.S. Current and future diagnostic tools for traumatic brain injury: CT, conventional MRI, and diffusion tensor imaging. *Handb Clin Neurol*. 2015; 127: 267-75. doi: 10.1016/B978-0-444-52892-6.00017-9.
46. Xiong K.L., Zhu Y.S., Zhang W.G. Diffusion tensor imaging and magnetic resonance spectroscopy in traumatic brain injury: a review of recent literature. *Brain Imaging Behav*. 2014; 8(4): 487-96. doi: 10.1007/s11682-013-9288-2.
47. Wilde E.A., Chu Z., Bigler E.D., Hunter J.V., Fearing M.A., Hanten G., Newsome M.R., Scheibel R.S., Li X., Levin H.S. Diffusion tensor imaging in the corpus callosum in children after moderate to severe traumatic brain injury. *J Neurotrauma*. 2006; 23(10): 1412-26.
48. Danielsen E.R., Ross B. *Magnetic resonance spectroscopy diagnosis of neurological diseases*. Marcel Dekker, New York; 1999: 349.
49. Garnett M.R., Corkill R.G., Blamire A.M., Rajagopalan B., Manners D.N., Young J.D., Styles P., Cadoux-Hudson T.A. Altered cellular metabolism following traumatic brain injury: a magnetic resonance spectroscopy study. *J Neurotrauma*. 2001; 18: 231-40.
50. Alessandri B., Dopenberg E., Zauner Woodward J., Choi S., Bullock R. Evidence for time-dependent glutamate-mediated glycolysis in head-injured patients: a microdialysis study. *Acta Neurochir Suppl*. 1999; 75: 25-8.
51. Garnett M.R., Blamire A.M., Corkill R.G., Cadoux-Hudson T.A., Rajagopalan B., Styler P. Early proton magnetic resonance spectroscopy in normal-appearing brain correlates with outcome in patients following traumatic brain injury. *Brain*. 2000; 123: 2046-54.

52. Menshchikov P.E., Semenova N.A., Manzhurtsev A.V., Mel'nikov I.A., Ublinskiy M.V., Akhadov T.A., Varfolomeev S.D. Disruption of the metabolism of aspartate, glutamate and N-acetylaspartate in the human brain in traumatic brain injury according to proton magnetic resonance spectroscopy. *Biofizika*. 2018; 63(5): 1204-10. (in Russian)
53. Signoretti S., Marmarou A., Tavazzi B., Lazzarino G., Beaumont A., Vagnozzi R. N-Acetylaspartate reduction as a measure of injury severity and mitochondrial dysfunction following diffuse traumatic brain injury. *J Neurotrauma*. 2001; 18: 977-91. DOI: 10.1089/08977150152693683.
54. Vagnozzi R., Signoretti S., Floris R. Decrease in N-acetylaspartate following concussion may be coupled to decrease in creatine. *Journal of Head Trauma Rehabilitation*. 2013; 28: 284-92.
55. Kubas B., Lebkowski W., Lebkowska U., Kułak W., Tarasow E., Walecki J. Proton MR spectroscopy in mild traumatic brain injury. *Pol J Radiol*. 2010; 75(4): 7-10.
56. Gasparovic C., Yeo R., Mannell M., Ling J., Elgie R., Phillips J., Doeze-
ma D., Mayer A.R. Neurometabolite concentrations in gray and white
matter in mild traumatic brain injury: an 1H-magnetic resonance spec-
troscopy study. *Journal of Neurotrauma*. 2009; 26: 1635-43.
57. Semenova Zh.B., Akhadov T.A., Semenova N.A., Petryaykin A.V., Se-
menova N.Yu., Sidorin S.V., Ushakov V.L. The use of functional mag-
netic resonance imaging in clinical practice in children with severe trau-
matic brain injury and hypoxic brain damage. *Yadernaya fizika i inzhir-
ing*. 2012; 3(6): 519-519. (in Russian)
58. Merzagora A.R., Izzetoglu M., Onaral B., Schultheis M.T. Verbal work-
ing memory impairments following traumatic brain injury: An fNIRS
investigation. *Brain Imaging and Behavior*. 2014; 8(3): 446-59.
59. Hibino S., Mase M., Shirataki T., Nagano Y., Fukagawa K., Abe A.,
Nishide Y., Aizawa A., Iida A., Ogawa T., Abe J., Hata T., Yamada K.,
Kabasawa H. Oxyhemoglobin changes during cognitive rehabilitation
after traumatic brain injury using near infrared spectroscopy. *Neurol Med
Chir*. 2013; 53(5): 299-303.

Поступила 19 августа 2019

Принята 30 сентября 2019