

ФГБУ «СПб Научно-исследовательский психоневрологический
институт им. В.М. Бехтерева» Минздрава России

Утверждаю
директор ФГБУ «СПб Научно-исследовательский
психоневрологический институт
им. В.М. Бехтерева» Минздрава России
профессор, д.м.н.



Незнанов Н. Г.
29.06.17.

Отчет
Оценка эффективности и безопасности лечения
пациентов с тревожно-депрессивными расстройствами невротического
уровня аппаратом АЛМАГ-03

Санкт-Петербург, 2017

Наименование темы:

Оценка эффективности и безопасности лечения пациентов с тревожно-депрессивными расстройствами невротического уровня аппаратом АЛМАГ-03

Координатор клинических испытаний:

Бабурин И. Н. – к.м.н., заведующий физиотерапевтического отделения ФГБУ СПб НИПНИ им. В.М. Бехтерева, р.т.: (812) 6700250, м.т.: +7-911-9359777

Исполнители:

Полторац Станислав Валерьевич – к.м.н., ведущий научный сотрудник отделения лечения пограничных психических расстройств и психотерапии ФГБУ «СПб НИПНИ им. В.М. Бехтерева», р.т.: (812) 4123479, м.т.: +7-921-9429582

Захаренко Мария Владимировна – врач физиотерапевт физиотерапевтического отделения ФГБУ «СПб НИПНИ им. В.М. Бехтерева», р.т.: (812) 6700250, м.т.: +7-921-7520745

Аннотация

В отчете описаны результаты проспективного рандомизированного плацебо-контролируемого исследования применения магнитотерапии в комплексном лечении пациентов со смешанным тревожно-депрессивным расстройством. Целью исследования было определение эффективности воздействия физиотерапевтического аппарата «АЛМАГ-03» на клинические проявления тревоги и депрессии. Принцип действия аппарата «АЛМАГ -03» заключается в нормализации кровоснабжения головного мозга, улучшении микроциркуляции и локального метаболизма, в противовоспалительном и обезболивающем эффектах, возникающих в результате воздействия на головной мозг низкочастотного низкоинтенсивного импульсного магнитного поля.

В ходе исследования установлена эффективность импульсной магнитотерапии головного мозга, отразившаяся в уменьшении переживания страха, в стабилизации когнитивной сферы.

АКТУАЛЬНОСТЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

В настоящее время наблюдается рост распространенности неврозов как ответ на усложняющиеся условия жизни в современном обществе. Дисфункция нервной системы, проявляющаяся, в частности, в тревожных и депрессивных симптомах, является ответом организма на стрессовые эмоциональные нагрузки. Используемые при лечении тревожно-депрессивных расстройств методы психофармакотерапии могут приводить к формированию зависимости от приема лекарства, имеют побочные эффекты, лечение обычно длительное. Использование физиотерапии может значительно повысить эффективность фармакологического лечения и избежать его недостатков. Преимуществами магнитотерапии, активно развивающегося физиотерапевтического метода, являются низкая частота встречаемости побочных эффектов и доступность для широкого круга населения. Импульсное магнитное поле оказывает комплексное мягкое воздействие на нервную, сердечно-сосудистую и эндокринные системы с эффектом нормализации вегетативных функций организма (1, 2). Вопрос включения магнитотерапии в практику лечения пациентов с диагнозом смешанное тревожно-депрессивное расстройство остается малоизученным. В связи с этим актуальным представляется исследование эффективности применения низкочастотной магнитотерапии аппаратом АЛМАГ-03 в комплексном лечении невротических расстройств тревожно-депрессивного спектра.

Сложность применения физиотерапевтического лечения состоит в том, что неизбежным спутником возраста является полиморбидность, что часто является существенным ограничением для назначения преформированных физических факторов (особенно актуальной является проблема широкой распространенности среди больных сердечно-сосудистой патологии). Одним из методов физиотерапевтического лечения, широко рекомендованного даже при наличии сопутствующих заболеваний, является воздействие на организм магнитным полем. АЛМАГ-03 – магнитотерапевтический аппарат для

локального воздействия на организм человека импульсным магнитным полем. В нескольких клинических исследованиях была показана его эффективность и безопасность. Однако в настоящее время нет убедительных данных, свидетельствующих о клинической эффективности Алмага-03 у больных с тревожно-депрессивными расстройствами невротического уровня.

Цель работы: Оценка эффективности и безопасности лечения пациентов с тревожно-депрессивными расстройствами невротического уровня аппаратом АЛМАГ-03

Задачи исследования:

- проведение анализа представленных изготовителем документов;
- проведение анализа научной литературы и сообщений по действующим в устройстве физическим факторам;
- проведение клинического исследования по эффективности и безопасности для пациентов с тревожно-депрессивными расстройствами аппарата АЛМАГ-03;
- проведение анализа и оценка полученных данных.

ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

Магнитотерапия – метод, основанный на воздействии на организм человека магнитными полями с лечебно-профилактическими целями.

Физическая характеристика магнитных полей

Классификация магнитных полей

- по происхождению: естественное (геомагнитное поле Земли, Солнца, поле магнитов), искусственное, биообъектов.
- по изменению во времени: постоянное (ПМП), переменное (ПеМП), импульсное (ИМП), пульсирующее (ПуМП), шумоподобное.
- по изменению в пространстве: однородное, неоднородное.
- по интенсивности: слабое, среднее, сильное, сверхсильное.

Импульсное бегущее магнитное поле обладает самым большим набором биотропных параметров и имеет наибольшую магнитобиологическую активность.

Графически магнитное поле изображается с помощью системы линий, называемых линиями напряжённости, или магнитной индукции. Они представляют собой воображаемые замкнутые линии, проведённые таким образом, что касательные к ним указывают направление векторов напряжённости или векторов магнитной индукции в любой точке поля. Густота линий соотносима с численным значением соответствующих величин.

За направление вектора напряжённости магнитного поля во внешней среде и в постоянных магнитах условно принято направление от северного полюса к южному.

Под термином “биотропные параметры” понимают физические характеристики магнитного поля, определяющие первичные, биологически значимые физико-химические и информационные механизмы действия поля, обуславливающие формирование соответствующих реакций как отдельных органов, так и на уровне целостного организма. (М. А. Шишло). К ним относятся: вид поля, индукция, энергия, градиент, вектор и частота поля,

форма во времени и пространстве, экспозиция и локализация воздействия. От каждого из параметров, а также их сочетания существенно зависит эффективность лечения того или иного заболевания.

Индукция (В) – основная характеристика магнитного поля. Это плотность магнитного потока на площади, ограниченной замкнутым проводящим контуром. Единицей её измерения в системе СИ является Тесла (Тл), а в физиотерапии - миллитесла ($1 \text{ мТл} = 10^{-3} \text{ Тл}$). Магнитное поле индукцией 1 мТл вызывает пороговые изменения в тканях, обуславливающие начальное терапевтическое действие. Поэтому расстояние от источника, на котором индукция падает до 1 мТл, принято обозначать как “глубину проникающего действия” магнитного поля данного источника.

Частота является вторым по важности биотропным параметром магнитного поля. Исследованиями Ю. А. Холодова и М. А. Шишло (1979) показано, что электромагнитное поле с частотой β – ритма ЭЭГ человека (8-14 Гц) вызывают больший эффект, чем соседние частоты той же интенсивности.

Градиент магнитного поля – это величина магнитной индукции, которая изменяется с изменением расстояния от источника на 1 см. Он отражает направление изменения величины индукции магнитного поля на определённом расстоянии по вертикали или горизонтали.

Напряжённостью называется сила, с которой магнитное поле действует на единицу расположенного перпендикулярно направлению силовых линий прямолинейного проводника с силой тока в 1 единицу. Вектор указывает направление магнитных силовых линий, и при смене его направления изменяется характер его биологического эффекта.

Форма импульса поля важна для реализации лечебного эффекта. Согласно данным Ю. А. Холодова (1987), прямоугольная форма импульса обладает большей активностью, чем синусоидальная.

Такое же значение имеет и время воздействия. Физиотерапевтической традицией определена длительность воздействия в пределах 10-30 минут

ежедневно от 5 до 25 суток. Поэтому необходимы дополнительные исследования, учитывающие возрастные и индивидуальные особенности, магниточувствительность пациента, форму, стадию, тяжесть патологического процесса.

Локализация воздействия магнитного поля определяется, как правило, областью патологии и часто дополняется воздействием на рефлекторные зоны Захарьина – Геда и биологически активные точки. Как известно, в магнитотерапевтической практике используют два вида воздействия магнитного поля: локальное – на патологический очаг и общее – на весь организм пациента в целом. Несмотря на выраженные внешние отличия, эти два способа лечения нельзя резко разграничивать, так как любое местное влияние обязательно инициирует рефлекторные механизмы, обеспечивая тем самым подключение к формированию ответной реакции центральных регуляторных механизмов, хотя в целом этот ответ будет, несомненно слабее, чем при общем воздействии. Понятно, что применяя только локально действующее магнитное поле оказывается влияние на конкретную анатомическую область организма, и в данном случае аппараты местного действия более удобны и эффективны.

Биофизические и биохимические основы магнитотерапии

Выделяют следующие механизмы первичного действия постоянных и переменных магнитных полей на биологические объекты.

Под влиянием магнитных полей у макромолекул (ферменты, нуклеиновые кислоты, протеины и т.д.) происходит возникновение зарядов и изменение их магнитной восприимчивости. В связи с чем магнитная энергия макромолекул может превышать энергию теплового движения, а поэтому магнитные поля даже в терапевтических дозах вызывают ориентационные и концентрационные изменения биологически активных макромолекул, что отражается на кинетике биохимических реакций и скорости биофизических процессов.

В механизме первичного действия магнитных полей большое значение придаётся ориентационной перестройке жидких кристаллов, составляющих основу клеточной мембраны и многих внутриклеточных структур. Происходящие ориентация и деформация жидкокристаллических структур (мембраны, митохондрии и др.) под влиянием магнитного поля сказываются на их проницаемости, играющей важную роль в регуляции биохимических процессов и выполнении ими биологических функций.

Воздействие магнитными полями на элементарные токи в атомах и молекулах вне- и внутриклеточной воды приводит к изменениям её квазикристаллической структуры. Возникают изменения свойств воды: поверхностного напряжения, вязкости, электропроводности, диэлектрической проницаемости и др., вследствие определённой пространственной ориентации элементарных токов в её атомах и молекулах. Это способствует выполнению своих специфических функций молекулам белков, нуклеиновым кислотам, полисахаридам и другим макромолекулам, образующим с водой единую систему, транспорт и метаболизм которых зависит от связанного с водой состояния.

Одним из важных регуляторных механизмов в живых системах является активность ионов. Она определяется, прежде всего, их гидратацией и связью с макромолекулами. При действии магнитных полей различающиеся по своим магнитным и электрическим свойствам компоненты системы (ион-вода, белок-ион, белок-ион-вода) будут совершать колебательные движения, параметры которых могут не совпадать. Последствием этого процесса будет освобождение части ионов из связи с макромолекулами и уменьшение их гидратации, а, следовательно, возрастание ионной активности. Увеличение под влиянием магнитного поля ионной активности в тканях, является предпосылкой к стимуляции клеточного метаболизма.

При воздействии на сосуды магнитные поля ориентируют не только биологически активные макромолекулы, но и надмолекулярные и клеточные структуры. Ярким примером такой ориентации является выстраивание

цепочек эритроцитов под действием магнитных полей. С уменьшением диаметра сосуда отмечается ослабевание магнитодинамического эффекта. Среди макроскопических эффектов магнитных полей упоминается их пондеромоторное действие на нервные стволы и мышечные волокна, проявлением чего является изменение их электрофизической активности и функциональных свойств.

Особо следует отметить специфическое действие переменного и импульсного магнитного поля. В нем кроме диамагнитного и парамагнитного взаимодействия происходит взаимодействие с переменным электрическим полем, которое возникает при любом изменении магнитного поля. Поскольку в тканях имеются свободные заряды, ионы или электроны, то индуцированное электрическое поле вызовет их движение, то есть электрический ток, который обладает многообразным биологическим действием.

Исходя из вышеперечисленных механизмов действия можно сказать, что постоянное магнитное поле влияет на ткани организма через диа- и парамагнитные эффекты, а переменное и импульсное, кроме того, через электрические токи, генерируемые им. При реализации действия на живые системы задействуются субмолекулярные, молекулярные и надмолекулярные структуры, что влечёт за собой изменения на клеточном, системном и организменном уровне.

Механизм физиологического и терапевтического действия

Действие магнитного поля на организм характеризуется:

- различиями в индивидуальной чувствительности и неустойчивостью реакций организма и его систем на воздействие магнитного поля;
- корректирующим влиянием магнитного поля на организм и его функциональные системы. Воздействуя на фоне повышенной функции органа или системы, приводят к её снижению, а применение магнитного поля в условиях угнетения функции сопровождается её повышением;

- изменением направления фазности реакций организма под действием магнитного поля на противоположное;
- степенью выраженности терапевтического действия, на которую влияют физические характеристики магнитного поля. Эффект и изменения в органах более выражены при воздействии переменного и импульсного магнитного поля, чем постоянного;
- многим реакциям организма присущ пороговый или резонансный характер, особенно при использовании импульсных магнитных полей;
- следовым характером действия магнитного поля. После однократных воздействий реакции организма сохраняются в течение 1-6 суток, а после курсовых процедур - 30-45 дней, что обуславливает перерыв между повторными курсами лечения на этот период.

Органы и системы организма по-разному реагируют на действие магнитного поля. Избирательность ответной реакции организма зависит от электрических и магнитных свойств тканей, различий в микроциркуляции, интенсивности метаболизма и состояния нейрогуморальной циркуляции. По степени чувствительности различных систем организма к магнитному полю первое место занимает нервная, затем эндокринная системы, органы чувств, сердечно-сосудистая система, кровь, мышечная, пищеварительная, выделительная, дыхательная и костная системы.

Действие магнитного поля на нервную систему характеризуется изменением поведения организма, его условно-рефлекторной деятельности, физиологических и биологических процессов. Это возникает за счёт стимуляции процессов торможения, что объясняет возникновение седативного эффекта и благоприятное действие магнитного поля на сон и эмоциональное напряжение. Наиболее выраженная реакция со стороны ЦНС наблюдается в гипоталамусе, далее следуют кора головного мозга, гиппокамп, ретикулярная формация среднего мозга. Это в какой-то степени объясняет сложный механизм реакций организма на воздействие магнитным

полем и зависимость от исходного функционального состояния, в первую очередь нервной системы, а затем уже других органов.

Со стороны гипоталамуса под действием магнитного поля отмечается синхронизация работы секреторных клеток, усиление синтеза и выведение нейросекрета из его ядер. Одновременно происходит усиление функциональной активности всех долей гипофиза. Однако при длительных и мощных (более 70 мТл) воздействиях может возникнуть угнетение нейросекреторной функции и развитие продуктивно-дистрофических процессов в клетках ЦНС. Под влиянием магнитного поля с индукцией малой интенсивности снижается тонус церебральных сосудов, улучшается кровоснабжение мозга, происходит активация азотистого и углеводно-фосфорного обмена, что повышает устойчивость мозга к гипоксии. При воздействии магнитным полем на шейные симпатические узлы и паретичные конечности у больных, перенесших мозговую инсульт, отмечается улучшение церебрального кровотока (данные реоэнцефалографии) и нормализация повышенного артериального давления, что доказывает рефлекторный путь действия магнитного поля. Выраженное улучшение мозговой гемодинамики отмечено при применении магнитного поля на субокципитальную область у больных с недостаточностью кровообращения в вертебробазилярной системе. Воздействие переменного магнитного поля на воротниковую область также приводит к улучшению гемодинамики и снижению как систолического, так и диастолического давления до нормальных цифр. Таким образом, при помощи переменного магнитного поля возможна коррекция нарушенной мозговой гемодинамики при различных патологических состояниях.

Периферическая нервная система реагирует на действие магнитного поля понижением чувствительности периферических рецепторов, что обуславливает обезболивающий эффект, и улучшением функции проводимости, которая благотворно влияет на восстановление функций травмированных периферических нервных окончаний за счёт улучшения

роста аксонов, миелинизации и торможения развития в них соединительной ткани.

Возбуждение гипоталамо-гипофизарной системы вызывает цепную реакцию активации периферических эндокринных желёз—мишеней под влиянием рилизинг-факторов, синтез которых стимулируется в гипоталамо-гипофизарной системе, а затем и многочисленных разветвлённых метаболических реакций. В эндокринной системе при воздействии ПемП индукцией до 30 мТл и частотой до 50 Гц с небольшой экспозицией, до 20 минут, происходит развитие реакции тренировки и повышенной активности всех отделов эндокринной системы. Со стороны щитовидной железы отмечается стимуляция её функции под действием магнитного поля в отличие от угнетающего эффекта многих других раздражителей, что даёт предпосылки к использованию магнитных полей в комплексной терапии при её гипофункции. Симпатико-адреналовая система лишь слабо активизируется на первых процедурах, а к 7-9 дню формируется торможение периферических β -адренорецепторов, которое играет важную роль в формировании антистрессорного эффекта. Увеличение индукции (выше 120 мТл) и частоты магнитного поля (выше 100 Гц), а также изменение времени его действия сопровождается появлением гемодинамических расстройств, а вслед за этим и дистрофических изменений в клетках гипофиза, надпочечников и других органов, что свидетельствует о развитии стрессовых реакций, которые влекут за собой сдвиги в обмене веществ, снижение интенсивности энергетических процессов, гликолиз, нарушение проницаемости клеточных мембран, гипоксию.

Существует ряд доказательств антиспастического действия магнитотерапии (МТ) у пациентов с последствиями перенесенного инсульта или черепно-мозговой травмы. В ходе РКИ высокого качества (66 пациентов с выраженным гемипарезом после инсульта или ЧМТ с давностью от 26 до 37 недель) проводилась магнитостимуляция по 20 минут 2 раза в день в течение 2-х недель. Выявлены достоверные различия между основной

группой и группой «плацебо» по влиянию на сенсорные функции. После курса МТ установлено краткосрочное уменьшение спастичности сгибателей запястья ($p = 0,048$), и долгосрочные эффекты для локтевого разгибателей ($p < 0,045$). [12].

В рандомизированные клинические исследования (РКИ) среднего качества были включены 58 больных в раннем восстановительном периоде ИИ с давностью заболевания от 1 до 5 мес. В основной группе на фоне клинического улучшения выявлена значимая положительная динамика биоэлектрической активности мозга (по данным ЭЭГ). Так, коэффициент асимметрии (КА) после курса транскраниальной магнитотерапии (ТкМТ) снизился до 18,5% ($p < 0,05$), показатель В/А, отражающий состояние тонуса сосудов мелкого и среднего калибра, достоверно снизился в 1,3 раза, в то время, как в группе «плацебо» не было выявлено достоверных изменений.

У значительной части больных, получавших ТкМТ, наблюдались регресс спастического гипертонуса мышц (31%), уменьшение степени пареза (37%) больных. В контрольной группе регресс указанных симптомов наблюдался у 10% больных. Исходно нарушения ориентации, восприятия речи, письма и чтения у обследованных больных с использованием шкалы MMSE соответствовали легкой степени деменции. На фоне ТкМТ показатель теста существенно увеличился у 41% ($p < 0,05$) больных основной группы, достигнув уровня легких когнитивных нарушений. В группе плацебо число таких больных составило 17% ($p > 0,05$) [9].

Таким образом, несмотря на немногочисленность проведенных РКИ, можно утверждать об эффективности некоторых методик ТкМТ в лечении пациентов, перенесших инсульты или черепно-мозговой травмы (ЧМТ) с уровнем доказательности IV.

Один обзор посвящен лечению и профилактике остеопороза у пациентов со спинальной травмой [11]. Представлены неоднозначные результаты применения ТкМТ: в 14 РКИ были получены значимые различия с группой «плацебо», а в 6-ти РКИ не выявлено доказательств в пользу

применения ТкМТ у пациентов в различные сроки после травмы позвоночника.

О коррекции функциональных расстройств гемодинамики в вертебрально-базиллярной системе под влиянием курсового назначения МТ на синокаротидную зону свидетельствует РКИ среднего качества (90 пациентов с синдромом позвоночной артерии). Установлено, что монотерапия магнитным полем (МП) устраняет дефицит кровотока преимущественно в бассейне сонных артерий на 60%, в вертебрально-базиллярной системе на 40%. Наблюдения в течение 1 года свидетельствовали о сохранении ремиссии и компенсации мозгового кровотока в 40 % случаев. Показаниями для назначения МП на синокаротидную зону являются функциональные расстройства гемодинамики в вертебрально-базиллярной системе у больных с синдромом позвоночной артерии в стадии неполной ремиссии, не имеющих стенозирующего поражения брахио-цервикальной артерии [8].

В ряде исследований отсутствие адекватного контроля не позволяет сделать объективные выводы о вкладе МТ в общую эффективность лечения. Так, по результатам проведенного РКИ у больных с легкой ЧМТ автор делает выводы о многообразном лечебных эффектах ТкМТ, но пациенты получают эти воздействия на фоне активного бальнеологического метода – радоновых ванн, а группа плацебо-контроля в исследовании отсутствует [5].

Представляет определенную сложность анализ результатов РКИ, в которых МТ проводится на фоне базисной терапии, включающей не только медикаменты, но и различные методы санаторно-курортного лечения (СКЛ). Так, в условиях санатория 110 больных с дисциркуляторной энцефалопатией (ДЭ) I–II стадии на фоне церебрального атеросклероза и артериальной гипертензии получали базовую терапию, включающую диетотерапию, климатотерапию, фитотерапию (седативный сбор), лечебную физкультуру, медикаментозное лечение по показаниям. Больным основной группы на фоне базовой терапии проводили 10 процедур ОМТ.

После проведенного курса лечения у 86,4% больных с ДЭ основной группы с применением ОМТ и у 44,0% больных группы контроля наблюдалось улучшение клинического состояния. В результате проведенного курса терапии с применением ОМТ отмечено достоверное снижение значений САД на 18,6% ($p < 0,05$) и ДАД на 17,9% ($p < 0,05$), в то время как в группе контроля существенной динамики АД не выявлено. По данным реоэнцефалографических исследований в основной группе выявлено достоверное увеличение пульсового кровенаполнения сосудов на 34,1 % ($p < 0,05$), нормализация артериального тонуса крупных, средних и мелких сосудов. Анализ результатов УЗДГ показал достоверное увеличение средней линейной скорости кровотока в системе внутренней сонной артерии на 9,6 % ($p < 0,05$), позвоночной – на 17,1 % ($p < 0,05$), основной – на 10,2 % ($p < 0,05$), задней мозговой артериях – на 14,4 % ($p < 0,05$), увеличение объема мозгового кровотока на 12,5 % ($p < 0,05$) от исходных значений, при отсутствии значимых изменений аналогичных параметров у больных контрольной группы [1].

Эффективность ОМТ в комплексном лечении пациентов с ДЭ 1-2 стадии была подтверждена результатами еще одного РКИ (110 пациентов). По результатам исследования у 86,8% больных основной группы с применением ОМТ выявлено улучшение клинической симптоматики, что проявлялось достоверным уменьшением проявлений вестибуло-атаксического, астено-невротического, цефалгического синдромов, когнитивных и психовегетативных нарушений. В группе контроля, получавшей только базисную терапию, улучшение наступило в 47,2% случаев. Также в основной группе улучшились параметры мозгового кровотока с достоверным возрастанием средней линейной скорости кровотока (СЛСК) в системе вертебро-базиллярных артерий на 10,7% ($p < 0,05$), в системе позвоночной артерии – на 21,8% ($p < 0,05$), в системе ОМА - на 11,3% ($p < 0,05$). В основной группе более, чем у половины пациентов отмечалось исчезновение или уменьшение асимметрии мозгового кровотока,

у 86,8% больных отмечалось улучшение церебрального венозного оттока с уменьшением реографического показателя венозного оттока (ВО) на 33,0% ($p < 0,05$) при отсутствии значимых сдвигов параметров в контрольной группе [10].

В ходе РКИ высокого качества (83 пациента, страдающих АГ и церебральным атеросклерозом с легким снижением когнитивных функций). Критериями исключения из исследования явились наличие умеренных и тяжелых когнитивных расстройств, перенесенных острых нарушений мозгового кровообращения, наличие тяжелых соматических заболеваний в стадии декомпенсации. В данное исследование не включались пациенты, резистентные к МТ, у которых после однократной процедуры АД менялось менее, чем на 5% от исходных значений. У пациентов с хронической церебро-васкулярной недостаточностью после курса ТкМТ установлено достоверное улучшение исходно нарушенных когнитивных функций, кроме того, выявлены существенная положительная динамика периферического сосудистого сопротивления и уменьшение венозного застоя по данным РЭГ. ТкМТ в меньшей степени оказывало влияние на кровенаполнение и тонус крупных мозговых артерий. В целом, включение ТкМТ в комплексное лечение пациентов с хронической цереброваскулярной недостаточностью позволило снизить дозы медикаментозной терапии на 30% [6].

В ходе многоцентрового РКИ высокого качества установлено значимое уменьшение болей у пациентов с диабетической полинейропатией [14]. Единичные наблюдения были проведены у пациентов с рассеянным склерозом, основным критерием оценки эффективности было качество жизни. Существенных различий с группой «плацебо» не было выявлено [13].

В ходе РКИ среднего качества установлено, что МТ оказывает влияние на вегетативную дисфункцию и улучшает состояние микроциркуляторного русла (89 пациентов с нейроциркуляторной дистонией). В результате курса лечения у пациентов с гиперемическим типом микроциркуляции было установлено достоверное увеличение изначально сниженного тонуса

артериол (ALF/СКОх100%) с $90,6\pm 3,1$ до $132,7\pm 5,7$ ($p < 0,001$). Наряду с этим, отмечалось снижение показателя, характеризующего вклад пульсовых колебаний в общий уровень флуксоций с $50,06\pm 2,8$ до $38,1\pm 1,4$ ($p < 0,001$), что свидетельствует об улучшении капиллярного кровотока. У пациентов со спастическим типом микроциркуляции установлены достоверные изменения всех показателей ЛДФ в основной группе, тогда как в группе «плацебо» отмечалась лишь позитивная тенденция в отношении отдельных показателей ЛДФ как у пациентов с гиперемическим, так и со спастическим типами. В данном исследовании выявлено также достоверное влияние МТ на вегетативную дисфункцию [2].

Таким образом, на основании проведенных РКИ можно говорить об относительной убедительности доказательств эффективности МТ в комплексном лечении пациентов с ДЭ и реабилитации пациентов после ишемического инсульта и ЧМТ.

СПИСОК ИСТОЧНИКОВ

1. Исеева Д.Р. Применение магнитотерапии в комплексном лечении больных с дисциркуляторной энцефалопатией: Автореф. дис. ...канд. мед. наук.-2014.
2. Кульчицкая Д.Б., Бобровницкий И.П., Миненков А.А., Петрова Т.В. Применение лазерной доплеровкой флоуметрии у больных функциональными заболеваниями сердечно-сосудистой системы. Вестник восстановительной медицины.-2007.-№4: 4-6.
3. Лапин И. П. Плацебо и терапия. Серия «Мир медицины». – Спб.: Изд-во «Лань». –2000. – 224 с.
4. Максимов А.В., Кирьянова В.В., Максимова М.А. Лечебное применение магнитных полей // Физиотерапия, бальнеология и реабилитация. – 2013. – №3. – С. 34-39.
5. Орехова Э.М., Свистунов А.А., Кончугова Т.В., Приказчикова О.А., Райгородский Ю.М. Эффективность динамической магнитотерапии в

- комплексном лечении когнитивных нарушений у больных с хронической цереброваскулярной недостаточностью // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С.Корсакова. 2009. Т.109. №2. С.59-62.
6. Тарасова Л.Ю. Изменение церебральной гемодинамики у больных синдромом позвоночной артерии под действием переменного магнитного поля и мануальной терапии: Автореф. дис. ...канд. мед. наук.-2008.
 7. Ширяев О.Ю., Рогозина М.А.1, Дилина А.М.1, Харькина Д.Н. Транскраниальная магнитотерапия непсихотических тревожных расстройств в психиатрической практике // Прикладные информационные аспекты медицины. – 2003. –№4. – С. 220-224.
 8. Шоломов И.И., Черевашенко Л.А. Возможности транскраниальной магнитотерапии и цветоритмотерапии в восстановительном лечении ишемического инсульта // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С.Корсакова. 2009.-№7: 23-28.
 9. Ямилова Г.Т. Физиотерапевтические технологии в медицинской реабилитации больных с дисциркуляторной энцефалопатией: Автореф. дис. ...канд. мед. наук.-2014.
 10. Biering-Sorensen F, Hansen B, Lee BSB Non-pharmacological treatment and prevention of bone loss after spinal cord injury: a systematic review Spinal Cord 2009 Jul;47(7):508-518 systematic review.
 11. Krewer C, Hartl S, Muller F, Koenig E The effects of repetitive peripheral magnetic stimulation on upper-limb spasticity and impairment in patients with spastic hemiparesis: a randomized, double-blind, sham-controlled study Archives of Physical Medicine and Rehabilitation 2014 Jun;95(6):1039-1047.
 12. Lappin MS, Lawrie FW, Richards TL, Kramer ED Effects of a pulsed electromagnetic therapy on multiple sclerosis fatigue and quality of life: a double-blind, placebo controlled trial Alternative Therapies in Health and Medicine 2003 Jul-Aug;9(4):38-48.

13. Weintraub MI, Herrmann DN, Smith AG, Backonja MM, Cole SP Pulsed electromagnetic fields to reduce diabetic neuropathic pain and stimulate neuronal repair: a randomized controlled trial Archives of Physical Medicine and Rehabilitation 2009 Jul;90(7):1102-1109 clinical trial.
14. Weintraub MI, Wolfe GI, Barohn RA, Cole SP, Parry GJ, Hayat G, Cohen JA, Page JC, Bromberg MB, Schwartz SL. Static magnetic field therapy for symptomatic diabetic neuropathy: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial Magnetic Research Group Archives of Physical Medicine and Rehabilitation 2003 May;84(5):736-746.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Первичный отбор пациентов проводился психиатром-неврологом среди стационарных пациентов отделения лечения пограничных психических расстройств и психотерапии НИПНИ им. В.М. Бехтерева. Пациенты с диагностированным тревожно-депрессивным расстройством получали от него направление на консультацию на отделение физиотерапии того же института. Физиотерапевт проводил беседу с направленными пациентами, устно и с помощью печатного информационного листка для пациентов информировал их о проводимом исследовании и получал письменное информированное согласие на участие по утвержденной форме, формировал группы, используя генератор случайных число, воспользовавшись стандартной (встроенной) функцией Excel).

Критериями включения в исследование были: наличие установленного диагноза «смешанное тревожно-депрессивное расстройство» F-41.2, наличие направления от врача отделения пограничных нервно-психических расстройств и психотерапии, отсутствие противопоказаний к магнитотерапии, согласие на участие в исследовании от пациента. Критериями исключения были нормальные уровни тревоги и депрессии по госпитальной шкале тревоги и депрессии до начала лечения.

В исследовании были применены клинический, экспериментально-психологический, экспериментальный и статистический методы. В рамках клинического метода перед началом лечения и сразу после него пациенты проходили осмотр и участвовали в клинической беседе, в результате которой на каждого пациента заполнялась информационная карта. Врач осуществлял наблюдение за состоянием пациентов в ходе лечения. Для оценки клинического состояния пациентов, степени выраженности общего терапевтического эффекта и безопасности терапии использовалась шкала общего клинического впечатления.

В рамках экспериментально-психологического метода для оценки тревоги и использовалась Шкала Гамильтона для оценки тревоги (HARS), для мониторинга уровня тревоги и депрессии была задействована Госпитальная шкала тревоги и депрессии (HADS), для исследования структуры ситуативной и личностной тревожности применялся Интегративный тест тревожности (ИТТ). Все экспериментально-психологические исследования проводились дважды: до начала лечения и повторно через 20 дней (после окончания лечения).

В рамках экспериментального метода пациенты основной группы получали курс из 10 процедур аппаратом АЛМАГ-03 ежедневно по рабочим дням. Продолжительность каждой процедуры 20 минут. Характеристики магнитного поля: бегущее импульсное магнитное поле, при котором происходит последовательное возбуждение всех индукторов гибких излучающих линеек, непрерывный режим воздействия, способ воздействия пачками импульсов с автоматически изменяющейся частотой от 1 до 5 импульсов в секунду, значения амплитуды магнитной индукции на поверхности индукторов 10 мТл. Излучатель «оголовье» аппарата состоит из двух гибких излучающих линеек с 6 индукторами и лентами крепления. Оголовье размещают северной стороной к голове таким образом, чтобы первые индукторы каждой излучающей линейки располагались на затылочной, а последние – на лобной части головы.

Пациенты контрольной группы в аналогичном режиме получали 10 процедур плацебо. Аппарат для плацебо-терапии выглядит идентично обладающему лечебным действием, но не производит никакого воздействия. Оба аппарата были расположены в одном кабинете.

В рамках статистического метода были использованы критерии Стьюдента, Колмогорова-Смирнова, Уилкоксона, Мозеса. Статистическая обработка полученных данных была выполнена в программе SPSS for Windows 20.0. Различия считались статистически значимыми при уровне значимости $p < 0,05$.

На отделении физиотерапии были обследованы 60 пациентов с диагнозом смешанное тревожно-депрессивное расстройство, направленных из отделения лечения пограничных психических расстройств и психотерапии. Слепым для пациентов методом они были разделены на две группы, основную и контрольную. Полученные в результате исключения подгруппы не отличаются по полу, возрасту и основным показателям шкалы тревоги Гамильтона, госпитальной шкалы тревоги и депрессии, по ситуативной и личностной тревожности ($p > 0,05$). Распределение показателей не отличается от нормального ($p > 0,05$ для критерия Колмогорова-Смирнова).

Пациенты обеих групп до начала лечения характеризовались субклинической степенью выраженности депрессии (8-10 баллов) и клинической степенью выраженности тревоги (11 баллов и выше) по госпитальной шкале тревоги и депрессии HADS (табл.1). Общий уровень тревоги, а также уровни соматической и психической тревоги, определенные по шкале Гамильтона, соответствовали тяжелой тревоге (25 баллов и выше). Для пациентов обеих групп были характерны высокие уровни ситуативной тревоги и личностной тревожности (7 и 8 станайнов по интегративному тесту тревожности).

Критерии включения в исследование:

мужчины и женщины в возрасте 18 лет и старше,

больные с тревожно-депрессивными расстройствами невротического уровня

наличие абсолютных и относительных показаний к применению аппарата Алмаг-03:

отсутствие тяжелых или нестабильных соматических, неврологических или психических заболеваний, которые могут помешать проведению исследования.

наличие информированного согласия пациента на участие в исследовании

Критерии исключения из исследования:

возраст менее 18 лет,

наличие абсолютных и относительных противопоказаний к применению аппарата Алмаг-03.

- основная группа: 29 пациентов со смешанным тревожно-депрессивным расстройством (стационарные пациенты отделения лечения пограничных психических расстройств и психотерапии Санкт-Петербургского научно-исследовательского психоневрологического института им. В.М. Бехтерева), получающие терапию аппаратом АЛМАГ-03

- контрольная группа: 31 пациент со смешанным тревожно-депрессивным расстройством (стационарные пациенты отделения лечения пограничных психических расстройств и психотерапии Санкт-Петербургского научно-исследовательского психоневрологического института им. В.М. Бехтерева), получающие терапию плацебо аппаратом АЛМАГ-03.

Клиническая база: физиотерапевтическое отделение и отделение лечения пограничных психических расстройств и психотерапии Санкт-Петербургского научно-исследовательского психоневрологического института им. В.М. Бехтерева.

До исследования пациентов информируют об исследовании и получают информированное согласие.

Методы лечения:

Экспериментально-психологические исследования будет проводиться перед началом лечения и через 20 дней (после окончания лечения). Процедуры аппаратом «Алмаг-3» будут проводиться курсом по 10 ежедневно по рабочим дням.

Методика отпуска процедур.

Оголовье размещают «N» (северной) стороной к голове таким образом, чтобы индукторы №1 каждой излучающей линейки располагались на затылочной области, а индукторы №6 на лобной части головы. Лечение проводится методикой Программы №1 (на окне дисплея задается цифра «1»).

При статистической обработке результатов будут учитываться полученные данные, следующих психологических методик:

1. Индивидуальная информационная карта.
2. Шкала Гамильтона для оценки тревоги – HARS (Hamilton anxiety rating scale) (Hamilton M., 1959) – для исследования степени выраженности тревоги и динамики состояния пациентов.
3. Для исследования структуры личностной и ситуативной тревожности в процессе лечения используется интегративный тест тревожности (ИТТ).
4. Для исследования уровня депрессии и снижения его в процессе терапии используется Шкала Монтгомери-Асберг (MADRS).
5. Для оценки клинического состояния пациентов, степени выраженности общего терапевтического эффекта и безопасности терапии

используется Шкала общего клинического впечатления (Clinical Global Impression scale – CGI), (Guy W., 1976).

Первичный отбор осуществлялся клиническим методом ведущим научным сотрудником отделения лечения пограничных психических расстройств и психотерапии Санкт-Петербургского научно-исследовательского психоневрологического института им. В.М. Бехтерева Полтораком Станиславом Валерьевичем.

Для математико-статистической обработки составлен протокол исследования, включавший паспортные, социальные, анамнестические, клинические и экспериментально-психологические показатели. Дальнейший анализ включенных в него данных осуществлялся с помощью пакета статистических программ STATISTICA`6, SPSS for windows – 20 версия. По каждому показателю определены среднеквадратические отклонения, вычислены средние величины и ошибки средних, подсчитаны достоверности разности показателей, определены средние значения изменений показателей от первого ко второму исследованию.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Таблица 1. Показатели тревоги и депрессии в основной и контрольной группах до и после лечения

Шкалы	Основная группа	Контрольная группа	p для критерия Стьюдента для независимых выборок
	M±m до/после лечения		
Шкала тревоги Гамильтона			
Психическая тревога	12,47±0,84/	12,95±0,87/	p=0,696
	8,42±0,80**	8,14±0,86**	p=0,813
Соматическая тревога	13,00±1,21/	12,10±1,19/	p=0,598
	9,53±1,28**	7,71±0,99**	p=0,270

Тревога, общий балл	25,47±1,90/ 17,95±1,90**	25,05±1,89/ 15,86±1,65**	p=0,874 p=0,412
Госпитальная шкала тревоги и депрессии HADS			
тревога HADS	12,79±0,76/ 9,53±0,56**	12,19±0,67/ 8,19±0,74**	p=0,556 p=0,158
депрессия HADS	9,11±0,95/ 7,79±0,84	9,38±0,90/ 5,86±0,86**	p=0,834 p=0,116
Интегративный тест тревожности			
ситуативная тревога	23,53±2,06/ 16,53±1,39**	20,86±1,86/ 12,67±1,60**	p=0,342 p=0,077
личностная тревожность	26,79±1,54/ 26,79±2,01	26,81±1,76/ 26,33±1,43	p=0,993 p=0,854

Примечание: ** – уровень значимости изменений $p < 0,01$ для Т- критерия Стьюдента для зависимых выборок

Сравниваемые группы до лечения не отличаются по выраженности тревоги и депрессии. После лечения группы также статистически значимо не отличаются по этим параметрам тревожности ($p > 0,05$), но выражена тенденция к большему снижению ситуативной тревоги в контрольной группе.

Общий уровень тревоги по шкале Гамильтона в основной и контрольной группе стал соответствовать уровню отсутствия тревоги (17 баллов и менее). У пациентов обеих групп после лечения отсутствуют достоверно выраженные симптомы депрессии (0-7 баллов), а симптомы тревоги по госпитальной шкале тревоги и депрессии выражены субклинически (8-10 баллов). После лечения показатели ситуативной тревоги падают в обеих группах до нормального уровня (6 станайнов), уровень личностной тревоги, что ожидаемо, не изменяется и остается высоким.

В результате сравнения результатов до и после лечения внутри основной и контрольной групп с помощью критерия Стьюдента для парных

выборок выявлено, что в обеих группах снижаются психические и соматические проявления тревоги, уровень тревоги, ситуативная тревожность. В основной группе, в отличие от контрольной, уровень депрессии значимо не снижается (табл.1).

Таким образом, влияние магнита на уровень депрессии и ситуативной тревоги отлично от плацебо эффекта. Для более детального изучения эффекта проанализируем специфику динамики депрессии и тревоги в группах.

Таблица 2. Динамика депрессии в группах по вопросам госпитальной шкалы HADS

Вопросы для оценки депрессии до и после лечения	Основная группа	Контрольная группа	Сравнение групп
	p для критерия Уилкоксона		p для критерия Мозеса
до и после лечения			после лечения
2. То, что приносило мне большое удовольствие, и сейчас вызывает такое же чувство	0,647	0,002**	p<0,01
4. Я способен рассмеяться и увидеть в том или ином событии смешное	0,070	0,160	p<0,01
6. Я чувствую себя бодрым	0,357	0,011*	p>0,01
8. Мне кажется, что я стал все делать очень медленно	0,033*	0,004**	p<0,05
10. Я не слежу за своей внешностью	0,564	0,952	p>0,01
12. Я считаю, что мои дела	0,856	0,190	p<0,01

(занятия, увлечения) могут принести мне чувство удовлетворения			
14. Я могу получить удовольствие от хорошей книги, фильма...	0,129	0,004**	p<0,01

Примечание: * p<0,05 , ** p<0,01 – уровень значимости изменений (при наличии)

В таблице 2 представлен анализ вопросов госпитальной шкалы HADS о проявлениях депрессии. Оценивая своё состояние до и после лечения пациенты обеих групп отмечают повышение общей активности. На этот вопрос «мне кажется, я стал всё делать очень медленно» чаще положительно отвечают пациенты контрольной группы (p<0,05). Пациенты контрольной группы также чаще сообщают, что «то, что приносило мне большое удовольствие, и сейчас вызывает такое же чувство» и «я могу получить удовольствие от хорошей книги, фильма...» (p<0,01).

Самооценка пациентами основной и контрольной групп своего состояния после лечения статистически значимо различается по вопросам 2, 4, 12, 14.

Испытуемые основной группы чаще способны «рассмеяться и увидеть смешное в том или ином событии», проявляется тенденция к восстановлению положительных эмоций (p<0,01).

Испытуемые контрольной группы в большей степени способны испытывать как и раньше, удовольствие от любимых занятий, просмотра фильмов, чтения книг, удовлетворение от привычных дел (p<0,01).

Таким образом, в результате воздействия магнитотерапии и плацебо пациенты обеих групп отмечают у себя повышение общего тонуса. Различия в динамике депрессии в ответ на магнитотерапию и плацебо заключается в том, что изменения в группе лечения проявляются в когнитивной сфере, а в контрольной группе в эмоциональной сфере, в настроении.

Таблица 3. Динамика тревоги по вопросам шкалы тревоги Гамильтона
Интегративного теста тревоги в основной и контрольной группах

Симптомы и компоненты тревоги	Основная группа	Контрольная группа	Сравнение групп
	p для критерия Уилкоксона		p для критерия Мозеса
до и после лечения			после лечения
Психические симптомы (шкала тревоги Гамильтона)			
тревожное настроение	0,013 *	0,000 **	p<0,01
напряжение	0,002 **	0,004 **	p>0,05
страхи	0,026 *	0,053	p<0,05
инсомния	0,006 **	0,007 **	p>0,05
интеллектуальные нарушения	0,026 *	0,012 *	p>0,05
депрессивное настроение	0,039 *	0,000 **	p>0,05
Соматические симптомы (шкала тревоги Гамильтона)			
соматические мышечные симптомы	0,006 **	0,005 **	p>0,05
соматические сенсорные симптомы	0,107	0,003 **	p<0,01
сердечно-сосудистые симптомы	0,052	0,043 *	p<0,05
респираторные симптомы ¹	0,020 *	0,128	p<0,01
гастроинтестинальные симптомы	0,431	0,085	p>0,05
мочеполовые симптомы ¹	0,096	0,031 *	p>0,05
вегетативные симптомы	0,025 *	0,154	p<0,01
поведение при осмотре	0,039 *	0,075	не дост

Компоненты ситуативной тревоги (ИТТ)			
эмоциональный дискомфорт	0,069	0,002 **	p>0,05
астенический компонент тревоги	0,038 *	0,001 **	p>0,05
фобический компонент тревоги	0,017 *	0,031 *	p>0,05
тревожная оценка перспективы	0,001 **	0,000 **	p>0,05
социальная защита	0,043 *	0,106	p>0,05

Примечание: ¹ параметры, по которым группы отличались до начала лечения; * p<0,05, ** p<0,01 – уровень значимости изменений (при наличии)

Психические симптомы шкалы тревоги снижаются в обеих группах, исключение составляют страхи (табл. 3). Уменьшение переживания страхов отмечают только пациенты основной группы (p<0,05). В контрольной группе по сравнению с основной в большей мере улучшается показатель «тревожное настроение» (p<0,01).

Пациенты обеих групп отмечают снижение мышечного напряжения за время лечения (p<0,01). Среди других соматических симптомов шкалы Гамильтона в основной группе статистически значимо снижаются вегетативные проявления тревоги (p<0,05), а в контрольной – частота сенсорных и сердечно-сосудистых симптомов (p<0,01).

Группы после лечения не отличаются по компонентам тревоги ИТТ. И в основной и в контрольной группе уменьшаются основные компоненты тревоги: астенический и фобический, а также тревожная оценка перспективы. Специфическая реакция на лечение проявляется в уменьшении дискомфорта в ситуациях социального общения, а в группе плацебо снижается эмоциональный дискомфорт.

Таким образом, в результате воздействия магнитотерапии и плацебо пациенты обеих групп отмечают у себя редукцию психических и мышечных

симптомов и основных компонентов тревоги. Различия в динамике тревожного состояния в ответ на магнитотерапию и плацебо относятся в большей степени к соматической сфере, что требует отдельного врачебного анализа. С психологической точки зрения выявлен эффект магнитотерапии на интенсивность различных страхов, в том числе, касающихся общения в социальных ситуациях. Пациенты группы плацебо, в отличие от группы лечения, специфично реагируют на полученное воздействие улучшением в эмоциональной сфере.

За все время проведения исследования побочных отрицательных эффектов не наблюдалось. Шести пациентам исследование было прекращено в связи с досрочной выпиской (не медицинские причины), они были исключены из исследования.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

При обсуждении полученных результатов следует учитывать, что высокий плацебо эффект весьма характерен для пациентов с тревожными и депрессивными состояниями [3]. Поскольку в результате проведенного исследования было обнаружено, что в краткосрочной перспективе магнитолечение и плацебо-процедура статистически не различаются в степени воздействия на уровни тревоги и депрессии, то при планировании продолжения работы целесообразно предусмотреть катамнестическое обследование для отстройки лечебного и плацебо эффекта (с учетом более быстрого угасания последнего).

Обращает на себя внимание, что пациенты, получавшие плацебо, сообщают о снижении у себя уровня депрессии, а пациенты группы лечения не отмечают этого эффекта. Мы предполагаем, что на временном срезе сразу после лечения мы наблюдаем в контрольной группе высокий плацебо эффект с акцентом на повышении настроения. В то время как получающие лечение пациенты в большей степени концентрируются на ощущаемых изменениях в своем состоянии, появляющихся в результате магнитотерапии. Эффект магнитотерапии в отношении симптомов депрессии ожидаемо может проявиться позднее.

На отличие эффектов магнитотерапии и плацебо также указывает тот факт, что они воздействуют на разные структурные компоненты тревоги и депрессии. Так, магнитотерапия в большей степени оказывает влияние на когнитивные компоненты тревоги и депрессии, а плацебо в основном влияет на эмоциональную сферу и настроение. Следует отметить, что пациенты в группах лечения и контроля отмечают у себя разные соматические эффекты.

ВЫВОДЫ

Проведенное проспективное, рандомизированное, слепое, контролируемое исследование эффективности магнитотерапии с использованием электромагнитного воздействия аппарата Алмаг-03 при тревожно-депрессивных расстройствах невротического уровня определило его клиническую эффективность. Полученные результаты подтверждают эффективность и безопасность магнитотерапии, отличие её лечебного эффекта в части действия на когнитивную сферу, страхи от плацебо-эффекта и являются основанием для включения в показания к применению для лечения депрессивных расстройств. При проведении дальнейших исследований целесообразности включения курса низкочастотной магнитотерапии головного мозга в соответствующий лечебный комплекс необходимо учитывать особенности плацебо-реактивности пациентов со смешанным тревожно-депрессивным расстройством.

Координатор клинических испытаний:

Заведующий физиотерапевтического отделения
ФГБУ СПб НИПНИ им. В.М. Бехтерева, к.м.н.



Бабурин Игорь Николаевич

Исполнители:

Ведущий научный сотрудник отделения лечения
пограничных психических расстройств и психотерапии
ФГБУ «СПб НИПНИ им. В.М. Бехтерева», к.м.н.



Полторак Станислав Валерьевич

Врач физиотерапевт физиотерапевтического
отделения ФГБУ «СПб НИПНИ им. В.М. Бехтерева»



Захаренко Мария Владимировна