

Ю.В. Нестерова¹, Г.А. Каркашадзе¹, Л.М. Яцык¹, Л.С. Намазова-Баранова^{1, 2},
Е.А. Вишнева^{1, 2}, Е.В. Кайтукова^{1, 2}, К.Е. Эфендиева^{1, 2}, Д.А. Бушуева¹, Т.Ю. Гогберашвили¹,
Т.А. Константиныди¹, Н.Е. Сергеева¹, С.Х. Садиллоева¹, М.А. Куракина¹,
Ю.Е. Казанцева¹, И.А. Поваляева¹, Н.А. Улькина¹, Т.А. Салимгареева¹,
Н.С. Сергиенко¹, О.Д. Мещерякова¹, В.В. Алтунин¹, Е.В. Леонова¹, Е.С. Зиброва¹

¹ НИИ педиатрии и охраны здоровья детей НКЦ №2 ФГБНУ «РНЦХ им. акад. Б.В. Петровского», Москва, Российская Федерация

² РНИМУ им. Н.И. Пирогова, Москва, Российская Федерация

Лечение детей с расстройствами речи с применением транскраниальной магнитной стимуляции: нерандомизированное контролируемое исследование

Автор, ответственный за переписку:

Нестерова Юлия Викторовна, кандидат медицинских наук, ведущий научный сотрудник отдела развития мозга в онтогенезе, формирования когнитивных функций и нейробиологии НИИ педиатрии и охраны здоровья детей НКЦ №2 ФГБНУ «РНЦХ им. акад. Б.В. Петровского» Минобрнауки России

Адрес: 119333, Москва, ул. Фотиевой, д. 10, тел.: +7 (499) 400-47-33, e-mail: julnester@mail.ru

Обоснование. Нарушение речевого развития является актуальной и распространенной проблемой в детской неврологии. Транскраниальная магнитная стимуляция (ТМС) относится к перспективным методам лечения детей с речевыми расстройствами. **Цель исследования** — оценить эффективность и безопасность разработанных подходов к применению ТМС в лечении детей с расстройствами речи. **Методы.** Исследование относится к нерандомизированному контролируемому; включены 46 детей с нарушениями речевого развития в возрасте от 3 до 6,5 лет, разделенные на две группы, сопоставимые по полу и возрасту: 26 детям основной группы проведен курс ТМС, 20 составили контрольную группу и получили лечение препаратом гопантеновой кислоты. Всем пациентам с расстройствами речи проводились психолого-педагогическая оценка речевого и когнитивного развития, электроэнцефалография (ЭЭГ) до и после лечения, осуществлялся сравнительный анализ эффективности ТМС и ноотропной терапии. Также проводилось специализированное обследование речевого и когнитивного развития с помощью методики психолого-педагогической диагностики развития детей по Е.А. Стребелевой, осуществлялась регистрация побочных реакций / нежелательных явлений на основании жалоб пациентов и/или их родителей, подтвержденных данными физикального осмотра, собственного наблюдения за поведением пациента, информации из заполненного родителями специально разработанного опросника оценки поведения и самочувствия ребенка, оценивались показатели биоэлектрической активности головного мозга, регистрируемые с помощью ЭЭГ. **Результаты.** Результаты исследования показали, что у детей дошкольного возраста с расстройствами речи как при лечении с помощью ТМС, так и при медикаментозном лечении достигается достоверная положительная динамика в познавательном и речевом развитии, но при лечении с применением ТМС положительная динамика значимо выше по двум из трех оцениваемых параметров. Ни в одном случае при лечении ТМС не зафиксировано нежелательных реакций, приведших к досрочному прекращению курса. **Заключение.** ТМС в лечении детей с нарушениями речевого развития является неинвазивным и безопасным методом. В исследовании были продемонстрированы возможности эффективного применения методики в области персонализированного лечения детей с нарушениями речевого и когнитивного развития.

Ключевые слова: транскраниальная магнитная стимуляция, дисфазия развития, расстройства речи, нарушение когнитивного развития, дети

Для цитирования: Нестерова Ю.В., Каркашадзе Г.А., Яцык Л.М., Намазова-Баранова Л.С., Вишнева Е.А., Кайтукова Е.В., Эфендиева К.Е., Бушуева Д.А., Гогберашвили Т.Ю., Константиныди Т.А., Сергеева Н.Е., Садиллоева С.Х., Куракина М.А., Казанцева Ю.Е., Поваляева И.А., Улькина Н.А., Салимгареева Т.А., Сергиенко Н.С., Мещерякова О.Д., Алтунин В.В., Леонова Е.В., Зиброва Е.С. Лечение детей с расстройствами речи с применением транскраниальной магнитной стимуляции: нерандомизированное контролируемое исследование. *Педиатрическая фармакология.* 2022;19(5):380–393. doi: <https://doi.org/10.15690/pf.v19i5.2466>

ОБОСНОВАНИЕ

Транскраниальная магнитная стимуляция (ТМС) — это неинвазивная стимуляция головного мозга, которая применяется с исследовательскими и диагностическими целями, а также как один из методов нейромодуляции для лечения ряда болезней [1, 2]. При ТМС колеблющееся экстракраниальное магнитное поле, направленно действующее на локальный участок коры мозга, индуцирует внутричерепные электрические токи, вызывая электрическое возбуждение нейронов. Именно с непосредственным возбуждением нейронов и направленной активацией локальных зон коры, вовлеченных в патологический процесс, связан особый эффект метода [3–6]. Быстро растущий объем исследований свидетельствует о полезности ТМС как ценного инструмента для изучения нормальной нейрофизиологии, доказаны безопасность и эффективность применения стимуляции в клинических условиях для некоторых психоневрологических состояний, когда повторяющаяся или ритмическая ТМС используются для повышения или снижения региональной кортикальной возбудимости и распределенной активности в конкретных сетях мозга [7, 8]. В частности, заслуживающие доверия крупные рандомизированные двойные слепые контролируемые исследования показали эффективность ТМС в лечении большого депрессивного

расстройства, мигрени и обсессивно-компульсивного расстройства у взрослых [9, 10].

Таким образом, ТМС является передовой научной разработкой неинвазивного лечения неврологических заболеваний и, в отличие от многих физиотерапевтических методов, используемых в традиционной отечественной практике, официально признана методикой, обладающей доказательной базой и одобрена к применению регулирующими органами ведущих североамериканских и западноевропейских стран при отдельных патологических состояниях [11, 12]. В связи с этим технология ТМС головного мозга в настоящее время находится в стадии активного исследования в детской неврологии и психиатрии, особенно при расстройствах, когда фокальная корковая недостаточная или избыточная активация являются частью патофизиологии [10, 13, 14]. Имеющиеся на сегодняшний день данные позволяют говорить о большом потенциале ТМС в лечении когнитивно-поведенческих и других патологических состояний у детей [15].

Однако если во взрослой популяции положительное влияние ТМС у лиц с когнитивными и поведенческими расстройствами подтверждено относительно многочисленными, в том числе рандомизированными, исследованиями, то в педиатрической популяции наблюдается явный недостаток клинических испытаний. Анализ лите-

Julia V. Nesterova¹, George A. Karkashadze¹, Leonid M. Yatsik¹, Leyla S. Namazova-Baranova^{1, 2}, Elena A. Vishneva^{1, 2}, Elena V. Kaytukova^{1, 2}, Kamilla E. Efendieva^{1, 2}, Daria A. Bushueva¹, Tinatin Yu. Gogberashvili¹, Tatiana A. Konstantinidi¹, Natalia E. Sergeeva¹, Safarbegim H. Sadiilloeva¹, Marina A. Kurakina¹, Julia E. Kazanceva¹, Inessa A. Povalyaeva¹, Nadezhda A. Ulkina¹, Tatiana A. Salimgareeva¹, Natalia S. Sergienko¹, Oksana D. Mescheryakova¹, Viktor V. Altunin¹, Elizaveta V. Leonova¹, Elena S. Zibrova¹

¹ Research Institute of Pediatrics and Children's Health in Petrovsky National Research Centre of Surgery, Moscow, Russian Federation

² Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russian Federation

Management of Children with Speech Disorders via Transcranial Magnetic Stimulation: Non-Randomized Controlled Study

Background. Speech development impairment is urgent and common problem in pediatric neurology. Transcranial magnetic stimulation (TMS) is one of the promising treatment variants for children with speech disorders. **Objective.** The aim of the study is to evaluate efficacy and safety of the developed approaches to TMS usage in the management of children with speech disorders. **Methods.** It was non-randomized controlled study. It included 46 children with speech disorders aged from 3 to 6.5 years. All children were divided into two groups comparable by gender and age: 26 children of the treatment group received TMS course, 20 children of the control group received treatment with hopantenic acid. All patients with speech disorders underwent psychological and pedagogical evaluation of speech and cognitive development, electroencephalography (EEG) before and after treatment. Moreover, comparative analysis of TMS and nootropic therapy efficacy was carried out. Specialized examination of speech and cognitive development was also performed via E.A. Strebeleva method for psychological and pedagogical diagnosis of children development. Furthermore, we carried out side reactions / adverse events registration according to patients and/or their parents complaints confirmed by physical examination, patient's behavior observation, data from specially developed questionnaire for assessing child's behavior and well-being (filled up by parents). Finally, we evaluated brain bioelectric activity recorded by EEG. **Results.** The study results have shown that it is possible to achieve significant positive dynamics in cognitive and speech development in preschool children with speech disorders in both groups (TMS course and medical treatment). But hereby, TMS treatment has demonstrated significantly higher positive dynamics in two out of the three evaluated parameters. There were no cases of adverse events in TMS group leading to early course discontinuation. **Conclusion.** TMS is non-invasive and safe method for treatment of children with speech disorders. This study has demonstrated the efficacy of the method in the field of personalized management of children with impaired speech and cognitive development.

Keywords: transcranial magnetic stimulation, developmental dysphasia, speech disorders, cognitive impairments, children

For citation: Nesterova Julia V., Karkashadze George A., Yatsik Leonid M., Namazova-Baranova Leyla S., Vishneva Elena A., Kaytukova Elena V., Efendieva Kamilla E., Bushueva Daria A., Gogberashvili Tinatin Yu., Konstantinidi Tatiana A., Sergeeva Natalia E., Sadiilloeva Safarbegim H., Kurakina Marina A., Kazanceva Julia E., Povalyaeva Inessa A., Ulkina Nadezhda A., Salimgareeva Tatiana A., Sergienko Natalia S., Mescheryakova Oksana D., Altunin Viktor V., Leonova Elizaveta V., Zibrova Elena S. Management of Children with Speech Disorders via Transcranial Magnetic Stimulation: Non-Randomized Controlled Study. *Pediatriceskaya farmakologiya — Pediatric pharmacology*. 2022;19(5):380–393. (In Russ). doi: <https://doi.org/10.15690/pf.v19i5.2466>

ратурных данных показал, что в мировом масштабе среди работ, посвященных применению ТМС в педиатрии, на 01.01.2022 23 исследования касались аутизма, 11 — эпилепсий, 8 — генерализованных тиков, 3 — синдрома дефицита внимания с гиперактивностью, 2 — детского церебрального паралича. По применению метода ТМС в лечении речевых расстройств у детей подобных публикаций не обнаружено, хотя известно, что эти состояния также находятся в фокусе внимания зарубежных коллег-исследователей.

Между тем, по общемировым данным, распространенность нарушений речи у детей очень высока и достигает 7–10%. Нарушения речи ограничивают коммуникативные возможности, формируя личностную неполноценность ребенка, в будущем — взрослого. Ущерб от речевых расстройств у детей не ограничивается рамками личности пациента и его семьи, а затрагивает интересы общества и государства в целом [8, 16].

Многолетний клинический опыт показывает, что при отсутствии в дошкольном возрасте как лечения, так и адаптационных мероприятий у таких детей формируются социальная дезадаптация и изоляция, а также дальнейшее развитие расстройства личности и поведения. Как правило, речевые и психозомоциональные нарушения поддаются коррекции, успех которой в большой степени зависит от своевременно установленного точного первоначального диагноза и выбранной терапевтической схемы. При этом в ряде случаев высокий уровень пластичности головного мозга у детей позволяет полностью преодолеть патологические изменения.

Именно аппаратные методы неинвазивного воздействия физическими факторами относят к перспективным резервам повышения эффективности помощи детям с речевыми расстройствами. Учитывая многообещающие результаты применения ТМС у взрослых неврологических и психиатрических пациентов, особый интерес вызвало изучение возможностей ТМС в лечении расстройств речи у детей. Необходимо отметить, что в нашей стране в отдельных центрах ТМС используется для лечения речевых расстройств у детей, но их работа лишена опоры на опубликованные результаты исследований с достоверной доказательной базой. Отмечая вклад отечественных авторов-первопроходцев, сообщивших о внедрении методики в детскую неврологическую практику, следует отметить, что первые единичные публикации содержат результаты исследований, не полностью соответствующие критериям доказательности [17, 18]. В связи с этим имеется необходимость развить научные исследования в данном направлении с целью усилить доказательную базу и способствовать консолидации и стандартизации лечебных подходов к лечению указанных состояний у детей.

С учетом вышеизложенного было запланировано и проведено исследование эффективности и безопасности подходов к применению ТМС у пациентов детского возраста с нарушениями речевого развития.

Цель исследования

Целью данного исследования является оценка эффективности и безопасности разработанных подходов к применению ТМС в лечении детей с расстройствами речи.

МЕТОДЫ

Дизайн исследования

Исследование относится к нерандомизированным контролируемым. В исследование включали детей,

родители которых обращались за специализированной помощью к детскому неврологу в консультативно-диагностический центр НИИ педиатрии и охраны здоровья детей НКЦ №2 РНЦХ им. акад. Б.В. Петровского (Москва). Диагностические процедуры и медицинские вмешательства проводились с 01.09.2019 по 01.09.2022. По результатам осмотра неврологом родителям детей, подходящих под критерии включения, предлагалось получение ребенком одного из двух видов медицинских вмешательств (основного изучаемого и сравниваемого). Основное медицинское вмешательство (ТМС) проводилось в том же центре. Сравнимое медицинское вмешательство заключалось в приеме медикамента, назначенного врачом-неврологом, под контролем родителя (законного представителя) в обозначенное время вне зависимости от места нахождения ребенка. Выбор медицинского вмешательства осуществлялся врачом-неврологом на основании сообщаемых законным представителем ребенка данных об отдаленности места проживания ребенка от места проведения ТМС: при транспортной доступности не более 40 мин до места проведения процедуры законному представителю предлагалось включение ребенка в группу основного медицинского вмешательства (далее — основная группа), при транспортной доступности, превышающей 40 мин, и наличии дополнительного критерия (см. ниже) предлагалось включение в группу сравниваемого медицинского вмешательства (далее — группа сравнения). Формально выбор медицинского вмешательства не соответствовал требованиям рандомизации, хотя в определенной степени носил случайный характер для врача и родителя. В случае получения согласия родителя на участие ребенка в исследовании назначалось предварительное обследование, которое включало ЭЭГ бодрствования и дневного сна (2 ч), общий клинический анализ крови, осмотр педиатра (после получения результата общего анализа крови), повторный осмотр невролога. На основании полученных данных врачом-неврологом по согласованию с ответственным исследователем принималось решение о включении ребенка в исследование. После включения в исследование все участники осматривались логопедом с целью оценки речевого и когнитивного статусов. Длительность медицинских вмешательств составляла от 4 до 6 нед для основной группы и 6 нед для группы сравнения. В течение 1 нед после завершения медицинских вмешательств проводилось контрольное обследование, которое включало ЭЭГ бодрствования и дневного сна (2 ч), осмотр педиатра, контрольное тестирование логопедом и осмотр невролога.

Критерии соответствия

Критерии включения в основную и сравнительную группы:

- 1) возраст ребенка от 3 до 6,5 лет;
- 2) наличие расстройства речи в структуре одного из верифицированных диагнозов дисфазии развития, устанавливаемых по критериям МКБ-10 (критерий определялся в ходе осмотра неврологом);
- 3) отсутствие тяжелых инвалидизирующих психических, неврологических и соматических заболеваний (критерий определялся по результатам осмотра неврологом);
- 4) наличие коррекционных психолого-педагогических, логопедических занятий (критерий устанавливался на основании информации, предоставленной родителями);
- 5) наличие подписанного родителями информированного согласия.

Дополнительный критерий включения в основную группу: транспортная доступность от места проживания ребенка до места проведения ТМС, не превышающая 40 мин.

Дополнительный критерий включения в группу сравнения:

- 1) отсутствие приема гопантеновой кислоты в течение как минимум 6 мес, предшествующих началу медицинского вмешательства;
- 2) отсутствие приема другого ноотропного препарата в течение как минимум 2 мес, предшествующих началу медицинского вмешательства.

Критерии исключения из основной и сравнительной групп:

- 1) эпилепсия;
- 2) эпилептическая активность на ЭЭГ;
- 3) острая стадия черепно-мозговой травмы;
- 4) нейродегенеративные заболевания;
- 5) нейрометаболические заболевания;
- 6) обострения хронических заболеваний ЦНС;
- 7) острые инфекционно-воспалительные заболевания, включая недельный период после выздоровления;
- 8) обострения аллергических заболеваний, включая недельный период после выздоровления;
- 9) обострения хронических соматических заболеваний, включая недельный период после выздоровления.

Критерии исключения 1–6 устанавливались по результатам осмотра неврологом, в том числе критерий 2 — неврологом на основании данных ЭЭГ (регистрация эпилептической активности на ЭЭГ). Критерии невключения 7–9 устанавливались педиатром, в том числе на основании результатов общего клинического анализа крови. Критерии невключения соответствуют противопоказаниям к ТМС.

Условия проведения

Исследование проведено в Научно-исследовательском институте педиатрии и охраны здоровья детей научно-клинического центра №2 федерального государственного бюджетного учреждения «Российский научный центр хирургии им. акад. Б.В. Петровского», Российская Федерация, г. Москва.

Продолжительность исследования

Исследование проводилось с 01.09.2020 по 01.10.2022, включение в исследование продолжалось с 01.09.2020 по 01.07.2022. Наблюдение за пациентами в рамках исследования продолжалось в течение 5–7 нед и прекращалось по завершении контрольного обследования в конечной точке исследования. Все пациенты — участники исследования по завершении исследования продолжают наблюдаться у неврологов в центре.

Описание медицинского вмешательства

Методология ТМС, использованная в основной группе, является лечебной технологией ТМС согласно разработанным авторским коллективом подходам к ее адаптации и применению у детей с речевыми расстройствами. В связи с новаторским содержанием данная технология освещается более подробно.

На основании комплекса педиатрических исследований непосредственно перед началом процедуры (не более 3 дней), неврологического осмотра (в течение недели до начала терапии), оценки результатов текущей

ЭЭГ (за последний месяц), данных специализированного обследования логопедом и нейропсихологом (в течение 2 нед перед началом терапии) специалистом-неврологом устанавливается диагноз, определяются показания/противопоказания к применению ТМС.

Врач информирует родителей о технологии ТМС, механизмах и принципах терапевтического воздействия, ожидаемых эффектах и возможных нежелательных явлениях. Процедура осуществляется неврологом, непосредственно принимающим участие в лечении, и включает предоставление исчерпывающей информации в виде специально разработанной информационной брошюры пациента.

Родителям выдается специально разработанная памятка, где содержится общая информация о ТМС, предпроцедурных условиях, особенностях процедуры, взаимодействии с врачом.

Предпроцедурные условия включают следующее:

- к началу лечебного воздействия ребенок не должен быть в истощенном физическом и психическом самочувствии, голодным;
- необходимо отказаться от возбуждающих игр, просмотра электронных экранов непосредственно перед процедурой;
- время, затраченное на передвижение ребенка к месту лечения, не должно превышать 1 ч в условиях легкового автомобиля, 40 мин в условиях общественного транспорта в сидячем положении, 30 мин в условиях пешего передвижения;
- воздействие осуществляется при отсутствии признаков острой респираторной инфекции.

Необходимо соблюдать меры профилактики обострений хронических заболеваний и острых инфекционных болезней, а также аллергии в период лечения. При обострении хронического процесса или развитии острого состояния лечение прерывается и возобновляется не ранее чем через неделю от момента полного выздоровления ребенка.

Рекомендуется проводить курс ТМС на фоне коррекционных психолого-логопедических занятий в привычном для ребенка режиме или специально по месту прохождения курса ТМС.

По результатам консилиума с логопедом/нейропсихологом специалист-невролог или нейропсихолог составляет индивидуальную карту когнитивных нарушений, которая содержит данные о нарушенных функциях, их выраженности и топической локализации. На ее основании врач-невролог определяет топическую зону функциональных нарушений, которая станет основным объектом стимуляции.

Определение количества процедур и изменения протокола (режим, частота (Гц), мощность, зоны стимуляции) осуществляются персонализированно на основании индивидуального ответа на терапию. Верхний порог интенсивности стимуляции ограничен процентом от вызванного минимального порога моторного ответа и у каждого ребенка определяется отдельно перед процедурой, мощность амплитуды лечебного воздействия зависит от мощности аппарата.

Индивидуальность лечения включает наращивание частоты и мощности воздействия до определенных пределов (максимальная частота — 5 Гц, максимальная мощность — 30% от мощности стимулятора). В случае появления субклинических признаков перевозбуждения (поведение, сон) по отчетам родителей и наблюдениям специалистов, вовлеченных в процесс лечения, происходит снижение мощности воздействия до предыдущей

комфортной для переносимости (на шаг в 5% от мощности стимулятора) ступени. Подобный подход называется подбором интенсивности воздействия под клиническим контролем. Таким же образом в случае появления после 10-й процедуры и позже признаков перевозбуждения или других симптомов, которые можно связать с кумулятивным эффектом лечения, курс ТМС прекращается и считается завершенным. Частота процедур стабильная — 3 раза в неделю. Общее количество процедур — не более 15. Вся представленная методология разрабатывалась для применения на магнитном стимуляторе MagPro R30 (MagVenture, Дания).

Одним из внедренных подходов является формат использования ТМС, который мы обозначаем «ТМС+». В этом формате в момент процедуры ТМС в перерывах между стимуляционными сессиями ребенку предлагается выполнение сложных для его уровня развития когнитивных задач, задействующих при их выполнении те зоны мозга, которые непосредственно являются объектом стимуляции. Когнитивные задачи предъявляет логопед-дефектолог или нейропсихолог, предварительно ознакомленный с планом стимуляции корковых зон. Если данный специалист не участвовал в предварительной диагностике, он должен провести предварительное обследование ребенка с целью ознакомления с его текущим когнитивным статусом. Проведение ТМС+ не подразумевает исключения использовавшихся ранее или назначенных впервые коррекционно-развивающих занятий со специалистами.

Все процедуры ТМС проводит врач-невролог.

Анатомические ориентиры при ТМС фиксируются с помощью системы расположения ЭЭГ-электродов «10–20». Перед проведением ТМС обязательно проводится диагностика кортикоспинального (пирамидного) пути для мышц рук, что подразумевает определение минимальной силы индукции для стимуляции нейронов, при которой в мышечных тканях возникает моторный ответ, — минимального порога моторного ответа. В целях безопасности амплитуда лечебного выбора не должна превышать 80% от вызванного минимального порога моторного ответа. При этом учитывается, что у пациентов с нарушениями речевого развития проведение импульса по кортикоспинальному пути часто замедлено по сравнению со здоровыми детьми (обусловлено возможным замедлением миелинизации двигательных проводящих путей). Стимуляция начинается с низких частот и далее — по результатам наблюдения за состоянием ребенка, при условии хорошей переносимости — переводится к высокочастотной (5 Гц) ритмической ТМС, которая оказывает максимальное стимулирующее воздействие на неполноценно функционирующие зоны, амплитуда выбора начинается с низких показателей от 10% и повышается до амплитуды лечебного выбора 20–30% от мощности стимулятора.

С учетом особенностей дошкольного детского возраста (неусидчивость) применяется режим интермиттирующей стимуляции тета-волнами (theta burst stimulation; TBS), который позволяет сократить время процедуры. Также преимуществом протокола TBS является возможность вызывать более долговременные и более устойчивые изменения активности корковых нейронов.

Воздействие стимулирующего влияния начинается с правого (субдоминантного) полушария для активации коры головного мозга в области правой дорсолатеральной префронтальной коры. Далее стимулируется зона Брока (при нарушении экспрессивной речи) и/или зона Вернике (при нарушении импрессивной речи) в левом

полушарии, затем — правополушарные центры экспрессивной (нижняя лобная извилина) и/или импрессивной (верхняя височная извилина) речи, так как у детей дошкольного возраста в формировании речи принимают участие оба полушария.

Интенсивность стимуляции речевых зон определяется предложенной и использованной технологией дифференцированной полисимметричной билатеральной стимуляции (ДПБС). Основные принципы ДПБС:

1) стимуляция как право-, так и левополушарных центров речи у всех детей — билатеральность стимуляции;

2) равномерность или преобладание интенсивности стимуляции речевых зон одного полушария над зонами другого полушария, что определяют индивидуально — дифференцированная полиинтенсивная (равномерная или неравномерная) билатеральность.

В структуре дефекта у ребенка выявляются или преимущественно право-, или левополушарный дефициты, или оба дефицита одновременно. Это обосновывает соответствующие акценты в выборе стороны стимуляции. Также в условиях повреждения головного мозга происходит перераспределение функциональной нагрузки между компонентами речевого развития. За счет нейропластичности головного мозга процессы активации зон речевой активности перемещаются на сохранные участки. С помощью ТМС возможно максимально воздействовать на нейропластические процессы, обеспечивающие функциональную реорганизацию поврежденной сети и компенсацию речевого дефицита. В норме эти зоны являются менее активными, но в тех случаях, когда происходит повреждение основных речевых зон в доминантном полушарии, данные отделы активируются. Чем грубей и ограниченной поражение, тем больше следует рассчитывать на использование сохранных зон противоположного полушария. Характер полисимметричности стимуляции в каждом конкретном случае определяется на основании учета комбинации двух факторов.

1. Возраст: у детей до 3,5 лет преимущественно стимуляция правополушарных центров речи, у детей от 3,5 до 5,5 лет — равномерность, у детей старше 5,5 лет — преимущественно левополушарная стимуляция.

2. Структура речевого дефекта: при преимущественно правополушарном дефекте — стимуляция преимущественно правополушарных речевых зон, при преимущественно левополушарном дефекте — стимуляция преимущественно левополушарных речевых зон, при равномерном дефекте — равномерная стимуляция.

Дополнительно при нарушении процессов мышления добавляется стимуляция префронтальных лобных отделов, при нарушении зрительно-пространственного восприятия — стимуляция области соединения височной, теменной и затылочной долей левого полушария. В табл. 1 представлен индивидуальный протокол терапии ТМС, включающий сведения о частоте, амплитуде, режиме стимуляции каждой зоны мозга, который заполняется врачом на каждую процедуру воздействия.

С целью поддержания метаболизма активирующихся нейронов на высоком уровне и для предотвращения истощения в условиях стимуляции в ходе процедуры проводилась дотация углеводов — обязательное питье ребенком сахаросодержащего напитка (сладкая вода, сладкий сок) в середине процедуры.

В рамках данной работы длительность процедуры индивидуально варьировала от 20 до 40 мин (в зависимости от возраста и персонализированного протокола лечения), количество сессий в рамках одной процедуры колебалось от 4 до 5, общее количество процедур ТМС

Таблица 1. Протокол проведения ТМС ребенку с нарушением экспрессивной и/или импрессивной речи

Table 1. TMS protocol for a child with expressive and/or impressive speech impairments

Зона воздействия	Частота воздействия, Гц	Количество импульсов в пачке	Количество пачек	Интервал между пачками импульсов, с	Мощность воздействия по отношению к мощности стимулятора, %
ПДЛПК	0,5–5	10–15	15–20	3–8	20–35
ЛДЛПК	3–5	10–15	15–20	5–8	25–35
Зона Брока слева	3–5	10–15	15–20	5–8	25–35
Зона Вернике слева	3–5	10–15	15–20	5–8	25–35
Нижняя лобная извилина справа	3–5	10–15	15–20	5–8	25–30
Верхняя височная извилина справа	3–5	10–15	15–20	5–8	25–30

Примечание. ПДЛПК — правая дорсолатеральная префронтальная кора; ЛДЛПК — левая дорсолатеральная префронтальная кора.

Note. RDLPCF (ПДЛПК) — right dorsolateral prefrontal cortex; LDLPFC (ЛДЛПК) — left dorsolateral prefrontal cortex.

варьировало от 10 до 15 до максимальной интенсивности под клиническим контролем — индивидуально для каждого пациента.

Переносимость ТМС оценивается:

1) врачом непосредственно в ходе процедуры воздействия;

2) по данным специально разработанного индивидуального дневника самочувствия и поведения ребенка, заполняемого родителем самостоятельно к предъявлению перед каждой процедурой.

В течение 1-й нед после завершения курса ТМС ребенок повторно осматривается специалистом (психолог, логопед), проводившим первичное обследование, с целью фиксации динамики в когнитивном, включая речевое, развитии. Особенностью применяемой технологии является видеофиксация первичного и финального обследований ребенка логопедом/нейропсихологом, что способствует дополнительной объективизации доказательной базы в случае возможных разногласий с родителями в оценке эффективности лечения.

Условия досрочного прекращения лечения ТМС:

- необратимые/некупируемые нежелательные явления, имеющие причинно-следственную связь с медицинским вмешательством;
- длительные некупируемые обострения хронического соматического процесса или острые заболевания, включая респираторные инфекции.

Методология сравнительной группы

В сравнительной группе проводился прием ноотропного препарата (гопантеновая кислота) в виде таблеток, начиная с 0,25–0,5 г/сут, с постепенным повышением дозы в течение 7 дней до максимальной терапевтической (0,75–1,0 г/сут) и постепенным снижением дозировки до 0,25–0,5 г/сут в течение 7 дней. Общая длительность курса — 6 нед. Прием препарата в виде таблеток 2 раза в день: через 20–30 мин после еды, утром и днем до 17:00.

Условия досрочного прекращения терапии гопантеновой кислотой:

- необратимые/некупируемые нежелательные явления, имеющие причинно-следственную связь с медицинским вмешательством.

Исходы исследования

Основной исход исследования

Конечной точкой исследования является оценка показателей функции речевого и когнитивного развития.

Дополнительные исходы исследования

К дополнительным точкам исследования относили показатели биоэлектрической активности мозга.

Анализ в подгруппах

Не проводился.

Методы регистрации исходов

Показатели функции речевого и когнитивного развития оценивались:

1) методом психолого-педагогической диагностики развития детей по Е.А. Стребелевой с оценкой познавательно-речевого развития в баллах [19] — проводилась логопедом;

2) регистрацией в ходе диагностического логопедического обследования показателя среднего количества слов во фразе (n), показателя доли правильно артикулируемых слов во фразе (%). Для этих оценок в случае необходимости дополнительно использовалась видеозапись обследования.

Показатели биоэлектрической активности мозга определялись путем оценки амплитудно-частотных характеристик и зонального распределения биоэлектрической активности мозга по результатам ЭЭГ бодрствования и дневного сна (2 ч). Оценка проводилась врачом функциональной диагностики по стандартизированной методике [20].

Этическая экспертиза

Проведение исследования одобрено независимым этическим комитетом ФГБУ ЦКБ РАН, протокол № 141 от 28.02.2020.

Статистический анализ

Принципы расчета размера выборки

Размер выборки предварительно не рассчитывался.

Методы статистического анализа данных

Статистический анализ данных проводился в программе IBM SPSS Statistics version 26 (Нью-Йорк, США). Для оценки межгрупповых различий между частотами качественных показателей между группами использовался критерий хи-квадрат Пирсона и точный двусторонний критерий Фишера, для оценки межгрупповых различий количественных показателей — U -критерий Манна – Уитни. Для оценки различий между параметрами до и после лечения использовался критерий

Вилкоксона. Различия между группами считались статистически значимыми при $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Объекты (участники) исследования

В основную группу включены 26 участников, распределение по полу — 12 мальчиков и 14 девочек, средний возраст составил $5,5 \pm 1,2$ года.

В группу сравнения включены 20 человек, из них 13 мальчиков и 7 девочек, средний возраст составил $5,2 \pm 0,9$ года.

Структура распределения речевых диагнозов в обеих группах представлена в табл. 2.

Таким образом, группы были сопоставимы по возрасту, структуре речевых диагнозов, неврологическому и соматическому статусам (табл. 3).

Познавательное и речевое развитие, а также среднее количество правильно артикулируемых фраз было несколько выше в основной группе ($p < 0,05$), представлено в табл. 4.

Патологические отклонения при ЭЭГ регистрировались примерно с одинаковой достоверно не различающейся частотой (табл. 5).

Основные результаты исследования

В обеих группах была достигнута достоверно значимая положительная динамика по всем параметрам познавательного и речевого развития (табл. 6). В основной группе положительная динамика по познавательно-речевому развитию составила 15,4% от исходного уровня (в группе сравнения — 10,3%), по среднему коли-

честву слов во фразе — 74,1% (в группе сравнения — 48,9%), по доле правильно артикулируемых слов во фразе — 27,9% (в группе сравнения — 50%). Результаты сравнительного анализа клинической динамики в двух группах представлены на рис. 1–3.

Таким образом, в основной группе положительная динамика по общему познавательно-речевому развитию и среднему количеству слов во фразе была достоверно выше, чем в группе сравнения. По динамике доли правильно артикулируемых фраз достоверных различий между группами не выявлено.

Дополнительные результаты исследования

Изменения биоэлектрической активности мозга регистрировались у 34,6% участников основной группы; при этом у 19,2% изменения на ЭЭГ редуцировались после курса лечения (табл. 7).

Нежелательные явления

Все зарегистрированные нежелательные явления представлены ниже в табл. 8 и 9.

В обеих группах не зафиксировано нежелательных реакций, по причине которых были прерваны курсы медицинских вмешательств.

ОБСУЖДЕНИЕ

Резюме основного результата исследования

Результаты исследования показали, что у детей дошкольного возраста с расстройствами речи — как при лечении с помощью ТМС, так и при традиционном медикаментозном лечении — достигается достоверная

Таблица 2. Характеристика участников в зависимости от речевого диагноза

Table 2. Characteristics of participants by speech disorders

Группы	Основная		Сравнительная		p
	n	%	n	%	
Дисфазия развития (расстройство экспрессивной речи)	16	61,5	11	55	0,655
Дисфазия развития (расстройство рецептивной речи)	10	38,5	9	45	

Таблица 3. Характеристика неврологического и соматического статусов участников

Table 3. Characteristics of participants' neurological and somatic statuses

Группы	Основная		Сравнительная		p для различий между частотой признаков в группах
	n	%	n	%	
Крупная моторная неловкость	9	34,6	7	35	0,978
Мелкая моторная неловкость	10	38,5	7	35	0,809
Грубые очаговые/генерализованные изменения в неврологическом статусе	0	0	0	0	1
Хронический аллергический ринит и атопический дерматит	3	11,5	2	10	0,868

Таблица 4. Характеристика исходных параметров познавательного и речевого развития

Table 4. Characteristics of cognitive and speech development initial parameters

Параметры развития	Основная группа \pm стандартное отклонение	Группа сравнения \pm стандартное отклонение	p
Познавательное и речевое развитие по Стребелевой, баллы	$28,73 \pm 4,91$	$25,70 \pm 2,68$	0,005
Среднее количество слов во фразе, n	$2,81 \pm 1,20$	$2,35 \pm 0,88$	0,155
Доля правильно артикулируемых слов во фразе, n	$46,73 \pm 19,64$	$30,5 \pm 15,55$	0,003

Таблица 5. Характеристика исходной биоэлектрической активности мозга (частота патологических коррелятов в группах)

Table 5. Characteristics of baseline brain bioelectric activity (incidence of pathological correlates in groups)

Параметры биоэлектрической активности мозга	Основная группа		Группа сравнения		p для различий между частотой признаков в группах
	n	%	n	%	
Нерегулярность альфа-ритма	4	15,6	2	10,0	0,868
Представленность медленноволновой активности	3	11,5	1	5,0	0,435
Сглаженность зональных различий	3	11,5	1	5,0	0,435
Увеличение амплитуды и индекса сонных веретен	2	7,7	1	5,0	0,714
Наличие вспышек тета-волн	1	3,9	1	5,0	0,849
Снижение усвоения ритмической фотостимуляции	1	3,9	1	5,0	0,849

Таблица 6. Динамика параметров познавательного и речевого развития в исследуемых группах

Table 6. Dynamics of cognitive and speech development parameters in study groups

Баллы	Основная группа			Группа сравнения		
	До лечения ± стандартное отклонение	После лечения ± стандартное отклонение	p	До лечения ± стандартное отклонение	После лечения ± стандартное отклонение	p
Оценка познавательного и речевого развития по Стребелевой, баллы	28,73 ± 4,91	33,15 ± 4,22	< 0,001	25,7 ± 2,7	28,35 ± 3,06	< 0,001
Среднее количество слов во фразе, n	2,70 ± 1,30	4,70 ± 1,35	< 0,001	2,35 ± 0,88	3,50 ± 0,85	< 0,001
Доля правильно артикулируемых слов во фразе, %	46,73 ± 19,64	59,81 ± 16,76	< 0,001	30,5 ± 15,55	45,75 ± 11,73	< 0,001

Критерий U Манна – Уитни для независимых выборок

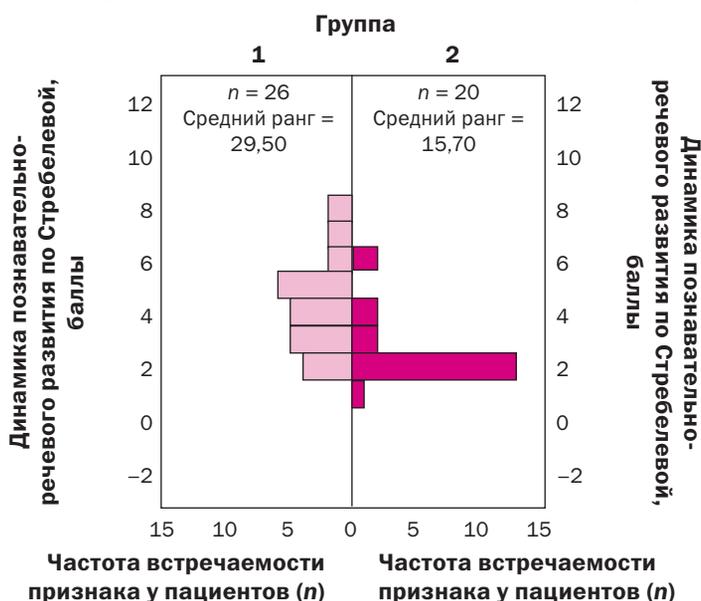


Рис. 1. Сравнительный анализ динамики параметров познавательного и речевого развития между участниками двух групп (по Е.А. Стребелевой)

Примечание. Группа 1 — основная, группа 2 — сравнения. Динамика познавательно-речевого развития составила +15,4% в основной группе и +10,3% в группе сравнения (U-критерий Манна – Уитни = 104,0; p < 0,001).

Fig. 1. Comparative analysis of dynamics of cognitive and speech development parameters between the participants of both groups (according to E.A. Strebeleva)

Note. Group 1 — treatment, group 2 — control. Dynamics of cognitive and speech development was +15.4% in the treatment group and +10.3% in the control group (Mann – Whitney U test = 104.0; p < 0,001).

Критерий U Манна – Уитни для независимых выборок

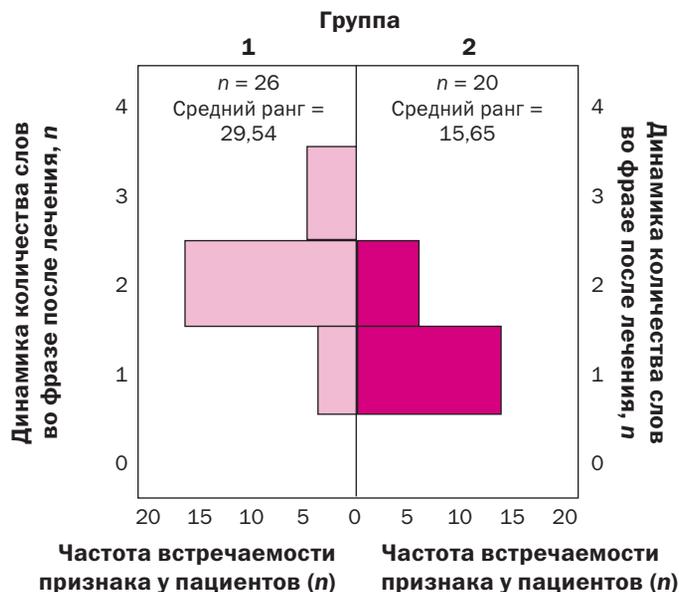


Рис. 2. Динамика среднего количества слов во фразе после лечения
Примечание. Группа 1 — основная, группа 2 — сравнения. Динамика среднего количества слов во фразе составила +74,1% в основной группе против +48,9% в группе сравнения (U-критерий Манна – Уитни = 103,0; $p < 0,001$).

Fig. 2. Dynamics of mean number of words in the phrase after treatment
Note. Group 1 — treatment, group 2 — control. Dynamics of mean number of words in the phrase was +74.1% in the treatment group and +48.9% in the control group (Mann – Whitney U test = 103.0; $p < 0,001$).

Критерий U Манна – Уитни для независимых выборок

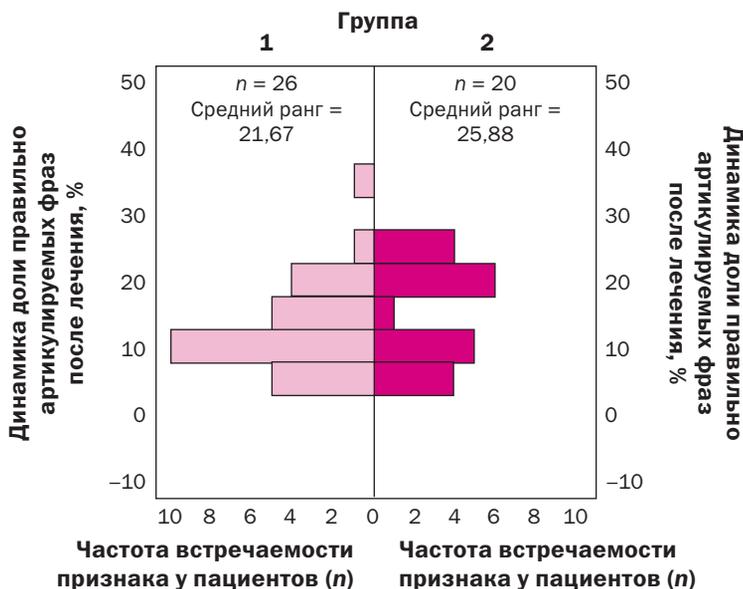


Рис. 3. Динамика доли правильно артикулируемых фраз после лечения
Примечание. Группа 1 — основная, группа 2 — сравнения. Динамика доли правильно артикулируемых фраз в основной группе составила +27,9%, а в группе сравнения — +50% (U-критерий Манна – Уитни = 307,5; $p = 0,279$).

Fig. 3. Dynamics in ratio of correctly articulated phrases after treatment
Note. Group 1 — treatment, group 2 — control. Dynamics in ratio of correctly articulated phrases in the treatment group was +27.9%, and in the control group — +50% (Mann – Whitney U test = 307.5; $p = 0,279$).

положительная динамика в познавательном и речевом развитии, но при лечении с применением ТМС положительная динамика достоверно выше по двум из трех оцениваемых параметров. Ни в одном случае при лечении ТМС не зафиксировано нежелательных реакций, приведших к досрочному прекращению курса.

Обсуждение основного результата исследования

Это первое исследование, в котором с позиций доказательной медицины изучается эффективность и безо-

пасность применения ТМС у детей с расстройствами речи. В практике отечественной педиатрии все более расширяющееся применение ТМС при данной патологии в различных центрах осуществляется без опоры на опубликованную (в России и за рубежом) доказательную рекомендательную базу. В связи с этим главная ценность данной работы заключается в факте апробации с доказательных позиций разработанных подходов к лечению расстройств речи у детей младшего школьного возраста с помощью ТМС. Небольшие по размеру выборки могли

Таблица 7. Сравнительная характеристика изменений на ЭЭГ у детей двух групп

Table 7. Comparative characteristics of EEG changes in children of both groups

Паталогические изменения на ЭЭГ	Основная группа			Группа сравнения		
	Исходные изменения	После лечения	p	Исходные изменения	После лечения	p
Нерегулярность альфа-ритма, частота (%)	15,6	11,5	0,317	10,0	5,0	0,317
Представленность медленноволновой активности, частота (%)	11,5	3,9	0,157	5,0	5,0	1,0
Выраженность зональных различий, частота (%)	11,5	3,9	0,157	5,0	5,0	1,0
Увеличение амплитуды и индекса сонных веретен, частота (%)	7,7	0	0,157	5,0	5,0	1,0
Наличие вспышек тета-волн, частота (%)	3,9	3,9	1,0	5,0	5,0	1,0
Снижение усвоения ритмической фотостимуляции, частота (%)	3,9	3,9	1,0	5,0	0	0,317
Эпилептическая активность при ЭЭГ	0	0	1,0	0	0	1,0

Таблица 8. Безопасность и переносимость лечения в основной группе

Table 8. Treatment safety and acceptability in the treatment group

Нежелательное явление	№	Краткое описание случая	Исход	Общее количество реакций	Прерванные курсы лечения
Головная боль (ГБ)	1	Мальчик 6 лет, ГБ возникла через 2 ч после 7-го сеанса ТМС. Ранее головная боль у ребенка не фиксировалась	Купирование головной боли самостоятельно	2	0
	2	Девочка 5 лет, приступ интенсивной ГБ через 1 ч после 5-го сеанса ТМС. Ранее головная боль у ребенка не фиксировалась	Купирование симптоматики после однократного приема ибупрофена из расчета 10 мг/кг		
Повышенное возбуждение	1	Мальчик 5,5 лет, после 6-го сеанса ТМС возникло перевозбуждение, гиперактивное поведение	Уменьшена сила стимуляции ТМС, поведение вернулось к исходному уровню	3	0
	2	Девочка 5 лет, после 10-го сеанса ТМС родители отметили перевозбуждение и гиперактивность в вечернее время	Уменьшена сила стимуляции ТМС, поведение вернулось к исходному уровню		
	3	Мальчик 3,5 лет, после 8-го сеанса ТМС отмечены более выраженное, чем обычно, гиперактивное поведение, избыточная речевая продукция	Уменьшена сила стимуляции ТМС, симптоматика стала менее выраженной		
Повышенная утомляемость	1	Мальчик 6 лет, появление симптомов после 11-го сеанса ТМС	Купирование симптоматики самостоятельно после завершения курса лечения	2	0
	2	Мальчик 5,5 лет, появление симптоматики после 10-го сеанса ТМС	Купирование симптоматики самостоятельно после завершения курса лечения		

Таблица 9. Безопасность и переносимость лечения в группе сравнения

Table 9. Treatment safety and acceptability in the control group

Нежелательное явление	№	Краткое описание случая	Исход	Общее количество реакций	Прерванные курсы лечения
Боли в животе	1	Мальчик 6 лет, возникновение симптомов на 3-й нед приема препарата	Прекращение симптомов после снижения дозировки	1	0
Повышенное возбуждение	1	Мальчик 5 лет, возникновение симптомов в конце курса приема препарата	Купирование самостоятельно после завершения курса лечения	1	0

ограничить исследователей в достижении статистически достоверных результатов. Несмотря на это, результаты продемонстрировали, что разработанные подходы к лечению ТМС расстройств речи у детей не только не уступают в эффективности, но и превосходят по ряду параметров традиционное медикаментозное лечение.

Не было получено достоверных различий между динамикой четкости артикуляции слов в двух группах. Нечеткость звукопроизношения (дизартрия) связана с кинестетическими нарушениями и нарушением центральной иннервации моторной части артикуляции — функциями, топически представленными в постцентральной извилине теменной доли и прецентральной извилине лобной доли первичными корковыми центрами речи, которые не являлись приоритетными мишенями стимуляции. К тому же, в рамках ТМС+ ребенку не проводился логопедический массаж. Разработанные подходы были акцентированы на активации вторичных и третичных корковых центров организации устной и слуховой речи и зон, связанных с мышлением, контролем исполнительных функций и зрительно-пространственным восприятием. Этот подход включал стимуляцию соответствующих зон мозга и предъявление заданий на познавательные-речевые навыки в рамках программы ТМС+. Нацеленность разработанного подхода на более высокие уровни организации речи и сопутствующие когнитивные процессы могла стать причиной того, что положительный эффект в отношении четкости артикуляции в группе лечения ТМС + не превышал эффекта в группе сравнения.

Нежелательных реакций, ставших основанием для досрочного прекращения курса лечения ТМС, зафиксировано не было. При этом фиксировались единичные обратимые нежелательные явления, которые можно характеризовать как незначительные: головные боли, перевозбуждение, повышенная утомляемость.

Наблюдаемые авторами случаи перевозбуждения и повышенной утомляемости можно отнести к дозо- и времязависимым (кумулятивным), так как они регулировались изменением режима лечения (снижение мощности воздействия, завершение курса лечения). Это подтверждает тот факт, что все эти эффекты возникали во второй половине курса лечения и ближе к его завершению. Очевидно, что они являлись следствием основного действия ТМС на мозг. Применявшийся авторами концептуальный подход предполагал индивидуализацию режимов лечения путем наращивания мощности воздействия и количества процедур в обозначенных выше границах до появления легких признаков чрезмерного основного воздействия (так называемый клинический контроль персонализации лечения). В этом контексте исследователи ожидали и рассматривали поведенческое перевозбуждение в качестве клинического маркера превышения индивидуального порога интенсивности лечебного воздействия, обратимого после его снижения. Наблюдения исследователей всех трех случаев перевозбуждения подтвердили данные предположения. Менее ожидаемым для авторов было то, что повышенная утомляемость также проявит себя в качестве подобного клинического маркера, так как стимуляция противоречит напрямую процессам торможения/выключения. Однако хорошо известно, что длительная стимуляция любой деятельности, включая нейрональную, по достижении определенного предела вызывает защитное торможение или повышенное истощение. Оба наших случая укладываются в это обоснование, так как они возникали в конце курса (после 10-го и 11-го сеансов), и исследователи

расценивали их появление как показание к его завершению. Что касается головных болей, исходя из анализа этих случаев, авторы предполагают, что они могли быть связаны непосредственно с процедурой ТМС, но о каком-то конкретном механизме говорить сложно, тем более что эти эпизоды у двух пациентов так и остались единичными. Таким образом, серьезных нежелательных явлений при лечении ТМС не возникло, а единичные нетяжелые реакции были контролируемы и частично допустимыми с точки зрения использованных подходов к лечению.

Необходимо акцентировать внимание на том, что полученные результаты по эффективности и безопасности применения ТМС достижимы именно при соблюдении разработанных подходов к применению данного метода, наиболее значимыми из которых являются:

- 1) ЭЭГ-контроль допуска к терапии;
- 2) работа с родителями по разъяснению клинических и возможных побочных эффектов и привлечение их к контролю этих эффектов;
- 3) индивидуальность топических целей ТМС в зависимости от нейропсихологической структуры диагноза;
- 4) проведение процедур ТМС врачом-неврологом;
- 5) постепенное наращивание мощности воздействия и индивидуальная вариабельность количества процедур ТМС в определенных границах;
- 6) технология ТМС+;
- 7) определение количества процедур и их частоты с ориентацией на субклинические эффекты перевозбуждения и переутомления, что подразумевает их тщательный контроль;
- 8) наличие фоновых поддерживающих коррекционно-психологических и логопедических занятий.

Ограничения исследования

Медицинские вмешательства в обеих группах проводились не на свободном от других лечебных воздействий фоне: все дети получали традиционные для них психолого-логопедические коррекционные занятия, которые также являются факторами, воздействующим на речь и другие когнитивные функции. В исследовании использовался данный дизайн, так как лишение участников в течение 6 нед корректирующих и поддерживающих занятий посчитали неэтичным. В психоневрологической практике дети с данной патологией получают помощь именно в комплексном формате (что оправданно с точки зрения научных представлений о процессах нейропластичности [21]), поэтому несовершенство дизайна компенсируется его высокой адаптивностью к практическим условиям.

Небольшие размеры выборок ограничивают отражение статистическими результатами реальных закономерностей и тенденций. Кроме того, это не позволило провести дополнительный анализ по подгруппам, например в зависимости от типов речевого расстройства, пола и т.п.

Отмечалась исходная гетерогенность основной и сравниваемой групп по двум показателям познавательного и речевого развития в сторону более высоких показателей в основной группе, что может ограничивать выводы о сравнительной эффективности лечения в двух группах, но эти различия были незначительными.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Лечение расстройств речевого развития у детей дошкольного возраста методом ТМС согласно разработанным авторами подходам показало статистически значимую положительную динамику и безопасность, а также эффективность, превышающую по основным параметрам медикаментозное лечение.

В исследовании был продемонстрирован большой потенциал ТМС в области персонализированного лечения детей с нарушениями речевого и когнитивного развития.

ВЫРАЖЕНИЕ ПРИЗНАТЕЛЬНОСТИ

Мы хотим отметить и поблагодарить С.Ю. Лаврика, Т.В. Фетисову и соавторов за вклад в развитие применения технологии ТМС в детской когнитивной неврологии.

ACKNOWLEDGEMENTS

We want to single out and express our gratitude to S.Yu. Lavrik, T.V. Fetisova and all the co-authors for their contribution to the TMS technology implementation in pediatric cognitive neurology.

ВКЛАД АВТОРОВ

Ю.В. Нестерова, Г.А. Каркашадзе, Л.М. Яцык, Д.А. Бушуева, Н.С. Сергиенко, Т.Ю. Гогберашвили, Т.А. Константиныди, Н.Е. Сергеева — основные авторы, сбор информации, написание литературного обзора, планирование исследования, осмотр пациентов, разработка технологии, осуществление медицинского вмешательства, статистическая обработка данных и анализ результатов, подготовка публикации.

Л.С. Намазова-Баранова, Е.А. Вишнева, Е.В. Кайтукова, К.Э. Эфендиева — основные авторы, планирование исследования, контроль исследования, подготовка публикации.

М.А. Куракина, Ю.Е. Казанцева, И.А. Поваляева, Н.А. Улькина, Т.А. Салимгареева, О.Д. Мещерякова, В.В. Алтунин, Е.В. Леонова, Е.С. Зиброва — соавторы, сбор информации, регистрация данных, проведение инструментальных исследований, осмотр педиатра.

AUTHORS' CONTRIBUTION

Julia V. Nesterova, George A. Karkashadze, Leonid M. Yatsik, Daria A. Bushueva, Natalia S. Sergienko, Tinatin Yu. Gogberashvili, Tatiana A. Konstantinidi, Natalia E. Sergeeva — main authors, data collection, literary review writing, study planning, patients examination, technology development, medical interventions, data statistical processing and analysis of results, manuscript preparation.

Leyla S. Namazova-Baranova, Elena A. Vishneva, Elena V. Kaytukova, Kamilla E. Efendieva — main authors, study planning, study control, manuscript preparation.

Marina A. Kurakina, Julia E. Kazanceva, Inessa A. Povalyaeva, Nadezhda A. Ulkina, Tatiana A. Salimgareeva, Oksana D. Mescheryakova, Viktor V. Altunin, Elizaveta V. Leonova, Elena S. Zibrova — co-authors, data collection, data recording, instrumental studies, pediatrician examination.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ / REFERENCES

1. Doruk Camsari D, Kirkovski M, Croarkin PE. Therapeutic applications of invasive neuromodulation in children and adolescents. *Psychiatr Clin North Am.* 2018;41(3):479–483. doi: <http://doi.org/10.1016/j.psc.2018.04.008>
2. 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>
3. Hameed MQ, Sameer C, Dhamne SC, 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>
4. Rajapakse T, Kirton A. Non-invasive brain stimulation in children: applications and future directions. *Transl Neurosci.* 2013;4(2):217–233. doi: <http://doi.org/10.2478/s13380-013-0116-3>

ИСТОЧНИК ФИНАНСИРОВАНИЯ

Отсутствует.

FINANCING SOURCE

Not specified.

РАСКРЫТИЕ ИНТЕРЕСОВ

Г.А. Каркашадзе — чтение лекций для фармацевтических компаний «Санофи», «Герофарм».

Л.С. Намазова-Баранова — получение исследовательских грантов от фармацевтических компаний «Пьер Фабр», Genzyme Europe B.V., ООО «АстраЗенека Фармасьютикалз», Gilead / PRA «Фармасьютикал Рисерч Ассошиэйтс СиАйЭс», Teva Branded Pharmaceutical Products R&D, Inc / ООО «ППД Девелопмент (Смоленск)», «Сталлержен С. А.» / «Квинтайлс ГезмбХ» (Австрия).

Остальные авторы статьи подтвердили отсутствие конфликта интересов, о котором необходимо сообщить.

DISCLOSURE OF INTEREST

George A. Karkashadze — lecturing for pharmaceutical companies Sanofi, Geropharm.

Leyla S. Namazova-Baranova — receiving research grants from pharmaceutical companies Pierre Fabre, Genzyme Europe B.V., Astra Zeneca PLC, Gilead / PRA “Pharmaceutical Research Associates CIS”, Teva Branded Pharmaceutical Products R&D, Inc / “PPD Development (Smolensk)” LLC, “Stallerzhen S.A.” / “Quintiles GMBH” (Austria).

Other authors confirmed the absence of a reportable conflict of interests.

ORCID

Ю.В. Нестерова

<https://orcid.org/0000-0002-0596-631X>

Г.А. Каркашадзе

<https://orcid.org/0000-0002-8540-3858>

Л.С. Намазова-Баранова

<https://orcid.org/0000-0002-2209-7531>

Е.А. Вишнева

<https://orcid.org/0000-0001-7398-0562>

Е.В. Кайтукова

<https://orcid.org/0000-0002-8936-3590>

К.Э. Эфендиева

<https://orcid.org/0000-0003-0317-2425>

Т.Ю. Гогберашвили

<https://orcid.org/0000-0001-9790-7490>

Н.Е. Сергеева

<https://orcid.org/0000-0001-7218-8434>

Н.С. Сергиенко

<https://orcid.org/0000-0002-5036-8407>

5. Narayana S, Papanicolaou AC, McGregor A, et al. Clinical applications of transcranial magnetic stimulation in pediatric neurology. *J Child Neurol.* 2015;30(9):1111–1124. doi: <http://doi.org/10.1177/0883073814553274>
6. Malone LA, Sun LR. 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>
7. 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. — Т. 7. — № 2. — С. 23–36. — doi: <http://doi.org/10.17650/2222-8721-2017-7-2-21-36> [Suponeva NA, Bakulin IS, Poydasheva AG, Piradov MA. Safety of transcranial magnetic stimulation: review of international guidelines and new findings. *Neuromuscular Diseases.* 2017;7(2):21–36. (In

- Russ). doi: <https://doi.org/10.17650/2222-8721-2017-7-2-21-36>
8. Babajani-Feremi A, Narayana S, Rezaie R, et al. Language mapping using high gamma electrocorticography, fMRI, and TMS versus electrocortical stimulation. *Clin Neurophysiol.* 2016;127(3):1822–1836. doi: <https://doi.org/10.1016/j.clinph.2015.11.017>
9. Carmi L, Tendler A, Bystritsky A. Efficacy and safety of deep transcranial magnetic stimulation for obsessive-compulsive disorder: a prospective multicenter randomized double-blind placebo-controlled trial. *Am J Psychiatry.* 2019;176(11):931–938. doi: <https://doi.org/10.1176/appi.ajp.2019.18101180>
10. Krishnan C, Santos L, Peterson MD, et al. Safety of noninvasive brain stimulation in children and adolescents. *Brain Stimul.* 2015;8(1):76–87. doi: <https://doi.org/10.1016/j.brs.2014.10.012>
11. Rossi S, Hallett M, Rossini PM, 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):2008–2039. doi: <http://doi.org/10.1016/j.clinph.2009.08.016>
12. Allen CH, Kluger BM, 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>
13. Garvey MA, Mall V. Transcranial magnetic stimulation in children. *Clin Neurophysiol.* 2008;119(5):973–984. doi: <http://doi.org/10.1016/j.clinph.2007.11.048>
14. Frye RE, 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>
15. Нестерова Ю.В., Каркашадзе Г.А., Намазова-Баранова Л.С. и др. Лечение когнитивных и поведенческих расстройств у детей с помощью транскраниальной магнитной стимуляции: обзор литературы // *Педиатрическая фармакология.* — 2021. — Т. 18. — № 6. — С. 498–506. — doi: <http://doi.org/10.15690/pf.v18i6.2347> [Nesterova JV, Karkashadze GA, Namazova-Baranova LS, et al. Treatment of Cognitive and Behavioral Disorders in Children Using Transcranial Magnetic Stimulation: Literature Review. *Pediatricheskaya farmakologiya — Pediatric pharmacology.* 2021;18(6):498–506. (In Russ). doi: <http://doi.org/10.15690/pf.v18i6.2347>]
16. Каркашадзе Г.А., Маслова О.И., Намазова-Баранова Л.С. Актуальные проблемы диагностики и лечения легких когнитивных нарушений у детей // *Педиатрическая фармакология.* — 2011. — Т. 8. — № 5. — С. 37–41. [Karkashadze GA, Maslova OI, Namazova-Baranova LS. Current problems of diagnosis and treatment of mild cognitive impairments in children. *Pediatricheskaya farmakologiya — Pediatric pharmacology.* 2011;8(5):37–41. (In Russ).]
17. Лаврик С.Ю., Шпрах В.В., Алимова Е.Б. и др. Применение транскраниальной магнитной стимуляции у детей с последствиями перинатальных поражений ЦНС // *Acta Biomedica Scientifica.* — 2016. — Т. 1. — № 6. — С. 71–75. — doi: <https://doi.org/10.12737/23746> [Lavrik SY, Shprakh VV, Alimova EB, et al. Use of transcranial magnetic stimulation in children with consequences of perinatal brain lesions. *Acta Biomedica Scientifica.* 2016;1(6):71–75. (In Russ). doi: <https://doi.org/10.12737/23746>]
18. Патент № 2675737 Российской Федерация, МПК А61Н 2/04 (2006.01). Способ лечения задержки речевого развития у детей с использованием транскраниальной магнитной стимуляции: № 2018117377: заявл. 10.05.2018: опубл. 24.12.2018 / Фетисова Т.В. — 7 с. [Patent № 2675737 Russian Federation, IPC А61Н 2/04 (2006.01). *Delayed speech development treatment in children using the trans-cranial magnetic stimulation:* № 2018117377: declare 10.05.2018: publ. 24.12.2018. Fetisova TV. 7 p. (In Russ).]
19. Стребелева Е.А. Методические рекомендации к психолого-педагогическому изучению детей (2–3 лет): Ранняя диагностика умственного развития // *Альманах института коррекционной педагогики РАО.* — 2001. — № 4. — Вып. 3. [Strebeleva EA. Methodological Recommendations to Psycho-pedagogical Examination of Children (2–3 year old): Early Diagnosing of Mental Development. *Almanac Institute of special education.* 2001;4(3). (In Russ).] Доступно по: <https://aldef.ru/ru/articles/almanah-4/metodicheskie-rekomendacii-k-psihologo-pedagogicheskomu>. Ссылка активна на 03.12.2022.
20. Благосклонова Н.К., Новикова Л.А. *Детская клиническая электроэнцефалография.* — М.: Медицина; 1994. — 206 с. [Blagosklonova NK, Novikova LA. *Detskaya klinicheskaya elektroentsefalografiya.* Moscow: Meditsina; 1994. 206 p. (In Russ).]
21. Баранов А.А., Намазова-Баранова Л.С., Каркашадзе Г.А. *Новые нейробиологические подходы к профилактике и лечению перинатальных поражений ЦНС: основные результаты научных исследований.* — М.: Российская академия наук; 2017. — 105 с. [Baranov AA, Namazova-Baranova LS, Karkashadze GA. *Novye neirobiologicheskie podkhody k profilaktike i lecheniyu perinatal'nykh porazhenii TsNS: osnovnye rezul'taty nauchnykh issledovaniy.* Moscow: Russian Academy of Sciences; 2017. 105 p. (In Russ).]

Статья поступила: 05.10.2022, принята к печати: 25.10.2022

The article was submitted 05.10.2022, accepted for publication 25.10.2022

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ / ABOUT THE AUTHORS

Нестерова Юлия Викторовна, к.м.н. [Julia V. Nesterova, MD, PhD]; **адрес:** Россия, 119333, Москва, ул. Фотиевой, д. 10 [address: 10 Fotievoy street, Moscow, 119333, Russian Federation]; **телефон:** +7 (499) 400-47-33; **e-mail:** julnester@mail.ru; **eLibrary SPIN:** 5547-6239

Каркашадзе Георгий Арчилович, к.м.н. [George A. Karkashadze, MD, PhD]; **e-mail:** karkaga@mail.ru; **eLibrary SPIN:** 6248-0970

Яцык Леонид Михайлович [Leonid M. Yatsik, MD]; **eLibrary SPIN:** 3696-1027

Намазова-Баранова Лейла Сеймуровна, д.м.н., профессор, академик Российской академии наук [Leyla S. Namazova-Baranova, MD, PhD, Professor, Academician of the RAS]; **e-mail:** info@pediatr-russia.ru; **eLibrary SPIN:** 1312-2147

Вишнева Елена Александровна, д.м.н., профессор [Elena A. Vishneva, MD, PhD, Professor]; **eLibrary SPIN:** 1109-2810

Кайтукова Елена Владимировна, к.м.н. [Elena V. Kaytukova, MD, PhD]; **eLibrary SPIN:** 1272-7036

Эфендиева Камилла Евгеньевна, к.м.н. [Kamilla E. Efendieva, MD, PhD]; **e-mail:** kamillaef@inbox.ru; **eLibrary SPIN:** 5773-3901

Бушуева Дарья Александровна [Daria A. Bushueva, MD]; **eLibrary SPIN:** 8124-5030

Гогберашвили Тинатин Юзовна [Tinatin Yu. Gogberashvili, MD]; **eLibrary SPIN:** 5723-4805

Константиности Татьяна Анатольевна [Tatiana A. Konstantinidi, MD]; **eLibrary SPIN:** 7971-2040

Сергеева Наталия Евгеньевна [Natalia E. Sergeeva]; **eLibrary SPIN:** 9332-5010

Садиллоева Сафарбегим Худодовна [Safarbegim H. Sadilloeva]; eLibrary SPIN: 3203-2569

Куракина Марина Александровна [Marina A. Kurakina]; eLibrary SPIN: 7472-6286

Казанцева Юлия Евгеньевна [Julia E. Kazanceva]

Поваляева Инесса Анастасовна [Inessa A. Povalyaeva]

Улькина Надежда Александровна [Nadezhda A. Ulkina]

Салимгареева Татьяна Амирановна [Tatiana A. Salimgareeva]

Сергиенко Наталья Сергеевна, к.м.н. [Natalia S. Sergienko, MD, PhD]; eLibrary SPIN: 3786-8520

Мещерякова Оксана Дмитриевна, к.м.н. [Oksana D. Mescheryakova, MD, PhD]; eLibrary SPIN: 45510-3459

Алтунин Виктор Викторович [Viktor V. Altunin, MD]; eLibrary SPIN: 4818-6385

Леонова Елизавета Владимировна [Elizaveta V. Leonova, MD]; eLibrary SPIN: 7004-9106

Зиброва Елена Сергеевна [Elena S. Zibrova, MD]

ВАКЦИНЫ И ИММУНОПРОФИЛАКТИКА СОВРЕМЕННОМ МИРЕ. РУКОВОДСТВО ДЛЯ ВРАЧЕЙ

Под редакцией: Намазовой-Барановой Л.С., Брико Н.И., Фельдблюм И.В.
М.: ПедиатрЪ, 2021. — 648 с.

В монографии представлены новые сведения о роли иммунопрофилактики в программировании и сохранении здоровья человека, описаны иммунобиологические препараты для активной и пассивной иммунизации детей и взрослых разных возрастных групп и разного состояния здоровья. Особое внимание уделено описанию инфекционных болезней, предотвратимых с помощью вакцинации. Отдельная глава посвящена новой коронавирусной инфекции COVID-19, в том числе, принципам плановой вакцинации в период пандемии, описаны новые препараты для защиты от SARS-CoV-2.

Монография адресована специалистам, занимающимся проблемами вакцинации — педиатрам, терапевтам, хирургам, акушерам-гинекологам, гериатрам, эпидемиологам, врачам других специальностей, преподавателям высшей школы и колледжей по медицинским и биологическим специальностям, студентам медицинских и фармацевтических вузов и колледжей, а также ординаторам и аспирантам.



© ООО Издательство «ПедиатрЪ», 2022 • www.spr-journal.ru

РЕКЛАМА