

## Стратегии достижения контроля в условиях реальной клинической практики. Данные многоцентрового исследования СТРЕЛА-АСТ

Куликов Е.С.

Strategies for control achievement in the real clinical practice settings.

The data of ARROW-AST study

Kulikov Ye.S.

Сибирский государственный медицинский университет, г. Томск

© Куликов Е.С.

В многоцентровом проспективном наблюдательном исследовании, проведенном в 19 центрах России по единому протоколу (543 человека), показано, что в условиях реальной клинической практики использование режима ступенчатого увеличения дозы комбинированного препарата сальметерол/флутиказона пропионат и длительной комбинированной терапии в стабильном объеме обеспечивает достижение критериев контроля заболевания в 73,3 и 69,4% случаев соответственно.

**Ключевые слова:** астма, комбинированная терапия, реальная клиническая практика.

At multicenter prospective observational study conducted in 19 centers in Russia under common protocol (n = 543) was demonstrated that in the context of real clinical practice the use of a step-up treatment regime and long-term dosing in a stable volume leads to control achievement in 73,3 and 69,4% cases respectively.

**Key words:** asthma, combination therapy, real clinical practice.

УДК 616.248-085:615.23

### Введение

Несмотря на современные успехи фармакотерапии, бронхиальная астма (БА) остается социально значимой проблемой современного общества в связи с высокой распространенностью, частыми эпизодами развития жизнеугрожающих состояний и высокими затратами системы здравоохранения [2, 8]. По данным Всемирной организации здравоохранения, в мире более 300 млн человек страдают астмой, в разных странах показатель распространенности болезни составляет от 5 до 15% населения [1, 2].

Наряду с этим из года в год регистрируется рост доли пациентов, страдающих неконтролируемыми формами заболевания. Так, широко-масштабные эпидемиологические исследования БА, проведенные в период с 1999 по 2002 г. на территории Европы — AIRCEE (Asthma Insights and Reality in Eastern Europe, Понимание астмы и реальность в

Восточной Европе), США — AIA (Asthma in America survey, Опрос — астма в Америке), Азиатско-Тихоокеанском регионе — AIRIAP (Asthma control in the Asia-Pacific region, Контроль астмы в Азиатско-Тихоокеанском регионе), продемонстрировали низкий уровень контроля болезни по критериям GINA (2002), при этом в рамках данных исследований показано, что распространенность полного контроля в популяции астматиков не превышала 5% [4, 5, 9]. Более поздние исследования, выполненные в 2007—2008 гг., также продемонстрировали низкую распространенность полного контроля, несмотря на внедрение GINA в реальную клиническую практику. Например, исследования на территории США и Канады выявили распространенность полного контроля болезни только в 23% случаев [7].

Таким образом, несмотря на изменение формулировки целей лечения — достижение

полного контроля, значительный прогресс в области клинической фармакологии, широкое внедрение в практику документов, регламентирующих лечение и профилактику БА, в популяции больных регистрируется более 80% пациентов, имеющих клинические проявления болезни, потребность в  $\beta_2$ -агонистах короткого действия на фоне получаемой терапии. До сих пор лидерами продаж на фармацевтическом рынке уверенно остаются препараты скорой помощи, а не препараты базисной терапии.

На данный момент имеются результаты эпидемиологических исследований, характеризующих

распространенность контроля в популяции как низкую (не более 5%). При этом результаты контролируемых исследований показывают, что достижение контроля возможно более чем у 70% пациентов [6]. Но необходимо отметить, что клинико-фармакологические исследования проводятся в условиях, далеких от реальной клинической практики.

Какими могут быть основные причины низкой распространенности контроля в реальной клинической практике? Возможно, неконтролируемая астма — это результат неадекватного пересмотра терапии врачом в связи с недооценкой тяжести болезни или низкой комплаентности пациента?

На данный момент очевидно, что невозможно с достаточной степенью ясности ответить на вопрос о том, какая доля пациентов может иметь контролируемое течение заболевания и какой фармакотерапевтический режим будет оптимальным с позиции достижения контроля в условиях реальной клинической практики.

В этой связи было спланировано и проведено исследование СТРЕЛА-АСТ (Стремление к контролю астмы в реальной клинической практике-АСТ).

В качестве инструмента оценки контроля в данном исследовании использовали валидизированный вопросник АСТ (Asthma Control Test, тест по контролю над астмой), который имеет сертифицированную языковую адаптацию, является простым и удобным инструментом оценки контроля, отличается высокой чувствительно-

стью к изменению клинико-функциональных характеристик течения болезни [3].

Цель исследования — сравнить эффективность различных стратегий комбинированной терапии у пациентов с персистирующей астмой в условиях реальной клинической практики с помощью теста по контролю над астмой.

## Материал и методы

Данное исследование выполнено в дизайне многоцентрового проспективного наблюдательно-го с продолжительностью периода наблюдения 24 нед. Исследование проведено в 19 городах России, в том числе Санкт-Петербурге, Москве, Краснодаре, Иркутске, Смоленске, Ростове-на-Дону, Томске, Екатеринбурге, Барнауле, Казани, Ярославле, Новосибирске, Красноярске, Нижнем Новгороде, Саратове и др. В каждом из городов было включено приблизительно по 35 пациентов.

Отбор участников исследования проводился согласно следующим критериям включения:

- 1) лица мужского или женского пола в возрасте от 12 до 60 лет;
- 2) показатель объема форсированного выдоха за первую секунду (ОФВ<sub>1</sub>) более 60% от должного значения, установленный в рамках проведения спирометрии в течение 7 дней до включения в исследование, а также отсутствие в амбулаторной карте и другой медицинской документации зарегистрированного снижения ОФВ<sub>1</sub> до значения не более 60% в течение 12 мес до включения в исследование;
- 3) документально подтвержденный клинический диагноз персистирующей бронхиальной астмы длительностью как минимум 6 мес на момент включения;
- 4) терапия комбинированным препаратом сальметерол/флутиказон в течение не менее 4 нед на момент включения в исследование;
- 5) уровень контроля астмы согласно опроснику АСТ не менее 10 и не более 19 баллов на момент включения в исследование;
- 6) получение от пациента до участия в исследовании письменного информированного согласия.

В качестве критериев исключения в данном исследовании использовались:

- 1) тяжелое обострение астмы на момент включения;
- 2) использование максимальной лицензированной дозы сальметерола/флутиказона — 100/1000 мкг/сут;
- 3) использование препаратов, действие которых может повлиять на эффективность терапии астмы (например β-блокаторы, ингибиторы ангиотензинпревращающего фактора (АПФ), нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП) и другие, по мнению врача-исследователя);
- 4) известные клинические, лабораторные, анамнестические данные о наличии значимого (по мнению врача-исследователя) сопутствующего

заболевания, которое может повлиять на интерпретацию результатов исследования;

- 5) беременность или период кормления грудью;
- 6) длительная (с общей продолжительностью всех эпизодов не менее 1 мес) терапия системными кортикостероидами в любой дозе в течение 6 мес перед включением в исследование и в любое время в течение исследования;
- 7) отказ пациента от участия в исследовании (включая отказ от заполнения опросника АСТ).

В рамках исследования было спланировано три визита с интервалом в 12 нед, общая продолжительность периода наблюдения составила 24 нед (рис. 1).

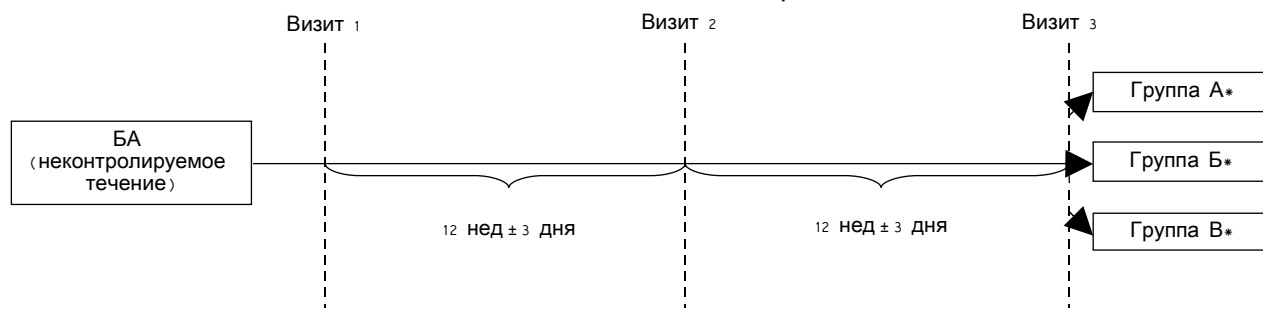


Рис. 1. Схема исследования: визит 1: оценка соответствия критериям включения (исключения), подписание информированного согласия, демографические данные, продолжительность заболевания, сопутствующая патология, сопутствующая терапия, терапия астмы, оценка текущего состояния пациента, уровень контроля астмы по данным опросника АСТ, спирометрия, заполнение индивидуальной регистрационной карты; визит 2 и визит 3 — регистрация изменений сопутствующей патологии и терапии, изменения терапии астмы, уровень контроля астмы по данным опросника АСТ, количество и тяжесть обострений за предшествующие 12 нед, количество обращений за неотложной помощью за предшествующие 12 нед, нежелательные явления за предшествующие 12 нед, спирометрия, заполнение индивидуальной регистрационной карты; \* — апостериорная стратификация в группы сравнения на основе изменений характера и объема фармакотерапии астмы в течение периода наблюдения

В течение всего периода наблюдения регистрировались следующие данные: балл АСТ на каждом из визитов, ОФВ<sub>1</sub> на визите 1 (проведение спирографии на визитах 2 и 3 в рамках данного исследования не являлось обязательным), изменения терапии на визите или в период между визитами, количество обострений, потребовавших применения системных кортикостероидов и (или) госпитализации за последние 12 нед, количество обращений за неотложной помощью за последние 12 нед, количество нежелательных явлений в период между визитами.

Апостериорно по окончании периода наблюдения пациенты были распределены в группы сравнения: группа А (285 человек) — ступенчатое увеличение объема терапии комбинированным препаратом сальметерол/флутиказон; группа Б (193 человека) — длительная терапия комбинированным препаратом сальметерол/флутиказон в стабильной дозе; группа В (65 человек) — исходная терапия комбинированным препаратом сальметерол/флутиказон с последующим снижением дозы и (или) переходом на любой другой вариант терапии.

Исходно в исследование включено 627 пациентов, 22 пациента не соответствовали критериям

включения (исключения), и поэтому не распределены в группы терапии, 48 пациентов не завершили участие в исследовании либо имели серьезные нарушения протокола. Также 14 пациентов не были распределены в группы сравнения, и поэтому были исключены из статистической обработки.

В данной публикации анализ эффективности описан на *per-protocol* (PP) — популяции, в которую были включены 543 пациента, завершившие исследование по протоколу и не имевшие серьезных нарушений протокола.

В качестве основного показателя эффективности в рамках данного исследования оценивалась доля пациентов, у которых достигнут полный контроль астмы (25 баллов) по результатам АСТ в группе А в сравнении с группами Б и В к окончанию исследования.

Также в рамках данного исследования анализировались дополнительные показатели эффективности:

— доля пациентов, достигнувших критериев хорошего контроля болезни (20–24 балла включительно) по результатам АСТ к окончанию периода наблюдения;

— доля пациентов, достигнувших уровня контроля астмы не менее 20 баллов по результатам АСТ к окончанию периода наблюдения;

— количество (частота) обострений астмы, потребовавших применения системных кортикостероидов и (или) госпитализаций в течение периода наблюдения.

Для статистической обработки результатов исследования был использован пакет программ Statistica 6.0 for Windows. При сравнении частот качественных признаков использовался критерий  $\chi^2$ . Для оценки различия средних в попарно не связанных выборках применяли *U*-критерий Манна–Уитни. Для оценки вероятностей использовалась программа Statcalc 6.

Качественные данные представлены в виде абсолютных или относительных (%) частот, количественные в виде  $X \pm x$ , где  $X$  — среднее выборочное значение,  $x$  — ошибка среднего. Разницу значений считали значимой при  $p < 0,05$ .

## Результаты

Статистический анализ эффективности проведен для данных, полученных от 543 пациентов, средний возраст которых составил ( $38,0 \pm 0,7$ ) года.

В целом в популяции уровень контроля болезни по данным вопросника АСТ на момент включения составил ( $15,5 \pm 0,1$ ) балла. На момент включения пациенты получали комбинированную терапию препаратом сальметерол/флутиказона пропионат в среднем объеме ( $372,1 \pm 6,4$ ) мкг/сут по флутиказону пропионату (ФП). На фоне указанного режима и объема базисной противовоспалительной терапии в данной популяции зарегистрировано некоторое снижение показателей функции внешнего дыхания (ФВД). Так, среднее значение ОФВ<sub>1</sub> составило ( $85,1 \pm 0,8$ )% (табл. 1).

Таблица 1

Клиническая характеристика изучаемой популяции\*

Показатель	Всего (543 человека)	Женщины (354 чело- века)	Мужчины (188 чело- век)
Возраст, лет	$38,0 \pm 0,7$	$43,9 \pm 0,7$	$27,1 \pm 1,1^{**}$
АСТ, балл	$15,5 \pm 0,1$	$15,2 \pm 0,1$	$16,2 \pm 0,2^{**}$
Доза препарата сальметерол/флутиказона пропионат, мкг/сут по ФП	$372,1 \pm 6,4$	$386,4 \pm 7,8$	$345,6 \pm 10,9^{**}$
ОФВ <sub>1</sub> , %	$85,1 \pm 0,8$	$85,9 \pm 0,9$	$83,7 \pm 1,3$

\* При описании характеристики пациентов по полу в данной популяции не были учтены данные одного пациента с отсутствующими данными по принадлежности к полу.

\*\*  $p < 0,05$  — в сравнении с женщинами.

Среди обследованных пациентов преобладали женщины (65,3%;  $p < 0,00001$ ). При этом лица женского пола были достоверно старше мужчин, на момент включения имели более низкий уровень контроля заболевания по данным АСТ и исходно получали достоверно более высокую дозу комбинированного препарата сальметерол/флутиказона пропионат (табл. 1).

На момент включения сформированные группы А, Б и В статистически достоверно различались по возрасту, исходному уровню контроля астмы, начальной дозе препарата базисной терапии и показателям ФВД (табл. 2).

Так, пациенты группы А были достоверно старше в сравнении с пациентами других групп, имели более низкий контроль заболевания и более низкие показатели ФВД. Также пациенты группы А получали достоверно меньшую дозу комбинированного препарата базисной противовоспалительной терапии в сравнении с пациентами группы В.

Таблица 2

Сравнительная клиническая характеристика сформированных групп

Показатель	Группы сравнения		
	А	Б	В
Возраст, лет	42,2 ± 0,8	34,5 ± 1,2*	30,5 ± 2,1*
АСТ, балл	14,7 ± 0,2	16,4 ± 0,2*	16,9 ± 0,3*
Доза препарата сальметерол/флутиказона пропионат, мкг/сут по ФП	342,1 ± 8,7	421,2 ± 10,1*	357,3 ± 18,4**
ОФВ <sub>1</sub> , %	81,6 ± 0,9	88,8 ± 1,4*	89,5 ± 2,7*

\*  $p < 0,05$  — в сравнении с группой А.  
 \*\*  $p < 0,05$  — в сравнении с группой Б.

Сформированные группы были неоднородны и по гендерному признаку. Так, группа А характеризовалась достоверным преобладанием женщин в сравнении с другими группами (рис. 2).

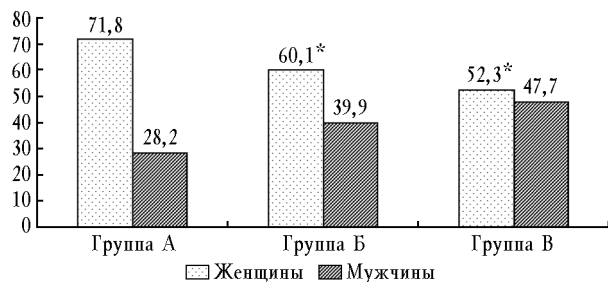


Рис. 2. Гендерная характеристика анализируемых групп сравнения:

\* —  $p < 0,05$  — в сравнении с группой А

### Оценка долей пациентов, достигших критериев контролируемого течения болезни

Согласно критериям включения, на момент первого визита в группах терапии не было пациентов, имеющих хороший (от 20 до 24 баллов) и полный (25 баллов) контроль астмы.

По окончании периода наблюдения (24 нед) на момент визита 3 в группе А полного контроля достигли 12,6% пациентов, в группе Б этот показатель составил 19,2% и в группе В 16,9% (рис. 3). Таким образом, на момент окончания исследования между группами сравнения не зарегистрировано достоверных различий по доле пациентов, достигших полного контроля болезни по данным вопросника АСТ.

Однако к окончанию периода наблюдения (визит 3) наибольшая доля пациентов, достигших критериев хорошего контроля (20–24 балла) и критериев контролируемого течения заболевания (20–25 баллов), наблюдалась в группе ступенчатого увеличения объема комбинированной терапии, несколько меньшие доли зарегистрированы в группе стабильного дозирования, хотя статистически значимых различий между группами по данному показателю не отмечено (рис. 4, 5).



Рис. 3. Пациенты, достигшие критериев полного контроля (25 баллов)



Рис. 4. Пациенты, достигшие критериев хорошего контроля болезни (20–24 балла)

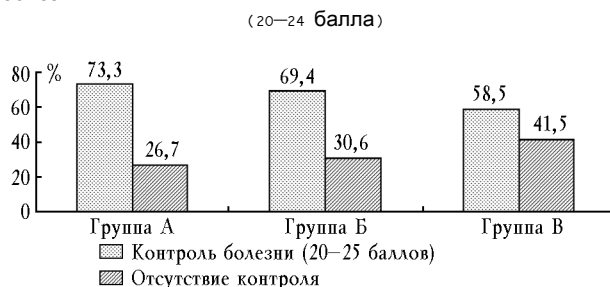


Рис. 5. Пациенты, достигшие критериев контроля болезни (20–25 баллов)

Отсутствие достоверных отличий между группами при данном анализе, вероятно, связано с тем, что формирование сравниваемых групп было апостериорным и изначально группа ступенчатого увеличения объема комбинированной терапии характеризовалась более низким уровнем контроля заболевания и показателями ФВД в сравнении с другими группами.

#### Оценка динамики уровня контроля и ФВД к окончанию периода наблюдения

При определении динамики прироста балла АСТ к окончанию периода наблюдения (между визитами 1 и 3) в группе ступенчатого увеличения объема терапии зарегистрирован наибольший прирост среднего балла АСТ —  $6,1 \pm 0,2$ , в группе стабильного дозирования и группе снижения объема терапии он составил ( $4,4 \pm 0,2$ ) и ( $2,4 \pm 0,6$ ) балла соответственно. При этом внутригрупповые изменения были статистически значимыми ( $p < 0,001$ ).

Практически аналогичные результаты получены и для показателей, характеризующих функцию легких. Как в группе увеличения объема терапии, так и в группе стабильного дозирования к окончанию периода наблюдения (между визитами 1 и 3) была зарегистрирована положительная динамика ОФВ<sub>1</sub> — ( $6,4 \pm 1,5$ )% и ( $5,0 \pm 1,5$ )% соответственно, при этом между данными группами достоверных отличий не зарегистрировано. В группе снижения объема терапии и (или) перехода на другой вариант терапии зарегистрирована отрицательная динамика ОФВ<sub>1</sub> ( $-8,2 \pm 2,8$ ), падение показателей ФВД в группе В было статистически значимым в сравнении с группами А и В ( $p < 0,001$ ).

#### Оценка вероятностей достижения контроля астмы

При анализе вероятностей достижения контроля болезни по данным вопросника АСТ получены следующие результаты.

По критерию достижения полного контроля заболевания (25 баллов) пациенты группы ступенчатого увеличения дозы и стабильного до-

зирования равновероятно достигали полного контроля заболевания (OR = 0,97; 95%-й Confidence Interval (CI) 0,54–1,75) (табл. 3). Однако использование тактики увеличения дозы комбинированной терапии и стабильного дозирования у пациентов увеличивало вероятность достижения критериев полного контроля болезни в 3 раза в сравнении с группой В (OR = 3,27; 95%-й CI 1,48–7,35 и OR = 3,36; 95%-й CI 1,53–7,54 соответственно).

Таблица 3  
Оценка вероятностей достижения контроля по окончании периода наблюдения

Группа	Полный контроль (84 человека)	Хороший контроль (297 человек)	Контроль (381 человек)
А	36	173	209
Б	37	97	134
В	11	27	38
А vs Б	OR = 0,97; 95%-й CI 0,54–1,75	OR = 1,78; 95%-й CI 1,31–2,43	OR = 1,56; 95%-й CI 1,19–2,04
А vs В	OR = 3,27; 95%-й CI 1,48–7,35	OR = 6,41; 95%-й CI 4,06–10,16	OR = 5,5; 95%-й CI 3,73–8,14
Б vs В	OR = 3,36; 95%-й CI 1,53–7,54	OR = 3,59; 95%-й CI 2,23–5,82	OR = 3,53; 95%-й CI 2,36–5,29

Примечание. vs — против.

Анализ вероятности достижения критериев хорошего контроля (20–24 балла включительно) показал, что пациенты, распределенные в группу ступенчатого увеличения объема терапии, имели практически в 2 раза большую вероятность достижения данного критерия к окончанию периода наблюдения (визит 3) в сравнении с режимом стабильного дозирования (OR = 1,78; 95%-й CI 1,31–2,43). Более того, вероятность достижения критериев хорошего контроля возрастала более чем в 6 раз у пациентов, распределенных в группу А, в сравнении с группой В (OR = 6,41; 95%-й CI 4,06–10,16). При этом режим дозирования комбинированной терапии в стабильном объеме также показал свое превосходство над режимом снижения дозы по вероятности достижения данного критерия хорошего контроля (OR = 3,59; 95%-й CI 2,23–5,82). Аналогичные результаты получены и по критериям контролируемого течения заболевания (20–25 баллов включительно) (табл. 3).

Таким образом, режим увеличения объема комбинированной терапии достоверно повышал вероятность достижения пациентом критериев

контроля заболевания в сравнении с другими режимами терапии.

По количеству обострений астмы, потребовавших применения системных кортикостероидов, группы терапии не различались по визитам.

## Обсуждение

Хотя количество пациентов, достигших контроля и критериев хорошего контроля, было наибольшим в группах ступенчатого увеличения объема комбинированной терапии и стабильного дозирования, статистически достоверных отличий между группами не зарегистрировано.

При обсуждении результатов необходимо учитывать, что формирование групп в соответствии с дизайном исследования было апостериорным и изначально группа А характеризовалась наличием признаков более тяжелого течения заболевания.

Так, в группе А зарегистрировано достоверно большее количество женщин, при этом женский пол является фактором риска неконтролируемого течения заболевания. Пациенты данной группы были достоверно старше в сравнении с другими группами, что косвенно может свидетельствовать о большем стаже заболевания. При этом пациенты группы А имели достоверно более низкие показатели ФВД в сравнении с другими группами.

Необходимо отметить, что, несмотря на более худшие исходные характеристики, именно в группе ступенчатого увеличения объема терапии к окончанию периода наблюдения установлен достоверно больший прирост среднего балла АСТ. Прирост показателей, характеризующих функцию легких, также был наибольшим в группе А, хотя при сравнении с группой Б достоверных отличий не зарегистрировано. С другой стороны, в группе В была зарегистрирована отрицательная динамика ОФВ<sub>1</sub>, при этом падение показателей ФВД было статистически значимым в сравнении с группами А и Б.

Наряду с этим при анализе вероятности достижения контроля по окончании периода наблюдения установлено превосходство режима

ступенчатого увеличения объема комбинированной терапии. Так, распределение пациента в группу ступенчатого увеличения объема комбинированной терапии в 1,5 раза повышало вероятность достижения контроля болезни в сравнении с группой Б и более чем в 5 раз по сравнению с группой В.

Необходимо подчеркнуть, что данное исследование было наблюдательным и в отличие от широко освещаемых в печати контролируемых исследований проведено в условиях реальной клинической практики, т.е. исследователь лишь фиксировал изменения характера и объема фармакотерапии пациента, который пересматривался его лечащим врачом в общей лечебной сети.

В связи с этим в наблюдательном периоде отсутствовал контроль комплаентности, не проводилась оценка адекватности техники ингаляции систем доставки, не проводилась оценка адекватности терапии сопутствующих состояний, не учитывался фактор курения и т.д. Но именно наблюдательный характер исследования придает несомненную ценность полученным результатам.

Таким образом, в условиях реальной клинической практики использование режима ступенчатого увеличения дозы и длительной терапии в стабильной дозе обеспечивает достижение критериев контроля заболевания (20–25 баллов) в 73,3 и 69,4% соответственно.

Однако необходимо подчеркнуть, что согласно рекомендациям GINA (2006) уровень контроля заболевания подлежит регулярной переоценке, а при достижении контроля болезни и поддержании его в течение 3 мес возможно уменьшение объема терапии.

## Литература

1. Биличенко Т.Н. Эпидемиология бронхиальной астмы // Бронхиальная астма: В 2 т. / под ред. А.Г. Чучалина. М.: Агар, 1997. Т. 1, гл. 14. С. 400–423.
2. Глобальная стратегия лечения и профилактики бронхиальной астмы / под ред. А.Г. Чучалина. М.: Атмосфера, 2007. 104 с.
3. Черняк А.В. Гиперреактивность бронхов по ингаляционному тесту с гистамином у детей и подростков // Мед. науч. и учеб.-метод. журн. 2001. № 5. С. 121–146.

4. *Asthma* Insights and Reality in Eastern Europe — AIRCEE [Электронный ресурс]. Режим доступа: <http://www.asthmaeurope.co.uk>
5. *Asthma* in America, 1998. Asthma in America survey: Executive summary. Режим доступа: [http://www.asthmainamerica.com/execsum\\_over.htm](http://www.asthmainamerica.com/execsum_over.htm)
6. *Bateman E.D., Boushey H.A., Bousquet J. et al.* Can guideline-defined asthma control be achieved? The Gaining Optimal Asthma Control study // Am. J. Respir. Crit. Care Med. 2004. V. 170. P. 836–844.
7. *Chapman K.R., Boulet L.P., Rea R.M. et al.* Suboptimal asthma control: prevalence, detection and consequences in general practice // Eur. Respir. J. 2008. Feb. № 31 (2). P. 320–325.
8. *Global* Initiative for asthma. Global Strategy for Asthma Management and Prevention [Электронный ресурс]. Электрон. дан. 2006. Режим доступа: [www.ginasthma.com](http://www.ginasthma.com).
9. *Lai C.K.W., de Guia T.S., Kim Y.-Y. et al.* Asthma control in the Asia-Pacific region: The Asthma Insights and Reality in Asia-Pacific Study // J. Allergy Clin. Immunol. 2003. V. 111. P. 263–268.

Поступила в редакцию 10.05.2009 г.

Утверждена к печати 17.06.2009 г.

#### Сведения об авторах

**Е.С. Куликов** — аспирант кафедры госпитальной терапии с курсом физической реабилитации и спортивной медицины СибГМУ (г. Томск).

#### Для корреспонденции

**Куликов Евгений Сергеевич**, тел. 8-906-950-2882, факс 8 (3822) 51-49-67, e-mail: [kulikov\\_es@mail.ru](mailto:kulikov_es@mail.ru)