

Применение сочетанной антиоксидантной и нейропротективной терапии у больных гипертонической энцефалопатией в постменопаузальном периоде

Л.В.Чичановская, А.В.Соловьева, О.Н.Бахарева, М.В.Брянцева, А.А.Соколов
ГОУ ВПО Тверская ГМА Минздравсоцразвития РФ, Научно-исследовательский центр

Актуальность

Особый интерес вызывает изучение механизмов развития гипертонической энцефалопатии (ГЭ) у женщин в период менопаузы [1], который в настоящее время рассматривается как сложный каскад метаболических нарушений, приводящих к органическому поражению сосудов – микро- и макроангиопатии с поражением основных органов-мишеней – сердца и головного мозга. Повышенное артериальное давление (АД) увеличивает риск развития сердечно-сосудистых осложнений, а менопауза, независимо от возраста, является мощным фактором риска развития артериальной гипертензии (АГ), которая в свою очередь способствует прогрессированию ГЭ. В гибели нейронов при ишемии имеют значение такие факторы, как гипоксия и гипогликемия, которые приводят к накоплению недоокисленных продуктов и формируют метаболический ацидоз. Ацидоз приводит к отеку мозга и оказывает негативное влияние на микроциркуляцию. Следствием этого является повышенное сосудистое сопротивление и дальнейшее падение перфузионного давления с увеличением зоны ишемии [2–4].

В литературе активно обсуждается связь гипозестрогении с развитием когнитивных нарушений. Известно, что сама ГЭ характеризуется возникновением определенного спектра этих расстройств [1, 2, 5], поэтому представляется важным изучение этих нарушений у женщин в менопаузальном периоде и поиск медикаментозных путей их коррекции.

С этой точки зрения является актуальным и оправданным изучение применения сочетанной антиоксидантной и нейропротективной терапии больных ГЭ в постменопаузальном периоде. Данным требованиям отвечают препараты Церетон® и Нейрокс. Уникальной особенностью препарата Церетон® (действующее вещество – холина альфосцерат) являются возможность стабилизации и улучшения пластичности мембран клеток головного мозга, усиления метаболических процессов в центральной нервной системе (ЦНС), активация синаптической передачи. Это в свою очередь ведет к замедлению апоптоза, уменьшению гибели клеток и восстановлению поврежденных участков головного мозга. Препарат улучшает кровоток, активирует ретикулярную формацию, улучшает функцию рецепторов.

Препарат Нейрокс (этилметилгидроксипиридина сукцинат) является ингибитором свободнорадикального окисления, мембранопротектором, обладающим антигипоксическим, стрессопротективным, ноотропным действием. Повышает концентрацию в головном мозге дофамина, улучшает метаболизм и кровоснабжение головного мозга, микроциркуляцию и реологические свойства крови, уменьшает агрегацию тромбоцитов. Обладает гиполипидемическим действием, нормализует метаболические процессы в ишемизированном миокарде, восстанавливает и/или улучшает электриче-

скую активность и сократимость миокарда, а также увеличивает коронарный кровоток в зоне ишемии, повышает антиангинальную активность. Представляется, что сочетанное применение антиоксидантной и нейропротективной терапии препаратами Нейрокс и Церетон® у больных ГЭ в постменопаузальном периоде обеспечивает медикаментозное воздействие на основные звенья патогенеза постменопаузального метаболического синдрома.

Цель исследования: изучение клинической эффективности и переносимости применения сочетанной антиоксидантной и нейропротективной терапии больных ГЭ в постменопаузальном периоде.

Материалы и методы

На базе неврологического отделения ГУЗ «ОКБ» г. Твери были обследованы 60 пациенток с ГЭ, находившихся в периоде постменопаузы. В зависимости от характера получаемой терапии все пациентки были разделены на 3 группы: по 20 женщин в каждой. Пациентки 1-й группы получали сочетанную сосудистую терапию в виде комбинации препаратов Нейрокс 4,0 внутримышечно №10 и Церетон® 1000 мг на 200 физиологического раствора №14; 2-й – монотерапию препаратом Церетон® в дозе 1000 мг на 200 физиологического раствора №14; 3-й – монотерапию препаратом Нейрокс в дозе 4,0 на 200 физиологического раствора №14. Кроме указанной терапии, все пациентки получали антигипертензивную терапию антагонистами рецепторов ангиотензина или β-адреноблокаторами.

Критерии включения в исследование:

1. Женщины в возрасте от 45 до 60 лет.
2. Женщины с естественной менопаузой.
3. Женщины с ранней менопаузой.
4. Женщины с хирургической менопаузой.
5. Женщины менопаузального периода с ГЭ 1–3-й стадии.
6. Пациентки без противопоказаний к полному объему лечения и непереносимостью всех препаратов, используемых в исследовании.
7. Способность соблюдения протокола исследования.

Критерии исключения:

1. Возраст больного: младше 18 и старше 60 лет.
2. Любые острые неврологические заболевания (ишемический и геморрагический инсульт, кровоизлияния в головной мозг, эпилепсия, рассеянный склероз, болезнь Паркинсона).
3. Перенесенные острые воспалительные поражения ЦНС инфекционной природы (менингиты, энцефалиты, менингоэнцефалиты, миелиты).
4. Онкологические заболевания ЦНС.
5. Злокачественные новообразования любой локализации.
6. Тяжелые психотические расстройства, шизофрения, депрессия, поведенческие проблемы, из-за которых выполнение протокола может быть затруднено.

7. Злоупотребление или зависимость от алкоголя или других психически активных веществ в активной фазе (ремиссия менее 2 мес).

8. Соматические заболевания в стадии декомпенсации (инфаркт миокарда в анамнезе, ишемическая болезнь сердца (ИБС) – тяжелые формы, аритмическая форма; сердечная, легочная, почечная, печеночная недостаточность).

9. Наличие эндокринных заболеваний, требующих заместительной или корригирующей терапии: сахарный и несахарный диабет, заболевания гипоталамо-гипофизарной системы и др.

10. Показатели крови – гемоглобин ниже 90 г/л, эритроциты менее $3,5 \times 10^{12}$; лейкоциты менее $3,5 \times 10^9$ и более 10×10^9 ; СОЭ > 15 мм/ч.

11. Вирусный гепатит В, С, D в активной фазе и стадии хронизации (при наличии измененных биохимических показателей).

12. СПИД (ВИЧ-инфекция).

13. Венерические заболевания в активной фазе.

14. Аллергические реакции на любой компонент как основной, так и базисной терапии.

15. Прием иных антиоксидантных или ноотропных препаратов.

Все пациенты с ГЭ подвергались тщательному общеклиническому и неврологическому обследованию. Для оценки соматического статуса применялась оригинальная шкала оценки факторов риска больных АГ. Для оценки клинического статуса, кроме физического осмотра, определяли тяжесть климактерических расстройств с помощью модифицированного менопаузального индекса (МПИ). Выраженность вегетативных, эндокринно-метаболических и психоэмоциональных расстройств определялась по оригинальной 4-балльной системе (от 0 до 3 баллов). Сумма баллов по шкалам составила значение МПИ.

Кроме того, изучался характер выраженности психоэмоциональных и когнитивных расстройств. С целью определения уровня тревожности пациенткам предлагалось пройти тест по шкале оценки реактивной (ситуативной) и личностной тревожности Спилберга–Ханина. Эта методика является надежным информативным способом самооценки уровня тревожности в данный момент (реактивная тревожность как состояние) и личностная тревожность (как устойчивая характеристика человека). Раздельно оценивались реактивная и личностная тревожности. С помощью теста «Шкала депрессии», адаптированного Т.И.Балашовой в НИИ им. В.М.Бехтерева, выявлялись депрессивные состояния и состояния близкие к депрессии.

Нарушения высших корковых функций при разных хронических заболеваниях имеют определенное значение в экспертно-психологической практике, в связи с чем были применены методики, позволяющие выявить когнитивные расстройства и их степень выраженности (тест MMSE).

Для оценки качества жизни использовалась визуальная аналоговая шкала (ВАШ).

Дизайн исследования: проводилось в 3 группах пациентов (1-я группа – больные ГЭ в постменопаузальном периоде, получающие сочетанную сосудистую терапию в виде комбинации препаратов Нейрокс 4,0 внутримышечно №14 и Церетон® 1000 мг на 200 физиологического раствора №10; 2-я монотерапию препаратом Церетон® в дозе 1000 мг на 200 физиологического раствора №14, 3-я – монотерапию препаратом Нейрокс в дозе 4,0 внутривенно на 200 физиологического раствора №14).

Статистическая обработка результатов исследования осуществлялась методом вариационной статистики и корреляционного анализа с помощью пакета программ «Microsoft Excel 7.0». Распределение признака в выборке оценивалось с помощью теста Шапиро–Уилка. Для



Церетон®

Холина альфосцерат



Капсулы 400 мг №14
400 мг №28

Раствор для внутривенного
и внутримышечного введения,
250 мг/мл 4 мл №3
250 мг/мл 4 мл №5

- Нейропротектор
- Промедиатор
- Установленная фармакокинетика
- Доказанный механизм действия
- Высокий профиль безопасности

www.cereton.ru

Регистрационный номер: ЛС-002652 от 29.12.2006

ЗАО «ФармФирма «Сотекс»
Тел./факс: (495) 231-1512 (09)
E-mail: info@sotex.ru, www.sotex.ru





оценки межгрупповых различий использовались метод дисперсионного анализа, t-критерий Стьюдента, Крускала-Уолисса, χ^2 , а связь между признаками определялась методом корреляционного анализа с использованием коэффициента корреляции Пирсона.

Результаты

Неврологическое обследование позволило подтвердить ГЭ разной степени выраженности у всех пациентов. Все пациентки были разделены на 3 группы в зависимости от стадии ГЭ. При этом все они были сопоставимы по степени тяжести ГЭ (рис. 1). Так, во всех группах преобладала II стадия ГЭ, реже – ГЭ I и III стадии.

Средний уровень АД в 1–3-й группах соответственно составил $164,3 \pm 10,5/96,9 \pm 9,3$; $167,2 \pm 9,1/95,4 \pm 7,8$ и $165,4 \pm 11,5/97,9 \pm 9,8$ мм рт. ст. Частота встречаемости диагноза ИБС: стенокардия напряжения I–II функционального класса, стабильное течение, составила соот-

ветственно 25, 24 и 27% по данным осмотра кардиолога и анамнестически.

Как видно из табл. 1, основными жалобами больных ГЭ постменопаузального периода являлись не только жалобы церебрального: головная боль, головокружение, шаткость при ходьбе, снижение памяти, раздражительность, – но и кардиального характера: одышка, сердцебиение, боль в загрудинной области, общая слабость и раздражительность.

В неврологическом статусе в 2 группах определялись двигательные, чувствительные, мозжечковые и интеллектуально-мнестические расстройства. С учетом субъективных и объективных данных (табл. 2) были выделены основные синдромы. Как видно в табл. 2, у женщин в постменопаузе чаще выявлялись мозжечковый, псевдобульбарный, экстрапирамидный и интеллектуально-мнестический синдромы.

Для оценки характера климактерических расстройств исследовались общесоматический статус и уровень МПИ у больных ГЭ. Приливы в анамнезе у пациенток 1–3-й группы выявлялись у 39, 37 и 43% соответственно. МПИ в 1-й группе составил $39,4 \pm 0,5$ балла, нейровегетативные нарушения – $19,2 \pm 0,3$, эндокринно-метаболические – $3,8 \pm 0,1$, психоэмоциональные – $16,4 \pm 0,4$. Выраженность климактерических нарушений у больных 2-й группы составила $38,9 \pm 0,6$ балла, нейровегетативные нарушения – $21,7 \pm 0,3$, эндокринно-метаболические – $3,7 \pm 0,1$, психоэмоциональные – $13,5 \pm 0,4$. В 3-й группе уровень МПИ был $40,2 \pm 0,5$ балла, нейровегетативные нарушения – $20,8 \pm 0,3$, эндокринно-метаболические – $3,8 \pm 0,1$, психоэмоциональные – $15,6 \pm 0,4$.

Таким образом, у наблюдавшихся женщин менопаузального периода в структуре клинических проявлений ГЭ преобладают жалобы церебрального и кардиального характера, которые сочетаются с нейровегетативными и психоэмоциональными нарушениями.

Таблица 2. Структура неврологических синдромов у наблюдавшихся больных (%)

Неврологический синдром	1-я группа	2-я группа	3-я группа
Пирамидный	24	23	21
Гемисиндром	7	8	5
Мозжечковый	71	73	68
Экстрапирамидный	34	35	31
Псевдобульбарный	42	41	39
Интеллектуально-мнестический	33	35	35

Таблица 1. Характер основных жалоб наблюдавшихся больных (%)

Жалобы	1-я группа	2-я группа	3-я группа
Головная боль	88	86	85
Головокружение	89	93	85
Шаткость при ходьбе	67	65	64
Нарушения речи	23	19	18
Снижение памяти	73	74	72
Шум в ушах	21	20	21
Одышка	52	50	55
Сердцебиение	58	56	60
Боль в прекардиальной области, связанная с физической нагрузкой	35	34	37
Боль в прекардиальной области, не связанная с физической нагрузкой	29	27	26
Раздражительность	53	57	56
Снижение настроения	24	22	25
Общая слабость	58	54	63

В результате нейропсихологического тестирования было выявлено, что у женщин с ГЭ менопаузального периода выявлялся умеренный уровень как реактивной, так и личностной тревожности при сочетании с маскированной депрессией (табл. 3).

При оценке выраженности когнитивных нарушений по шкале MMSE оказалось, что все больные имели синдром умеренных когнитивных нарушений (УКН), его уровень соответственно составил $25,1 \pm 1,5$, $24,9 \pm 1,2$ и $26,1 \pm 1,1$ балла. При этом соответственно у 14, 13 и 11% больных 1–3-й группы регистрировалась деменция легкой степени.

При оценке функции внимания по таблицам Шульце темп психической работоспособности у больных 1 и 2-й группы составил соответственно $56,9 \pm 1,5$, $57,1 \pm 1,1$ и $55,9 \pm 1,4$ с, что соответствовало умеренным нарушениям.

При оценке уровня удовлетворенности своим состоянием по ВАШ до лечения в 1, 2 и 3-й группах он составил соответственно 34, 36 и 37% (рис. 2).

Таким образом, психосоматический статус женщин с ГЭ менопаузального периода до лечения выглядел следующим образом: среди клинических проявлений заболевания преобладали больные со II стадией ГЭ, при которой регистрировались жалобы не только церебрального, но и кардиального характера, которые сочетались со средним уровнем МПИ с преобладанием нейровегетативных и психоэмоциональных нарушений, характеризующихся умеренным уровнем тревожности (как реактивной, так и личностной) и маскированной депрессией. При исследовании когнитивной функции выявлен синдром УКН, сопровождавшийся средним уровнем снижения внимания.

Уровень удовлетворенности своим состоянием составил в среднем 35%.

На фоне проведенного лечения среди больных ГЭ наилучших результатов удалось достичь в 1-й группе, где применялась комбинация препаратов Нейрокс и Церетон® (табл. 4). Достигнут выраженный положи-



тельный эффект в отношении жалоб церебрального (головные боли, головокружение, шаткость при ходьбе, дизартрия, снижение памяти, шум в ушах), кардиального характера (одышка, сердцебиение, боль в загрудинной области), а также общесоматических жалоб (общая слабость, снижение настроения, раздражительность).

Явный положительный эффект среди больных 2-й группы был достигнут не только в отношении церебральных (головные боли, головокружение, шаткость при ходьбе, дизартрия, снижение памяти), но и общесоматических жалоб (общая слабость, снижение настроения, раздражительность).

Среди пациенток 3-й группы было зарегистрировано уменьшение симптомов кардиального (одышка, сердцебиение, боль в прекардиальной области независимо от ее характера) и общесоматического плана (общая слабость, снижение настроения, раздражительность) и в меньшей степени – церебрального характера (головные боли, головокружение, снижение памяти).

В неврологическом статусе в 1-й группе был выявлен значимый положительный эффект в отношении всех

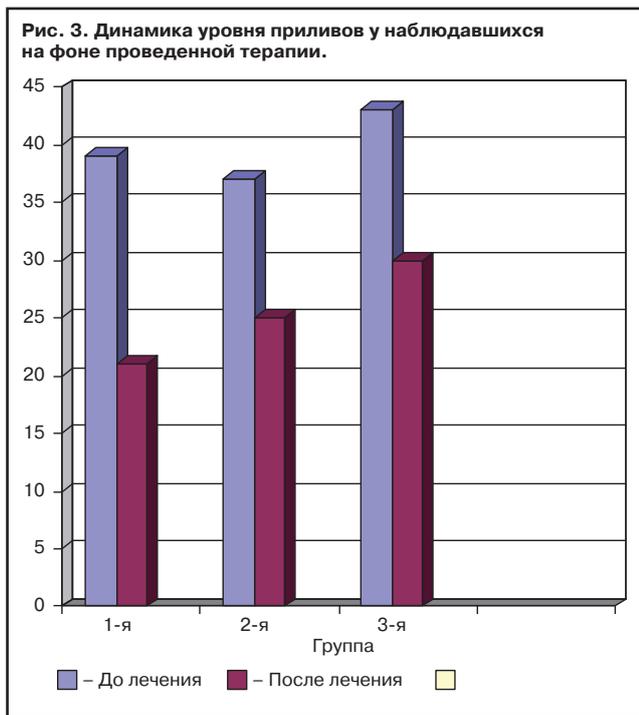
Таблица 3. Сравнение показателей тревожности и депрессии у наблюдавшихся больных ($M \pm \delta$)

Шкала, баллы	1-я группа	2-я группа	3-я группа
Реактивная тревожность, шкала Спилбергера	$44,1 \pm 1,9$	$46,3 \pm 1,2$	$43,3 \pm 2,1$
Личностная тревожность, шкала Спилбергера	$41,7 \pm 2,1$	$42,5 \pm 3,1$	$44,5 \pm 3,1$
Шкала депрессии НИИ им. В.М.Бехтерева	$61,8 \pm 8,5$	$60,4 \pm 8,5$	$63,4 \pm 8,5$

Таблица 4. Анализ основных жалоб наблюдавшихся больных после проведенной терапии (%)

Жалоба	1-я группа	2-я группа	3-я группа
Головная боль	67 ($p < 0,01$)	71 ($p < 0,05$)	76 ($p < 0,05$)
Головокружение	70 ($p < 0,01$)	72 ($p < 0,01$)	78 ($p < 0,05$)
Шаткость при ходьбе	54 ($p < 0,05$)	58 ($p < 0,05$)	59
Нарушения речи	14 ($p < 0,05$)	15 ($p < 0,05$)	16
Снижение памяти	54 ($p < 0,05$)	57 ($p < 0,05$)	64 ($p < 0,05$)
Шум в ушах	16 ($p < 0,05$)	17	17
Одышка	42 ($p < 0,05$)	47	43 ($p < 0,05$)
Сердцебиение	46 ($p < 0,05$)	54	42 ($p < 0,05$)
Боль в прекардиальной области, связанная с физической нагрузкой	28 ($p < 0,05$)	29	24 ($p < 0,05$)
Боль в прекардиальной области, не связанная с физической нагрузкой	16 ($p < 0,01$)	20 ($p < 0,05$)	20 ($p < 0,05$)
Раздражительность	42 ($p < 0,05$)	49 ($p < 0,05$)	44 ($p < 0,05$)
Снижение настроения	15 ($p < 0,01$)	14 ($p < 0,05$)	15 ($p < 0,05$)
Общая слабость	42 ($p < 0,05$)	43 ($p < 0,05$)	47 ($p < 0,05$)

Примечание. Здесь и далее в табл. 5, 6 достоверность различий p указана между одноименными группами больных до и после лечения.

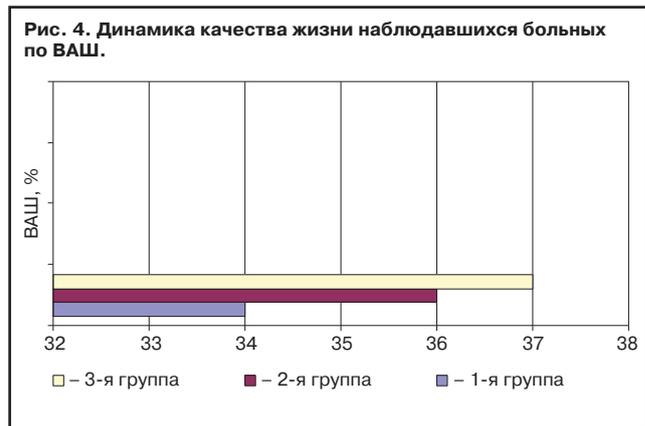


выделенных синдромов; во 2-й – значимые различия в отношении пирамидного и экстрапиримидного, мозжечкового, интеллектуально-мнестического синдрома; в 3-й – в отношении мозжечкового и интеллектуально-мнестического синдрома.

У всех пациенток значительно снизилась выраженность климактерических расстройств. Так, среди больных 1–3-й группы снизилась частота приливов, соответственно составив 21, 25 и 30% пациенток ($p < 0,05$) (рис. 3).

При оценке МПИ на фоне проведенной терапии выявлено заметное его снижение до легкой степени. Так, в 1-й группе уровень климактерических нарушений составил $27,9 \pm 0,3$ балла ($p < 0,05$); при снижении уровня АД до $156,6 \pm 9,5/91,1 \pm 3,2$ мм рт. ст.; во 2-й – $31,8 \pm 0,2$ балла ($p < 0,05$), при снижении АД до $161,7 \pm 8,3/92,2 \pm 5,5$ мм рт. ст.; в 3-й – зарегистрировано самое заметное снижение уровня МПИ: $31,6 \pm 0,5$, ($p < 0,05$), при АД $158,3 \pm 7,5/92,1 \pm 4,2$ мм рт. ст.

Таким образом, на фоне проведенного лечения больных ГЭ менопаузального периода наилучших результатов по эффективности использования препаратов



Церетон® и Нейрокс удалось достичь при комбинированном парентеральном введении обоих препаратов, когда выявлялось значимое снижение жалоб как церебрального, кардиального, так и общесоматического характера, при уменьшении выраженности вестибулярных, координаторных, интеллектуально-мнестических и чувствительных нарушений. Кроме того, в данной группе удалось достичь значимого снижения уровня климактерических расстройств, которые являются основным звеном патогенеза постменопаузального метаболического синдрома.

На фоне проведенного лечения значительно снизился уровень личностной и реактивной тревожности и депрессии до легкой степени (табл. 6). При оценке выраженности когнитивных нарушений по шкале MMSE после лечения оказалось, что его уровень соответственно составил $28,5 \pm 1,1$, $27,9 \pm 1,4$ и $26,1 \pm 1,3$ баллов. Деменция легкой степени регистрировалась соответственно у 7 ($p < 0,05$), 9 и 9%.

При оценке функции внимания по таблицам Шульте темп психической работоспособности у больных 1–3-й группы соответствовал легким нарушениям – $48,9 \pm 1,1$, $47,7 \pm 1,2$ и $49,9 \pm 1,4$ с соответственно.

При оценке уровня удовлетворенности своим состоянием (рис. 4) по ВАШ оказалось, что наилучших результатов удалось достичь в 1-й группе – соответственно 56, 51 и 49%, ($p < 0,05$).

Таким образом, комбинация препаратов Церетон® и Нейрокс дает устойчивую мотивацию к лечению пациентов с ГЭ в связи со снижением когнитивных расстройств, улучшению психоэмоционального статуса и качества жизни данной категории больных.

Таблица 5. Структура неврологических синдромов у наблюдавшихся больных (%)

Неврологический синдром	1-я группа	2-я группа	3-я группа
Пирамидный	17 ($p < 0,05$)	18 ($p < 0,05$)	19
Гемисиндром	5	6	4
Мозжечковый	60 ($p < 0,05$)	64 ($p < 0,05$)	61 ($p < 0,05$)
Экстрапиримидный	25 ($p < 0,05$)	27 ($p < 0,05$)	27
Псевдобульбарный	35 ($p < 0,05$)	37	35
Интеллектуально-мнестический	21 ($p < 0,05$)	24 ($p < 0,05$)	24 ($p < 0,05$)

Таблица 6. Динамика показателей тревожности и депрессии у наблюдавшихся больных (M±d)

Шкала, баллы	1-я группа	2-я группа	3-я группа
Реактивная тревожность, шкала Спилбергера	$31,1 \pm 2,9$ ($p < 0,05$)	$35,3 \pm 1,2$	$32,3 \pm 1,1$ ($p < 0,05$)
Личностная тревожность, шкала Спилбергера	$31,24 \pm 1,7$	$39,4 \pm 2,1$	$40,1 \pm 3,81$
Шкала депрессии НИИ им. В.М.Бехтерева	$53,4 \pm 6,5$ ($p < 0,05$)	$54,1 \pm 3,5$	$57,6 \pm 3,7$

Выводы

1. Проведенное исследование показало, что максимальная эффективность лечения женщин с ГЭ менопаузального периода достигается комбинацией препаратов Церетон® и Нейрокс.

2. Комбинация препаратов Церетон® и Нейрокс дает устойчивую мотивацию к лечению у пациентов с ГЭ в связи со снижением когнитивных расстройств, улучшению психоэмоционального статуса и качества жизни данной категории больных.

3. Комбинированное использование препаратов Церетон® и Нейрокс позволяет достичь значимого снижения уровня климактерических расстройств, которые являются основным звеном патогенеза постменопаузального метаболического синдрома.

Список использованной литературы

1. Акуниц КБ. Менопауза. М.: Триада-Х, 2004.

2. Гайдар Б.В. Ишемия мозга как медицинская проблема. Сосуд. патология нервной системы. Под ред. М.М.Одинака, АНКузнецова. СПб, 1998; с. 46–9.

3. Громова ОА. Нейрометаболическая фармакотерапия. М., 2000.

4. Гусев Е.И., Скворцова В.И. Ишемия головного мозга. М.: Медицина, 2001.

5. Неотложные состояния в неврологии. Орел, 2002.

6. Афанасьев В.В. Ноотропы в остром периоде черепно-мозговой травмы. Да или нет? (взгляд с позиций клинического фармаколога). Матер. VII Всероссийского съезда анестезиологов и реаниматологов. СПб, 2000.

7. Боголепов Н.Н. Ультрараспространение мозга при гипоксии. М., 1979.

8. Виленский Б.С. Инсульт: профилактика, диагностика и лечение. СПб.: Фолиант, 2002.

9. Вознюк И.А. Острые и хронические нарушения мозгового кровообращения: гемодинамика и нейроморфология. Дис. ... д-ра мед. наук, 2000.

10. Громова ОА, Кудрин А.В. Нейрохимия макро- и микро-элементов. Новые подходы к фармакотерапии. М., 2001.

11. Нейрометаболическая фармакотерапия. Под ред. Е.М.Буричева. М., 1999.

12. Одинак М.М., Михайленко А.А., Иванов Ю.С., Семин Г.Ф. Сосудистые заболевания головного мозга. СПб.: Гитто-крат, 1997.

13. Одинак М.М., Вознюк И.А., Янишевский С.Н. Ишемия мозга, нейропротективная терапия. Дифференцированный подход. СПб, 2002.