

## ФАКТОРЫ РИСКА И ПРЕДИКТОРЫ РАЗВИТИЯ ПОСТКОМОЦИОННОГО СИНДРОМА У ПАЦИЕНТОВ С ЛЕГКОЙ ЧЕРЕПНО-МОЗГОВОЙ ТРАВМОЙ

Воронковский И.И.<sup>1</sup>, Шнякин П.Г.<sup>1</sup>, Мирасова П.С.<sup>2</sup>

<sup>1</sup>ФГБОУ ВО «Красноярский государственный медицинский университет им проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого», Красноярск, e-mail: ivoronkovskiy@bk.ru;

<sup>2</sup>ФГБУЗ Федеральный Сибирский научно-клинический центр ФМБА России поликлиника № 1 г. Красноярск, Красноярск

Посткомозионный синдром – это актуальная проблема здравоохранения, так как количество пострадавших с черепно-мозговой травмой увеличивается с каждым годом, а получают ее в основном люди трудоспособного возраста. Природа этого синдрома на сегодняшний день до конца не ясна. Целью работы являлось провести обзор научной литературы по проблеме факторов риска и предикторов посткомозионного синдрома. Поиск литературы был проведен в научных базах PubMed, eLibrary и GoogleScholar в период с 2013 по 2024 гг. В обзор было включено 36 источников (5 отечественных и 31 зарубежный). По результатам анализа можно сказать, что клиническими предикторами развития посткомозионного синдрома могут быть высокие баллы по опроснику Rivermead Post-Concussion Symptoms Questionnaire, а также факт потери сознания при травме. Многие авторы указывают, что чаще посткомозионным синдромом страдают женщины, а психологические и психические проблемы, такие как расстройство настроения, депрессия, посттравматический стресс и мигрень в анамнезе, также являются вероятными факторами риска. Данные литературы говорят о том, что объем макроскопического повреждения головного мозга также не является достоверным предиктором развития посткомозионного синдрома. Нет также и данных о наличии достоверного биомаркера, который бы мог указать на развитие посткомозионного синдрома.

Ключевые слова: черепно-мозговая травма, сотрясение головного мозга, посткомозионный синдром, легкая черепно-мозговая травма, исходы черепно-мозговой травмы, последствия черепно-мозговой травмы.

## RISK FACTORS AND PREDICTORS OF POSTCONCUSSION SYNDROME IN PATIENTS WITH MILD TRAUMATIC BRAIN INJURY

Voronkovskiy I.I.<sup>1</sup>, Shnyakin P.G.<sup>1</sup>, Mirasova P.S.<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Krasnoyarsk State Medical University named after Prof. V.F. Voyno-Yasenetsky, Krasnoyarsk. e-mail: ivoronkovskiy@bk.ru;

<sup>2</sup>Federal Siberian Research and Clinical Center of FMBA of Russia Polyclinic No.1, Krasnoyarsk

Post-concussion syndrome is an urgent public health problem, as the number of victims of traumatic brain injury is increasing every year, and people of working age are mainly exposed to it. The nature of this syndrome to date is not completely clear. The aim of the work was to review the scientific literature on the problem of risk factors and predictors of post-concussion syndrome. A literature search was conducted in the scientific databases PubMed, Elibrary and GoogleScholar from 2013 to 2024. Thirty-six sources (5 domestic and 31 foreign) were included in the review. According to the results of the analysis, we can say that high scores on the Rivermead Post-Concussion Symptoms Questionnaire, as well as the fact of loss of consciousness during trauma, can be clinical predictors of post-concussion syndrome development. Many authors indicate that women are more likely to suffer from post-concussion syndrome, and psychological and psychiatric problems such as mood disorders, depression, post-traumatic stress disorder, and a history of migraine are also likely risk factors. Literature data suggest that the volume of macroscopic brain damage is also not a reliable predictor of the development of post-concussion syndrome. There is also no evidence of a reliable biomarker for post-concussion syndrome.

Keywords: mild traumatic brain injury, concussion, outcomes of traumatic brain injury, postconcussion syndrome, rehabilitation of mild traumatic brain injury.

### Введение

На сегодняшний день черепно-мозговая травма (ЧМТ) является одной из наиболее актуальных проблем мирового здравоохранения. В связи с тем, что ЧМТ получают в основном социально активные и трудоспособные граждане, этот вид травматизма наносит

максимальный экономический и медико-социальный ущерб, опережая онкологические заболевания и заболевания сердечно-сосудистой системы [1]. По данным источника, в США ЧМТ ежегодно получают около 1,5 млн человек, из них умирают порядка 50 000 человек, госпитализируются примерно 230 тысяч человек, и 80–90 тысяч получают стойкую утрату трудоспособности [2]. В России ежегодно ЧМТ получают 500–600 тысяч человек, из которых 50 тысяч имеют летальный исход, и примерно такое же количество людей приобретают инвалидность. Также в Российской Федерации число людей, находящихся на инвалидности после перенесенной ЧМТ, превышает 2 млн человек, хотя в реальности эти цифры могут быть больше [3]. По данным ВОЗ, количество случаев травматизма, а значит, и ЧМТ, которая составляет до трети числа от всех травм, во всем мире растет ежегодно на величину около 2% ввиду увеличения числа производств, военных конфликтов, техногенных аварий и т.д. [4].

Причиной ЧМТ примерно в 76,9% случаев является бытовая травма. Дорожно-транспортные происшествия служат причиной ЧМТ в 16,1% случаев, на производстве травмы получают примерно в 2,2% случаев, а в спорте – до 0,5% [5].

Наибольшую долю в структуре ЧМТ занимает легкая черепно-мозговая травма (ЛЧМТ), составляя до 60 до 95% всех случаев. Согласно клиническим рекомендациям российской ассоциации нейрохирургов, ЛЧМТ включает сотрясение головного мозга (СГМ) и ушиб головного мозга легкой степени (УГМЛС) [6]. СГМ – наиболее легкая клиническая форма диффузного транзиторного повреждения мозга, в основе которого лежат метаболические, ионные, нейротрансмиттерные нарушения и нейровоспаление. При СГМ также отсутствуют видимые с помощью компьютерной томографии (КТ) повреждения мозгового вещества и костей черепа [7]. У пациентов с СГМ, как правило, сохраняется ясное сознание, возможно легкое оглушение (15–14 баллов по шкале Глазго (ШКГ)), доминирует общемозговая симптоматика, очаговая симптоматика отсутствует. К УГМЛС относят ЧМТ с имеющимися морфологическими изменениями травматической природы (линейные переломы свода черепа, травматические субарахноидальные кровоизлияния, контузионные очаги I типа по Корниенко) по результатам КТ головного мозга. Для пациентов также характерно нетяжелое (15–14 баллов по ШКГ) общее состояние. Обычно сроки регресса симптоматики составляют 4–5 и 7–14 суток при СГМ и УГМЛС соответственно. Сроки нетрудоспособности при ЛЧМТ составляют 2–3 недели [8].

Однако у некоторых пациентов симптомы после ЛЧМТ могут сохраняться на протяжении нескольких месяцев и лет с момента травмы. Данное состояние получило название «посткоммоционный синдром (ПКС)». Согласно клиническим рекомендациям, диагноз ПКС устанавливается на основании анамнеза ЧМТ и наличии минимум трех симптомов из следующих: головная боль, головокружение, быстрая утомляемость,

раздражительность, нарушение сна, трудности в сосредоточении и решении умственных задач, нарушение памяти, нарушение устойчивости к стрессу и эмоциональному напряжению. Иные методы диагностики, такие как нейровизуализация и лабораторные исследования, не предусматриваются для диагностики посткомозионного синдрома [7].

Данные литературы говорят о том, что ПКС развивается после ЛЧМТ в 10–15% случаев [7]. В исследовании 467 случаев ЛЧМТ у детей было отмечено, что медиана разрешения симптомов после СГМ равняется 29 дням, однако спустя 3 месяца симптомы сохраняются у 11,8% детей, что является долей развития ПКС [9]. В другом исследовании детской ЧМТ авторы приводят данные в распространенности ПКС до 25% от числа ЛЧМТ [10].

**Цель исследования:** провести обзор научной литературы по теме факторов риска и предикторов развития посткомозионного синдрома у пациентов с легкой черепно-мозговой травмой.

### **Материалы и методы исследования**

Были проведены поиск и анализ отечественной и зарубежной литературы по ключевым словам «посткомозионный синдром», «диагностика посткомозионного синдрома», «факторы риска посткомозионного синдрома», «предикторы посткомозионного синдрома», «исходы легкой черепно-мозговой травмы». Поиск проводился в поисковых системах PubMed, eLibrary, GoogleScholar за 2013–2024 гг. В результате поиска в базе PubMed было найдено 1699 результатов, в eLibrary – 15 и в GoogleScholar – 153. При пересмотре статей были исключены не подходящие по тематике данного обзора источники и статьи без возможности изучить полный текст. В окончательный анализ включены 36 научных статей (5 отечественных и 31 зарубежная), из них 7 обзоров литературы и 29 клинических наблюдений.

### **Результаты исследования и их обсуждение**

**Диагностика ПКС.** Диагностика ПКС включает в себя следующие критерии: анамнез предшествующей ЛЧМТ, приведшей к нарушению функции мозга по данным нейропсихологических исследований, снижению внимания и памяти, а также наличие в течение более 3 месяцев минимум трех симптомов из указанных: быстрая утомляемость, нарушение сна, головная боль, головокружение, раздражительность или агрессивность, тревожность, депрессия или эмоциональная лабильность, личностные расстройства, апатия или аспонтанность [7]. В настоящий момент проводятся исследования с целью выявления достоверных диагностических критериев или факторов риска, которые могли бы с высокой точностью спрогнозировать развитие ПКС у пациентов с ЛЧМТ [11]. В зарубежной литературе чаще всего для оценки выраженности ПКС используется опросник Rivermead Post-Concussion Symptoms Questionnaire (RPQ). В этом опроснике пациент оценивает выраженность 16 симптомов из когнитивной, эмоциональной и соматической сфер в сравнении с периодом до

травмы [12].

Исследования в области диагностики и прогнозирования ПКС затрагивают и область нейровизуализации. Было проведено исследование с использованием магнитно-резонансной томографии (МРТ) с псевдонепрерывной артериальной спин-меткой для оценки мозгового кровотока у детей с ПКС в сравнении с детьми, у которых также была ЛЧМТ, но без развития ПКС. Результаты показали, что у подростков с ПКС общий церебральный кровоток был значительно выше, чем у детей без ПКС, что соответствует реакции головного мозга на травму [13]. Другая группа авторов использовала диффузно-тензорную томографию головного мозга (ДТТГМ) для выявления разницы в белом веществе головного мозга у пациентов с ПКС и без него. По данным ДТТГМ не было выявлено значимых различий во фракционной анизотропии, осевой диффузии, радиальной диффузии и средней диффузии, что говорит о том, что изменения структуры белого вещества головного мозга не являются предикторами ПКС [14]. А группа авторов, проведя МРТ головного мозга подросткам с ПКС, определила, что объем белого вещества головного мозга значительно меньше у пациентов с ПКС, чем у контрольной группы, спустя 7 дней и 3 месяца после травмы [15]. В исследовании 127 пациентов с ПКС авторами сообщается, что нормальную МРТ головного мозга имели абсолютное большинство пациентов (96,8%), и лишь у 3,1% имелись структурные поражения. Также не наблюдалось и грубой атрофии мозгового вещества [16]. Эти данные соотносятся с другой работой, в которой признаки травматического повреждения головного мозга на МРТ у детей и подростков обнаруживаются лишь в 0,5% случаев из 427 пациентов с ПКС [17]. В исследовании на диффузно-тензорном МРТ головного мозга выявлялись мультифокальные гиперинтенсивные участки в веществе головного мозга в 50,7% случаев у пациентов с ПКС против 12,4% аналогичных находок в контрольной группе [18]. Имеются данные и о том, что ЛЧМТ в сочетании с фактом потери сознания значительно влияют на тяжесть ПКС, обуславливая свое влияние большим количеством неоднородных аномалий белого вещества головного мозга на МРТ [19].

**Предикторы ПКС.** Большое внимание в научном сообществе уделено факторам риска и предикторам, позволяющим спрогнозировать развитие ПКС у пациентов в раннем периоде после ЧМТ. При исследовании 277 пациентов с ЛЧМТ были изучены предикторы ПКС. Результаты исследований показали, что значимое влияние на развитие ПКС в когнитивной, соматической и эмоциональной сферах оказывали уровень образования, наличие психических заболеваний до травмы, а также ЧМТ в анамнезе. Также макроскопические изменения на КТ головного мозга, эпилепсия и мигрень до травмы являлись факторами риска для развития симптомов в одной или более сфер симптомов. При составлении 6-месячной модели ПКС исследователи обнаружили связь более высоких баллов опросника RPQ и более старшего

возраста, женского пола, низкого уровня образования, посттравматической амнезии, потери сознания, а также наличия головной боли, психических расстройств до травмы и ЧМТ в анамнезе [11]. Потеря сознания при ЛЧМТ является предиктором длительных симптомов после ЛЧМТ в работах других авторов [20]. В статьях также говорится о значимости наличия психиатрических заболеваний, головной боли и мигрени до травмы в развитии ПКС [21]. По данным других исследований, ПКС чаще формируется у женщин, чем у мужчин; так, среди женщин ПКС развивается чаще в возрасте 35–49 лет, чем в других возрастных группах [22, 23]. Но также встречаются работы, в которых говорится, что и пол является незначимым фактором при развитии ПКС [24]. При исследовании наличия на КТ головного мозга макроструктурных травматических изменений при ЛЧМТ было выявлено, что данная характеристика оказывает лишь малое влияние на частоту возникновения ПКС спустя 3 и 6 месяцев после травмы. Однако пациенты с повреждениями, найденными на КТ, демонстрируют несколько большее количество посткоммоционных симптомов, чем с нормальной КТ головного мозга [25]. На основании анкетирования пациентов спустя год после ЛЧМТ выделяются следующие предикторы развития ПКС: психиатрический анамнез, невозможность вернуться на работу спустя 6 недель после травмы и безработица до травмы [24]. Другая группа авторов проводила исследования биопсихосоциальных факторов развития ПКС у пациентов с ЛЧМТ. Они выяснили, что предикторами ПКС являлись наличие экстракраниальных повреждений и психические проблемы до травмы. Наличие симптомов в течение месяца являлось предиктором сохранения симптомов и в течение года. Интересно, что в контрольной группе пациентов без ЧМТ 31% респондентов также соответствовали критериям ПКС, что может говорить о высокой степени ложноположительных данных по этому диагнозу [26].

При попытке создать прогностическую модель развития ПКС были получены следующие результаты: потенциальными предикторами развития ПКС могут являться:

- женский пол;
- наличие предшествующих ЧМТ;
- наличие психических заболеваний/расстройств в анамнезе.

Такие параметры, как употребление алкоголя, уровень образования, потеря или спутанность сознания, кровоизлияния на КТ головного мозга, не были достоверно связаны с развитием ПКС. Сумма баллов более 21 по RPQ на 7-е сутки после травмы являлась предвестником наличия ПКС спустя 3 месяца после травмы [27]. Ретроспективное исследование также указывает на то, что предикторами развития ПКС служат наличие в анамнезе мигрени, предыдущих СГМ и психических расстройств (расстройств настроения) [28]. Некоторые авторы приводят данные о том, что психическое состояние до травмы,

посттравматический стресс, тревога и депрессия оказывают большее влияние на развитие ПКС, чем сама ЧМТ [19, 29]. Маркерами ПКС являются психологические проблемы до травмы, а также острый посттравматический стресс, а связь тяжести симптомов посттравматического стрессового расстройства (ПТСР) и ПКС усиливается со временем [30]. Исследование пациентов с ПКС показало, что именно психологические факторы, такие как негативное восприятие ЧМТ, стресс, тревога, депрессия и поведение «все или ничего», были связаны с риском развития ПКС и являлись ключевой причиной развития ПКС через 3 месяца [29]. При этом под критерии ПКС могут подходить пациенты не только после ЧМТ. Было проведено анкетирование 4462 мужчин – ветеранов армии США. Подгруппы состояли из людей с анамнезом ЛЧМТ и различными психиатрическими диагнозами. Из них под критерии ПКС подходили 32% ветеранов с ЛЧМТ в анамнезе, 40% с ПТСР, 50% с генерализованным тревожным расстройством (ГТР), 57% с большим депрессивным расстройством (БДР) и 91% с соматическим симптоматическим расстройством [31].

**Биомаркеры ПКС.** Схожесть симптомов, отсутствие достоверных диагностических критериев ПКС в остром периоде ЧМТ, а также неопределенные предикторы этого состояния ставят вопрос о поиске биомаркеров, которые могли бы быть использованы как диагностический метод выявления, прогнозирования и динамического наблюдения ПКС. По данным литературы, чаще всего для поиска потенциальных биомаркеров используются цереброспинальная жидкость, кровь и слюна. В первую очередь внимание было обращено на те биомаркеры, которые уже применяются для диагностики и оценки тяжести повреждения головного мозга при ЧМТ. При исследовании ликвора спортсменов (22–53 года), страдающих ПКС, было обнаружено, что в нем повышен легкий белок нейрофиламента (NF-L), значение которого коррелировало с баллами RPQ. Также было выявлено понижение A $\beta$ 1-42, что может служить свидетельством повреждения белого вещества головного мозга и связано с развитием ПКС [32]. В качестве потенциального биомаркера ПКС использовался белок S100B, который применяется в диагностике ЧМТ. Результаты показали, что уровень S100B в плазме пациентов старше 14 лет не может предсказать развитие ПКС [33]. Существуют данные о том, что нейронспецифическая енолаза (фермент, использующийся для диагностики ЧМТ) не может являться биомаркером ПКС, так как связь между уровнем концентрации фермента и симптомами не была обнаружена. Также озвучивается гипотеза о слабой клинической значимости S100B в диагностике развития ПКС [34].

Для диагностики ЧМТ, в том числе и ПКС, в последнее время используются нейроспецифические микроРНК, содержание которых определяют в слюне, крови и ликворе. Проведенный анализ микроРНК в плазме 52 взрослых пациентов с ЛЧМТ показал, что две микроРНК (mir142-3p and mir423-3p) потенциально могут дифференцировать пациентов с

высоким риском развития ПКС [35]. Уровень содержания в плазме крови miR-425-5p в момент первого часа после травмы может служить ценным прогностическим критерием 6-месячного исхода у взрослых пациентов с ЧМТ [36].

Итак, авторы статьи считают, что ПКС является значимой проблемой здравоохранения. Если произвести расчет потенциальных пациентов с ПКС после ЛЧМТ в России, то получится порядка 50–70 тысяч новых случаев ежегодно. Однако на самом деле их может быть больше, так как не все пациенты с ЛЧМТ обращаются за помощью в медицинские учреждения, соответственно, не попадают в статистику. Также проблемой может являться отсутствие у пациента или врача связующей линии между текущими жалобами больного и возникшей за несколько месяцев до обращения ЛЧМТ. По этой причине, вероятно, пациенты попадают к специалистам другого профиля, им устанавливаются другие диагнозы и соответственно проводятся иные лечебные мероприятия.

На данный момент не существует методов исследований, которые могли бы объективно опровергнуть или подтвердить наличие ПКС у пациентов после ЛЧМТ, так как критерии постановки диагноза исключительно субъективные и определяются только на основании жалоб и анамнеза пациента, что создает дополнительные сложности в диагностике ПКС. Кроме того, рутинные методы обследования пациентов с ЛЧМТ не позволяют спрогнозировать развитие ПКС.

Данные литературы о потенциальной пользе нейровизуализации в диагностике ПКС весьма неоднозначны и требуют дальнейшего изучения. По результатам анализа большого количества исследований можно сказать, что наличие и объем макроповреждений головного мозга на КТ не являются значимой характеристикой в развитии ПКС. Данные МРТ-исследований головного мозга также не дают доказательного результата. Можно предположить, что, если причина ПКС кроется в повреждении вещества головного, то она находится на микроуровне, который на текущий момент недоступен для инструментальных исследований.

Если причина развития ПКС состоит в травме вещества головного мозга, то имеется вероятность оценить ее с помощью различных биомаркеров, которые используются для диагностики повреждений мозгового вещества. Также их уровни в разные временные промежутки после травмы могут давать данные и о динамике процесса. Однако на сегодняшний день также нет биомаркеров, которые с высокой точностью помогали бы диагностировать и прогнозировать течение ПКС. Тем не менее, тот факт, что ни изначальная тяжесть травмы, ни изменения на КТ, ни определенные клинические симптомы не могут указывать на возникновение ПКС, наталкивает на мысль о психогенной природе данного синдрома.

Опираясь на указанные в статье исследования, можно предположить, что наибольший вклад в развитие ПКС вносят психологические и психические факторы. Пациенты, уже подверженные хроническим состояниям до травмы (мигрень, постоянные головные боли), имеют более высокий шанс развития ПКС. Также люди с иными психиатрическими диагнозами также подходят под критерии ПКС, хотя не имели в анамнезе ЛЧМТ. Отсутствие связи между жалобами при ПКС с фактом ЛЧМТ и определение их в разряд психологических состояний требуют других подходов как в диагностике, так и в лечении.

В связи с этим остро встает вопрос о достоверности и действительном наличии снижения качества жизни пациентов с предполагаемым развитием ПКС. В практике авторов данной статьи неоднократно встречались случаи «утяжеления» пациентами своего состояния ради получения материальной выгоды (обычно в случае криминальных травм и дорожно-транспортных происшествий) или для открытия и продления листка нетрудоспособности. Поэтому необходимо продолжать поиск объективных критериев ПКС, которые бы опирались не только на анамнестические данные пациентов, но и на точную инструментальную диагностику ПКС, которая могла бы помочь решить вышеуказанные проблемы.

### **Заключение**

Проведенный обзор литературы показал, что предполагаемыми клиническими факторами риска развития ПКС являются женский пол, наличие в анамнезе мигрени, наличие психических и психологических расстройств. Но тяжесть изначальной ЧМТ не влияет на развитие ПКС, а объем повреждений головного мозга при КТ или МРТ не имеет зависимости от развития и тяжести ПКС. Среди используемых при ЧМТ биомаркеров нет тех, которые могли бы дать оценку тяжести и течению ПКС, поэтому необходимо проведение дальнейших исследований.

### **Список литературы**

1. Lippert-Grüner M., Maegele M., Haverkamp H., Klug N., Wedekind C. Health-related quality of life during the first year after severe brain trauma with and without polytrauma // *Brain Inj.* 2007. Vol. 21. Is.5. P.451-455. DOI: 10.1080/02699050701343961.
2. Adekoya N., Thurman D.J., White D.D., Webb K.W. Surveillance for traumatic brain injury deaths--United States, 1989-1998 // *MMWR Surveill Summ.* 2002. Vol. 51. Is. 10. P. 1-14.
3. Сабиров Д.М., Росстальная А.Л., Махмудов М.А. Эпидемиологические особенности черепно-мозгового травматизма // *Вестник экстренной медицины.* 2019. Т.12. № 2. С. 61-66.
4. Овсянников Д.М., Чехонацкий А.А., Колесов В.Н., Бубашвили А.И. Социальные и эпидемиологические аспекты черепно-мозговой травмы // *Саратовский научно-медицинский*

журнал. 2012. Т. 8. № 3. С.777-785.

5. Шеховцова К.В., Шеховцов В.И., Кондаков Е.Н. Эпидемиология черепно-мозговой травмы и организация медицинской помощи пострадавшим в Ставропольском крае // *Нейрохирургия*. 2006. № 3. С. 59-63.
6. Лихтерман Л.Б., Кравчук А.Д., Филатова М.М. Сотрясение головного мозга: тактика лечения и исходы. // *Анализы клинической и экспериментальной неврологии*. 2008. Т.2. № 1. С. 12 -21.
7. Клинические рекомендации «Легкая черепно-мозговая травма» ассоциации нейрохирургов России от 15.04.2016 г. [Электронный ресурс]. URL: [https://ruans.org/Text/Guidelines/mild\\_head\\_injury.pdf](https://ruans.org/Text/Guidelines/mild_head_injury.pdf) (дата обращения 14.03.2024).
8. Клинические рекомендации «Сотрясение головного мозга» ассоциации нейрохирургов России. 2022 г. [Электронный ресурс]. URL: <https://ruans.org/Text/Guidelines/concussion-2022.pdf> (дата обращения 14.03.2024).
9. Barlow K.M., Crawford S., Brooks B.L., Turley B., Mikrogianakis A. The Incidence of Postconcussion Syndrome Remains Stable Following Mild Traumatic Brain Injury in Children // *Pediatr Neurol*. 2015. Vol. 53 Is. 6. P. 491-497. DOI: 10.1016/j.pediatrneurol.2015.04.011.
10. Fried E., Balla U., Catalogna M., Kozer E., Oren-Amit A., Hadanny A., Efrati S. Persistent post-concussive syndrome in children after mild traumatic brain injury is prevalent and vastly underdiagnosed // *Sci Rep*. 2022. Vol. 12. Is. 1. P. 4364. DOI: 10.1038/s41598-022-08302-0.
11. Cnossen M.C., Winkler E.A., Yue J.K., Okonkwo D.O., Valadka A.B., Steyerberg E.W., Lingsma H.F., Manley G.T. ; TRACK-TBI Investigators. Development of a Prediction Model for Post-Concussive Symptoms following Mild Traumatic Brain Injury: A TRACK-TBI Pilot Study // *J Neurotrauma*. 2017. Vol. 34. Is. 16 P. 2396-2409. DOI: 10.1089/neu.2016.4819.
12. Maruta J., Lumba-Brown A., Ghajar J. Concussion Subtype Identification With the Rivermead Post-concussion Symptoms Questionnaire // *Front Neurol*. 2018. Vol. 9. № 1034. DOI: 10.3389/fneur.2018.01034.
13. Barlow K.M., Marcil L.D., Dewey D., Carlson H.L., MacMaster F.P., Brooks B.L., Lebel R.M. Cerebral Perfusion Changes in Post-Concussion Syndrome: A Prospective Controlled Cohort Study // *J Neurotrauma*. 2017. Vol. 34 Is. 5. P. 996-1004. DOI: 10.1089/neu.2016.4634.
14. Lange R.T., Panenka W.J., Shewchuk J.R., Heran M.K., Brubacher J.R., Bioux S., Eckbo R., Shenton M.E., Iverson G.L. Diffusion tensor imaging findings and postconcussion symptom reporting six weeks following mild traumatic brain injury // *Arch Clin Neuropsychol*. 2015. Vol. 30. Is.1. P. 7-25. DOI: 10.1093/arclin/acu060.
15. Yeates K.O., Luria J., Bartkowski H., Rusin J., Martin L., Bigler E.D. Postconcussive symptoms in children with mild closed head injuries // *J Head Trauma Rehabil*. 1999. Vol. 14. Is. 4.

P. 337-350. DOI: 10.1097/00001199-199908000-00003.

16. Panwar J., Hsu C.C., Tator C.H., Mikulis D. Magnetic Resonance Imaging Criteria for Post-Concussion Syndrome: A Study of 127 Post-Concussion Syndrome Patients // *J Neurotrauma*. 2020. Vol. 37. Is. 10. P.1190-1196. DOI: 10.1089/neu.2019.6809.
17. Bonow R.H., Friedman S.D., Perez F.A., Ellenbogen R.G., Browd S.R., Mac Donald C.L., Vavilala M.S., Rivara F.P. Prevalence of Abnormal Magnetic Resonance Imaging Findings in Children with Persistent Symptoms after Pediatric Sports-Related Concussion // *J Neurotrauma*. 2017. Vol. 34. Is. 19. P. 2706-2712. DOI: 10.1089/neu.2017.4970.
18. Edmed S., Sullivan K. Depression, anxiety, and stress as predictors of postconcussion-like symptoms in a non-clinical sample // *Psychiatry Res*. 2012. Vol. 200. Is. 1. P. 41-45. DOI: 10.1016/j.psychres.2012.05.022.
19. Miller D.R., Hayes J.P., Lafleche G., Salat D.H., Verfaellie M. White matter abnormalities are associated with chronic postconcussion symptoms in blast-related mild traumatic brain injury // *Hum Brain Mapp*. 2016. Vol. 37. Is. 1. P. 220-229. DOI: 10.1002/hbm.23022.
20. Roy D., Peters M.E., Everett A., Leoutsakos J.M., Yan H., Rao V., Bechtold K., Sair H., Van Meter T.E., Falk H., Vassila A., Hall A., Ofoche U., Akbari F., Lyketsos C.G., Korley F. Loss of consciousness and altered mental state predicting depressive and post-concussive symptoms after mild traumatic brain injury // *Brain Inj*. 2019. Vol. 33. Is. 8. P. 1064-1069. DOI: 10.1080/02699052.2019.1606447.
21. Yue J.K., Cnossen M.C., Winkler E.A., Deng H., Phelps R.R.L., Coss N.A., Sharma S., Robinson C.K., Suen C.G., Vassar M.J., Schnyer D.M., Puccio A.M., Gardner R.C., Yuh E.L., Mukherjee P., Valadka A.B., Okonkwo D.O., Lingsma H.F., Manley G.T. Pre-injury Comorbidities Are Associated With Functional Impairment and Post-concussive Symptoms at 3- and 6-Months After Mild Traumatic Brain Injury: A TRACK-TBI Study // *Front Neurol*. 2019. Vol. 10. P. 343. DOI: 10.3389/fneur.2019.00343.
22. Levin H.S., Temkin N.R., Barber J., Nelson L.D., Robertson C., Brennan J., Stein M.B., Yue J.K., Giacino J.T., McCrea M.A., Diaz-Arrastia R., Mukherjee P., Okonkwo D.O., Boase K., Markowitz A.J., Bodien Y., Taylor S., Vassar M.J., Manley G.T.; TRACK-TBI Investigators; Adeoye O., Badjatia N., Bullock M.R., Chesnut R., Corrigan J.D., Crawford K., Dikmen S., Duhaime A.C., Ellenbogen R., Feuser V.R., Ferguson A.R., Foreman B., Gardner R., Gaudette E., Gonzalez L., Gopinath S., Gullapalli R., Hemphill J.C., Hotz G., Jain S., Keene C.D., Korley F.K., Kramer J., Kreitzer N., Lindsell C., Machamer J., Madden C., Martin A., McAllister T., Merchant R., Nolan A., Ngwenya L.B., Noel F., Palacios E., Puccio A., Rabinowitz M., Rosand J., Sander A., Sattris G., Schnyer D., Seabury S., Sun X., Toga A., Valadka A., Wang K., Yuh E., Zafonte R. Association of Sex and Age With Mild Traumatic Brain Injury-Related Symptoms: A TRACK-TBI Study // *JAMA*

Netw Open. 2021. Vol. 4(4). P. e213046. DOI: 10.1001/jamanetworkopen.2021.3046.

23. Cnossen M.C., van der Naalt J., Spikman J.M., Nieboer D., Yue J.K., Winkler E.A., Manley G.T., von Steinbuechel N., Polinder S., Steyerberg E.W., Lingsma H.F. Prediction of Persistent Post-Concussion Symptoms after Mild Traumatic Brain Injury // *J Neurotrauma*. 2018. Vol. 35 Is. 22. P. 2691-2698. DOI: 10.1089/neu.2017.5486.
24. Obiano K.S., Singh R., Dawson J. Post-concussion symptoms 1-year after traumatic brain injury: using the Rivermead Post-concussion Questionnaire to identify predictors of severity // *Brain Inj*. 2022 Vol. 36 Is. 12-14 P. 1323-1330. DOI: 10.1080/02699052.2022.2140195
25. Voormolen D.C., Haagsma J.A., Polinder S., Maas A.I.R., Steyerberg E.W., Vuleković P., Sewalt C.A., Gravesteijn B.Y., Covic A., Andelic N., Plass A.M., von Steinbuechel N. Post-Concussion Symptoms in Complicated vs. Uncomplicated Mild Traumatic Brain Injury Patients at Three and Six Months Post-Injury: Results from the CENTER-TBI Study // *J. Clin. Med*. 2019. Vol. 8 Is. 11. P. 1921. DOI: 10.3390/jcm8111921.
26. Wäljas M., Iverson G.L., Lange R.T., Hakulinen U., Dastidar P., Huhtala H., Liimatainen S., Hartikainen K., Öhman J. A prospective biopsychosocial study of the persistent post-concussion symptoms following mild traumatic brain injury // *J Neurotrauma*. 2015. Vol. 32 .Is. 8. P. 534-547. DOI: 10.1089/neu.2014.3339.
27. Le Sage N., Chauny J.M., Berthelot S., Archambault P., Neveu X., Moore L., Boucher V., Frenette J., De Guise É., Ouellet M.C., Lee J., McRae A.D., Lang E., Émond M., Mercier É., Tardif P.A., Swaine B., Cameron P., Perry J.J. Post-Concussion Symptoms Rule: Derivation and Validation of a Clinical Decision Rule for Early Prediction of Persistent Symptoms after a Mild Traumatic Brain Injury // *J Neurotrauma*. 2022. Vol. 39. Is. 19-20. P. 1349-1362. DOI: 10.1089/neu.2022.0026.
28. Morgan C.D., Zuckerman S.L., Lee Y.M., King L., Beaird S., Sills A.K., Solomon G.S. Predictors of postconcussion syndrome after sports-related concussion in young athletes: a matched case-control study // *J Neurosurg Pediatr*. 2015. Vol. 15. Is. 6. P. 589-598. DOI: 10.3171/2014.10.PEDS14356.
29. Hou R., Moss-Morris R., Peveler R., Mogg K., Bradley B.P., Belli A. When a minor head injury results in enduring symptoms: a prospective investigation of risk factors for postconcussional syndrome after mild traumatic brain injury // *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2012. Vol. 83. Is. 2. P. 217-223. DOI: 10.1136/jnnp-2011-300767.
30. Meares S., Shores E.A., Taylor A.J., Batchelor J., Bryant R.A., Baguley I.J., Chapman J., Gurka J., Marosszeky J.E. The prospective course of postconcussion syndrome: the role of mild traumatic brain injury // *Neuropsychology*. 2011. Vol. 25(4). P. 454-465. DOI: 10.1037/a0022580.
31. Donnell A.J., Kim M.S., Silva M.A., Vanderploeg R.D. Incidence of postconcussion symptoms in psychiatric diagnostic groups, mild traumatic brain injury, and comorbid conditions //

Clin Neuropsychol. 2012. Vol. 26. Is. 7. P. 1092-1101. DOI: 10.1080/13854046.2012.713984.

32. Stern R.A. Cerebrospinal Fluid Biomarkers in Postconcussion Syndrome: Measuring Neuronal Injury and Distinguishing Individuals at Risk for Persistent Postconcussion Syndrome or Chronic Traumatic Encephalopathy // JAMA Neurol. 2016. Vol. 73(11). P. 1280-1282. DOI: 10.1001/jamaneurol.2016.3169.

33. Boucher V., Frenette J., Neveu X., Tardif P. A., Mercier É., Chauny J. M., Berthelot S., Archambault P., Lee J., Perry J. J., McRae A., Lang E., Moore L., Cameron P., Ouellet M. C., de Guise E., Swaine B., Émond M., Le Sage, N. Lack of association between four biomarkers and persistent post-concussion symptoms after a mild traumatic brain injury. // Journal of clinical neuroscience : official journal of the Neurosurgical Society of Australasia. 2023. Is. 118. P. 34–43. DOI: 10.1016/j.jocn.2023.10.007.

34. Mercier E., Tardif P.A., Cameron P.A., Émond M., Moore L., Mitra B., Ouellet M.C., Frenette J, de Guise E., Le Sage N.. Prognostic value of neuron-specific enolase (NSE) for prediction of post-concussion symptoms following a mild traumatic brain injury: a systematic review // Brain Inj. 2018. Vol. 32. Is. 1. P. 29-40. DOI: 10.1080/02699052.2017.1385097.

35. Mitra B., Rau T. F., Surendran N., Brennan J. H., Thaveenthiran P., Sorich E., Fitzgerald M. C., Rosenfeld J. V., Patel S. A. Plasma micro-RNA biomarkers for diagnosis and prognosis after traumatic brain injury: A pilot study // Journal of clinical neuroscience : official journal of the Neurosurgical Society of Australasia. 2017. Is. 38. P. 37–42. DOI: 10.1016/j.jocn.2016.12.009.

36. Di Pietro V., Ragusa M., Davies D., Su Z., Hazeldine J., Lazzarino G., Hill L.J., Crombie N., Foster M., Purrello M., Logan A., Belli A. MicroRNAs as Novel Biomarkers for the Diagnosis and Prognosis of Mild and Severe Traumatic Brain Injury // J Neurotrauma. 2017. Vol. 34. Is. 11. P. 1948-1956. DOI: 10.1089/neu.2016.4857.