

Заболевания молочной железы – междисциплинарный консилиум

Рак молочной железы – наиболее распространенное онкологическое заболевание у женщин в большинстве развитых стран мира, и Россия не исключение. Накопленные научные сведения подтверждают связь доброкачественных заболеваний молочной железы с развитием онкологического заболевания. В рамках симпозиума, состоявшегося при поддержке компании «ИльмиксГрупп», ведущие российские эксперты обсудили последние достижения в области диагностики и лечения доброкачественных заболеваний молочной железы и возможности улучшения результатов их терапии.

Что скрывается за высокой маммографической плотностью, или Что нужно знать гинекологу?

Диагностика, лечение и профилактика заболеваний молочной железы остаются приоритетным направлением российского здравоохранения. Согласно статистике, которую привела руководитель Национального центра онкологии репродуктивных органов Московского научно-исследовательского онкологического института им. П.А. Герцена, д.м.н., профессор Надежда Ивановна РОЖКОВА, с одной стороны, прирост заболеваемости раком молочной железы (РМЖ) за последние десять лет в нашей стране составил 31,8. С другой стороны, стандартизованный показатель смертности за десять лет снизился на 12,5%, а летальность на первом году жизни – на 28%. Все чаще РМЖ выявляется на первой-второй стадии (69,5%). Это значительно увеличивает шансы благополучного исхода, поскольку пятилетняя выживаемость при РМЖ первой стадии составляет 94%.

Не умаляя значимости других факторов риска РМЖ, с точки зрения возможности воздействия активной онкопрофилактики важнейшим из них следует признать наличие у женщины доброкачественных заболеваний молочной

железы (ДЗМЖ). Самым распространенным из них является мастопатия (фиброзно-кистозная болезнь, дисплазия молочной железы), которая диагностируется у каждой четвертой женщины в возрасте до 30 лет, у 50–60% женщин в возрасте 30–50 лет и значительно реже – в менопаузе. Наиболее часто наблюдается диффузная форма фиброзно-кистозной мастопатии, которой, по данным различных авторов, страдают от 50 до 90% женщин. Мастопатия представляет собой большую группу различных по морфологической картине гиперпластических состояний молочной железы, в основе которых лежат дисгормональные процессы. Для большинства из них характерны замещение железистой ткани на фиброзную и образование кист. Мастопатия может быть односторонней, но часто развивается в обеих железах.

Как правило, ДЗМЖ упоминаются в общем ряду других гормонально-метаболических нарушений и им не уделяется должного внимания со стороны лечащего врача и пациентки. Подобное неоправданно легкомысленное от-

ношение официальной медицины к доброкачественным патологиям молочной железы формировалось десятилетиями и, к сожалению, довольно распространено до сих пор. А вместе с тем сегодня имеется достаточно доказательств того, что ДЗМЖ ни в коем случае нельзя рассматривать как безобидную и не заслуживающую внимания патологию, которая в худшем случае доставляет женщине неприятность в виде болевых ощущений. Проведенные за рубежом многочисленные эпидемиологические исследования убедительно показали практически полное совпадение факторов риска РМЖ и ДЗМЖ, а также достоверное увеличение риска заболеваемости РМЖ: от минимального при непролиферативных ДЗМЖ до умеренно повышенного при пролиферативных ДЗМЖ без атипии и значительно повышенного (в четыре-пять и более раз, особенно у женщин с семейной отягощенностью) при пролиферативных ДЗМЖ с атипией¹⁻⁶. Более того, сегодня можно уверенно говорить о том, что ДЗМЖ и ранние стадии РМЖ имеют не только общие факторы риска, но и во многом схожие молекулярные механизмы патогенеза. Это справедливо даже в случае таких ДЗМЖ, которые традиционно рассматривались как не имеющие выраженного проли-

феративного статуса, клеточной атипии и патогенетической связи со злокачественной трансформацией и малигнизацией. В связи с этим возрастает роль практикующих врачей маммологов и гинекологов, именно они могут обнаружить первые признаки и симптомы клинического неблагополучия в молочной железе, свидетельствующие о начальной стадии опухолевой трансформации данного органа.

Профессор Н.И. Рожкова напомнила алгоритм действий практикующего врача. Прежде всего необходимо уточнить у женщины, есть ли жалобы, связанные с состоянием молочной железы. Далее женщин в возрасте до 39 лет направляют в смотровой кабинет или к гинекологу, женщин старше 39 лет – на маммографию. Этот рентгенологический метод позволяет сделать снимок тканей и выявить все известные разновидности непальпируемого РМЖ, в том числе в виде микрокальцинатов размерами от 50 микрон. При выявлении патологии проводится дообследование пациентки. Если результаты оказываются в норме, женщин в возрасте 19–39 лет приглашают на повторный осмотр через год, женщин старше 39 лет – на повторный осмотр на следующий год. Помимо того что женщины должны знать о необходимости регулярной проверки состояния молочных желез, они должны

быть информированы о методах профилактики заболеваний молочной железы.

Первичная профилактика – это комплекс мер, направленных на борьбу против факторов риска РМЖ: некачественного питания, избыточной массы тела, курения, употребления алкоголя, низкой физической активности. К факторам риска относятся также возраст (старше 50 лет), менопаузальная гормонотерапия в течение одного года – трех лет, невыполнение естественных репродуктивных функций (рождения детей и кормления грудью). Значительную роль играет отягощенная онкологическая наследственность. В настоящее время идентифицирована группа генов-супрессоров опухолевого роста, врожденные мутации которых приводят к развитию наследственных и семейных форм злокачественных новообразований, в том числе гены *BRCA1* и *BRCA2*, наследуемые повреждения которых повышают риск развития злокачественных опухолей молочной железы. Мутации в генах *BRCA1* (хромосома 17q21) и *BRCA2* (хромосома 13q12), происходящие в герминальных (половых) клетках, детерминируют наследственную предрасположенность к развитию РМЖ и повышают риск развития этого заболевания до 55–85%.

Одним из общепризнанных факторов риска РМЖ является высо-

кая маммографическая плотность. Высокая маммографическая плотность обнаруживается в 71% всех случаев пролиферативной мастопатии и в 64% всех случаев РМЖ. Плотность более 75% увеличивает риск развития РМЖ в четыре – шесть раз^{7,8}.

Нельзя недооценивать и такое распространенное среди женской популяции патологическое состояние молочной железы, как циклическая масталгия. Установлено, что длительная (более 36 месяцев) масталгия достоверно ассоциируется с повышенным в пять и более раз риском развития РМЖ. Масталгия продолжительностью менее 36 месяцев повышает риск развития РМЖ до трех раз⁹. Вторичная профилактика РМЖ подразумевает адекватное эффективное лечение ДЗМЖ. Нелеченные функциональные нарушения молочной железы повышают риск формирования злокачественных новообразований. Обнаружена корреляция между риском развития РМЖ и морфологической картиной эпителия при ДЗМЖ. Так, гиперплазия с атипией (протоковой, дольковой) молочной железы и отягощенный семейный анамнез по РМЖ повышают риск развития рака в четыре-пять раз, дольковая и протоковая карцинома *in situ* и отягощенный семейный анамнез по РМЖ – в восемь – десять раз¹⁰.

¹ Hartmann L.C., Sellers T.A., Frost M. et al. Benign breast disease and the risk of breast cancer // N. Engl. J. Med. 2005. Vol. 353. № 3. P. 229–237.

² Dupont W.D., Parl F.F., Hartmann W.H. et al. Breast cancer risk associated with proliferative breast disease and atypical hyperplasia // Cancer. 1993. Vol. 71. № 4. P. 1258–1265.

³ Kabat G.C., Jones J.G., Olson N. et al. A multi-center prospective cohort study of benign breast disease and risk of subsequent breast cancer // Cancer Causes Control. 2010. Vol. 21. № 6. P. 821–828.

⁴ Pearlman M.D., Griffin J.L. Benign breast disease // Obstet. Gynecol. 2010. Vol. 116. № 3. P. 747–758.

⁵ Cote M.L., Ruterbusch J.J., Alesh B. et al. Benign breast disease and the risk of subsequent breast cancer in African American women // Cancer Prev. Res. (Phila.). 2012. Vol. 5. № 12. P. 1375–1380.

⁶ Visscher D.W., Nassar A., Degnim A.C. Sclerosing adenosis and risk of breast cancer // Breast Cancer Res. Treat. 2014. Vol. 144. № 1. P. 205–212.

⁷ Stone J., Dite G.S., Gunasekara A. et al. The heritability of mammographically dense and nondense breast tissue // Cancer Epidemiol. Biomarkers Prev. 2006. Vol. 15. № 4. P. 612–617.

⁸ Huo C.W., Chew G.L., Britt K.L. et al. Mammographic density: a review on the current understanding of its association with breast cancer // Breast Cancer Res. Treat. 2014. Vol. 144. № 3. P. 479–502.

⁹ Plu-Bureau G., Lè M.G., Sitruk-Ware R., Thalabard J.C. Cyclical mastalgia and breast cancer risk: results of a French cohort study // Cancer Epidemiol. Biomarkers Prev. 2006. Vol. 15. № 6. P. 1229–1231.

¹⁰ Зотов А.С., Белик Е.О. Мастопатии и рак молочной железы. 4-е изд., доп. М.: МЕДпресс-информ, 2005. С. 17–18.

В настоящее время в клинической практике для медикаментозной терапии ДЗМЖ успешно применяют препараты на основе индолкарбинола. Данное активное вещество не только эффективно воздействует на молекулярные механизмы патогенеза ДЗМЖ, но и, обладая выраженной онкопрофилактической активностью, снижает риск развития злокачественных новообразований в молочной железе. Препарат Индинол® Форто содержит высокоочищенный индол-3-карбинол и является универсальным корректором ги-

перпролиферативных процессов. Индинол® Форто обладает антиэстрогенной активностью, нормализует метаболизм эстрадиола, ингибирует синтез агрессивного метаболита эстрадиола – 16-альфа-гидроксиэстрона (16-альфа-ОНЕ1), снижая, таким образом, уровень патологической эстрогензависимой пролиферации. Применение препарата способствует купированию неблагоприятных симптомов масталгии. Рекомендуемая схема приема препарата Индинол® Форто: одна капсула два раза в день в течение шести месяцев.

Подводя итог выступлению, профессор Н.И. Рожкова отметила, что ведение пациенток с факторами риска развития РМЖ подразумевает своевременное назначение эффективных, безопасных, пригодных для длительного применения препаратов, направленных на лечение ДЗМЖ и профилактику онкологического процесса в молочной железе. Индинол® Форто является безопасным лекарственным препаратом для патогенетического лечения доброкачественных новообразований молочной железы и эффективной онкопрофилактики.

Гиперпластические заболевания молочных желез как маркер раннего канцерогенеза

Заместитель директора Института медико-биологических проблем Российского университета дружбы народов, член-корр. РАН, д.б.н., профессор Всеволод Иванович КИСЕЛЕВ напомнил, что развитию онкологического заболевания предшествуют многочисленные биохимические молекулярные события, которые создают благоприятный фон для инициации процессов озлокачествления тканей. Формирование злокачественных изменений в молочной железе происходит на фоне и как бы маскируется мастопатиями, повышенной маммографической плотностью, масталгией – патологическими состояниями, которые на самом деле являются не только факторами риска, но и первыми предвестниками тканевого неблагополучия в молочной железе. У женщин с высокой маммографической плотностью характер метаболических клеточных процессов в тканях молочной железы приближен к опухолевым, а активность маркеров пролиферации и воспаления так же высока, как и при РМЖ. В менопаузальном периоде существенно увеличивает риск развития рака молочной железы ожирение, что обусловлено

внегонадным синтезом эстрогенов и повышением уровня синтеза агрессивного метаболита эстрадиола (16-альфа-ОНЕ1).

Молочная железа – это своеобразный интракринный, гормонозависимый орган, в котором есть все необходимые ферменты для локального синтеза и метаболизма эстрогенов. Основные метаболиты эстрадиола представлены в форме гидроксипроизводных эстрона – 2-гидроксиэстрона (2-ОНЕ1) и 16-альфа-ОНЕ1. Данные метаболиты характеризуются абсолютно противоположными биологическими свойствами. Так, 2-ОНЕ1 обладает антипролиферативным эффектом, а 16-альфа-ОНЕ1, наоборот, стимулирует клеточный рост. В этой связи соотношение 2-ОНЕ1/16-альфа-ОНЕ1 считается биомаркером развития патологической клеточной пролиферации в эстрогенчувствительных тканях.

Женщины в группе риска (с высокой маммографической плотностью, масталгией, ожирением, дисбалансом метаболитов эстрогенов) должны получать адекватное лечение, чтобы предотвратить развитие РМЖ. Перспективным средством, способным нормализовать соотношение 2-ОНЕ1/16-

альфа-ОНЕ1 в ткани молочной железы, представляется индол-3-карбинол – активный компонент лекарственного препарата Индинол® Форто. Противоопухолевый эффект данного вещества основан на широком спектре его биологических активностей. Он нормализует метаболизм эстрогенов, повышая уровень антиканцерогенного метаболита 2-ОНЕ1, и ингибирует эстрогензависимую клеточную пролиферацию. Таким образом, Индинол® Форто снижает риск малигнизации доброкачественных дисплазий и предотвращает прогрессирование заболеваний молочной железы. Кроме того, потенциальными мишенями высокоочищенного индол-3-карбинола на ранних стадиях перехода доброкачественного процесса в злокачественный являются аномальные эпигенетические изменения в тканях молочной железы.

Важнейшим событием последних десятилетий стало стремительное развитие молодой научной дисциплины – эпигенетики (и ее самостоятельного направления – эпигенетики рака), объясняющей ключевые моменты канцерогенеза: механизмы перерождения тканей в злокачественную опухоль, приобретения опухолевыми клетками свойств стволовой клетки, потери контроля метастазирования и развития от-



гинекология

сроченных рецидивов. В настоящее время для подавляющего большинства злокачественных новообразований известен характерный набор специфических эпигенетических нарушений, не затрагивающих первичную структуру ДНК, но существенно влияющих на экспрессию генов, контролирующих канцерогенез: онкогенов и генов противоопухолевой защиты. Эти изменения представляют собой обратимые модификации генома, которые заключаются в ковалентном присоединении/диссоциации химических групп к определенным нуклеотидам ДНК, а также к аминокислотным остаткам гистонов хроматина. Как правило, это метильные группы, присоединяющиеся к ДНК – основному носителю наследственной информации, и ацетильные остатки, присоединяющиеся или диссоциирующие от гистонов хроматина – белковой оболочки ДНК. Третий механизм эпигенетической регуляции реализуется посредством микроРНК – особого класса коротких (19–25 нуклеотидов) некодирующих одноцепочечных молекул РНК. При этом происходит комплементарное связывание микроРНК с частич-

но комплементарными сайтами в молекуле целевой информационной РНК (мРНК). Дефектная комплементарность между микроРНК и мРНК приводит к ингибированию трансляции и синтеза функциональных белков или к деградации мРНК.

Факторы, вызывающие аномальные эпигенетические модификации, могут иметь различную природу: от инфекции и воспаления до стрессовых ситуаций и нарушения питания. Принципиально важно, что эпигенетические модификации происходят на самых ранних этапах канцерогенеза и затрагивают опухоль-супрессорные гены, которые должны обеспечить эффективную противоопухолевую защиту организма. В результате противоопухолевая защита организма резко снижается и инициируется опухолевый рост.

Эпигенетические модификации являются обратимыми и, следовательно, потенциально регулируемы. Они возникают на самых ранних этапах канцерогенеза и рассматриваются сегодня не только как достоверные диагностические и прогностические маркеры онкозаболеваний, но и как факторы клинического

мониторинга в процессе их терапевтического лечения, а также перспективные терапевтические мишени при разработке таргетных противоопухолевых препаратов нового поколения, обладающих эпигенетической активностью. Исследовательская деятельность в этом направлении уже позволила выявить и изучить влияние некоторых веществ с эпигенетической активностью на течение РМЖ и его прогноз. Благодаря наличию у индол-3-карбинола эпигенетической противоопухолевой активности содержащий данное вещество в качестве активного компонента лекарственный препарат Индинол® Форто является перспективным профилактическим и терапевтическим средством для обращения аномальных эпигенетических изменений, сопровождающих ДЗМЖ¹¹. Можно заключить, что своевременная рациональная терапия ДЗМЖ с помощью инновационных патогенетических лекарственных средств, наряду со скрининговыми программами, позволит улучшить не только выявляемость онкологических заболеваний молочной железы, но и выживаемость онкологических пациентов.

гионах РФ (от Петропавловска-Камчатского до Калининграда). Всего в опросе приняли участие 4,2 тыс. человек. Оказалось, что 20% опрошенных женщин чрезвычайно боятся рака, разумную онконастороженность проявляют 54%, небрежно относятся к своему здоровью 26%. Большинство женщин знают о таких методах диагностики заболеваний молочной железы, как онкоцитология и маммография. Однако регулярно проходят эти обследования только 47 и 54%, соответственно. При этом отмечена следующая закономерность: в отличие от врачей, активно участвовав-

Всероссийский проект «Онкопатруль – женщины разного возраста между онконебрежностью и онкофобией. Как не допустить рак?»

Еще один способ улучшить выявляемость онкологических заболеваний на ранних стадиях и предотвратить тяжелые последствия заключается в проведении образовательных мероприятий среди населения. Важно, чтобы женщины знали о признаках заболеваний молочной железы и не откладывали поход к врачу. О проекте, главной задачей которого является профилактика злокачественных новообразований у женщин, рассказала президент Россий-

ской ассоциации по генитальным инфекциям и неоплазии, д.м.н., профессор кафедры акушерства, гинекологии Российской медицинской академии непрерывного профессионального образования Светлана Ивановна РОГОВСКАЯ. В рамках проекта «Онкопатруль – женщины разного возраста между онконебрежностью и онкофобией. Как не допустить рак?» был проведен опрос женщин, не вовлеченных в медицину, и женщин-медработников в ре-

¹¹ Киселев В.И., Ашрафян Л.А., Беженарь В.Ф., Цытурдева А.А. Химиопрофилактика как способ контроля эпигенетических изменений (аналитический обзор литературы) // Журнал акушерства и женских болезней. 2014. Т. 64. № 4. С. 74–79.

ших в мастер-классах «Онкопатруля», пациентки реже посещали подобные мероприятия. На лекции, как правило, приходили женщины старшего возраста, которые имели онкопатологию или родственников со злокачественными новообразованиями. Можно сделать вывод о том, что женщины боятся и не хотят говорить о раке. Между тем необходимо донести до них информацию о факторах риска развития злокачественных заболеваний и методах профилактики заболеваний молочной железы, а также о том, что рак, обнаруженный на ранней стадии, с высокой вероятностью излечим.

Важно иметь в виду, что профилактика РМЖ включает в себя как немедикаментозные методы (коррекцию диеты, уменьшение избыточной массы тела, физическую активность, своевременный скрининг), так и прием эффективных и безопасных лекарственных средств. Среди них особое место

занимают средства растительного происхождения с доказанным онкопротективным эффектом. Таким средством является Промисан.

Промисан – негормональный продукт растительного происхождения. В его состав входят высокоочищенные вещества растительного происхождения индол-3-карбинол и эпигаллокатехин-3-галлат, которые оказывают выраженное онкопротективное действие. Промисан рекомендован для коррекции метаболических нарушений у женщин с онкологическими заболеваниями и профилактики РМЖ. Кроме того, Промисан характеризуется хорошей переносимостью и высоким уровнем безопасности.

В мире опубликовано более шести тысяч исследований, касающихся изучения противоопухолевых свойств молекулы индол-3-карбинола. Российское двойное слепое плацебоконтролируемое многоцентровое исследование показало эффективность и безопасность

мультитаргетного лекарственного препарата Индинол® Форто, активным компонентом которого является индол-3-карбинол, у пациенток с циклической масталгией, в том числе на фоне доброкачественной дисплазии молочной железы¹².

В заключение профессор С.И. Роговская отметила, что для снижения заболеваемости РМЖ и смертности от этой онкопатологии необходимо своевременно предоставлять населению объективную информацию о методах диагностики и лечения заболеваний молочной железы, а также об эффективных и доступных мерах профилактики РМЖ. Это позволит снять с темы РМЖ табу, повысить у женщин всех возрастных групп онконастороженность и интерес к профилактическим программам, включающим своевременный скрининг, изменение образа жизни и применение препаратов с онкопротективным действием.

Заключение

В рамках симпозиума обсуждались вопросы профилактики, диагностики и лечения РМЖ. Отмечалось, что в последнее время все чаще заболевание выявляется на ранней стадии, при которой выживаемость превышает 90%. Тем не менее, к сожалению, женщины продолжают воспринимать рак как неизлечимое заболевание, боятся онкологии и не идут к врачу даже при появлении клинических симптомов. Важно объяснить женщинам исключительное значение регулярного обследования, поскольку именно от раннего выявления РМЖ зависят эффективность последующего лечения и прогноз выздоровления. Кроме того, женщины должны знать и о методах профилактики, особенно это касается

пациенток группы риска (с высокой маммографической плотностью, ДЗМЖ, ожирением).

Эксперты подробно рассмотрели эффекты фармакологических средств с доказанным онкопротективным действием лекарственного препарата Индинол® Форто и средства Промисан («ИльмиксГрупп»).

Индинол® Форто имеет обширную доказательную базу клинических исследований, свидетельствующую о его эффективности и безопасности при гиперпластических процессах в молочной железе. В одной капсуле Индинол® Форто содержится 0,2 г активного вещества – индол-3-карбинола. Индинол® Форто рекомендуется принимать для коррекции функциональных состояний молочных

желез, обусловленных фиброзно-кистозной мастопатией. Препарат обладает антиэстрогенным и антипролиферативным эффектом, вызывает избирательную гибель клеток молочных желез с аномальной высокой пролиферативной активностью.

В состав средства Промисан помимо индол-3-карбинола входит наиболее активный из катехинов зеленого чая – эпигаллокатехин-3-галлат. Промисан рекомендуется в качестве биоактивной добавки для профилактической коррекции метаболических нарушений у пациентов с онкологическими заболеваниями. В широкомасштабных эпидемиологических исследованиях противоопухолевая активность данного препарата показана в отношении опухолевых и предопухолевых заболеваний органов женской репродуктивной системы. ☺

¹² Киселев В.И., Сметник В.П., Сутурина Л.В. и др. Индолкарбинол – метод мультитаргетной терапии при циклической мастодии // Акушерство и гинекология. 2013. № 7. С. 56–62.

Индинол® Форто

Единственное лекарственное средство для лечения мастопатии и профилактики рака молочной железы*



- Снимает боль и нагрубание молочных желез у 84% пациенток¹
- Мягко нормализует баланс женских гормонов, что в 2 раза снижает риск развития рака молочной железы^{1,2}
- Возможно применение при всех формах мастопатии, в том числе при узловой³

Схема применения

2 раза в сутки по 200 мг.
длительность курса лечения 6 месяцев

Информация из инструкции по медицинскому применению Индинола Форто:

Индинол® Форто является универсальным корректором патологических гиперпластических процессов в тканях молочной железы. В основе терапевтического эффекта Индинола® Форто лежит его антиэстрогенное и антипролиферативное действие. Главным свойством Индинола® Форто является его способность вызывать избирательную гибель клеток молочной железы с аномально высокой пролиферативной активностью.

Индолкарбинол, входящий в состав Индинола® Форто, модулирует цитохромную систему таким образом, что образующаяся изоформа цитохрома P450 - CYP1A1 гидроксيليрует эстрогены во 2-м положении, с образованием 2-гидроксиэстрона (2-OHE1). Полученный метаболит является антагонистом рецептора эстрогенов и блокирует его активацию самими эстрогенами, а также их опасными метаболитами, в частности, 16-альфа-гидроксиэстроном (16α-OHE1), доля которого среди метаболитов снижается. Так подавляется индукция эстроген-зависимых генов, и клетка перестает получать чрезмерную эстроген-зависимую стимуляцию. Курсовое применение препарата способствует уменьшению интенсивности и исчезновению болевого синдрома в молочной железе при циклической масталгии (мастодинии).

Показания к применению:

Циклическая масталгия, в том числе на фоне доброкачественной гиперплазии молочной железы.

¹Киселев В.И., Сметник В.П., и др. Индолкарбинол – метод мультитаргетной терапии при циклической мастодинии. *Акушерство и гинекология*. 2013;7:56-62.

²Muti P, Bradlow HL, Micheli A, et al. Estrogen metabolism and risk of breast cancer: a prospective study of the 2:16αhydroxyestron ratio in premenopausal and postmenopausal women. *Epidemiology* 2000;11:635-640.

³Из инструкции по медицинскому применению ЛС Индинол® Форто

* Среди продуктов компании ИльмиксГрупп



РЕКЛАМА Номер регистрационного удостоверения ЛП - 002010

ИМЕЮТСЯ ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ, НЕОБХОДИМА КОНСУЛЬТАЦИЯ СПЕЦИАЛИСТА