Применение статинов у больных с каротидным атеросклерозом

Ю.Б. Белоусов[1], М.В. Леонова[1], Е.П. Смирнова[1], Н.В. Лысейко[2], И.Д. Стулин[2]

[1] *Кафедра клинической фармакологии Российского государственного медицинского университета им. Н.И. Пирогова*
[2] *Кафедра нервных болезней Лечебного факультета Московского государственного медико-стоматологического университета*

Ежегодно в России регистрируется более 400 тыс. случаев мозгового инсульта. Летальность при этом заболевании достигает 35%, к прежней работе возвращаются лишь 30% больных. Актуальной проблемой является точная и своевременная диагностика источника эмболий как одной из причин инсультов, для чего необходима оценка состояния атеросклеротической бляшки. Одним из наиболее значительных факторов атеросклеротического поражения сосудов служит дислипидемия. Снижение уровня холестерина в крови эффективно для уменьшения каротидной бляшки, что подтверждено ультразвуковыми измерениями толщины комплекса интима–медиа сонной артерии, увеличение которой предопределяет развитие инсульта. Способность статинов защищать от инсульта объясняется как холестеринзависимым действием, так и холестериннезависимым (плейотропным) действием. Авторами было проведено исследование вазопротективного действия статинов (симвастатина и комбинации аторвастатина с клопидогрелом) у пациентов с каротидным атеросклерозом. Целью работы явилось изучение возможного влияния статинов на клинические проявления и морфофункциональные характеристики каротидного атероматоза.
Ключевые слова: каротидный атеросклероз, дуплексное сканирование, статины, липиды.

Сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ) являются безусловными лидерами среди причин смертности в России. При этом смертность от ишемической болезни сердца и инсульта составляет 85% смертности от ССЗ (по данным за 2002 г.) или 70,5% от общей смертности. Ежегодно в России регистрируется более 400 тыс. больных острыми нарушениями мозгового кровообращения, летальность при которых достигает 35%. У 35% пациентов остается различной выраженности неврологический дефицит, к прежней работе возвращаются лишь 30% больных.

Основной причиной ССЗ является атеросклеротическое поражение сосудов, при этом наиболее опасными локализациями атеросклеротических бляшек становятся сосуды сердца и мозга. Однако если коронарный атеросклероз иногда уже на ранних стадиях может проявляться симптомами стенокардии, то стенозирующее поражение сонных артерий может протекать бессимптомно или малосимптомно (не только дебютная, но и развившаяся стадия). При этом своевременное выявление каротидного атеросклероза предопределяет судьбу пациента, нуждающегося либо в активном медикаментозном, либо в хирургическом лечении.

У 70% больных со стенозом **внутренней сонной артерии** (ВСА) гемодинамические нарушения не выражены и не являются ведущей причиной острого нарушения мозгового кровообращения. Инсульты в таких случаях развиваются в результате эмболии

Контактная информация: Смирнова Елена Петровна, ckc@bk.ru

частицами распадающейся атеросклеротической бляшки (АСБ) из устья ВСА. Поэтому актуальной представляется точная и своевременная диагностика источника таких эмболий, т.е. оценка состояния АСБ. Гемодинамическую значимость и эволюцию каротидного атеросклероза оценивают, изучая строение стенки сонной артерии с учетом толщины **комплекса интима–медиа** (КИМ), эластичности, диаметра просвета, а также размеров, геометрии, плотности и подвижности АСБ.

Одним из наиболее значимых факторов риска атеросклеротического поражения сосудов является **дислипидемия**. Однако если в патогенезе ишемической болезни сердца роль гиперлипидемии установлена, то значимость высоких плазменных уровней **общего холестерина** (ОХС) и **холестерина** (ХС) **липопротеидов низкой плотности** (ЛПНП) для развития цереброваскулярной болезни не доказана. Вероятно, этому есть свои причины. Почти все случаи инфаркта миокарда связаны с коронарной АСБ, но менее половины инсультов становятся следствием большой сосудистой АСБ. Неатероматозные причины (сердечная аритмия, ведущая к церебральной эмболии, тромбоэмболии при кардиомиопатиях или поражение внутричерепных сосудов) ответственны за большинство остальных случаев инсультов. Тем не менее большинство ишемических инсультов вызывается тромбоэмболией (вне сосудов мозга – из сонной артерии или дуги аорты), возникающей вследствие атеросклероза, которому обычно сопутствует гиперхолестеринемия.

Утверждение, что снижение уровня ХС в плазме является эффективным для уменьшения каротидной АСБ, подтверждено ультразвуковыми измерениями толщины КИМ сонной артерии. Есть данные о том, что снижение уровня ХС ЛПНП в плазме на 25% и более предотвращает увеличение толщины КИМ сонной артерии и тормозит развитие новых повреждений у пациентов моложе 75 лет с бессимптомным течением атеросклероза. Таким образом, уменьшение уровня ХС ЛПНП в плазме под действием холестеринснижающей терапии должно сопровождаться некоторым уменьшением частоты инсультов.

Статины конкурентно тормозят ГМГ-КоА-редуктазу – фермент раннего этапа биосинтеза холестерина, уменьшая продукцию мевалоната и его последующих метаболитов, среди которых изопентил-пирофосфат (участвует в синтезе РНК), долихол (включен в плазменную часть мембраны), убихинон (участвует в митохондриальном дыхании), геранил- и фарнезил-пирофосфат (вовлечены в трансформацию множества внутриклеточных регулирующих белков). Ингибирование ГМК-КоА-редуктазы статинами должно повлечь за собой множество благоприятных последствий, некоторые из которых, возможно, объясняют способность статинов предотвращать инсульт или снижать степень повреждения мозга. Способность статинов защищать от инсульта объясняется как холестеринзависимым (стабилизация и регресс атеросклероза в системе коронарных и каротидных артерий), так и холестериннезависимым (плейотропным) эффектом (действие на эндотелиальную функцию, воспалительный ответ на ишемию и перекисное повреждение).

Среди плейотропных эффектов статинов клинически наиболее значимыми могут оказаться те, которые связаны с их влиянием на **окись азота**. В церебральной паренхиме и эндотелии сосудов мозга статины регулируют различные изоформы NO-синтаз. Окись азота синтезируется эндотелиальной системой, играя защитную роль при ишемии, регулируя адгезию и активацию лейкоцитов и тромбоцитов, вызывая вазодилатацию, уменьшая постишемическую гиперпроницаемость сосудистой стенки и поддерживая ее антитромботические свойства.

Статины эффективны в лечении и профилактике заболеваний головного мозга,

в частности болезни Альцгеймера (Аронов Д.М., 2001). Эти препараты уменьшают формирование депозитов β-амилоида, тем самым снижая риск деменции, а также снижают уровни изопреноид-белков, которые играют важную роль в клеточной передаче сигналов. Статины также модулируют продукцию центральной нервной системой цитокинов: фактора некроза опухоли α (ФНО-α), интерлейкинов 6 и 1β.

Нами было проведено **исследование вазопротективного действия статинов у пациентов с каротидным атеросклерозом**. Целью работы явилось изучение возможного влияния статинов на клинические проявления и морфофункциональные характеристики каротидного атеросклероза и атероматоза.

Материал и методы исследования

В исследовании участвовали 90 пациентов (36 мужчин и 54 женщины) в возрасте от 40 до 75 лет с каротидным атеросклерозом (утолщение КИМ более 1,2 мм или наличие атеросклеротических бляшек по данным дуплексного сканирования сонных артерий), не принимающих гиполипидемические средства и соблюдавших антиатерогенную диету в течение 6 нед до начала исследования. В исследование не включались больные, перенесшие в предшествующие 2 мес острый инфаркт миокарда, транзиторную ишемическую атаку или острое нарушение мозгового кровообращения, а также пациенты с тяжелыми сопутствующими соматическими заболеваниями в стадии декомпенсации и с заболеваниями, при которых противопоказан прием статинов.

Клинико-инструментальное обследование больных проводили перед включением в исследование и через 6, 12 и 24 нед. Оценивали влияние симвастатина и комбинации аторвастатина с клопидогрелом на состояние стенки сонных артерий, АСБ, эндотелиальную функцию и липидный спектр крови.

Клиническое обследование больных проводилось по общепринятой схеме: жалобы, анализ анамнестических данных, исследование соматического, неврологического и ангиологического статуса с пальпацией и аускультацией экстракраниальных сегментов магистральных артерий головы. Фиксировались факторы риска развития инсульта – артериальная гипертензия, наследственная отягощенность, курение с расчетом индекса курильщика, избыточный вес, гиподинамия, проявления периферического атеросклероза и ишемической болезни сердца. Оценка неврологического статуса производилась при осмотре с внесением поправок о регрессировавшей симптоматике со слов больных и по данным медицинской документации. В итоге ретроспективно формировалось представление о состоянии неврологических функций во время эпизода **транзиторной ишемической атаки** (ТИА).

В план обследования входил комплекс стандартных лабораторных и инструментальных процедур, включая биохимический анализ крови с оценкой уровней ХС и липидных фракций, трансаминаз и креатинфосфокиназы (для оценки безопасности лечения статинами).

Ультразвуковое исследование сонных артерий проводили по стандартной методике с помощью цветного дуплексного сканера Aloka-5500 линейным датчиком с частотой 7,5 МГц. При визуальной оценке состояния сосудистого русла обращали внимание на следующие характеристики: проходимость сосуда (проходим, окклюзирован), направление хода сосуда (наличие деформаций – перегибов, извитостей, петель), диаметр сосуда (нормальный, уменьшенный, увеличенный), подвижность сосудистой стенки (ригидность, гиперпульсация), состояние КИМ (плотность, толщина, форма поверхности, однородность), наличие изменений внутри сосуда (АСБ, тромбы, патологическая отслойка интимы, аневризмы – с оценкой их структуры, размеров

и протяженности), состояние периваскулярных тканей (плотность, наличие патологических образований). Объем АСБ рассчитывался как разность объема сосуда и объема просвета, степень стенозирования просвета сосуда определялась по отношению диаметра остаточного просвета и диаметра артерии в месте максимального стеноза. Для оценки полученных данных был разработан стандартизированный протокол, фиксирующий результаты дуплексного сканирования до начала терапии и спустя 6 и 12 мес.

Пациенты, соответствовавшие критериям включения, были рандомизированы либо в группу, получающую аторвастатин (стартовая доза 10 мг/сут; n = 30) в комбинации с клопидогрелом (75 мг/сут), либо в группу симвастатина (стартовая доза 20 мг/сут; n = 60). Кроме того, все пациенты по данным дуплексного сканирования сосудов были разделены на 2 подгруппы: с **бессимптомным течением каротидного атеросклероза** (БТКА) или с клиническими проявлениями (с ТИА или нарушениями мозгового кровообращения в анамнезе). Коррекция доз аторвастатина и симвастатина проводилась до достижения целевого уровня ОХС в плазме (190 мг/дл).

Эффективность препаратов оценивалась на основании клинического, биохимического и ультразвукового обследования. Ультразвуковыми критериями действенности медикаментозной терапии являлись изменения морфометрических параметров (объема и структуры АСБ, степени стеноза сосуда, толщины КИМ), а также гемодинамических показателей на пораженной и на интактной стороне.

Результаты исследования

По данным дуплексного сканирования сонных артерий в общей сложности идентифицированы и проспективно прослежены 133 каротидные атеросклеротические бляшки: 96 в общей сонной артерии (ОСА) и 37 во внутренней сонной артерии. В большинстве случаев (68%) поражение сонных артерий было односторонним, в 20% случаев наблюдался двусторонний стеноз, а наиболее редко регистрировалось сочетанное поражение ОСА и ВСА (12%). Встречаемость АСБ справа и слева была одинаковой.

Атеросклеротические бляшки чаще локализовались в предбифуркационной области ОСА (44% наблюдений), бифуркация ОСА и исток ВСА поражались с одинаковой частотой – по 28% случаев. Ни у одного из наших пациентов атероматозный процесс не затрагивал наружной сонной артерии.

АСБ была расценена как нестабильная у большинства пациентов. У больных с ТИА в анамнезе в структуре АСБ преобладали участки пониженной плотности, в то время как у пациентов с БТКА, напротив, превалировала гиперэхогенность. В подавляющем большинстве случаев АСБ были локальными (занимали одну стенку сосуда) и имели неровную поверхность.

Объем АСБ составил в среднем 14,8 ± ± 6,2 мм^3 (4–28,4 мм^3) в подгруппе БТКА и 17,1 ± 9 мм^3 (4,6–42,3 мм^3) – в подгруппе ТИА. Степень стенозирования просвета сосуда составляла в подгруппе БТКА 35,2 ± ± 6,6% (от 23,2% до 54,3%); в подгруппе ТИА – 43,3 ± 15,3% (от 25% до 87,9%).

По исходной толщине КИМ на стенозированной и интактной стороне сравниваемые подгруппы также не отличались. Толщина КИМ в подгруппе БТКА составила в среднем 1,2 ± 0,05 мм на стороне поражения и 1,09 ± 0,07 мм на интактной стороне, в подгруппе ТИА – 1,21 ± 0,1 и 1,09 ± 0,05 мм (в норме она не превышает 0,9 мм).

Помимо дуплексного сканирования сонных артерий выполнялся контроль липидного спектра сыворотки крови. Исходно повышенный уровень ОХС в плазме наблюдался у большинства больных независимо от стадии каротидного атеросклероза и морфологии бляшки. В то же время его

уровень был повышен достоверно в большей степени у больных с "мягкими" АСБ, чем у пациентов с "плотными". Уровень триглицеридов в плазме превышал нормальный в 1,6 раза в подгруппе ТИА (201,8 ± 109,1 мг/дл) и в 3,5 раза в подгруппе БТКА (423,6 ± 384,9 мг/дл). Уровень липопротеидов высокой плотности находился в пределах нормы, за исключением подгруппы ТИА, где он был несколько снижен (53,6 ± 11,3 мг/дл).

При повторном дуплексном сканировании сонных артерий через 6 мес выявлены четкие различия по результатам терапии. Объем атеросклеротической бляшки в подгруппе ТИА уменьшился в среднем на 27,2%, в подгруппе БТКА – на 37,3%. Таким образом, влияние статинов на регресс АСБ оказалось достоверно более выраженным в подгруппе пациентов с БТКА, нежели у больных с ТИА в анамнезе.

Аналогичные различия были обнаружены и при повторном измерении величины стеноза сосуда. После лечения степень стеноза уменьшилась в обеих подгруппах пациентов, однако в подгруппе БТКА это уменьшение было достоверным (6,1%), а в подгруппе ТИА – недостоверным (4,8%).

В подгруппе БТКА на фоне терапии мы отметили достоверное уменьшение толщины КИМ на 10% на пораженной стороне и на 5,5% – на интактной. В подгруппе ТИА также произошло достоверное уменьшение толщины КИМ (на 7,4 и 4,6%).

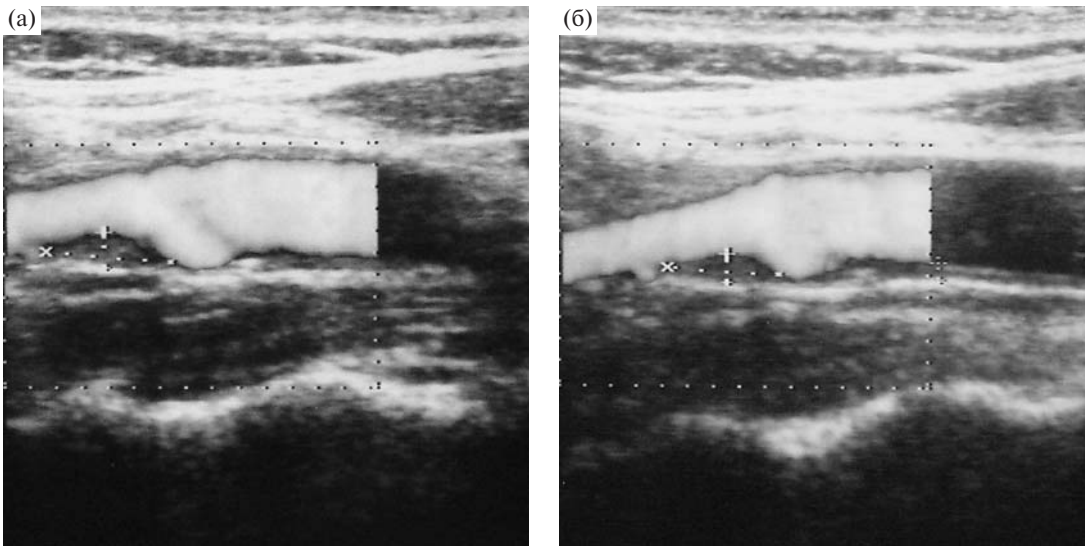
Гемодинамические параметры после проведенного курса лечения достоверно не изменились (за исключением пиковой систолической скорости кровотока в пораженной артерии у пациентов с БТКА), хотя и произошло приближение этих параметров к нормальным значениям как на стенозированной, так и на интактной стороне.

Проанализировано влияние аторвастатина и симвастатина на уровни липидов в сыворотке крови. В ходе исследования уровень ОХС достоверно снизился в обеих группах: с 225,4 ± 22,3 до 182,9 ± 14,0 мг/дл через 24 нед в группе аторвастатина ($n = 27$, трое больных выбыли по немедицинским причинам; $p < 0,001$) и с 247,8 ± 16,2 мг/дл до 179,9 ± 8,9 мг/дл в группе симвастатина ($n = 41$; $p < 0,001$). В группе аторвастатина уровень триглицеридов снизился с 204,6 ± ± 68,1 до 121,1 ± 19,0 мг/дл ($p < 0,01$), концентрация ХС ЛПНП – со 121,8 ± 18,7 до 100,4 ± 11,4 мг/дл. В группе симвастатина уровень триглицеридов достоверно уменьшился со 158,8 ± 32,2 до 127,9 ± 20,7 мг/дл ($p < 0,001$), концентрация ХС ЛПНП – со 157,9 ± 15,9 до 105,4 ± 8,1 мг/дл ($p < 0,01$). Изначально повышенный плазменный уровень ОХС в группе аторвастатина наблюдался у 19 больных (67%), через 24 нед достигли целевого уровня ОХС 13 человек (44%). В группе, принимавшей симвастатин, уровень ОХС был повышен у 47 (78%) больных, целевого уровня ОХС достигли 26 (43%) больных.

Для иллюстрации вышесказанного приводим **клиническое наблюдение**. Больной Л., 68 лет, обратился с жалобами на быструю утомляемость, снижение внимания и работоспособности, метеочувствительность, тревожность. Данные симптомы отмечает в течение последнего года. Из анамнеза известно, что на протяжении 25 лет страдает артериальной гипертензией с повышением артериального давления до 180/100 мм рт. ст., в течение последних 2 лет постоянно принимает амлодипин по 10 мг в сутки.

Соматический статус: общее состояние удовлетворительное, телосложение правильное, кожные покровы обычной окраски. В легких дыхание везикулярное, частота дыхания 17 в 1 мин. Тоны сердца приглушены, ритмичные, частота сердечных сокращений 82 в 1 мин. Артериальное давление при измерении на верхних конечностях одинаковое, 130/80 мм рт. ст. Органы брюшной полости без особенностей.

Неврологический статус: эмоционально лабилен. Менингеальных знаков и очаговых неврологических симптомов нет. При



Дуплексная эхограмма сонных артерий, продольное сканирование. Гетерогенная АСБ с преобладанием гиперэхогенного компонента в истоке правой ВСА: а – до лечения, стеноз 51%; б – после лечения, стеноз 42%.

аускультации сосудов шеи шумов не выслушивается. Пульсация общих сонных артерий симметричная.

Клинический анализ крови и общий анализ мочи без патологических изменений. Уровни липидов в сыворотке крови: общий холестерин – 256,8 мг/дл (норма 140–239 мг/дл), триглицериды – 225,3 мг/дл (норма 44–200 мг/дл), липопротеиды высокой плотности – 43,9 мг/дл (норма 40–60 мг/дл).

ЭКГ: ритм синусовый, частота сердечных сокращений 80 в 1 мин.

ЭхоКГ: уплотнение и утолщение стенок аорты. Фракция выброса 52%, гипокинезия задней стенки левого желудочка.

Рентгенография шейного и грудного отделов позвоночника: сколиоз с ротацией C_5–D_5 вправо. Распространенный остеохондроз 3-й степени с наличием задних остеофитов. Унковертебральный артроз. Спондилоартроз.

При дуплексном сканировании брахиоцефальных артерий до начала лечения визуализированы дистальный отдел плечеголовного ствола, проксимальные отделы подключичных артерий, общие сонные артерии, экстракраниальные отделы внутренних и наружных сонных артерий, позвоночные артерии в сегментах V_1 и V_2. Качество визуализации удовлетворительное. Гиперпульсации сосудистой стенки не выявлено. Эхогенность КИМ правой и левой ОСА повышена неравномерно, диффузно, больше справа. Толщина КИМ справа 1,3 мм, слева 1,2 мм. Единичная атеросклеротическая бляшка справа в истоке ВСА объемом 18,17 мм^3, локальная (2,3 × 7,9 мм), полуконцентрической формы, гетерогенная, с преобладанием гиперэхогенного компонента, с неровной поверхностью. Степень стеноза 51% (по диаметру сосуда), с локальным нарушением гемодинамики (рисунок). Заключение: умеренный диффузный атеросклероз сонных артерий. Атеросклеротический стеноз правой ВСА 51%.

Пациенту проведен курс лечения аторвастатином (10 мг 1 раз в день) и клопидогрелом (75 мг 1 раз в день) в течение 6 мес. На фоне лечения в течение первых меся-

цев повысились работоспособность и жизненная активность, улучшилось эмоциональное состояние.

Динамика уровней липидов в сыворотке крови на фоне терапии: концентрация ОХС снизилась до 148,7 мг/дл (на 42,1%), триглицеридов – до 137,0 мг/дл (на 39,1%), уровень липопротеидов высокой плотности увеличился до 48,1 мг/дл (на 9,6%).

При дуплексном сканировании также отмечена положительная динамика на фоне терапии. Толщина КИМ справа составила 1,2, слева – 1,1 мм. Атеросклеротическая бляшка в истоке правой ВСА уменьшилась в объеме (13,49 мм^3) и размерах (1,9 × 7,1 мм), а степень стеноза составила 42% (см. рисунок). Заключение: умеренный диффузный атеросклероз сонных артерий. Атеросклеротический стеноз правой ВСА 42%.

В приведенном клиническом наблюдении помимо стойкого гиполипидемического эффекта отмечен регресс атеросклеротической бляшки на 26% и степени стеноза артерии на 9%. Толщина КИМ как на стенозированной, так и на интактной стороне уменьшилась на 0,1 мм.

Таким образом, в приведенном наблюдении терапия статином вызвала определенный регресс атеросклеротического поражения сонных артерий. Динамика ультразвуковых параметров и показателей липидного спектра, вероятно, коррелирует с формой каротидной недостаточности – у пациентов с бессимптомным течением каротидного атеросклероза регистрируются более выраженные положительные изменения, чем у больных с транзиторными ишемическими атаками в анамнезе. Дальнейшие исследования в этом направлении с бóльшим количеством больных и более длительным сроком лечения, вероятно, углубят наши представления о показаниях, дозах и длительности гиполипидемической терапии при атеросклеротических поражениях магистральных артерий головы.

Литература

Аронов Д.М. Новые подходы к применению статинов в лечении атеросклероза // Лечащий врач. 2003. № 6. С. 42–45.

Дубров Э.Я. Ультразвуковые критерии эмбологенности атеросклеротической бляшки каротидных артерий // Ультразвуковая и функциональная диагностика. 2006. № 1. С. 97–103.

Иванов С.В., Смирнова И.М., Сизова И.Н. и др. Сопоставление результатов дуплексного сканирования и морфологического изучения атеросклеротических бляшек бифуркации сонных артерий. Кемерово: Кемеровский кардиологический центр СО РАМН, 2003. С. 7.

Пырочкин В.М. Неинвазивная оценка эволюции атеросклероза общих сонных артерий под влиянием симвастатина: отчет о НИР (заключит.). Гродно: Гродненский гос. мед. университет, 2002. С. 42.

Napoli P., Taccardi A.A., Oliver M., Caterina R. Statins and stroke: evidence for cholesterol – independent effects // Eur. Heart J. 2002. V. 23. P. 1908–1921.

Nicolaides A., Shifrin E.G., Ghanjil S., Griffin M. Duplex Grading of Internal Carotid Stenosis. London; Los Angeles; Nicosia: Med.-Orion, 1996. P. 101–109.

Scandinavian Simvastatin Survival Study Group. Randomized trial of cholesterol lowering in 4444 patients with coronary heart disease: the Scandinavian Simvastatin Survival Study (4S) // Lancet. 1994. V. 344. P. 1383–1389.

Takemoto M., Liao J. Pleiotropic effects of 3-hydroxy-3-methylglutaryl coenzyme A reductase inhibitors // Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol. 2001. V. 21. P. 1712–1719.

Van Mil A., Westendorp R., Bollen E. HMG-CoA reductase inhibitors in the prevention of stroke // Drugs. V. 59. № 1. P. 1–6.

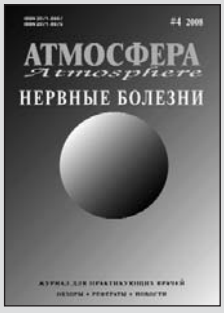
Weis M., Heeschen C., Glassford A., Cooke J. Statins have biphasic effects on angiogenesis // Circulation. 2002. V. 106. № 11. P. 739–745.

Application of Statins in Patients with Carotid Atherosclerosis

U.B. Belousov, M.V. Leonova, E.P. Smirnova, N.V. Liseiko, and I.D. Stulin

More then 400 thousands patients with cerebral stroke are registered annually in Russia. Lethal outcomes in cerebral stroke exceed 35%, only 30% of patients are able to return to their usual work. Accurate and opportune diagnostics of the sources of embolism, one of the causes of stroke, is an actual problem, which can be solved by evaluation of atherosclerotic lesions in arteries. One of the most significant factors of atherosclerotic injury of vessels is dyslipidemia. Lowering of cholesterol is an effective method of diminishing of carotid atherosclerotic lesion, that was confirmed by ultrasound measuring of carotid intima-media thickness, which is known as a predictor for stroke. The property of statins prevent stroke can be explained by cholesterol-dependent and non-cholesterol-dependent or pleiotropic action. Authors fulfilled the investigation of protective actions of statins (simvastatin and atorvastatin in combination of clopidogrel) in patients with carotid atherosclerosis. The aim of this investigation was the evaluation of proposed influence of statins on clinical symptoms, morphological and functional characteristics of carotid atherosclerosis.

Key words: carotid atherosclerosis, duplex scan, statins, lipids.



Продолжается подписка на научно-практический журнал "Атмосфера. Нервные болезни"

Подписку можно оформить в любом отделении связи России и СНГ.
Журнал выходит 4 раза в год. Стоимость подписки на полгода
по каталогу агентства "Роспечать" – 80 руб., на один номер – 40 руб.
Подписной индекс 81610.