

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2020

Куренков А.Л.¹, Артеменко А.Р.²

Транскраниальная магнитная стимуляция в детской неврологии

¹ФГАУ «Национальный медицинский исследовательский центр здоровья детей» Минздрава России, 119991, Москва, Россия;²ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова Минздрава России» (Сеченовский Университет), 119991, Москва, Россия

Транскраниальная магнитная стимуляция (ТМС) — это неинвазивная стимуляция мозга, которая применяется с исследовательскими и диагностическими целями, а также как один из методов нейромодуляции для лечения ряда болезней. В педиатрии ТМС чаще всего используется для оценки созревания кортикоспинального тракта. Для этого на моторные зоны коры головного мозга ребенка подается короткий одиночный импульсный магнитный стимул и регистрируются вызванные моторные ответы с разных мышц верхних и нижних конечностей, рассчитывается время центрального моторного проведения. Эта методика в детской неврологии также используется для определения нарушений проведения импульса по кортикоспинальному тракту и тестирования проявлений нейропластичности при повреждении двигательных зон коры головного мозга и нисходящих проводящих путей при таких заболеваниях, как детский церебральный паралич, инсульт, рассеянный склероз. Еще один аспект применения ТМС — оценка тормозных корковых механизмов с оценкой параметров коркового периода молчания и ипсилатерального периода молчания, которые часто меняются при поражениях центральной нервной системы. При проведении ТМС также можно выполнить картирование кортикальной представленности конкретной мышцы, что используется для оценки функциональных перестроек коры головного мозга при различных неврологических заболеваниях. Для точного выполнения картирования применяют сложное навигационное оборудование с использованием фокусной ТМС. В статье подробно описаны эти и другие диагностические методы ТМС, используемые при неврологических заболеваниях детского возраста, а также возможности терапевтического применения ритмической ТМС при неврологических заболеваниях.

Ключевые слова: транскраниальная магнитная стимуляция; кортикоспинальный тракт; вызванный моторный ответ; время центрального моторного проведения; корковый период молчания; детский церебральный паралич; рассеянный склероз; инсульт; ритмическая ТМС.

Для цитирования: Куренков А.Л., Артеменко А.Р. Транскраниальная магнитная стимуляция в детской неврологии. *Неврологический журнал имени Л.О. Бадаляна*. 2020; 1(1): 47-63. DOI: <https://doi.org/10.17816/2686-8997-2020-1-01-47-63>

Для корреспонденции: Куренков Алексей Львович — доктор мед. наук, зав. лаб. нервных болезней у детей Центра детской психоневрологии, ФГАУ «Национальный медицинский исследовательский центр здоровья детей» Минздрава России, 119991, Москва. E-mail: alkurenkov@gmail.com

Участие авторов:

Куренков А.Л. — концепция, написание текста, редактирование.

Артеменко А.Р. — написание текста, редактирование.

Все соавторы — утверждение окончательного варианта рукописи, ответственность за целостность всех частей рукописи.

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.**Конфликт интересов.** Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Поступила: 15.01.2020

Принята к печати: 24.01.2020

Опубликована: 27.03. 2020

Aleksey L. Kurenkov¹, Ada R. Artemenko²

Transcranial magnetic stimulation in child neurology

¹National Medical Research Center for Children's Health, Moscow, 119991, Russian Federation;²I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow, 119991, Russian Federation

Transcranial magnetic stimulation (TMS) is a non-invasive brain stimulation used for research and diagnostic purposes, as well as for the treatment of a number of diseases as one of the methods of neuromodulation. In pediatrics, TMS is most often used to assess the normal maturation of the corticospinal tract when stimulating the motor areas of the cortex of healthy children with a short single pulse magnetic stimulus, and recording motor evoked potentials from different muscles of the upper and lower extremities, as well as calculating the central motor conduction time. This technique is also used in pediatric neurology to determine conduction disturbances of the pulse along the corticospinal tract and to test neuroplasticity in damage to motor areas of the cerebral cortex and descending motor pathways in such diseases as cerebral palsy, stroke, and multiple sclerosis. Another aspect of TMS application is the evaluation of cortical inhibitory mechanisms with an assessment of the indices of the cortical silent period and the ipsilateral silent period, which often change with central nervous system lesions. With TMS it is also possible to map the cortical representation of a particular muscle, which is used to evaluate functional changes of the cerebral cortex in various neurological diseases. For an accurate implementation of the TMS mapping technique, complex navigation equipment must be currently used with focal TMS. The article describes in detail these and other diagnostic methods of TMS used in child neurology. The possibilities of the therapeutic use of repetitive TMS in children's neurological diseases are considered in separate sections.

Keywords: transcranial magnetic stimulation; corticospinal tract; motor evoked potential; central motor conduction time; cortical silent period; cerebral palsy; multiple sclerosis; stroke; repetitive transcranial magnetic stimulation.

For citation: Kurenkov A.L., Artemenko A.R. Transcranial magnetic stimulation in child neurology. *Neurologicheskiy Zhurnal imeni L.O. Badalyana* (L.O. Badalyan Neurological Journal). 2020; 1(1): 47-63. DOI: <https://doi.org/10.17816/2686-8997-2020-1-01-47-63>. (In Russian)

For correspondence: Aleksey L. Kurenkov, MD, Ph.D., DSci., Head of the laboratory of nervous diseases in children of the Center of Child Psychoneurology, National Medical Research Center for Children's Health, Moscow, 119991, Russian Federation. E-mail: alkurenkov@gmail.com

Information about the authors:

Kurenkov A.L., <https://orcid.org/0000-0002-7269-9100>
Artemenko A.R., <https://orcid.org/0000-0002-6219-3384>

Contribution:

Kurenkov A.L. – concept, writing text, editing.
Artemenko A.R. – writing text, editing.

All authors are responsible for the integrity of all parts of the manuscript and approval of its final version.

Acknowledgment. The study had no sponsorship.

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

Received: January 15, 2020

Accepted: January 24, 2020

Published: March 27, 2020

Введение

Транскраниальная магнитная стимуляция (ТМС) в детской неврологии используется более 30 лет [1]. Первые публикации относятся к 1988 г. и первоначально касались анализа с помощью ТМС двигательных нарушений у детей. При диагностической ТМС проводится неинвазивная стимуляция моторных зон коры головного мозга при подаче одиночного короткого магнитного импульса, что приводит к активации корковых нейронов и формированию нисходящего потока возбуждения по кортикоспинальному тракту (КСТ). На уровне передних рогов спинного мозга происходит передача возбуждения на α -мотонейроны, дальше импульс распространяется по периферическому нерву и достигает мышц-мишеней (чаще дистальных мышц рук или ног), с которых регистрируется вызванный моторный ответ (ВМО). Эта методика используется для определения нарушений проведения импульса по КСТ и тестирования проявлений нейропластичности при повреждении двигательных зон коры головного мозга и проводящих путей [2, 3].

Еще один аспект применения ТМС — оценка тормозных корковых механизмов, для чего применяются особые методические приемы: регистрация коркового периода молчания, ипсилатерального (ИЛ) периода молчания и др. Также при проведении ТМС можно выполнять картирование кортикальной представленности конкретной мышцы, что важно для оценки кортикальной нейропластичности при различных заболеваниях ЦНС. Для точного выполнения картирования применяют сложное навигационное оборудование с использованием фокусной ТМС.

Большинство публикаций по ТМС в педиатрии посвящено оценке созревания КСТ, состояния после перинатального инсульта, при детском церебральном параличе (ДЦП), рассеянном склерозе, различных формах эпилепсии, травматических поражениях головного и спинного мозга, тиках, синдроме дефицита внимания и гиперактивности, аутизме и др. [1–5]. Активно обсуждаются не только диагностические и исследовательские аспекты применения ТМС, но и возможности терапевтического использования ТМС в педиатрии [6–9].

В терапевтических целях применяется ритмическая стимуляция, т.е. подается не одиночный магнит-

ный импульс, а серия импульсов, причем могут применяться разные частоты, т.к. высокая частота ритмической ТМС (рТМС) оказывает преимущественно стимулирующее действие, низкая частота рТМС — преимущественно тормозное действие [10], хотя это разделение несколько условно.

Механизм действия рТМС до конца не ясен. Считается, что рТМС может взаимодействовать со спонтанными колебательными ритмами, которые существуют в кортикальных нейронных цепях и активируются этой стимуляцией. Модулируя патологические ритмы в нейронных сетях между корковыми и глубокими структурами мозга, рТМС может оказывать значимое терапевтическое воздействие. Это влияние рТМС связывают с частотными (при применении разных частот стимуляции достигаются разные эффекты) и паттерн-зависимыми (применение разных паттернов стимуляции — подача стимулов одной частоты, чередование стимуляции разными частотами, стимуляция пачками стимулов высокой частоты с определенными паузами и др. — также может приводить к разнонаправленному действию) эффектами, которые могут наступить, по крайней мере частично, от взаимодействия с некоторыми нормальными и измененными колебаниями, вовлеченными в кортикальные сети [11].

Общие вопросы применения ТМС у детей

Безопасность и возможные побочные эффекты при ТМС. Многочисленные многолетние исследования и наблюдения в клинической практике доказали, что ТМС является безопасной и хорошо переносимой процедурой у детей [1, 12–14]. Данные по безопасности и переносимости, полученные у взрослых пациентов при определенной патологии (например, при инсульте), могут быть экстраполированы на детей с перинатальным инсультом и гемипаретической формой ДЦП [15]. Также проведено много исследований на животных, в которых подтверждена безопасность ТМС. Для рТМС опубликовано специальное согласованное руководство по рискам и безопасности метода, которое было обновлено и значительно расширено в 2009 г. [16]. Однако у детей до сих пор не определены возрастные границы использования рТМС, что определяется ограниченным числом исследований. Также

отсутствуют рекомендации относительно частотных и временных характеристик лечебной стимуляции.

Несмотря на широкое использование ТМС при разных неврологических болезнях у детей, в том числе при эпилепсии и других пароксизмальных состояниях, считается, что ТМС одиночными стимулами не провоцирует судороги и не может отрицательно влиять на течение эпилепсии [3, 5, 12]. Только у 4 детей с эпилепсией было отмечено учащение приступов в первые 3 дня после ТМС, а затем частота приступов оставалась прежней, как и до ТМС [14]. У взрослых описаны единичные случаи развития эпилептического приступа после диагностической ТМС [15].

Снижение слуха у взрослых не отмечается при использовании ТМС одиночными стимулами, даже при проведении многочисленных повторных стимуляций. У 8 детей в возрасте от 2 мес до 16 лет с разной неврологической симптоматикой, но с нормальной функцией слуха, а также 2 врачей и 2 средних медицинских работников, которые проводили исследование, оценивалось негативное влияние ТМС на функцию слуха. Тестирование включало регистрацию коротколатентных слуховых вызванных потенциалов и акустического рефлекса, а также проведение тональной аудиометрии до и после ТМС. Процедура ТМС включала исследование времени центрального моторного проведения (ВЦМП) и коркового периода молчания в расслабленных мышцах и при слабом произвольном усилии. Каждому обследуемому в среднем предъявлялось 48 стимулов интенсивностью 50–75% максимальной мощности магнитного стимулятора. Ни в одном случае после ТМС не выявлено значимых изменений функции слуха [17]. Несмотря на все вышеприведенные данные, у пациентов с семейным анамнезом нарушения слуха или другими известными факторами риска снижения слуха рекомендуется использовать беруши для минимизации возможного риска при ТМС.

Нейрокардиогенные обмороки могут быть осложнениями при ТМС одиночными стимулами, что показано в исследовании пациентов с гемипарезами вследствие перинатального инсульта [18]. У 2 подростков развились обмороки длительностью не более 1 мин при ТМС в ответ на первые стимулы низкой интенсивности. Никаких нежелательных последствий обмороков у детей не выявлено, но один из них отказался от дальнейшего участия в исследовании. Уточнение анамнеза обнаружило, что подобные синкопальные состояния отмечались у них и ранее при взятии крови. Также для обоих детей нахождение в лаборатории ТМС было стрессом, и они были голодны.

Учитывая все вышеизложенные факты, была разработана стратегия для минимизации потенциального риска развития нейрокардиогенных обмороков, которая включает:

1) детальное выяснение всех возможных факторов, способствующих развитию обморока;

2) проведение профилактических мероприятий, включающих достаточную гидратацию, недавний прием пищи перед процедурой; низкая интенсивность первого стимула и постепенное увеличение интенсивности последующих стимулов при ТМС;

3) подробное описание всех факторов риска нейрокардиогенных обмороков в информированном согласии на процедуру и обсуждение их с родителями [18].

В целом при ТМС одиночными стимулами у детей редко наблюдаются легкие и умеренно выраженные побочные эффекты, которые могут включать местный дискомфорт, головную боль, ощущения покалывания, «скальповая» боль, другие боли, тошноту/рвоту, потерю аппетита, звон в ушах и нейрокардиогенный синкоп. Риск развития любого побочного эффекта у здоровых детей при ТМС одиночными стимулами составляет 0,0342 на процедуру, для пациентов с расстройством ЦНС — 0,0597 на процедуру, для пациентов с эпилепсией — 0,0455 на процедуру. По мнению международных экспертов, в целом безопасность и риски развития побочных эффектов при ТМС у взрослых и детей значимо не различается [14].

С 2001 г. выполнено большое число исследований с разными режимами рТМС у детей (в основном в возрасте старше 6 лет) для лечения неврологических заболеваний. В целом все исследования показали хорошую переносимость и безопасность рТМС у пациентов любого возраста, даже с учетом того, что у детей порог ВМО обычно был значительно выше, чем у взрослых [6]. Число исследований рТМС у детей не так велико, как у взрослых, но в опубликованных работах нет сообщений о значимых побочных эффектах [6, 9, 14]. Легкие побочные эффекты были нечастыми и представлены следующими состояниями: головная боль, головокружение, подергивание челюсти, тошнота/рвота, тревога, скованность шеи, боль в шее. Только у 3 подростков с депрессией при рТМС отмечено развитие генерализованных тонико-клонических судорог. Риск любого побочных эффекта во время сеанса рТМС у детей с нарушениями ЦНС составляет 0,0378, а для пациентов с эпилепсией практически равен нулю. Суммарный риск развития судорог у пациентов с нарушениями ЦНС за один сеанс рТМС — 0,0014 [14].

Переносимость ТМС. Несмотря на то что ТМС считается безболезненной процедурой, ряд пациентов описывает свои ощущения как «мягкий удар» или «резкий толчок». Оценка реакции на обследование проведена в группе здоровых детей и у детей с синдромом дефицита внимания и гиперактивностью. Оценка субъективных ощущений по 10-балльной шкале (самое неприятное — 1 балл, наименее неприятное — 10 баллов) после диагностической ТМС осуществлялась во время предъявления одиночных стимулов. Средний балл этой оценки составил 6,13. При этом только 4 ребенка из 38 обследованных детей характеризовали ТМС как «крайне неприятную» процедуру и отказались от повторного обследования [19].

Ограничения и трудности при ТМС-исследованиях у детей. Ограничения ТМС-исследований у детей в первую очередь связаны с высоким порогом коркового ВМО вследствие недостаточной зрелости нервной системы в раннем возрасте, а также с психологическими (боязнь любых сложных медицинских процедур) и методическими сложностями (достаточно длительное пребывание в определенной позе, трудность достижения полного расслабления тестируемых мышц и др.). При проведении ТМС у детей, имеющих малый размер головы, всегда встает вопрос об адекватности использования койла стандартного размера. Объем мозга человека значительно не меняется с 6 лет, а возрастзависимые отличия в ТМС-параметрах у детей в первую очередь отражают нейрофизиологические особенности, связанные с продолжающейся церебральной и кортикоспинальной миелинизацией, а также созреванием интракортикальных синаптических нейрональных связей [3]. Порог регистрации коркового ВМО по сравнению с подростками и взрослыми у детей выше, особенно в возрасте до 6 лет. Для получения минимального коркового ВМО в раннем возрасте обычно необходима предварительная произвольная активация мышцы-мишени [1].

ТМС в оценке созревания кортикоспинального тракта в норме

С момента внедрения ТМС в клиническую практику метод используется для изучения развития КСТ от рождения до подросткового возраста, что позволило объективизировать механизмы созревания двигательной системы человека [2].

КСТ у нормально развивающегося плода достигает спинного мозга уже в начале III триместра беременности, исходно включая в себя билатеральные проекционные пути от каждого полушария. В ходе дальнейшего постнатального развития ИЛ-пути постепенно утрачиваются; сохраняются лишь контралатеральные (КЛ).

Методом ТМС одиночными стимулами было проанализировано нормальное эволюционное развитие кортикоспинальных двигательных путей новорожденного ребенка и детей более старшего возраста [20, 21].

Порог коркового ВМО, т.е. минимальный ответ мышцы-мишени при стимуляции КЛ-первичной моторной коры, появляется в первые 3 мес жизни при максимальной интенсивности магнитного стимула [20]. Однако регистрацию корковых ВМО у детей самого раннего возраста следует проводить при ТМС на фоне мышечной активности, которая обеспечивает фасилитацию мышцы-мишени. Фасилитация, или регистрация на фоне «преиннервационной активности», широко используется у новорожденных и недоношенных детей [20].

Воспроизводимые достоверные ВМО при ТМС моторной коры у детей на фоне полной релаксации мышц-мишеней верхних конечностей регистрируются

только после 1 года жизни. При исследовании мышц ног воспроизводимые корковые ВМО определяются с 4–5 лет [22, 23].

Для получения коркового ВМО у детей раннего возраста (до 1–2 лет) обычно необходим магнитный стимул максимальной мощности используемого магнитного стимулятора. Значения порогов регистрации ВМО широко варьируют и проявляют тенденцию к снижению с увеличением возраста ребенка. Значения коркового порога ВМО остаются высокими у детей до 10 лет и затем постепенно снижаются [24]. Выравнивание значений порогов регистрации ВМО у детей и взрослых (35–50% для мышц верхних и 60–80% для мышц нижних конечностей) происходит лишь в 13–15 лет [22, 23].

У детей, как и у взрослых, порог коркового ВМО снижается при фасилитации — произвольном мышечном сокращении мышцы-мишени.

Амплитуда ВМО при стимуляции коры у детей достаточно вариабельна, а в раннем возрасте, кроме этого, крайне низкая. При тестировании мышц рук на 1-м году жизни амплитуда коркового ВМО не превышает 0,1–0,2 мВ, а в 3–4 года составляет 0,2–0,3 мВ [22, 23]. При регистрации ВМО с мышц ног амплитуда ответа еще ниже и обычно не превышает 0,05–0,08 мВ. Подобная картина сохраняется до 7–8 лет, а затем амплитуда коркового ВМО постепенно увеличивается, достигая значений у взрослых у детей старше 10 лет.

Характерно, что во всех возрастных группах амплитуда ВМО для короткой отводящей мышцы первого пальца кисти всегда выше, чем для мышцы, отводящей первый палец стопы [13, 22]. Различия в амплитудных характеристиках ВМО в основном определяются площадью (объемом) моторного коркового представления конкретной мышцы.

Для мышц-мишеней ног отмечена бóльшая вариабельность значений порогов появления ответов, их латентности и амплитуды. В целом возрастной профиль изменений параметров ВМО для мышц-мишеней рук и ног (короткой отводящей мышцы первого пальца кисти и отводящей первый палец стопы) одинаков.

Первоначально для анализа возрастного аспекта функционального состояния КСТ использовали только латентности коркового ВМО. Вопреки ожиданиям оказалось, что латентность коркового ВМО у детей достоверно не отличается от взрослых и примерно равна 19–21 мс при регистрации ответа с короткой отводящей мышцы первого пальца кисти и первой межкостной мышцы кисти [22, 23]. Таким образом, латентность коркового ВМО значимо не зависит от возраста и степени зрелости КСТ.

Более информативным параметром для оценки зрелости КСТ оказалось определение ВЦМП, рассчитываемое стандартным способом, когда из латентности коркового ВМО вычитают латентность сегментарного ВМО [13, 22]. Определение ВЦМП по F-волне у детей, как правило, не проводится по причине неоправдан-

ного дискомфорта для ребенка и продолжительности исследования. При стандартном определении ВЦМП показано, что в целом у детей ВЦМП больше, чем у взрослых. Выявленные возрастные различия значений отражают незрелость КСТ у детей.

Максимальные значения ВЦМП (12–15 мс) для дистальных мышц рук выявлены у детей в возрасте от 1 года до 3–4 лет. По мере развития ребенка и созревания моторных путей происходит линейное уменьшение ВЦМП. Функциональные характеристики моторных путей полностью соответствуют параметрам взрослого человека (7–8 мс) только в возрасте 12–14 лет [22, 23].

Аналогичные закономерности уменьшения ВЦМП с возрастом выявлены и при тестировании мышц ног. По сравнению с мышцами рук значения ВЦМП, характерные для взрослых, отмечены несколько раньше — в возрасте 11–13 лет [22].

В короткие возрастные периоды (5–6 лет, 7–8 лет и т.д.) наблюдается широкий разброс как средних значений ВЦМП, так и стандартных отклонений, что объясняется различиями в темпах миелинизации двигательных путей у детей одного возраста, а также значительными колебаниями роста в каждой возрастной группе.

Чтобы нивелировать разброс данных у детей одного возраста, предложено использовать скорректированное ВЦМП, т.е. его значение, соотношенное с ростом обследуемого ребенка. Корректировка ВЦМП не повлияла на уже описанные возрастные особенности: максимальные значения по-прежнему отмечены в возрасте от 1 года до 4 лет (15–12 мс/м для дистальных мышц рук, 22–25 мс/м для дистальных мышц ног) с постепенным снижением значений по мере увеличения возраста. Однако полного соответствия нормам взрослых скорректированное ВЦМП достигает в возрасте 17–18 лет [22].

Таким образом, использование ТМС показало, что миелинизация КСТ заканчивается в подростковом возрасте, причем миелинизация путей к мышцам нижних конечностей завершается в возрасте 11–12 лет, а к мышцам верхних конечностей — только в 12–17 лет.

Различия в значениях латентности ВМО, получаемых при полном расслаблении и при произвольном тоническом напряжении тестируемой мышцы, составляет у взрослых 2–4 мс. У детей первых 10 лет жизни эта разница может достигать до 10 мс, а затем уменьшается, достигая в подростковом возрасте значений, характерных для взрослых [25]. Выявленные особенности влияния фасилитации на функциональное состояние кортикоспинального проведения отражаются и на развитии тонких моторных навыков у детей. По сравнению с взрослыми степень развития тонких моторных навыков руки у детей раннего школьного возраста значительно отстает. Это подтвердилось при оценке времени реакции на акустическую стимуляцию, скорости печатания и быстроты совершения баллистических движений, в пробах на диадохокinesis

и прочих тестах. Характерно, что отставание в развитии тонких моторных навыков выявлено на фоне уже сформированных глобальных моторных навыков [26].

Таким образом, исследование возрастного профиля кортикоспинальных проекций у детей с использованием ТМС показывает, что созревание прямых кортикоспинальных путей наступает достаточно рано, а полное обеспечение интракорткальных тормозных и возбуждающих связей завершается не раньше 10–12 лет. С учетом этих данных для комплексной нейрофизиологической оценки степени созревания кортикоспинальных проекций необходимо использовать значения ВЦМП и порогов появления ВМО не только для полностью расслабленных мышц, но и при произвольном тоническом напряжении тестируемой мышцы.

При ТМС одиночными стимулами первичной моторной коры помимо КЛ-ВМО возможна регистрация ИЛ-ВМО за счет проведения по ИЛ-КСТ. При исследовании мышц рук, кроме классического КЛ-ответа, у детей значительно чаще, чем у взрослых, регистрируется ИЛ-ВМО [21, 27]. Развитие и созревание перекрещенного КСТ играет определяющую роль в формировании нормальной двигательной функции, в то время как перекрещенные ИЛ-кортиспинальные пути также являются важной частью двигательного развития, особенно при наличии раннего поражения мозга. При ТМС первичной моторной коры у здоровых новорожденных и недоношенных детей имеется баланс в развитии КЛ- и ИЛ-КСТ [21]. ИЛ-проекции имеют при рождении одинаковую толщину и нейрофизиологические свойства, что и КЛ-КСТ, но в течение первых 2 лет жизни постепенно наблюдалось увеличение доминирования КЛ-проекций.

Прослеживается определенная возрастная динамика изменения латентности ИЛ- и КЛ-ответов относительно друг друга: у новорожденных латентность ИЛ-ВМО в среднем на 4 мс меньше КЛ-ВМО; к 6 мес жизни происходит выравнивание латентностей, и в более старшем возрасте латентность ИЛ-ВМО всегда больше. По данным разных авторов, разница латентностей ИЛ- и КЛ-ответов составляет 6–12 мс [20, 27]. Показано, что у здоровых детей 3–11 лет ИЛ-ВМО регистрируется в 70% случаев. Для снижения порогов появления ИЛ-ВМО также рекомендуется проводить регистрацию на фоне минимального произвольного тонического напряжения мышцы-мишени. В руках ИЛ-ВМО чаще регистрируется в проксимальных мышцах (двуглавой мышце плеча и плечелучевой), чем в мышцах кисти [27].

Клиническая значимость возможности активации ИЛ-КСТ особенно ярко проявляется в феномене «зеркальных движений» у детей с односторонним поражением мозга в перинатальном периоде и часто ассоциирована с более худшим развитием двигательных функций пораженной конечности [28, 29].

При проведении ТМС на фоне тонического напряжения исследуемой мышцы у детей, как и у взрослых,

может быть зарегистрирован корковый период молчания в КЛ-конечности [25, 30]. КЛ-период молчания регистрируется как в дистальных, так и в проксимальных мышцах. У дошкольников в возрасте 4–6 лет длительность КЛ-периода молчания значительно меньше, чем у взрослых, — $140,8 \pm 30,2$ и $192,5 \pm 32,0$ мс соответственно [26]. По мере взросления происходит постепенное увеличение длительности этого периода. Длительность КЛ-периода молчания, полученного при определенной интенсивности магнитного стимула, отражает сохранность корковых тормозных механизмов, которые реализуются через рецепторы γ -аминомасляной кислоты. Тот факт, что параметры КЛ-периода молчания значительно меняются в зависимости от используемого метода регистрации и имеют большую вариативность в детском возрасте, ограничивает применение данного метода в широкой клинической практике.

ИЛ-период молчания (транскаллозальное торможение) представляет собой ответ моторной коры на одиночный магнитный стимул, регистрируемый в ИЛ-руке на фоне произвольного мышечного сокращения [3]. ИЛ-период молчания отсутствует у дошкольников и может регулярно регистрироваться после 6 лет. С увеличением возраста латентность ИЛ-периода молчания уменьшается, а его длительность увеличивается, достигая значений, характерных для взрослых, к подростковому возрасту [24]. Возрастные изменения ИЛ-периода молчания могут отражать как созревание корковых тормозных интернейронов, так и миелинизацию мозолистого тела [1]. Показаны различия в возрастных профилях созревания КЛ- и ИЛ-периодов молчания, что предполагает активацию разных нейрофизиологических механизмов в реализации этих двух тормозных феноменов коры головного мозга [24].

Метод парной стимуляции с оценкой интракортикального возбуждения и торможения широко применяется у взрослых. Опубликовано единственное исследование, посвященное созреванию интракортикального торможения в возрасте от 6 до 34 лет [31]. При использовании интервала 2 мс между кондиционирующим и тестирующим стимулами показано, что интракортикальное торможение почти в 4 раза больше у взрослых, чем у детей в возрасте до 10 лет. Предполагается, что снижение интракортикального торможения отражает нейрофизиологические механизмы, ответственные за повышение нейропластичности у детей [3].

Диагностические и терапевтические аспекты применения ТМС в детской неврологии

В связи со значительными возрастными и внутрииндивидуальными колебаниями параметров ТМС у детей с целью облегчения толкования данных выделено несколько критериев, позволяющих расценивать полученные результаты в педиатрии как однозначно патологические [32]:

1) увеличение ВЦМП более чем на 2,5 стандартных отклонения, по сравнению с возрастными нормативами;

2) асимметрия ВЦМП более чем на 1,5 мс для мышц рук и на 2,1 мс для мышц ног при сохранности значений ВЦМП в пределах нормы;

3) отсутствие коркового ВМО у детей старше 15 мес в мышцах рук и у детей старше 6 лет в мышцах ног при условии полного расслабления мышц-мишеней.

В отличие от взрослых регистрация коркового ВМО низкой амплитуды у детей не является абсолютным критерием патологии, т.к. для них характерен крайне широкий разброс значений этого параметра.

ТМС при детском церебральном параличе

ДЦП является самой частой причиной детской неврологической инвалидности.

При проведении ТМС у больных со спастическими формами ДЦП наиболее показательным является снижение амплитуды ВМО, изменение его формы и, иногда, увеличение его длительности [20, 33]. Обнаруживаемое в ряде случаев увеличение ВЦМП чаще всего наблюдается у пациентов с гемипаретической формой ДЦП, что указывает на нарушение проведения по КСТ (табл. 1).

При проведении ТМС у детей со спастической диплегией выявлено снижение уровня возбудимости корковых мотонейронов. Пороги регистрации ВМО были достоверно ($p < 0,05$) повышены до +10% при тестировании короткой отводящей мышцы первого пальца кисти и до +19% ($p < 0,001$) при регистрации ответа с мышцы, отводящей первый палец стопы. Таким образом, у больных спастической диплегией преобладали изменения в проекции мышц нижних конечностей. У больных с гемипаретической формой ДЦП наблюдалось относительно одинаковое повышение порогов ВМО при тестировании мышц рук (до +22%) и ног (до +25%). Повышение порога регистрации ВМО отмечено не только у детей с гемипаретической формой, но и у пациентов со спастической диплегией (табл. 1), что указывает на функциональные изменения в моторной коре головного мозга в обеих группах больных ДЦП.

У больных с гиперкинетической формой ДЦП при проведении ТМС параметры ВМО обычно не изменены [32, 34]. В то же время при смешанных формах патологии может отмечаться как увеличение ВЦМП, так и снижение амплитуды ВМО [33].

Одной из причин ДЦП является перинатальный инсульт, который можно рассматривать как модель для изучения нейропластичности двигательной системы в развивающемся мозге для анализа с помощью ТМС [35]. Изящные исследования на животных и у пациентов с ДЦП с применением ТМС и современных методов нейровизуализации [21, 36] позволили сформировать рабочую модель нейропластических изменений в ЦНС.

Таблица 1. Основные параметры ТМС в норме и у больных с двумя формами ДЦП (гемипаретической, n=20, и спастической диплегией, n=37) в возрасте 12–15 лет (M ± m) [30]**Table 1. The main indices of TMS in patients with hemiparetic (n = 20) and spastic diplegia (n = 37) cerebral palsy at the age of 12–15 years (M ± m) [30]**

| Параметр Parameter | Короткая отводящая мышца первого пальца кисти <i>m. Abductor pollicis brevis</i> | | | Мышца, отводящая первый палец стопы <i>m. Abductor hallucis</i> | | |
|---|---|--|---|--|--|---|
| | норма norm | гемипаретическая форма hemiparetic cerebral palsy | спастическая диплегия spastic diplegia | норма norm | гемипаретическая форма hemiparetic cerebral palsy | спастическая диплегия spastic diplegia |
| ВЦМП, мс Central motor conduction time, ms | 7.3 ± 1.3 | 9.9 ± 2.4*** | 8.9 ± 3.1* | 18.0 ± 2.3 | 23.7 ± 6.8** | 21.9 ± 5.4*** |
| Амплитуда ВМО, мВ Amplitude of motor evoked potential (MEP), mV | 3.9 ± 1.9 | 0.3 ± 1.1*** | 2.1 ± 2.4** | 1.6 ± 0.9 | 0.3 ± 0.7*** | 0.7 ± 0.8*** |
| Длительность ВМО, мс MEP duration, ms | 7.7 ± 1.5 | 12.5 ± 3.9*** | 10.6 ± 3.7** | 9.2 ± 1.9 | 15.7 ± 5.2*** | 19.7 ± 5.3*** |
| Порог регистрации ВМО, % MEP threshold, % | 47.6 ± 9.3 | 69.1 ± 15.0*** | 57.9 ± 15.9* | 67.8 ± 12.7 | 93.0 ± 12.7*** | 89.9 ± 19.6*** |

Примечание. ** $p < 0,01$; *** $p < 0,001$ по сравнению с нормой.

Note. * $p < 0.01$; *** $p < 0.001$ compared to normal.

При одностороннем повреждении КСТ у новорожденного, у которого в дальнейшем будет формироваться гемипаретическая форма ДЦП, дополнительные («избыточные» при рождении) ИЛ-проводящие пути сохраняются и служат для связи неповрежденной ИЛ-моторной коры с пострадавшей конечностью. Это позволяет здоровому полушарию взять на себя контроль за пораженной конечностью. Очевидно, что этот механизм реорганизации эффективнее работает в пре- и перинатальном периодах [37–39].

В процессе развития головного мозга группы корковых нейронов «конкурируют» друг с другом за синаптическое пространство. В отсутствие клетки-конкурента (в результате повреждения или аномалии развития мозга) сохраняются нейроны, в норме элиминирующиеся в ходе становления корковых функций. Именно эти нейроны и формируемые ими проводящие пути могут взять на себя часть функций поврежденных систем. Исследования с применением функциональной магнитно-резонансной томографии и ТМС у детей с гемипаретической формой ДЦП показали, что связи корковых нейронов и КСТ к мышцам рук формируются в этом случае иначе, чем у здоровых детей [37–39].

При небольших повреждениях первичной сенсомоторной коры при ДЦП нарушенную двигательную функцию, как правило, могут компенсировать вторичные моторные зоны. Эти зоны также включают в себя нейроны, передающие импульсы к спинному мозгу по КСТ. При обширных повреждениях, затрагивающих и вторичную моторную кору, контроль за функцией руки переходит к неповрежденному полушарию, ипсилатеральному паретичной конечности. В этом случае регуляция движений происходит за счёт сохранения онтогенетически «резервных» ИЛ-путей

от первичной коры к мышцам руки. К сожалению, подобные механизмы пластичности обладают недостатками, проявляющимися, в первую очередь, при бимануальной деятельности. У детей с гемипаретической формой ДЦП отчетливо прослеживается связь между функциональной сохранностью ИЛ-КСТ и наличием «зеркальных» движений рук (одна из форм патологических синкинезий) [39].

Для понимания патофизиологических и компенсаторных моторных механизмов ДЦП был проведен анализ функционального состояния ИЛ-КСТ у пациентов с гемипаретической формой ДЦП [20, 28, 29, 37]. ИЛ-ВМО регистрировали с паретичных мышц верхних конечностей при ТМС неповрежденного полушария. Одновременно в неповрежденной руке регистрировали КЛ-ВМО. Следует обратить внимание на следующий факт: если регистрируется ИЛ-ответ в пораженной конечности, то в той же руке классический ВМО при активации КЛ-пораженного полушария, как правило, зарегистрировать не удастся. И наоборот: если у пациента с гемипарезом не регистрируется ИЛ-ответ, то, как правило, при ТМС пораженного полушария можно получить КЛ-ВМО в паретичной руке большого с ДЦП [28, 29].

По параметрам ИЛ-ВМО, регистрируемого с первой межкостной мышцы, пациенты с гемипаретической формой ДЦП были разделены на три группы [29].

В 1-й группе при ТМС неповрежденного полушария регистрировались нормальный КЛ-ВМО в здоровой руке и ИЛ-ВМО обычной конфигурации в паретичной конечности с одинаковой латентностью по сравнению с КЛ-ВМО. При ТМС пораженного полушария ВМО зарегистрировать не удалось. Клинически в этой группе выявлен тяжелый гемипарез, затруднение движений пальцами, снижение силы более чем

на 70% по сравнению со здоровой стороной, а также выраженные зеркальные движения в интактных конечностях при попытке произвольных движений на паретичной стороне.

У пациентов 2-й группы также были двусторонние ответы, однако латентность ИЛ-ВМО в паретичной конечности была резко увеличена, амплитуда — снижена, длительность самого ответа — увеличена, а форма — изменена (полифазия). При ТМС поражённого полушария или регистрировались полифазные КЛ-ВМО со значительно увеличенной латентностью, или ответы не были получены. Клинически у этих больных также отмечались тяжёлый гемипарез, нарушения мелкой моторики и снижение мышечной силы до 30% по сравнению со здоровой стороной. Зеркальные движения не выявлялись, но на стороне гемипареза отмечались выраженные синергические содружественные движения.

В 3-й группе больных с гемипаретической формой ДЦП ИЛ-ответы не регистрировались. При ТМС поражённого и непоражённого полушарий регистрировались только КЛ-ответы с нормальной латентностью. Однако при ТМС поражённого полушария ВМО с нормальной латентностью имели очень низкую амплитуду (менее 200 мкВ) и увеличенную длительность, а также были полифазными. Порог регистрации ВМО при ТМС поражённой гемисферы был значительно выше. У этих пациентов отмечался лёгкий гемипарез с незначительным повышением мышечного тонуса, неловкостью при выполнении двигательных проб и снижением силы менее чем на 50% по сравнению со здоровой стороной. Ни зеркальных движений, ни синергической активности не выявлялось. Именно в этой группе пациентов прогноз восстановления двигательных функций был наиболее благоприятным.

При обследовании детей с гемипаретической формой ДЦП в другом исследовании показано, что пациентов с наличием ИЛ-ВМО при ТМС непоражённого полушария отличал значительно более низкий уровень развития моторных функций по сравнению с больными, у которых ИЛ-ответ получить не удалось [27]. Наличие чёткого ИЛ-ответа почти всегда сочетается с формированием неврологической плюс-симптоматики в виде зеркальных движений в непоражённой конечности и/или синергических содружественных движений на стороне гемипареза [28, 40, 41].

Подобные клиничко-нейрофизиологические сопоставления с акцентом на анализе ИЛ-ВМО позволили уточнить морфологическую основу различий в патофизиологических механизмах формирования двигательного дефекта в каждом конкретном случае, даже при клинически схожих случаях при одной и той же форме ДЦП [39, 40, 42]. Анализ параметров ИЛ-ответа при рассматриваемой патологии позволяет не только под новым углом взглянуть на патофизиологию ДЦП, но также трактовать факт его регистрации в качестве критерия неблагоприятного прогноза компенсации двигательных нарушений.

Оценка механизмов нейропластичности была проведена у больных с ДЦП в форме спастической диплегии с помощью ТМС-картирования мышц верхних (двуглавая мышца плеча и мышца, отводящая большой палец кисти) и нижних (передняя большеберцовая мышца) конечностей [34]. У всех пациентов в анамнезе были недоношенность, классическая клиническая картина с преимущественным поражением ног и негрубым вовлечением рук; при нейровизуализационных исследованиях (компьютерная или магнитно-резонансная томография) выявлялись признаки двусторонней перивентрикулярной лейкомаляции. Легче всего возбуждаемые моторные зоны коры при тестировании мышц верхних конечностей практически не отличались от нормы. В противоположность этому проекционная двигательная область передней большеберцовой мышцы была значительно более латерализована, и, помимо КЛ-ответов, при её стимуляции часто регистрировались ИЛ-ответы. Реже ИЛ-ответы регистрировались в мышце, отводящей большой палец кисти. У больных с гиперкинетической формой заболевания не было смещения проекционной двигательной области ни для одной из исследованных мышц, в то время как ИЛ-ответы регистрировались достаточно часто [34].

У детей с врождёнными гемипарезами пластические изменения выявляются не только в поражённом полушарии. При пренатальном поражении мозга у таких детей в ответ на ТМС непоражённого полушария регистрируются ВМО с одинаковой латентностью с ИЛ- и КЛ-мышц рук (с двуглавой мышцей плеча). Двигательная проекционная зона для получения КЛ- и ИЛ-ответов совпадает. У детей с гемипарезами вследствие поражения мозга после рождения двигательные корковые проекции для получения КЛ- и ИЛ-ответов совпадают не полностью. Наличие ИЛ-ВМО у детей с врождёнными гемипарезами отмечено даже при поражениях мозга, классифицируемых как негрубые или средней тяжести, в то время как у детей с поздними (постнатальными) гемипарезами наличие ИЛ-ВМО чаще сочетается с грубыми нарушениями моторики [28, 40]. Задержка созревания КСТ в обоих полушариях у детей с гемипаретической формой ДЦП, возможно, отражает перинатальное нарушение миелинизации КСТ и аксональной целостности [43]. Также показано отсутствие участия ИЛ-структур КСТ в реализации движений в случаях, когда поражение произошло уже после созревания мозга.

Сохранение резидуального моторного дефицита и малая эффективность реабилитационных мероприятий у больных ДЦП могут быть связаны не только с дефектом двигательной системы, но и с различиями в организации сенсорных и моторных зон коры головного мозга [44]. На примере гемипаретической формы ДЦП показано нарушение сенсомоторной интеграции на кортикальном уровне. Результаты ТМС указывают на то, что иннервация мышц поражённой конечности осу-

ществляется или посредством ИЛ-кортикоспинальных проекций от непоражённого полушария, или билатеральными проекциями от поражённого и непоражённого полушарий. У этих же больных, согласно данным функциональной магнитно-резонансной томографии, при пассивных движениях поражённой руки происходит активация КЛ-гемисферы. Следовательно, у больных с гемипаретической формой ДЦП мышцы поражённой конечности имеют в значительной части быстропроводящие кортикоспинальные проекции от интактного ИЛ-полушария мозга, а преобладающие афферентные проекции от поражённой руки направлены в поражённую КЛ-гемисферу. В результате имеет место межполушарная диссоциация между афферентным кинестетическим входом и эфферентным кортикомоторным выходом [36, 39, 44].

ТМС может использоваться для оценки пластической реорганизации в моторной коре на фоне проводимого лечения. Так, обследование небольшого числа пациентов с гемипаретической формой ДЦП показало, что инъекции ботулинического токсина типа А, выполненные для снижения спастичности мышц руки, приводили к пластической реорганизации в моторной коре как в поражённом, так и в непоражённом полушарии, что проявлялось в смещении зоны корковой проекции для получения оптимального ответа при проведении ТМС [45].

Говоря о возможном применении ТМС-картирования для контроля лечения, всегда нужно помнить о существенных ограничениях метода при ДЦП:

- необходимость использования высоких значений стимула, т.к. пороги для регистрации коркового ВМО могут составлять 90–100%;
- большая длительность исследования при ТМС-картировании;
- возраст пациентов старше 10 лет;
- высокая комплаентность пациентов и их родителей.

Таким образом, результаты ТМС, особенно у пациентов с односторонним поражением мозга, могут быть полезными для понимания путей реорганизации КСТ, которые, в свою очередь, зависят от времени поражения (антенатальное, натальное, раннее постнатальное) и его распространенности.

Прогресс в изучении двигательных нарушений при ДЦП не только значительно прояснил понимание специфических патофизиологических изменений, но также позволил определить возможные терапевтические цели и подойти к разработке лечебных протоколов рТМС [35, 46–48].

Большое клиническое исследование было посвящено эффективности комбинированного лечения у детей с гемипаретической формой ДЦП в результате перинатального инсульта, включавшего рТМС, ограничение двигательных возможностей здоровой руки при ее иммобилизации (СИМТ) и интенсивную трени-

ровку паретичной руки [6]. рТМС проводилась в режиме торможения первичной моторной коры непоражённого полушария. У 35 пациентов продемонстрирована безопасность и хорошая переносимость выбранного способа лечения, сохранность нормальной функции иммобилизованной руки, улучшение функции паретичной руки у детей с двусторонним моторным контролем (за счет КЛ- и ИЛ-путей) и даже не было отмечено ухудшения функции руки у детей, имеющих моторный контроль только за счет ИЛ-проекции.

Рандомизированное контролируемое исследование с аналогичным дизайном выполнено американскими исследователями [49]. В параллельных группах у детей с гемипарезами сравнивали влияние рТМС в нескольких режимах в комбинации с СИМТ-терапией и ложной (sham) рТМС в комбинации с СИМТ-терапией. Показана безопасность применения рТМС у пациентов с гемипаретической формой ДЦП и эффективность комбинированного лечения с использованием рТМС и СИМТ-терапии.

У 17 пациентов с ДЦП, спастическим тетрапарезом (средний возраст 9 лет 1 мес) проведено исследование эффективности и безопасности разных частотных режимов ТМС (1 Гц, 5 Гц и sham-стимуляция) при активации первичной моторной коры [50]. В основу исследования положена гипотеза, что при рТМС увеличивается активация моторной коры, которая приводит к увеличению тормозных влияний КСТ на спинальную возбудимость, что, в свою очередь, снижает гипервозбудимость γ - и α -мотонейронов спинного мозга, приводя к снижению спастичности. ТМС проводилась 5 дней подряд с интенсивностью стимула 90% от порога регистрации ВМО. Показано, что рТМС 5 Гц приводила к значительному снижению спастичности, особенно в сгибателях предплечья; при этом рТМС 1 Гц и 5 Гц не вызывала значимых побочных эффектов, как и sham-стимуляция.

По данным недавнего системного обзора считается доказанной эффективность применения рТМС для улучшения функции верхней конечности у детей с гемипаретической формой ДЦП [51].

ТМС при инсульте у детей

Первое рандомизированное, контролируемое исследование терапевтического действия рТМС у детей выполнено на пациентах в возрасте 6–18 лет с изолированным субкортикальным ишемическим инсультом [52]. В соответствии с терапевтической концепцией при инсульте у взрослых использовалась рТМС первичной моторной коры, контралатеральной стороне поражения (стимуляция частотой 1 Гц в течение 20 мин, суммарно 1200 импульсов) ежедневно в течение 8 дней. Была показана хорошая переносимость и безопасность рТМС у детей. Также было отмечено улучшение функций поражённой руки по Мельбурнской шкале и результатам измерения силы кисти. Положительные результаты отмечены только у получав-

Таблица 2. Значения ВЦМП и основных параметров ВМО при ТМС у детей в норме и с РС ($M \pm m$; $n = 23$) [30]

Table 2. The values of central motor conduction time (CMCT) and the main MEP parameters under TMS in healthy children and multiple sclerosis patients ($M \pm \sigma$; $n = 23$) [30]

| Параметр Parameter | Короткая отводящая мышца первого пальца кисти <i>m. Abductor pollicis brevis</i> | | Мышца, отводящая первый палец стопы <i>m. Abductor hallucis</i> | |
|--|---|----------------------|--|----------------------|
| | норма norm | пациенты patients | норма norm | пациенты patients |
| ВЦМП, мс CMCT, ms | 7.30 ± 1.30 | 10.53 ± 5.84* | 18.00 ± 2.30 | 23.55 ± 5.81* |
| Амплитуда ВМО, мВ MEP amplitude, mV | 5.17 ± 2.21 | 4.11 ± 1.91 | 1.67 ± 0.91 | 1.10 ± 0.98 |
| Длительность ВМО, мс MEP duration, ms | 7.57 ± 1.51 | 10.58 ± 3.40*** | 9.27 ± 1.91 | 13.79 ± 3.52*** |
| Порог регистрации ВМО, % MEP threshold, % | 51.60 ± 8.60 | 50.25 ± 18.24 | 67.80 ± 12.70 | 76.25 ± 15.88 |

Примечание. * $p < 0,05$; ** $p < 0,01$; *** $p < 0,001$ по сравнению с нормой.
Note. * $p < 0.05$; ** $p < 0.01$; *** $p < 0.001$ compared to normal.

ших реальную стимуляцию и отсутствовали у детей, получавших sham-стимуляцию.

ТМС при эпилепсии у детей

Сегодня методология ТМС позволяет не только проводить исследования, направленные на изучение патофизиологии разных форм эпилепсии, но и предложить терапевтические подходы при парциальных формах эпилепсии [5, 25, 53].

В многочисленных исследованиях доказано, что ТМС одиночными стимулами является безопасной у пациентов с разными формами эпилепсии. Показано, что у пациентов молодого возраста с идиопатической генерализованной эпилепсией и криптогенной парциальной эпилепсией КЛ-период молчания увеличивался.

У детей с другими формами эпилепсии при ТМС выявлен широкий спектр изменений: порог регистрации ВМО, как правило, имеет тенденцию к повышению; может увеличиваться ВЦМП не только при симптоматической, идиопатической, но также при криптогенной эпилепсии. Безопасность ТМС однократными стимулами продемонстрирована при обследовании более 100 детей с разными формами эпилепсии: ни в одном случае стимуляция коры головного мозга не сопровождалась провоцированными судорогами или учащением припадков [12].

Кортикальные дисгенезии часто приводят к развитию резистентных форм эпилепсии, в отдельных случаях требующих нейрохирургического лечения. ТМС была использована для оценки возбудимости моторной коры у ребенка 12 лет с односторонней кортикальной дисгенезией с простыми парциальными приступами до и после множественной субпиальной транссекции в коре головного мозга справа, включая первичную моторную кору [54]. До операции при ТМС пораженного полушария в КЛ-мышцах регистрировались полифазные ВМО со значительно увеличенной латентностью,

отмечалось появление ранних и поздних компонентов в ответе. При этом выявлено нарушение внутрикоркового торможения, и ТМС-картирование показало расширение проекционной двигательной области коры. Через 1 мес после операции отмечено умеренное восстановление двигательных функций и контроль над приступами, а результаты ТМС демонстрировали значительные изменения функциональной организации двигательной коры: ВМО были билатеральными и симметричными, в их составе отсутствовали поздние компоненты; ТМС-карта значительно уменьшилась, улучшились показатели внутрикоркового торможения [54].

Показано, что определение корковой возбудимости методами ТМС может использоваться в качестве предиктора чувствительности к антиконвульсантам [55] и даже к кетогенной диете [56].

У детей терапевтическое применение рТМС ограничено случаями фокальных форм эпилепсии [11, 57–60]. Как правило, применялись режимы рТМС с частотой 1 Гц или даже с меньшими частотами. Сложность использования рТМС определяется обязательной стимуляцией области эпилептического фокуса, для чего необходимо применять нейронавигационное и нейровизуализационное оборудование.

ТМС при рассеянном склерозе у детей

Хотя применение ТМС не входит в обязательные диагностические критерии рассеянного склероза (РС) или других демиелинизирующих заболеваний ЦНС, при обследовании таких больных выявляются статистически значимые нарушения проведения по КСТ. При проведении ТМС детям с достоверным РС более чем в половине случаев, независимо от степени двигательных нарушений, выявляются однотипные нейрофизиологические изменения — увеличение ВЦМП и изменение параметров ВМО [30, 61]. По сравнению с нормой при достоверном РС ВЦМП увеличивается в 2–3 раза для мышц кисти и стопы (табл. 2).

У детей с РС установлено статистически значимое увеличение длительности коркового ВМО, причем характерным признаком является расщепление негативного пика ВМО с появлением полифазии и псевдополифазии. В ряде случаев отмечено повышение порога появления ВМО [30].

ТМС при синдроме дефицита внимания и гиперактивности

ТМС позволяет выявить разные нейрофизиологические нарушения у детей с синдромом дефицита внимания и гиперактивностью (СДВГ). При тестировании большой группы детей с СДВГ установлено статистически значимое ($p < 0,001$) увеличение средних значений ВЦМП по сравнению с сопоставимыми по полу, возрасту и значению IQ здоровыми детьми [62]. Значение ВЦМП более 12 мс при регистрации ВМО с двуглавой мышцы плеча расценивалось как патологическое. Вторым характерным отклонением при ТМС оказалось значительное увеличение асимметрии ВЦМП при билатеральной регистрации. Исследователи предполагают, что задержка созревания кортикотонейрональной системы лежит в основе наблюдаемых нейрофизиологических отклонений.

ТМС парными стимулами у детей с СДВГ выявила снижение интракортикального торможения [63], что подтверждает дефицит тормозных механизмов внутри моторной коры. Снижение интракортикального торможения у данного контингента больных может быть частично и временно нивелироваться приемом 10 мг метилфенидата.

В исследовании по изучению особенностей нейробиологии СДВГ проведена корреляция между ТМС-параметрами моторной коры и данными оценки поведенческого паттерна и двигательного развития [64]. При исследовании 49 детей 8–12 лет с СДВГ обнаружено укорочение интервала (длительности) интракортикального торможения первичной моторной коры доминантного полушария на 40%. Изменение интракортикального торможения коррелировало с тяжестью СДВГ и степенью развития моторных навыков. Предполагается, что торможение, обеспечиваемое ГАМКергическими интернейронами и модулируемое дофамином, играет важную роль в выявлении особенностей кортикальных сигналов, вовлеченных в моторный контроль при СДВГ.

У детей с СДВГ также обнаружено укорочение длительности ИЛ-периода молчания и увеличение его латентности по сравнению со здоровыми сверстниками [65]. Авторы предположили, что укорочение длительности ИЛ-периода молчания при СДВГ отражает дисбаланс тормозных и возбуждающих механизмов нейрональных сетей между III корковым слоем (область проекции транскаллозальных моторных корковых волокон) и V корковым слоем (начало пирамидного тракта). Увеличение латентности ИЛ-периода молчания у детей с СДВГ авторы связывали с различиями

в степени миелинизации быстропроводящих транскаллозальных волокон. Было предложено использовать анализ ИЛ-периода молчания как дополнительный параметр для разграничения пациентов с СДВГ и здоровыми сверстниками. Аналогичные результаты получены другой исследовательской группой [66]. Также показано, что выявляемые у детей с СДВГ нарушения параметров ИЛ-периода молчания могут быть частично нивелированы назначением метилфенидата.

Метаанализ применения ТМС при СДВГ выявил, что только снижение интракортикального торможения у лиц с СДВГ статистически значимо по сравнению с контролем [67]. Учитывая небольшое число публикаций, важно, чтобы были проведены дальнейшие исследования для формирования однозначного заключения. Выделение надежного нейрофизиологического биомаркера при СДВГ крайне важно, т.к. дети с этим заболеванием не имеют значимых изменений при нейровизуализации и других методах объективизации [6].

Результаты использования рТМС в рандомизированном, sham-контролируемом исследовании с перекрестным дизайном у пациентов с СДВГ 15–20 лет показали значительное улучшение состояния у всех пациентов [68]. рТМС с частотой 10 Гц (100% от порога ВМО), 2000 импульсов за сессию проводилась над правой префронтальной корой. Курс лечения состоял из 10 лечебных сессий в течение 2 нед. Побочных явлений рТМС не отмечено ни в одном случае, все пациенты закончили курс лечения, что доказывает безопасность рТМС у детей. В открытом исследовании рТМС левой дорсолатеральной префронтальной коры (с частотой 1 Гц, 90% от порога ВМО, 1500 импульсов за сессию) у детей с СДВГ не ответивших на медикаментозное лечение, получено значимое улучшение поведения как в школе, так и дома [69]. При исследовании рТМС у взрослых пациентов с СДВГ также получены положительные результаты при стимуляции дорсолатеральной префронтальной коры.

ТМС при тиках у детей

У детей с тиками, синдромом Жилиа де ля Туретта изменений ВЦМП и порогов ВМО при проведении ТМС не выявлено [32]. Однако исследование у детей с тикозными гиперкинезами обнаружило значительное укорочение КЛ-коркового периода молчания по сравнению с группой контроля, что исследователи связывали с недостаточностью механизмов торможения в системе моторного контроля [63]. В другом исследовании пациентов с моторными тиками обнаружено укорочение интервала (длительности) интракортикального торможения, что также выявлялось и у детей с СДВГ [70]. Однако корреляции между изменениями параметров интракортикального торможения и тяжестью клинических проявлений тиков не отмечено.

В случаях, когда у больного тикозные гиперкинезы сочетались с СДВГ, обнаружена и соответствующая

комбинация нейрофизиологических изменений: выявлено снижение интракортикального торможения и укорочение КЛ-коркового периода молчания. Данный пример иллюстрирует тот факт, что в случае коморбидности этих состояний в их основе лежат разные и не накладывающиеся друг на друга патофизиологические механизмы [63].

В исследовании рТМС при моторных тиках у детей (средний возраст 11,2 года) продемонстрировано клиническое значительное улучшение [71]. рТМС с частотой 1 Гц применялась над областью дополнительной моторной коры в течение 10 дней. Пациенты получали 1200 стимулов интенсивностью в 100% от коркового порога ВМО в покое. Наблюдение за пациентами продолжалось в течение 12 нед. Ни в одном случае не отмечено значимых побочных явлений и ухудшения расстройств коморбидных тиковым гиперкинезам (СДВГ, депрессии, тревоги).

При синдроме Туретта у детей применение рТМС по сходному протоколу также показало значимое улучшение [72]. В обзорной статье по применению ТМС при синдроме Туретта показано, что наилучшие результаты рТМС в лечении получены у молодых пациентов с сопутствующим СДВГ [73].

ТМС при синдроме Ретта

Для синдрома Ретта характерна комбинация интеллектуально-мнестических расстройств с нарушениями двигательной сферы (мышечной гипотонией со своеобразными стереотипиями). При стимуляции моторной коры в ранних стадиях заболевания корковый ВМО имеет аномально короткий латентный период при нормальных показателях сегментарного ВМО, что приводит к уменьшению ВЦМП по сравнению с возрастной нормой. Значения последнего были прямо пропорциональны возрасту ребенка [74], что позволило авторам предположить связь данного феномена с гипервозбудимостью корковых нейронов либо с наличием особенностей синоптической организации моторной коры или спинальных α -мотонейронов. На поздних стадиях болезни в старшем возрасте при ТМС отмечено значительное повышение порога появления ВМО (до 100%), что клинически проявлялось нарастанием спастического пареза, и при этом укорочение ВЦМП уже не наблюдалось [75].

ТМС при боли

рТМС у взрослых широко применяется для лечения хронических болевых расстройств [11]. Однако существуют только единичные публикации о применении этого метода в детском возрасте с целью купирования боли [75, 76], но потенциально использование рТМС имеет большие перспективы, т.к. является безопасным, хорошо переносится, имеет невысокую стоимость.

ТМС при других неврологических заболеваниях

У детей страдающих мукополисахаридозом I и IV типов, в подростковом возрасте в ряде случаев разви-

вается шейная миелопатия. При ТМС выявлено увеличение ВЦМП, особенно при исследовании мышц рук, снижение амплитуды коркового ВМО, изменение его формы, повышение порога регистрации ВМО [77]. Это позволяет использовать ТМС для выявления начальных проявлений шейной миелопатии и своевременно направить пациентов с мукополисахаридозами на нейрохирургическое лечение.

В большинстве случаев у детей с атаксией-телеангиоэктазией (синдромом Луи-Бар–Бодера) ВЦМП значительно увеличено [78], что позволяет использовать ТМС для дифференциальной диагностики синдрома с клинически сходными заболеваниями, в частности с атаксией Фридрейха.

Метаболические нарушения могут приводить как к видимым, так и к скрытым поражениям ЦНС. С помощью ТМС можно с высокой точностью определить изменения двигательной системы на самых разных ее уровнях. Примером может служить обследование 12 подростков с фенилкетонурией, получавших лечение с раннего возраста. Ни у одного из них не выявлено признаков двигательных нарушений при детальном клиническом тестировании. У всех подростков латентности коркового и сегментарного ВМО, а соответственно и ВЦМП, были в пределах нормы, что свидетельствует об отсутствии нарушения миелинизации КСТ. Однако при этом было обнаружено снижение возбудимости моторной коры — порог регистрации коркового ВМО повышен ($p < 0,05$), а его амплитуда снижена ($p < 0,05$). Также выявлено нарушение корковых механизмов торможения, о чем свидетельствовало укорочение длительности периода молчания и отсутствие или снижение транскаллозального торможения (интергемисферного торможения). Приведенные данные указывают на выраженные нарушения механизмов регуляции процессов возбуждения и торможения у больных фенилкетонурией, несмотря на раннее начало лечения, что может быть связано с гибелью части нейронов или уменьшением числа их дендритов [79].

Заключение

Таким образом, ТМС является ценным методом оценки созревания КСТ, зрелости прямых эфферентных проекций в разные возрастные периоды, формирования тормозных механизмов ЦНС (интергемисферных, интракортикальных и пр.). Картирование моторной коры у детей с ранними (пери-, интра- и постнатальными) двигательными нарушениями позволяет проследить особенности перестройки нейрональных связей в пластичном мозге ребенка. Выявление новых возможностей метода открывает широкие перспективы к пониманию основных закономерностей функционирования двигательного анализатора в развивающемся мозге и терапевтическому применению рТМС.

ЛИТЕРАТУРА

1. Garvey M.A., Gilbert D.L. Transcranial magnetic stimulation in children. *Eur. J. Paediatr. Neurol.* 2004; 8(1): 7-19. DOI: <http://doi.org/10.1016/j.ejpn.2003.11.002>
2. Frye R.E., Rotenberg A., Ousley M., Pascual-Leone A. Transcranial magnetic stimulation in child neurology: current and future directions. *J. Child Neurol.* 2008; 23(1): 79-96. DOI: <http://doi.org/10.1177/0883073807307972>
3. Garvey M.A., Mall V. Transcranial magnetic stimulation in children. *Clin. Neurophysiol.* 2008; 119(5): 973-84. DOI: <http://doi.org/10.1016/j.clinph.2007.11.048>
4. Куренков А.Л., Никитин С.С. Транскраниальная магнитная стимуляция. В кн.: Зыков В.П., ред. *Диагностика и лечение заболеваний нервной системы у детей (клиническое руководство для детских неврологов, педиатров, детских инфекционистов)*. М.: Триада-Х; 2013: 408-24.
5. Nameed M.Q., Sameer C., Dhamne S.C., Gersner R., Kaye H.L., Oberman L.M., et al. Transcranial magnetic and direct current stimulation in children. *Curr. Neurol. Neurosci. Rep.* 2017; 17(2): 11. DOI: <http://doi.org/10.1007/s11910-017-0719-0>
6. Rajapakse T., Kirton A. Non-invasive brain stimulation in children: applications and future directions. *Transl. Neurosci.* 2013; 4(2). DOI: <http://doi.org/10.2478/s13380-013-0116-3>
7. Narayana S., Papanicolaou A.C., McGregor A., Boop F.A., Wheless J.W. Clinical applications of transcranial magnetic stimulation in pediatric neurology. *J. Child Neurol.* 2015; 30(9): 1111-24. DOI: <http://doi.org/10.1177/0883073814553274>
8. Doruk Camsari D., Kirkovski M., Croarkin P.E. Therapeutic applications of invasive neuromodulation in children and adolescents. *Psychiatr. Clin. North Am.* 2018; 41(3): 479-83. DOI: <http://doi.org/10.1016/j.psc.2018.04.008>
9. Finisguerra A., Borgatti R., Urgesi C. Non-invasive brain stimulation for the rehabilitation of children and adolescents with neurodevelopmental disorders: a systematic review. *Front. Psychol.* 2019; 10: 135. DOI: <http://doi.org/10.3389/fpsyg.2019.00135>
10. Malone L.A., Sun L.R. Transcranial magnetic stimulation for the treatment of pediatric neurological disorders. *Curr. Treat. Options Neurol.* 2019; 21(11): 58. DOI: <http://doi.org/10.1007/s11940-019-0600-3>
11. Lefaucheur J.P., André-Obadia N., Antal A., Ayache S.S., Baeken C., Benninger D.H., et al. Evidence-based guidelines on the therapeutic use of repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS). *Clin. Neurophysiol.* 2014; 125(11): 2150-206. DOI: <http://doi.org/10.1016/j.clinph.2014.05.021>
12. Егоров И.В., Глухов Б.М. Показатели транскраниальной магнитной стимуляции у больных эпилепсией, влияние транскраниальной магнитной стимуляции на корковые ритмы у больных эпилепсией. В кн.: *Эпилепсия и клиническая нейрофизиология: Труды III Восточно-европейской конференции*. Гурзуф; 2001: 42-5.
13. Никитин С.С., Куренков А.Л. *Магнитная стимуляция в диагностике и лечении болезней нервной системы*. М.: САШКО; 2003.
14. Allen C.H., Kluger B.M., Buard I. Safety of transcranial magnetic stimulation in children: a systematic review of the literature. *Pediatr. Neurol.* 2017; 68: 3-17. DOI: <http://doi.org/10.1016/j.pediatrneurol.2016.12.009>
15. 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): 23-36. DOI: <http://doi.org/10.17650/2222-8721-2017-7-2-21-36>
16. Rossi S., Hallett M., Rossini P.M., Pascual-Leone A. Safety, ethical considerations, and application guidelines for the use of transcranial magnetic stimulation in clinical practice and research. *Clin. Neurophysiol.* 2009; 120(12): 2008-39. DOI: <http://doi.org/10.1016/j.clinph.2009.08.016>
17. Collado-Corona M.A., Mora-Magaña I., Cordero G.L., Toral-Martiñón R., Shkurovich-Zaslavsky M., Ruiz-Garcia M., et al. Transcranial magnetic stimulation and acoustic trauma or hearing loss in children. *Neurol. Res.* 2001; 23(4): 343-6. DOI: <http://doi.org/10.1179/016164101101198532>
18. Kirton A., deVeber G., Gunraj C., Chen R. Neurocardiogenic syncope complicating pediatric transcranial magnetic stimulation. *Pediatr. Neurol.* 2008; 39(3): 196-7. DOI: <http://doi.org/10.1016/j.pediatrneurol.2008.06.004>
19. Garvey M.A., Kaczynski K.J., Becker D.A., Bartko J.J. Subjective reactions of children to single-pulse transcranial magnetic stimulation. *J. Child Neurol.* 2001; 16(12): 891-4. DOI: <http://doi.org/10.1177/088307380101601205>
20. Eyre J.A., Taylor J.P., Villagra F., Smith M., Miller S. Evidence of activity-dependent withdrawal of corticospinal projections during human development. *Neurology.* 2001; 57(9): 1543-54. DOI: <http://doi.org/10.1212/wnl.57.9.1543>
21. Eyre J.A. Corticospinal tract development and its plasticity after perinatal injury. *Neurosci. Biobehav. Rev.* 2007; 31(8): 1136-49. DOI: <http://doi.org/10.1016/j.neubiorev.2007.05.011>
22. Muller K., Homberg V., Lenard H.G. Magnetic stimulation of motor cortex and nerve roots in children. Maturation of cortico-motoneuronal projections. *Electroencephalogr. Clin. Neurophysiol.* 1991; 81(1): 63-70. DOI: [http://doi.org/10.1016/0168-5597\(91\)90105-7](http://doi.org/10.1016/0168-5597(91)90105-7)
23. Nezu A., Kimura S., Uehara S., Kabayashi T., Tanaka M., Saito K. Magnetic stimulation of motor cortex in children: maturity of corticospinal pathway and problem of clinical application. *Brain Dev.* 1997; 19(3): 176-80. DOI: [http://doi.org/10.1016/s0387-7604\(96\)00552-9](http://doi.org/10.1016/s0387-7604(96)00552-9)
24. Garvey M.A., Ziemann U., Bartko J.J., Denckla M.B., Barker C.A., Wassermann E.M. Cortical correlates of neuromotor development in healthy children. *Clin. Neurophysiol.* 2003; 114(9): 1662-70. DOI: [http://doi.org/10.1016/s1388-2457\(03\)00130-5](http://doi.org/10.1016/s1388-2457(03)00130-5)
25. Rossini P.M., Burke D., Chen R., Cohen L.G., Daskalakis Z., Di Iorio R., et al. Non-invasive electrical and magnetic stimulation of the brain, spinal cord, roots and peripheral nerves: Basic principles and procedures for routine clinical and research application. An updated report from an I.F.C.N. Committee. *Clin. Neurophysiol.* 2015; 126(6): 1071-107. DOI: <http://doi.org/10.1016/j.clinph.2015.02.001>
26. Heinen F., Fietzek U.M., Berweck S., Hufschmidt A., Deuschl G., Korinthenberg R. Fast corticospinal system and motor performance in children: conduction proceeds skill. *Pediatr. Neurol.* 1998; 19(3): 217-21. DOI: [http://doi.org/10.1016/s0887-8994\(98\)00057-5](http://doi.org/10.1016/s0887-8994(98)00057-5)
27. Muller K., Kass-Iliyya F., Reitz M. Ontogeny of ipsilateral corticospinal projections: a developmental study with transcranial magnetic stimulation. *Ann. Neurol.* 1997; 42(5): 705-11. DOI: <http://doi.org/10.1002/ana.410420506>
28. Maegaki Y., Maeoka Y., Ishii S., Shiota M., Takeuchi A., Yoshino K., et al. Mechanisms of central motor reorganization in pediatric hemiplegic patients. *Neuropediatrics.* 1997; 28(3): 168-74. DOI: <http://doi.org/10.1016/j.neuropediatrics.1997.03.001>
29. Nezu A., Kimura S., Takeshita S. et al. Functional recovery in hemiplegic cerebral palsy: ipsilateral electromyographic responses to focal transcranial magnetic stimulation. *Brain Dev.* 1999; 21(3): 162-165. DOI: <http://doi.org/10.1055/s-2007-973695>
30. Никитин С.С., Куренков А.Л. *Методические основы транскраниальной магнитной стимуляции в неврологии и психиатрии*. М.: ИПП МАСКА; 2006.
31. Mall V., Berweck S., Fietzek U.M., Glocker F.X., Oberhuber U., Walther M., et al. Low level of intracortical inhibition in children shown by transcranial magnetic stimulation. *Neuropediatrics.* 2004; 35(2): 120-5. DOI: <http://doi.org/10.1055/s-2004-815834>
32. Müller K., Homberg V., Aulich A., Lenard H.G. Magneto-electrical stimulation of motor cortex in children with motor disturbances. *Electroencephalogr. Clin. Neurophysiol.* 1992; 85(2): 86-94. DOI: [http://doi.org/10.1016/0168-5597\(92\)90073-k](http://doi.org/10.1016/0168-5597(92)90073-k)
33. Velizarova R., Yotova R., Bojilova R., Tomov V. Comparative study of the conduction velocity across the corticospinal tracts in children with different forms of cerebral palsy. *Brain Dev.* 1998; 20(6): 411.
34. Maegaki Y., Maeoka Y., Ishii S., Eda I., Ohtagaki A., Kitahara T., et al. Central motor reorganization in cerebral palsy patients with bilateral cerebral lesions. *Pediatr. Res.* 1999; 45(4 Pt. 1): 559-67. DOI: <http://doi.org/10.1203/00006450-199904010-00016>
35. Kirton A. Modeling developmental plasticity after perinatal stroke: defining central therapeutic targets in cerebral palsy. *Pediatr. Neurol.* 2013; 48(2): 81-94. DOI: <http://doi.org/10.1016/j.pediatrneurol.2012.08.001>

Reviews

36. Staudt M. Reorganization of the developing human brain after early lesions. *Dev. Med. Child Neurol.* 2007; 49(8): 564. DOI: <http://doi.org/10.1111/j.1469-8749.2007.00564.x>
37. Carr L.J. Development and reorganization of descending motor pathways in children with hemiplegic cerebral palsy. *Acta Paediatr. Suppl.* 1996; 416: 53-7. DOI: <http://doi.org/10.1111/j.1651-2227.1996.tb14278.x>
38. Vandermeeren Y., Sébire G., Grandin C.B., Thonnard J.L., Schlögel X., De Volder A.G. Functional reorganization of brain in children affected with congenital hemiplegia: fMRI study. *Neuroimage.* 2003; 20(1): 289-301. DOI: [http://doi.org/10.1016/s1053-8119\(03\)00262-3](http://doi.org/10.1016/s1053-8119(03)00262-3)
39. Staudt M. Reorganization after pre- and perinatal brain lesions. *J. Anat.* 2010; 217(4): 469-74. DOI: <http://doi.org/10.1111/j.1469-7580.2010.01262.x>
40. Куренков А.Л., Никитин С.С. Транскраниальная магнитная стимуляция. В кн.: Петрухин А.С., ред. *Клиническая детская неврология*. М.: Медицина; 2008: 170-5.
41. Kesar T.M., Sawaki L., Burdette J.H., Cabrera M.N., Kolaski K., Smith B.P., et al. Motor cortical functional geometry in cerebral palsy and its relationship to disability. *Clin. Neurophysiol.* 2012; 123(7): 1383-90. DOI: <http://doi.org/10.1016/j.clinph.2011.11.005>
42. Kowalski J.L., Nemanich S.T., Nawshin T., Chen M., Peyton C., Zorn E., et al. Motor evoked potentials as potential biomarkers of early atypical corticospinal tract development in infants with perinatal stroke. *J. Clin. Med.* 2019; 8(8). DOI: <http://doi.org/10.3390/jcm8081208>
43. Papadelis C., Kaye H., Shore B., Snyder B., Grant P.E., Rotenberg A. Maturation of corticospinal tracts in children with hemiplegic cerebral palsy assessed by diffusion tensor imaging and transcranial magnetic stimulation. *Front. Hum. Neurosci.* 2019; 13: 254. DOI: <http://doi.org/10.3389/fnhum.2019.00254>
44. Thickbroom G.W., Byrnes M.L., Archer S.A., Nagarajan L., Mastaglia F.L. Differences in sensory and motor cortical organization following brain injury early in life. *Ann. Neurol.* 2001; 49(3): 320-7.
45. Redman T.A., Gibson N., Finn J.C., Bremner A.P., Valentine J., Thickbroom G.W. Upper limb corticomotor projections and physiological changes that occur with botulinum toxin-A therapy in children with hemiplegic cerebral palsy. *Eur. J. Neurol.* 2008; 15(8): 787-91. DOI: <http://doi.org/10.1111/j.1468-1331.2008.02194.x>
46. Gillick B.T., Krach L.E., Feyma T., Rich T.L., Moberg K., Thomas W., et al. Primed low-frequency repetitive transcranial magnetic stimulation and constraint-induced movement therapy in pediatric hemiparesis: a randomized controlled trial. *Dev. Med. Child Neurol.* 2014; 56(1): 44-52. DOI: <http://doi.org/10.1111/dmcn.12243>
47. Parvin S., Shahrokhi A., Tafakhori A., Irani A., Rasteh M., Mirbagheri M.M. Therapeutic effects of repetitive transcranial magnetic stimulation on corticospinal tract activities and neuromuscular properties in children with cerebral palsy. *Conf. Proc. IEEE Eng. Med. Biol. Soc.* 2018; 2018: 2218-21. DOI: <http://doi.org/10.1109/EMBC.2018.8512805>
48. Rajak B.L., Gupta M., Bhatia D., Mukherjee A. Increasing number of therapy sessions of repetitive transcranial magnetic stimulation improves motor development by reducing muscle spasticity in cerebral palsy children. *Ann. Indian Acad. Neurol.* 2019; 22(3): 302-7. DOI: http://doi.org/10.4103/aian.AIAN_102_18
49. Gillick B.T., Krach L.E., Feyma T., Rich T.L., Moberg K., Menk J., et al. Safety of primed repetitive transcranial magnetic stimulation and modified constraint-induced movement therapy in a randomized controlled trial in pediatric hemiparesis. *Arch. Phys. Med. Rehabil.* 2015; 96(4 Suppl.): S104-13. DOI: <http://doi.org/10.1016/j.apmr.2014.09.012>
50. Valle A.C., Dionisio K., Pitskel N.B., Pascual-Leone A., Orsati F., Ferreira M.J., et al. Low and high frequency repetitive transcranial magnetic stimulation for the treatment of spasticity. *Dev. Med. Child Neurol.* 2007; 49(7): 534-8. DOI: <http://doi.org/10.1111/j.1469-8749.2007.00534.x>
51. Elbanna S.T., Elshennawy S., Ayad M.N. Noninvasive brain stimulation for rehabilitation of pediatric motor disorders following brain injury: systematic review of randomized controlled trials. *Arch. Phys. Med. Rehabil.* 2019; 100(10): 1945-63. DOI: <http://doi.org/10.1016/j.apmr.2019.04.009>
52. Kirton A., Chen R., Friefeld S., Gunraj C., Pontigon A.M., Deveber G. Contralesional repetitive transcranial magnetic stimulation for chronic hemiparesis in subcortical paediatric stroke: a randomised trial. *Lancet Neurol.* 2008; 7(6): 507-13. DOI: [http://doi.org/10.1016/S1474-4422\(08\)70096-6](http://doi.org/10.1016/S1474-4422(08)70096-6)
53. Chen R., Spencer D.C., Weston J., Nolan S.J. Transcranial magnetic stimulation for the treatment of epilepsy. *Cochrane Database Syst. Rev.* 2016; (8): CD011025. DOI: <http://doi.org/10.1002/14651858.CD011025.pub2>
54. Shimizu T., Maehara T., Hino T., Komori T., Shimizu H., Yagishita A., et al. Effect of multiple subpial transection on motor cortical excitability in cortical dysgenesis. *Brain.* 2001; 124(Pt. 7): 1336-49. DOI: <http://doi.org/10.1093/brain/124.7.1336>
55. Badawy R.A., Macdonell R.A., Berkovic S.F., Newton M.R., Jackson G.D. Predicting seizure control: cortical excitability and antiepileptic medication. *Ann. Neurol.* 2010; 67(1): 64-73. DOI: <http://doi.org/10.1002/ana.21806>
56. Cantello R., Varrasi C., Tarletti R., Cecchin M., D'Andrea F., Veggiotti P., et al. Ketogenic diet: electrophysiological effects on the normal human cortex. *Epilepsia.* 2007; 48(9): 1756-63. DOI: <http://doi.org/10.1111/j.1528-1167.2007.01156.x>
57. Morales O.G., Henry M.E., Nobler M.S., Wassermann E.M., Lisanby S.H. Electroconvulsive therapy and repetitive transcranial magnetic stimulation in children and adolescents: a review and report of two cases of epilepsy partialis continua. *Child Adolesc. Psychiatr. Clin. N. Am.* 2005; 14(1): 193-210. DOI: <http://doi.org/10.1016/j.chc.2004.07.010>
58. Fregni F., Boggio P.S., Valle A.C., Otachi P., Thut G., Rigonatti S.P., et al. Homeostatic effects of plasma valproate levels on corticospinal excitability changes induced by 1Hz rTMS in patients with juvenile myoclonic epilepsy. *Clin. Neurophysiol.* 2006; 117(6): 1217-27. DOI: <http://doi.org/10.1016/j.clinph.2006.02.015>
59. Rotenberg A., Bae E.H., Muller P.A., Riviello J.J., Bourgeois B.F., Blum A.S., et al. In-session seizures during low-frequency repetitive transcranial magnetic stimulation in patients with epilepsy. *Epilepsy Behav.* 2009; 16(2): 353-5. DOI: <http://doi.org/10.1016/j.yebeh.2009.02.015>
60. Sun W., Mao W., Meng X., Wang D., Qiao L., Tao W., et al. Low-frequency repetitive transcranial magnetic stimulation for the treatment of refractory partial epilepsy: a controlled clinical study. *Epilepsia.* 2012; 53(10): 1782-9. DOI: <http://doi.org/10.1111/j.1528-1167.2012.03626.x>
61. Dan B., Christiaens F., Christophe C., Dachy B. Transcranial magnetic stimulation and other evoked potentials in pediatric multiple sclerosis. *Pediatr. Neurol.* 2000; 22(2): 136-8. DOI: [http://doi.org/10.1016/s0887-8994\(99\)00111-3](http://doi.org/10.1016/s0887-8994(99)00111-3)
62. Ucles P., Serrano J.L., Rosa F. Central conduction time of magnetic brain stimulation in attention-deficit hyperactivity disorder. *J. Child Neurol.* 2000; 15(11): 723-8. DOI: <http://doi.org/10.1177/088307380001501103>
63. Moll G.H., Heinrich H., Rothenberger A. Transcranial magnetic stimulation in child and adolescent psychiatry: excitability of the motor system in tic disorders and/or attention-deficit hyperactivity disorders. *Z. Kinder Jugendpsychiatr. Psychother.* 2001; 29(4): 312-23. DOI: <http://doi.org/10.1024//1422-4917.29.4.312> (in German)
64. Gilbert D.L., Isaacs K.M., Augusta M., Macneil L.K., Mostofsky S.H. Motor cortex inhibition: a marker of ADHD behavior and motor development in children. *Neurology.* 2011; 76(7): 615-21. DOI: <http://doi.org/10.1212/WNL.0b013e31820c2ebd>
65. Buchmann J., Wolters A., Haessler F., Bohne S., Nordbeck R., Kunesch E. Disturbed transcallosally mediated motor inhibition in children with attention deficit hyperactivity disorder (ADHD). *Clin. Neurophysiol.* 2003; 114(11): 2036-42. DOI: [http://doi.org/10.1016/s1388-2457\(03\)00208-6](http://doi.org/10.1016/s1388-2457(03)00208-6)
66. Garvey M.A., Barker C.A., Bartko J.J., Denckla M.B., Wassermann E.M., Castellanos F.X. et al. The ipsilateral silent period in boys with attention-deficit/hyperactivity disorder. *Clin. Neurophysiol.* 2005; 116: 1889-1896. DOI: <http://doi.org/10.1016/j.clinph.2005.03.018>
67. Dutra T.G., Baltar A., Monte-Silva K.K. Motor cortex excitability in attention-deficit hyperactivity disorder (ADHD): A systematic review and meta-analysis. *Res. Dev. Disabil.* 2016; 56: 1-9. DOI: <http://doi.org/10.1016/j.ridd.2016.01.022>

68. Weaver L., Rostain A.L., Mace W., Akhtar U., Moss E., O'Reardon J.P. Transcranial magnetic stimulation (TMS) in the treatment of attention-deficit/hyperactivity disorder in adolescents and young adults: a pilot study. *J. ECT*. 2012; 28(2): 98-103. DOI: <http://doi.org/10.1097/YCT.0b013e31824532e8>
69. Gómez L., Vidal B., Morales L., Báez M., Maragoto C., Galvizu R., et al. Low frequency repetitive transcranial magnetic stimulation in children with attention deficit/hyperactivity disorder. Preliminary results. *Brain Stimul.* 2014; 7(5): 760-2. DOI: <http://doi.org/10.1016/j.brs.2014.06.001>
70. Gilbert D.L., Bansal A.S., Sethuraman G., Sallee F.R., Zhang J., Lipps T., et al. Association of cortical disinhibition with tic, ADHD, and OCD severity in Tourette syndrome. *Mov. Disord.* 2004; 19(4): 416-25. DOI: <http://doi.org/10.1002/mds.20044>
71. Kwon H.J., Lim W.S., Lim M.H., Lee S.J., Hyun J.K., Chae J.H., et al. 1-Hz low frequency repetitive transcranial magnetic stimulation in children with Tourette's syndrome. *Neurosci. Lett.* 2011; 492(1): 1-4. DOI: <http://doi.org/10.1016/j.neulet.2011.01.007>
72. Le K., Liu L., Sun M., Hu L., Xiao N. Transcranial magnetic stimulation at 1 Hertz improves clinical symptoms in children with Tourette syndrome for at least 6 months. *J. Clin. Neurosci.* 2013; 20(2): 257-62. DOI: <http://doi.org/10.1016/j.jocn.2012.01.049>
73. Grados M., Huselid R., Duque-Serrano L. Transcranial magnetic stimulation in Tourette syndrome: a historical perspective, its current use and the influence of comorbidities in treatment response. *Brain Sci.* 2018; 8(7). DOI: <http://doi.org/10.3390/brainsci8070129>
74. Nezu A., Kimura S., Takeshita S., Tanaka M. Characteristic response to transcranial magnetic stimulation in Rett syndrome. *Electroencephalogr. Clin Neurophysiol.* 1998; 109(2): 100-3. DOI: [http://doi.org/10.1016/S0924-980X\(97\)00081-7](http://doi.org/10.1016/S0924-980X(97)00081-7)
75. Войтенков В.Б., Екушева Е.В., Скрипченко Н.В., Дамулин И.В. Транскраниальная магнитная стимуляция в диагностике и терапии болевых синдромов у детей и взрослых. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2019; 119(4): 93-9. DOI: <http://doi.org/10.17116/jnevro201911905S>
76. Brighina F., Raieli V., Messina L.M., Santangelo G., Puma D., Drago F., et al. Non-invasive brain stimulation in pediatric migraine: a perspective from evidence in adult migraine. *Front. Neurol.* 2019; 10: 364. DOI: <http://doi.org/10.3389/fneur.2019.00364>
77. Cantone M., Lanza G., Le Pira A., Barone R., Pennisi G., Bella R., et al. Adjunct diagnostic value of transcranial magnetic stimulation in mucopolysaccharidosis-related cervical myelopathy: a pilot study. *Brain Sci.* 2019; 9(8). DOI: <http://doi.org/10.3390/brainsci9080200>
78. Alfonsi E., Merlo I.M., Monafó V., Lanzi G., Ottolini A., Veggiotti P., et al. Electrophysiologic study of central motor pathways in ataxia-telangiectasia. *J. Child Neurol.* 1997; 12(5): 327-31. DOI: <http://doi.org/10.1177/088307389701200508>
79. Roricht S., Meyer B.U., Irlbacher K., Ludolph A.C. Impairment of callosal and corticospinal system function in adolescents with early-treated phenylketonuria: a transcranial magnetic stimulation study. *J. Neurol.* 1999; 246(1): 21-30. DOI: <http://doi.org/10.1007/s004150050301>
5. Hameed M.Q., Sameer C., Dhamne S.C., Gersner R., Kaye H.L., Oberman L.M., et al. Transcranial magnetic and direct current stimulation in children. *Curr. Neurol. Neurosci. Rep.* 2017; 17(2): 11. DOI: <http://doi.org/10.1007/s11910-017-0719-0>
6. Rajapakse T., Kirton A. Non-invasive brain stimulation in children: applications and future directions. *Transl. Neurosci.* 2013; 4(2). DOI: <http://doi.org/10.2478/s13380-013-0116-3>
7. Narayana S., Papanicolaou A.C., McGregor A., Boop F.A., Wheless J.W. Clinical applications of transcranial magnetic stimulation in pediatric neurology. *J. Child Neurol.* 2015; 30(9): 1111-24. DOI: <http://doi.org/10.1177/0883073814553274>
8. Doruk Camsari D., Kirkovski M., Croarkin P.E. Therapeutic applications of invasive neuromodulation in children and adolescents. *Psychiatr. Clin. North Am.* 2018; 41(3): 479-83. DOI: <http://doi.org/10.1016/j.psc.2018.04.008>
9. Finisguerra A., Borgatti R., Urgesi C. Non-invasive brain stimulation for the rehabilitation of children and adolescents with neurodevelopmental disorders: a systematic review. *Front. Psychol.* 2019; 10: 135. DOI: <http://doi.org/10.3389/fpsyg.2019.00135>
10. Malone L.A., Sun L.R. Transcranial magnetic stimulation for the treatment of pediatric neurological disorders. *Curr. Treat. Options Neurol.* 2019; 21(11): 58. DOI: <http://doi.org/10.1007/s11940-019-0600-3>
11. Lefaucheur J.P., André-Obadia N., Antal A., Ayache S.S., Baeken C., Benninger D.H., et al. Evidence-based guidelines on the therapeutic use of repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS). *Clin. Neurophysiol.* 2014; 125(11): 2150-206. DOI: <http://doi.org/10.1016/j.clinph.2014.05.021>
12. Egorov I.V., Glukhov B.M. Indicators of transcranial magnetic stimulation in patients with epilepsy, the effect of transcranial magnetic stimulation on cortical rhythms in patients with epilepsy. In: *Third Eastern European Conference «Epilepsy and Clinical Neurophysiology» [Epilepsiya i klinicheskaya nefrofiziologiya: Trudy III Vostochno-evropeyskoy konferentsii]*. Gruzuf; 2001: 42-5. (in Russian)
13. Nikitin S.S., Kurenkov A.L. *Magnetic Stimulation in the Diagnosis and Treatment of Diseases of the Nervous System [Magnitnaya stimulyatsiya v diagnostike i lechenii bolezney nervnoy sistemy]*. Moscow: SASHKO; 2003. (in Russian)
14. Allen C.H., Kluger B.M., Buard I. Safety of transcranial magnetic stimulation in children: a systematic review of the literature. *Pediatr. Neurol.* 2017; 68: 3-17. DOI: <http://doi.org/10.1016/j.pediatrneurol.2016.12.009>
15. Suponeva N.A., Bakulin I.S., Poydasheva A.G., Piradov M.A. Safety of transcranial magnetic stimulation: review of international recommendations and new data. *Nervno-myshechnye bolezni.* 2017; 7(2): 23-36. DOI: <http://doi.org/10.17650/2222-8721-2017-7-2-21-36> (in Russian)
16. Rossi S., Hallett M., Rossini P.M., Pascual-Leone A. Safety, ethical considerations, and application guidelines for the use of transcranial magnetic stimulation in clinical practice and research. *Clin. Neurophysiol.* 2009; 120(12): 2008-39. DOI: <http://doi.org/10.1016/j.clinph.2009.08.016>
17. Collado-Corona M.A., Mora-Magaña I., Cordero G.L., Toral-Martiñón R., Shkurovich-Zaslavsky M., Ruiz-García M., et al. Transcranial magnetic stimulation and acoustic trauma or hearing loss in children. *Neurol. Res.* 2001; 23(4): 343-6. DOI: <http://doi.org/10.1179/016164101101198532>
18. Kirton A., deVeber G., Gunraj C., Chen R. Neurocardiogenic syncope complicating pediatric transcranial magnetic stimulation. *Pediatr. Neurol.* 2008; 39(3): 196-7. DOI: <http://doi.org/10.1016/j.pediatrneurol.2008.06.004>
19. Garvey M.A., Kaczynski K.J., Becker D.A., Bartko J.J. Subjective reactions of children to single-pulse transcranial magnetic stimulation. *J. Child Neurol.* 2001; 16(12): 891-4. DOI: <http://doi.org/10.1177/088307380101601205>
20. Eyre J.A., Taylor J.P., Villagra F., Smith M., Miller S. Evidence of activity-dependent withdrawal of corticospinal projections during human development. *Neurology.* 2001; 57(9): 1543-54. DOI: <http://doi.org/10.1212/wnl.57.9.1543>
21. Eyre J.A. Corticospinal tract development and its plasticity after perinatal injury. *Neurosci. Biobehav. Rev.* 2007; 31(8): 1136-49. DOI: <http://doi.org/10.1016/j.neubiorev.2007.05.011>
22. Muller K., Homberg V., Lenard H.G. Magnetic stimulation of motor

REFERENCES

1. Garvey M.A., Gilbert D.L. Transcranial magnetic stimulation in children. *Eur. J. Paediatr. Neurol.* 2004; 8(1): 7-19. DOI: <http://doi.org/10.1016/j.ejpn.2003.11.002>
2. Frye R.E., Rotenberg A., Ousley M., Pascual-Leone A. Transcranial magnetic stimulation in child neurology: current and future directions. *J. Child Neurol.* 2008; 23(1): 79-96. DOI: <http://doi.org/10.1177/0883073807307972>
3. Garvey M.A., Mall V. Transcranial magnetic stimulation in children. *Clin. Neurophysiol.* 2008; 119(5): 973-84. DOI: <http://doi.org/10.1016/j.clinph.2007.11.048>
4. Kurenkov A.L., Nikitin S.S. Transcranial magnetic stimulation. In: *Zykov V.P., ed. Diagnosis and Treatment of Diseases of the Nervous System in Children (Clinical Guide for Children's Neurologists, Pediatricians, Children's Infectionists) [Diagnostika i lechenie zabolevaniy nervnoy sistemy u detey (klinicheskoe rukovodstvo dlya detskikh nevrologov, pediatrov, detskikh infektsionistov)]*. Moscow: Triada-Kh; 2013: 408-24. (in Russian)

- cortex and nerve roots in children. Maturation of cortico-motoneuronal projections. *Electroencephalogr. Clin. Neurophysiol.* 1991; 81(1): 63-70. DOI: [http://doi.org/10.1016/0168-5597\(91\)90105-7](http://doi.org/10.1016/0168-5597(91)90105-7)
23. Nezu A., Kimura S., Uehara S., Kabayashi T., Tanaka M., Saito K. Magnetic stimulation of motor cortex in children: maturity of cortico-spinal pathway and problem of clinical application. *Brain Dev.* 1997; 19(3): 176-80. DOI: [http://doi.org/10.1016/s0387-7604\(96\)00552-9](http://doi.org/10.1016/s0387-7604(96)00552-9)
 24. Garvey M.A., Ziemann U., Bartko J.J., Denckla M.B., Barker C.A., Wassermann E.M. Cortical correlates of neuromotor development in healthy children. *Clin. Neurophysiol.* 2003; 114(9): 1662-70. DOI: [http://doi.org/10.1016/s1388-2457\(03\)00130-5](http://doi.org/10.1016/s1388-2457(03)00130-5)
 25. Rossini P.M., Burke D., Chen R., Cohen L.G., Daskalakis Z., Di Iorio R., et al. Non-invasive electrical and magnetic stimulation of the brain, spinal cord, roots and peripheral nerves: Basic principles and procedures for routine clinical and research application. An updated report from an I.F.C.N. Committee. *Clin. Neurophysiol.* 2015; 126(6): 1071-107. DOI: <http://doi.org/10.1016/j.clinph.2015.02.001>
 26. Heinen F., Fietzek U.M., Berweck S., Hufschmidt A., Deuschl G., Korinthenberg R. Fast corticospinal system and motor performance in children: conduction proceeds skill. *Pediatr. Neurol.* 1998; 19(3): 217-21. DOI: [http://doi.org/10.1016/s0887-8994\(98\)00057-5](http://doi.org/10.1016/s0887-8994(98)00057-5)
 27. Muller K., Kass-Iliyya F., Reitz M. Ontogeny of ipsilateral corticospinal projections: a developmental study with transcranial magnetic stimulation. *Ann. Neurol.* 1997; 42(5): 705-11. DOI: <http://doi.org/10.1002/ana.410420506>
 28. Maegaki Y., Maeoka Y., Ishii S., Shiota M., Takeuchi A., Yoshino K., et al. Mechanisms of central motor reorganization in pediatric hemiplegic patients. *Neuropediatrics.* 1997; 28(3): 168-74. DOI: <http://doi.org/10.1016/j.neuro.2015.02.001>
 29. Nezu A., Kimura S., Takeshita S. et al. Functional recovery in hemiplegic cerebral palsy: ipsilateral electromyographic responses to focal transcranial magnetic stimulation. *Brain Dev.* 1999; 21(3): 162-165. DOI: <http://doi.org/10.1055/s-2007-973695>
 30. Nikitin S.S., Kurenkov A.L. *Methodological Foundations of Transcranial Magnetic Stimulation in Neurology and Psychiatry [Metodicheskie osnovy transkraniyal'noy magnitnoy stimulyatsii v nevrologii i psikiatrii]*. Moscow: IPTs MASKA; 2006. (in Russian)
 31. Mall V., Berweck S., Fietzek U.M., Glocker F.X., Oberhuber U., Walther M., et al. Low level of intracortical inhibition in children shown by transcranial magnetic stimulation. *Neuropediatrics.* 2004; 35(2): 120-5. DOI: <http://doi.org/10.1055/s-2004-815834>
 32. Müller K., Hömberg V., Aulich A., Lenard H.G. Magneto-electrical stimulation of motor cortex in children with motor disturbances. *Electroencephalogr. Clin. Neurophysiol.* 1992; 85(2): 86-94. DOI: [http://doi.org/10.1016/0168-5597\(92\)90073-k](http://doi.org/10.1016/0168-5597(92)90073-k)
 33. Velizarova R., Yotova R., Bojilova R., Tomov V. Comparative study of the conduction velocity across the corticospinal tracts in children with different forms of cerebral palsy. *Brain Dev.* 1998; 20(6): 411.
 34. Maegaki Y., Maeoka Y., Ishii S., Eda I., Ohtagaki A., Kitahara T., et al. Central motor reorganization in cerebral palsy patients with bilateral cerebral lesions. *Pediatr. Res.* 1999; 45(4 Pt. 1): 559-67. DOI: <http://doi.org/10.1203/00006450-199904010-00016>
 35. Kirton A. Modeling developmental plasticity after perinatal stroke: defining central therapeutic targets in cerebral palsy. *Pediatr. Neurol.* 2013; 48(2): 81-94. DOI: <http://doi.org/10.1016/j.pediatrneurol.2012.08.001>
 36. Staudt M. Reorganization of the developing human brain after early lesions. *Dev. Med. Child Neurol.* 2007; 49(8): 564. DOI: <http://doi.org/10.1111/j.1469-8749.2007.00564.x>
 37. Carr L.J. Development and reorganization of descending motor pathways in children with hemiplegic cerebral palsy. *Acta Paediatr. Suppl.* 1996; 416: 53-7. DOI: <http://doi.org/10.1111/j.1651-2227.1996.tb14278.x>
 38. Vandermeeren Y., Sébire G., Grandin C.B., Thonnard J.L., Schlögel X., De Volder A.G. Functional reorganization of brain in children affected with congenital hemiplegia: fMRI study. *Neuroimage.* 2003; 20(1): 289-301. DOI: [http://doi.org/10.1016/s1053-8119\(03\)00262-3](http://doi.org/10.1016/s1053-8119(03)00262-3)
 39. Staudt M. Reorganization after pre- and perinatal brain lesions. *J. Anat.* 2010; 217(4): 469-74. DOI: <http://doi.org/10.1111/j.1469-7580.2010.01262.x>
 40. Kurenkov A.L., Nikitin S.S. Transcranial magnetic stimulation. In: Petrukhin A.S., ed. *Clinical Pediatric Neurology [Klinicheskaya det-skaya nevrologiya]*. Moscow: Meditsina; 2008: 170-5. (in Russian)
 41. Kesar T.M., Sawaki L., Burdette J.H., Cabrera M.N., Kolaski K., Smith B.P., et al. Motor cortical functional geometry in cerebral palsy and its relationship to disability. *Clin. Neurophysiol.* 2012; 123(7): 1383-90. DOI: <http://doi.org/10.1016/j.clinph.2011.11.005>
 42. Kowalski J.L., Nemanich S.T., Nawshin T., Chen M., Peyton C., Zorn E., et al. Motor evoked potentials as potential biomarkers of early atypical corticospinal tract development in infants with perinatal stroke. *J. Clin. Med.* 2019; 8(8). DOI: <http://doi.org/10.3390/jcm8081208>
 43. Papadelis C., Kaye H., Shore B., Snyder B., Grant P.E., Rotenberg A. Maturation of corticospinal tracts in children with hemiplegic cerebral palsy assessed by diffusion tensor imaging and transcranial magnetic stimulation. *Front. Hum. Neurosci.* 2019; 13: 254. DOI: <http://doi.org/10.3389/fnhum.2019.00254>
 44. Thickbroom G.W., Byrnes M.L., Archer S.A., Nagarajan L., Masta-glia F.L. Differences in sensory and motor cortical organization following brain injury early in life. *Ann. Neurol.* 2001; 49(3): 320-7.
 45. Redman T.A., Gibson N., Finn J.C., Bremner A.P., Valentine J., Thickbroom G.W. Upper limb corticomotor projections and physiological changes that occur with botulinum toxin-A therapy in children with hemiplegic cerebral palsy. *Eur. J. Neurol.* 2008; 15(8): 787-91. DOI: <http://doi.org/10.1111/j.1468-1331.2008.02194.x>
 46. Gillick B.T., Krach L.E., Feyma T., Rich T.L., Moberg K., Thomas W., et al. Primed low-frequency repetitive transcranial magnetic stimulation and constraint-induced movement therapy in pediatric hemiparesis: a randomized controlled trial. *Dev. Med. Child Neurol.* 2014; 56(1): 44-52. DOI: <http://doi.org/10.1111/dmcn.12243>
 47. Parvin S., Shahrokh A., Tafakhori A., Irani A., Rasteh M., Mirbagheri M.M. Therapeutic effects of repetitive transcranial magnetic stimulation on corticospinal tract activities and neuromuscular properties in children with cerebral palsy. *Conf. Proc. IEEE Eng. Med. Biol. Soc.* 2018; 2018: 2218-21. DOI: <http://doi.org/10.1109/EMBC.2018.8512805>
 48. Rajak B.L., Gupta M., Bhatia D., Mukherjee A. Increasing number of therapy sessions of repetitive transcranial magnetic stimulation improves motor development by reducing muscle spasticity in cerebral palsy children. *Ann. Indian Acad. Neurol.* 2019; 22(3): 302-7. DOI: http://doi.org/10.4103/aian.AIAN_102_18
 49. Gillick B.T., Krach L.E., Feyma T., Rich T.L., Moberg K., Menk J., et al. Safety of primed repetitive transcranial magnetic stimulation and modified constraint-induced movement therapy in a randomized controlled trial in pediatric hemiparesis. *Arch. Phys. Med. Rehabil.* 2015; 96(4 Suppl.): S104-13. DOI: <http://doi.org/10.1016/j.apmr.2014.09.012>
 50. Valle A.C., Dionisio K., Pitskel N.B., Pascual-Leone A., Orsati F., Ferreira M.J., et al. Low and high frequency repetitive transcranial magnetic stimulation for the treatment of spasticity. *Dev. Med. Child Neurol.* 2007; 49(7): 534-8. DOI: <http://doi.org/10.1111/j.1469-8749.2007.00534.x>
 51. Elbanna S.T., Elshennawy S., Ayad M.N. Noninvasive brain stimulation for rehabilitation of pediatric motor disorders following brain injury: systematic review of randomized controlled trials. *Arch. Phys. Med. Rehabil.* 2019; 100(10): 1945-63. DOI: <http://doi.org/10.1016/j.apmr.2019.04.009>
 52. Kirton A., Chen R., Friefeld S., Gunraj C., Pontigon A.M., Deveber G. Contralesional repetitive transcranial magnetic stimulation for chronic hemiparesis in subcortical paediatric stroke: a randomised trial. *Lancet Neurol.* 2008; 7(6): 507-13. DOI: [http://doi.org/10.1016/S1474-4422\(08\)70096-6](http://doi.org/10.1016/S1474-4422(08)70096-6)
 53. Chen R., Spencer D.C., Weston J., Nolan S.J. Transcranial magnetic stimulation for the treatment of epilepsy. *Cochrane Database Syst. Rev.* 2016; (8): CD011025. DOI: <http://doi.org/10.1002/14651858.CD011025.pub2>
 54. Shimizu T., Maehara T., Hino T., Komori T., Shimizu H., Yagishita A., et al. Effect of multiple subpial transection on motor cortical excitability in cortical dysgenesis. *Brain.* 2001; 124(Pt. 7): 1336-49. DOI: <http://doi.org/10.1093/brain/124.7.1336>
 55. Badawy R.A., Macdonell R.A., Berkovic S.F., Newton M.R., Jackson G.D. Predicting seizure control: cortical excitability and antiepileptic medication. *Ann. Neurol.* 2010; 67(1): 64-73. DOI: <http://doi.org/10.1002/ana.21806>

56. Cantello R., Varrasi C., Tarletti R., Cecchin M., D'Andrea F., Veggiotti P., et al. Ketogenic diet: electrophysiological effects on the normal human cortex. *Epilepsia*. 2007; 48(9): 1756-63. DOI: <http://doi.org/10.1111/j.1528-1167.2007.01156.x>
57. Morales O.G., Henry M.E., Nobler M.S., Wassermann E.M., Lisanby S.H. Electroconvulsive therapy and repetitive transcranial magnetic stimulation in children and adolescents: a review and report of two cases of epilepsy partialis continua. *Child Adolesc. Psychiatr. Clin. N. Am.* 2005; 14(1): 193-210. DOI: <http://doi.org/10.1016/j.chc.2004.07.010>
58. Fregni F., Boggio P.S., Valle A.C., Otachi P., Thut G., Rigonatti S.P., et al. Homeostatic effects of plasma valproate levels on corticospinal excitability changes induced by 1Hz rTMS in patients with juvenile myoclonic epilepsy. *Clin. Neurophysiol.* 2006; 117(6): 1217-27. DOI: <http://doi.org/10.1016/j.clinph.2006.02.015>
59. Rotenberg A., Bae E.H., Muller P.A., Riviello J.J., Bourgeois B.F., Blum A.S., et al. In-session seizures during low-frequency repetitive transcranial magnetic stimulation in patients with epilepsy. *Epilepsy Behav.* 2009; 16(2): 353-5. DOI: <http://doi.org/>
60. Sun W., Mao W., Meng X., Wang D., Qiao L., Tao W., et al. Low-frequency repetitive transcranial magnetic stimulation for the treatment of refractory partial epilepsy: a controlled clinical study. *Epilepsia*. 2012; 53(10): 1782-9. DOI: <http://doi.org/10.1111/j.1528-1167.2012.03626.x>
61. Dan B., Christiaens F., Christophe C., Dachy B. Transcranial magnetic stimulation and other evoked potentials in pediatric multiple sclerosis. *Pediatr. Neurol.* 2000; 22(2): 136-8. DOI: [http://doi.org/10.1016/s0887-8994\(99\)00111-3](http://doi.org/10.1016/s0887-8994(99)00111-3)
62. Ucles P., Serrano J.L., Rosa F. Central conduction time of magnetic brain stimulation in attention-deficit hyperactivity disorder. *J. Child Neurol.* 2000; 15(11): 723-8. DOI: <http://doi.org/10.1177/088307380001501103>
63. Moll G.H., Heinrich H., Rothenberger A. Transcranial magnetic stimulation in child and adolescent psychiatry: excitability of the motor system in tic disorders and/or attention-deficit hyperactivity disorders. *Z. Kinder Jugendpsychiatr. Psychother.* 2001; 29(4): 312-23. DOI: <http://doi.org/10.1024//1422-4917.29.4.312> (in German)
64. Gilbert D.L., Isaacs K.M., Augusta M., Macneil L.K., Mostofsky S.H. Motor cortex inhibition: a marker of ADHD behavior and motor development in children. *Neurology*. 2011; 76(7): 615-21. DOI: <http://doi.org/10.1212/WNL.0b013e31820c2ebd>
65. Buchmann J., Wolters A., Haessler F., Bohne S., Nordbeck R., Kunesch E. Disturbed transcallosally mediated motor inhibition in children with attention deficit hyperactivity disorder (ADHD). *Clin. Neurophysiol.* 2003; 114(11): 2036-42. DOI: [http://doi.org/10.1016/s1388-2457\(03\)00208-6](http://doi.org/10.1016/s1388-2457(03)00208-6)
66. Garvey M.A., Barker C.A., Bartko J.J., Denckla M.B., Wassermann E.M., Castellanos F.X. et al. The ipsilateral silent period in boys with attention-deficit/hyperactivity disorder. *Clin. Neurophysiol.* 2005; 116: 1889-1896. DOI: [10.1016/j.clinph.2005.03.018](http://doi.org/10.1016/j.clinph.2005.03.018)
67. Dutra T.G., Baltar A., Monte-Silva K.K. Motor cortex excitability in attention-deficit hyperactivity disorder (ADHD): A systematic review and meta-analysis. *Res. Dev. Disabil.* 2016; 56: 1-9. DOI: <http://doi.org/10.1016/j.ridd.2016.01.022>
68. Weaver L., Rostain A.L., Mace W., Akhtar U., Moss E., O'Reardon J.P. Transcranial magnetic stimulation (TMS) in the treatment of attention-deficit/hyperactivity disorder in adolescents and young adults: a pilot study. *J. ECT*. 2012; 28(2): 98-103. DOI: <http://doi.org/10.1097/YCT.0b013e31824532c8>
69. Gómez L., Vidal B., Morales L., Báez M., Maragoto C., Galvizu R., et al. Low frequency repetitive transcranial magnetic stimulation in children with attention deficit/hyperactivity disorder. Preliminary results. *Brain Stimul.* 2014; 7(5): 760-2. DOI: <http://doi.org/10.1016/j.brs.2014.06.001>
70. Gilbert D.L., Bansal A.S., Sethuraman G., Sallee F.R., Zhang J., Lippis T., et al. Association of cortical disinhibition with tic, ADHD, and OCD severity in Tourette syndrome. *Mov. Disord.* 2004; 19(4): 416-25. DOI: <http://doi.org/10.1002/mds.20044>
71. Kwon H.J., Lim W.S., Lim M.H., Lee S.J., Hyun J.K., Chae J.H., et al. 1-Hz low frequency repetitive transcranial magnetic stimulation in children with Tourette's syndrome. *Neurosci. Lett.* 2011; 492(1): 1-4. DOI: <http://doi.org/10.1016/j.neulet.2011.01.007>
72. Le K., Liu L., Sun M., Hu L., Xiao N. Transcranial magnetic stimulation at 1 Hertz improves clinical symptoms in children with Tourette syndrome for at least 6 months. *J. Clin. Neurosci.* 2013; 20(2): 257-62. DOI: <http://doi.org/10.1016/j.jocn.2012.01.049>
73. Grados M., Huselid R., Duque-Serrano L. Transcranial magnetic stimulation in Tourette syndrome: a historical perspective, its current use and the influence of comorbidities in treatment response. *Brain Sci.* 2018; 8(7). DOI: <http://doi.org/10.3390/brainsci8070129>
74. Nezu A., Kimura S., Takeshita S., Tanaka M. Characteristic response to transcranial magnetic stimulation in Rett syndrome. *Electroencephalogr. Clin. Neurophysiol.* 1998; 109(2): 100-3. DOI: [http://doi.org/10.1016/s0924-980x\(97\)00081-7](http://doi.org/10.1016/s0924-980x(97)00081-7)
75. Voytenkov V.B., Ekusheva E.V., Skripchenko N.V., Damulin I.V. Transcranial magnetic stimulation in the diagnostic and treatment of pain syndromes in children and adults. *Zhurnal nevrologii i psikiatrii im. S.S. Korsakova*. 2019; 119(4): 93-9. DOI: <http://doi.org/10.17116/jnevro201911905S> (in Russian)
76. Brighina F., Raieli V., Messina L.M., Santangelo G., Puma D., Drago F., et al. Non-invasive brain stimulation in pediatric migraine: a perspective from evidence in adult migraine. *Front. Neurol.* 2019; 10: 364. DOI: <http://doi.org/10.3389/fneur.2019.00364>
77. Cantone M., Lanza G., Le Pira A., Barone R., Pennisi G., Bella R., et al. Adjunct diagnostic value of transcranial magnetic stimulation in mucopolysaccharidosis-related cervical myelopathy: a pilot study. *Brain Sci.* 2019; 9(8). DOI: <http://doi.org/10.3390/brainsci9080200>
78. Alfonsi E., Merlo I.M., Monafò V., Lanzi G., Ottolini A., Veggiotti P., et al. Electrophysiologic study of central motor pathways in ataxia-telangiectasia. *J. Child Neurol.* 1997; 12(5): 327-31. DOI: <http://doi.org/10.1177/088307389701200508>
79. Roricht S., Meyer B.U., Irlbacher K., Ludolph A.C. Impairment of callosal and corticospinal system function in adolescents with early-treated phenylketonuria: a transcranial magnetic stimulation study. *J. Neurol.* 1999; 246(1): 21-30. DOI: <http://doi.org/10.1007/s004150050301>