

Дифференцированный подход к послеоперационной гормонотерапии больных с эндометриозом

Н.С. Кузьмина^{1,2}, профессор В.Ф. Беженарь¹, профессор А.С. Калугина^{1,2}

¹ ФГБОУ ВО «СПбГМУ им. акад. И.П. Павлова» Минздрава России

² ООО «АВА-Петер», Санкт-Петербург

РЕЗЮМЕ

Цель исследования: сравнить эффективность применения различных групп медикаментозных препаратов для лечения бесплодия по уровню антимюллера гормона (АМГ), числу фолликулов в яичниках до и после лечения и частоте наступления беременности после лечения.

Материал и методы: в исследование включены 172 пациентки с эндометриозом яичников. После лапароскопической цистэктомии большая часть из них прошла гормонотерапию: 82 пациентки получали агонист гонадотропин-рилизинг-гормона (АГтРГ) — трипторелин, 52 пациентки — гестаген (диеногест), 21 — комбинированные оральные контрацептивы (КОК), и 17 пациенток контрольной группы не получали гормонотерапии. Всем пациенткам перед началом лечения и через 6 мес. после окончания лечения проводили исследование уровней АМГ, фолликулостимулирующего гормона (ФСГ), определяли число фолликулов в яичниках. Оценена частота наступления беременности в течение 12 мес. после лечения.

Результаты исследования: наименьшее снижение уровня АМГ после лечения отмечено в группе трипторелина, больше — в группе диеногеста, еще более выраженное — в группе КОК и наибольшее — в группе, не получавшей гормонотерапии. В группе получавших трипторелин уровень АМГ снизился по сравнению с дооперационным в среднем с 3,95 до 2,08 нг/мл ($p < 0,0001$), уровень ФСГ увеличился с 6,0 до 7,88 МЕ/л ($p < 0,0001$), число фолликулов в оперированном и интактном яичниках уменьшилось с 6,23 до 4,4 ($p < 0,0001$) и с 8,44 до 7,55 ($p = 0,0000005$) соответственно. В общем числе исследуемых беременность наступила у 27,4% пациенток: в группе трипторелина — у 36%, в группе диеногеста — у 32,5%, в группе КОК — у 5,26%, в группе не получавших гормонотерапии — у 5,9%.

Заключение: по результатам проведенного исследования для комплексного лечения эндометриоза у пациенток с бесплодием наиболее эффективными являются препараты АГтРГ и прогестины, в то время как КОК не могут являться препаратами выбора с целью гормонотерапии при лечении бесплодия.

Ключевые слова: бесплодие, ВРТ, ЭКО, трипторелин, диеногест, комбинированные оральные контрацептивы, антимюллеров гормон.

Для цитирования: Кузьмина Н.С., Беженарь В.Ф., Калугина А.С. Дифференцированный подход к послеоперационной гормонотерапии больных с эндометриозом // PMЖ. 2018. № 2(1). С. 65–69.

ABSTRACT

A differentiated approach to postoperative hormone-modulating therapy of patients with endometriosis

Kuzmina N.S.^{1,2}, Bezhenar V.F.¹, Kalugina A.S.^{1,2}

¹ Pavlov First Saint Petersburg State Medical University

² AVA-PETER clinic, St.- Petersburg

Aim: to compare the effectiveness of the use of various groups of medications for the treatment of infertility by the level of anti-Mullerian hormone (AMH), the number of follicles in the ovaries and the frequency of pregnancy.

Patients and Methods: the study enrolled 172 patients with ovarian endometriomas who received hormone-modulating therapy after laparoscopic cystectomy: 82 patients received GnRH agonist — triptorelin, 52 patients received gestagens (dienogest), 21 patients received COCs and 17 patients did not receive hormone-modulating therapy and made up a control group. The levels of AMH, FSH in the blood serum, the number of follicles in the ovaries were determined in all patients before the start of the treatment and 6 months after the end of treatment. The frequency of pregnancy in all groups was estimated within 12 months after the treatment.

Results: the least decrease in the level of AMH after treatment was observed in the group of patients receiving triptorelin, a slightly larger difference was in the group of patients with dienogest, a more pronounced decrease of AMH in the COC group, and significantly more in the untreated group. In the group of patients who received triptorelin, the level of AMH decreased less significantly among all 4 groups, on average from 3.95 to 2.08 ng/ml ($p < 0.0001$), the level of FSH increased from 6.0 to 7.88 IU/l ($p < 0.0001$), the number of follicles in the operated and intact ovaries decreased from 6.23 to 4.4 ($p < 0.0001$) and from 8.44 to 7.55 ($p = 0.0000005$), respectively. In patients of all the study groups pregnancy occurred in 27.4% of cases. In the group of patients receiving triptorelin, pregnancy occurred in 36%, dienogest — 32.5%, COC - 5.26%, in the group of patients who did not receive treatment, the pregnancy occurred in 5.9%.

Conclusion: GNRH-agonist drugs and progestins are the most effective groups of drugs for the complex treatment of endometriosis in patients with infertility, while COC, according to the study, can not be a drug of choice for the purpose of hormone-modulating therapy in the treatment of infertility.

Key words: infertility, ART, IVF, triptorelin, dienogest, combined oral contraceptives, anti-Mullerian hormone.

For citation: Kuzmina N.S., Bezhenar V.F., Kalugina A.S. A differentiated approach to postoperative hormone-modulating therapy of patients with endometriosis //RMJ. 2018. № 2(1). P. 65–69.

ВВЕДЕНИЕ

Известно, что эндометриоз — это хроническое эстрогенозависимое, воспалительное заболевание с разрастанием ткани, подобной эндометрию, за пределами полости матки. По различным данным, эндометриоз поражает 610% женщин репродуктивного возраста и встречается с частотой до 50% среди женщин с бесплодием [1]. На сегодняшний день не существует методов, позволяющих радикально излечить генитальный эндометриоз [2]. Как правило, лечение чаще всего направлено на уменьшение боли и сохранение или восстановление фертильности при бесплодии [3]. В настоящее время существуют различные подходы к преодолению бесплодия при эндометриозе, при этом наиболее часто используются методы вспомогательных репродуктивных технологий (ВРТ), значительно увеличивающие шансы наступления беременности при данной патологии. Многочисленными исследованиями доказано, что присутствие эндометриомы неблагоприятно влияет на исходы ВРТ [4–7] и что без хирургического лечения в сочетании с адекватной гормономодулирующей терапией увеличивается риск невынашивания беременности. На сегодняшний день известно, что для успешного преодоления бесплодия при эндометриозе необходимо использовать сочетанный подход к лечению, включающий и хирургическое, и гормономодулирующее лечение, и методы ВРТ. В гормономодулирующей терапии используются различные группы препаратов, наиболее известные из них — агонисты гонадотропин-рилизинг-гормона (АГТРГ), гестагены, комбинированные оральные контрацептивы (КОК). Ни одна из этих групп не гарантирует излечение и отсутствие в будущем рецидивов заболевания.

Цель данного исследования: сравнить эффективность различных групп медикаментозных препаратов для лечения бесплодия по уровню антимюллера гормона (АМГ) как основного показателя овариального резерва, числу фолликулов в яичниках до и после лечения и частоте наступления беременности после лечения.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Данное исследование было проведено в отделении гинекологии ФГБОУ ВО «ПСПБГМУ им. акад. И.П. Павлова» Минздрава России и в отделении оперативной гинекологии клиники «АВА-Петер» с мая 2015 по декабрь 2017 г. В исследование включено 172 пациентки с бесплодием, которым была выпол-

нена лапароскопическая цистэктомия по поводу эндометриозных кист яичников. Во всех случаях операции выполнены лапароскопическим доступом с использованием двух способов интраоперационного гемостаза: в 64 случаях с использованием гемостатических матриц, в 108 случаях — биполярной коагуляции (контроль).

Из 172 пациенток 17 — не получали гормономодулирующей терапии (группа 0), 82 пациентки получали АГТРГ — трипторелин 3,75 мг (группа 1), 52 пациентки получали диеногест 2 мг (группа 2), 21 пациентка получала КОК (группа 3). Длительность терапии составляла 4–6 мес.

Все исследуемые группы не имели значимых различий по возрасту, диаметру эндометриомы, уровню АМГ и фолликулостимулирующего гормона (ФСГ) до операции. Возраст пациенток (от 22,7 до 40 лет) составил в среднем 33,3 года, средний уровень АМГ — 3,11 нг/мл, средний уровень ФСГ на 2–3-й день менструального цикла после операции — 6,75 МЕ/л.

У всех 172 (100%) пациенток был установлен диагноз «бесплодие» (длительностью от 1 до 12 лет) и по данным ультразвукового исследования (УЗИ) диагностирована киста яичника диаметром больше 2 см (2–9 см).

Клинические данные пациенток, участвующих в исследовании, представлены в таблице 1.

В исследование были включены пациентки с регулярным менструальным циклом, не имеющие эндокринных или тяжелых соматических заболеваний, не принимавшие в течение 6 мес. до исследования лекарственных препаратов, снижающих овариальную функцию. Помимо стандартного предоперационного общеклинического обследования у всех пациенток определялся овариальный резерв: перед операцией на 2–5-й день менструального цикла измерялся уровень ФСГ, АМГ, проводилось УЗИ объема и количества антральных фолликулов в яичниках и уточнялся диаметр кисты яичника. Оперативное лечение (цистэктомия) во всех случаях, в целях уменьшения вероятности рецидивов заболевания, проведено в плановом порядке, в первую фазу менструального цикла, лапароскопическим доступом, методом стриппинга. Гемостаз восстанавливался двумя методами: точечной биполярной коагуляцией у 108 пациенток и современными гемостатическими матрицами у 64 пациенток. Послеоперационных осложнений ни в одном случае не было. После каждой цистэктомии проводилась гистологическая верификация диагноза

Таблица 1. Клиническая характеристика пациенток исследуемых групп

Параметр	Все группы (n=172)	Группа 0 (n=17)	Группа 1 (трипторелин) (n=82)	Группа 2 (диеногест) (n=52)	Группа 3 (КОК) (n=21)
Возраст, лет	33,3 (22,7–40,0)	33,46 (22,7–38,9)	33,7 (25,7–38,9)	33,2 (22,8–40,0)	33,1 (25,7–38,9)
Уровень ФСГ в сыворотке крови, МЕ/л	6,75 (2,0–28,8)	7,88 (3,42–15,0)	6,0 (2,3–18,4)	7,76 (2,0–28,8)	6,27 (3,4–15,4)
Диаметр ЭЯ, см	3,8 (2,0–9,0)	4,06 (2,0–8,6)	3,94 (3,1–8,7)	3,67 (3,7–9,0)	3,48 (3,5–9,0)
Уровень АМГ в сыворотке крови, нг/мл	3,11 (0,4–5,4)	3,95 (0,54–17,3)	3,72 (0,1–21,2)	3,84 (0,66–8,8)	3,79 (0,1–21,2)

Примечание: ФСГ — фолликулостимулирующий гормон, ЭЯ — эндометриома яичника, АМГ — антимюллеров гормон, КОК — комбинированные оральные контрацептивы

Таблица 2. Оценка взаимосвязи интраоперационного гемостаза и различных групп препаратов

Метод интраоперационного гемостаза	Без гормонотерапии	Гормонотерапия			Кол-во пациенток
		трипторелин	диногест	КОК	
Коагуляция	11 (10,19%)	44 (40,74%)	36 (33,33%)	17 (15,74%)	n=108
Гемостатик	6 (9,38%)	38 (59,38%)	16 (25,00%)	4 (6,25%)	n=64
Кол-во	n=17	n=82	n=52	n=21	n=172

Примечание: КОК – комбинированные оральные контрацептивы

с подтверждением эндометриоза. В послеоперационном периоде, с 1–3-го дня следующего менструального цикла была назначена гормональная терапия на срок 24 нед. Трипторелин в дозе 3,75 мг внутримышечно 1 раз в 28 дней получали 82 пациентки; диногест в дозе 10 мг ежедневно в непрерывном режиме – 62 пациентки, КОК по схеме: 21 день приема, 7 дней перерыв – 21 пациентка; не принимали гормонотерапии 17 пациенток (контрольная группа 0). После окончания лечения, а у пациенток из группы контроля через 6 мес. после операции, на 2–5-й день следующего менструального цикла измеряли уровень АМГ, ФСГ, количество фолликулов в яичниках. В дальнейшем пациентки планировали беременность самостоятельно или по программе ВРТ. Было проанализировано количество наступивших беременностей (при наличии плодного яйца в полости матки методом УЗИ).

Статистический анализ. Качественные данные описывались с помощью частот и процентов. Анализ качественных данных проводился с помощью таблиц сопряженности и критерия хи-квадрат, или точного критерия Фишера в случае малого числа наблюдений. Количественные данные представлены с помощью среднего и ошибки среднего ($M \pm m$), а также медианы и квантилей ($Me (Q1:Q3)$). Для проверки нормальности распределения количественных данных использовался критерий Шапиро–Уилкса, который показал, что все исследуемые показатели имеют распределение, отличное от нормального. Поэтому для анализа количественных данных применялись методы

непараметрической статистики: критерий Краскела–Уоллиса для сравнения групп и критерий Вилкоксона для оценки динамики исследуемых показателей. Используемый уровень значимости: $p=0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Группы были однородны по типу проведенных операций ($p=0,08$). Данные по типу интраоперационного гемостаза и последующего гормонотерапии представлены в таблице 2.

Оценен овариальный резерв до и после лечения по уровню АМГ, ФСГ в сыворотке крови и подсчету количества фолликулов в яичниках по данным УЗИ. При анализе динамики исследуемых показателей обнаружено, что в контрольной группе больных отмечается наиболее выраженное среди всех групп снижение уровня АМГ, в среднем с 3,11 до 1,3 нг/мл ($p=0,0003$), ФСГ увеличился с 7,01 до 9,4 МЕ/л ($p=0,0008$), количество фолликулов в оперированном и интактном яичниках уменьшилось в среднем с 5,76 до 4,35 ($p=0,009$) и с 7,47 до 6,94 ($p=0,22$) соответственно. В группе трипторелина уровень АМГ снизился наименее значимо среди всех 4-х групп, в среднем с 3,95 до 2,08 нг/мл ($p<0,0001$), уровень ФСГ увеличился с 6,0 до 7,88 МЕ/л ($p<0,0001$), число фолликулов в оперированном и интактном яичниках уменьшилось с 6,23 до 4,4 ($p<0,0001$) и с 8,44 до 7,55 ($p=0,0000005$) соответственно. Данные уровней АМГ, ФСГ, количества фолликулов в оперированном и интактном яичниках до и после лечения приведены в таблице 3.

Таблица 3. Показатели овариального резерва в исследуемых группах до лечения и после лечения

Показатель		До лечения					После лечения					p-критерий Вилкоксона (для каждой группы)
		группа 0 n=17	группа 1 n=82	группа 2 n=55	группа 3 n=21	все группы N=172	группа 0 n=17	группа 1 n=82	группа 2 n=55	группа 3 n=21	все группы N=172	
АМГ	$M \pm m$	3,11±0,35	3,95±0,35	3,72±0,49	3,84±0,56	3,79±0,23	1,30±0,25	2,08±0,25	1,71±0,33	1,54±0,25	1,82±0,16	P0=0,0003 P1<0,0001 P2<0,0001 P3=0,00006
	Me (Q1:Q3)	2,70 (2,3;4,1)	2,65 (1,36;6,3)	3,10 (0,95;5,6)	3,46 (1,82;5,4)	3,00 (1,34;5,65)	1,42 (0,4;1,70)	1,49 (0,76;2,34)	1,20 (0,36;2,3)	1,46 (0,5;2,32)	1,42 (0,5;2,16)	
ФСГ	$M \pm m$	7,88±0,87	6,00±0,38	7,76±0,80	6,27±0,62	6,75±0,33	11,96±1,45	7,88±0,48	10,18±1,03	8,82±0,69	9,10±0,43	P0=0,0008 P1<0,0001 P2=0,00002 P3=0,00013
	Me (Q1:Q3)	7,01 (5,4;9,8)	4,60 (3,4;7,8)	6,14 (6,14;8,6)	5,60 (4,8;6,7)	5,43 (4,05;8,1)	9,40 (8,1;16,3)	6,90 (4,6;8,9)	7,85 (5,84;12,05)	7,90 (7,0;11,9)	7,60 (5,5;10,59)	
Число фолликулов в ОЯ	$M \pm m$	5,76±0,54	6,23±0,20	5,77±0,26	6,05±0,33	6,02±0,14	4,35±0,46	4,40±0,25	3,92±0,28	4,81±0,43	4,30±0,16	P0=0,009 P1<0,0001 P2<0,0001 P3=0,014
	Me (Q1:Q3)	5,00 (4,0;8,0)	6,00 (5,0;8,0)	6,00 (4,0;7,0)	6,00 (5,0;7,0)	6,00 (5,0;8,0)	4,00 (3,0;5,0)	4,00 (2,0;6,0)	4,00 (3,0;5,0)	4,00 (3,0;6,0)	4,00 (3,0;6,0)	
Число фолликулов в ИЯ	$M \pm m$	7,47±0,50	8,44±0,25	8,00±0,31	8,48±0,47	8,22±0,17	6,94±0,59	7,55±0,31	7,12±0,38	7,86±0,58	7,40±0,21	P0=0,22 P1<0,0001 P2<0,0001 P3=0,015
	Me (Q1:Q3)	7,00 (6,0;8,0)	8,00 (7,0;10,0)	7,50 (6,0;9,5)	9,00 (7,0;10,0)	8,00 (6,0;10,0)	7,00 (5,0;9,0)	7,00 (6,0;10,0)	7,00 (5,0;9,0)	8,00 (6,0;9,0)	7,00 (5,0;9,0)	

Примечание: ФСГ – фолликулостимулирующий гормон, АМГ – антимюллеров гормон, ОЯ – оперированный яичник, ИЯ – интактный яичник

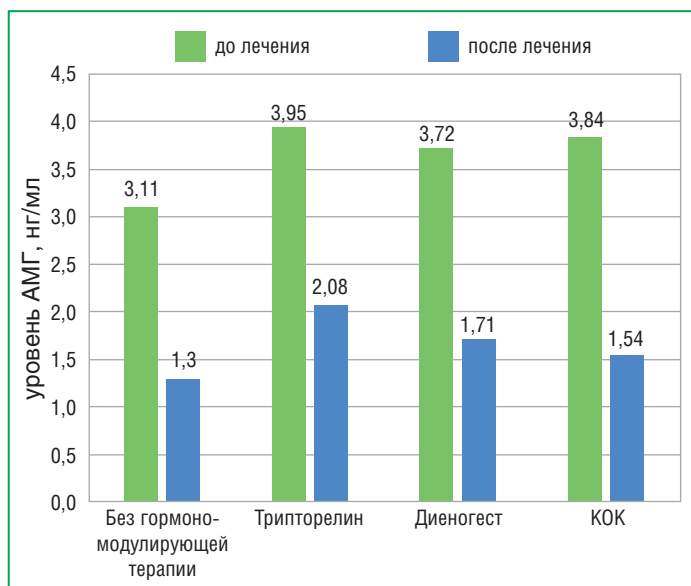


Рис. 1. Показатели уровня АМГ в сыворотке крови до и после оперативного и гормонального лечения при использовании различных видов гормономодулирующей терапии

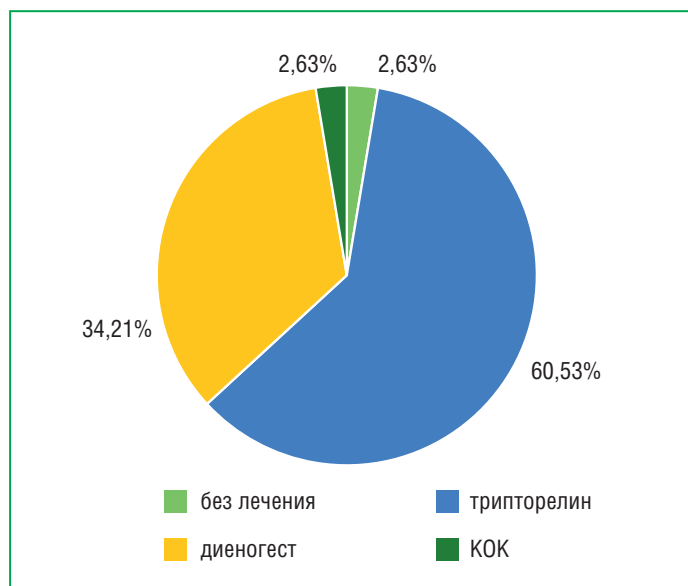


Рис. 2. Количество пациенток с наступившей беременностью, получавших разные виды гормономодулирующей терапии и не получавших гормономодулирующей терапии

Менее значимое снижение уровня АМГ после лечения отмечено в группе трипторелина, большее — в группе диеногеста, еще более выраженное — в группе КОК и наибольшее — в группе пациенток, не получавших гормономодулирующей терапии. Средний уровень АМГ при различных видах гормономодулирующей терапии представлен на рисунке 1.

Практически по всем наблюдаемым параметрам, за исключением числа фолликулов в интактном яичнике, наблюдалась высокозначимая динамика. По количеству фолликулов в интактном яичнике исследуемые группы значимо не различались.

Из всех исследованных групп беременность (самостоятельная и после экстракорпорального оплодотворения (ЭКО)) на-

ступила в 27,4% случаев, в 72,6% — беременность не наступила. При сравнении данных пациенток, получавших различные гормономодулирующие препараты и не получавших гормономодулирующей терапии, были обнаружены статистически значимые различия. Из 65 пациенток, получавших трипторелин, беременность наступила у 23 (35%) (из них у 16 — с применением ЭКО). Из 17 пациенток, не получавших гормономодулирующей терапии, беременность наступила у 1 (5,9%) пациентки после ЭКО. Между этими группами обнаружено статистически значимое различие: $p=0,03$ (точный двусторонний критерий Фишера). Из 40 пациенток, получавших диеногест, беременность наступила у 13 (32,5%), при сравнении этой группы с группой не получавших гормономодулирующей терапии

Таблица 4. Частота наступления беременности (самостоятельной и после ЭКО) в зависимости от вида лечения

Группа и вид лечения	Самостоятельная беременность	Беременность после ЭКО	Беременность не наступила	Всего наступивших беременностей
0 (без гормономодулирующего лечения)	0 (0,00%)	1 (6,67%)	14 (93,33%)	n=1
1 (трипторелин)	7 (10,77%)	16 (24,61%)	42 (64,62%)	n=23
2 (диеногест)	3 (7,50%)	10 (25,00%)	27 (67,50%)	n=13
3 (КОК)	0 (0,00%)	1 (5,26%)	18 (94,74%)	n=1
Всего	n=10	n=28	n=101	n=38

Таблица 5. Количество наступивших беременностей в зависимости от метода интраоперационного гемостаза и гормономодулирующей терапии

Метод интраоперационного гемостаза		Без лечения	Группа трипторелина	Группа диеногеста	Группа КОК	Всего беременностей	Всего операций
Коагуляция	Самостоятельная беременность, n	—	3 (2,8%)	2 (1,9%)	1 (0,9%)	6 (5,6%)	n=108
	ВРТ, n	1 (0,9%)	10 (9,3%)	9 (8,3%)	—	21 (19,4%)	
Гемостатик	Самостоятельная беременность, n	—	4 (6,25%)	1 (1,6%)	—	5 (7,8%)	n=64
	ВРТ, n	1 (1,6%)	6 (9,4%)	1 (1,6%)	—	8 (12,5%)	

Примечание: ВРТ – вспомогательные репродуктивные технологии

выявлена тенденция к различию между группами ($p=0,08$). Из 19 пациенток, получавших КОК, беременность наступила у 1 (5,26%), при сравнении этой группы с группой не получавших гормонотерапии выявлено, что группы не различаются ($p=1,0$) (табл. 4).

Среди 38 пациенток с наступившей беременностью (27,4% от всех участвующих в исследовании) большинство принимали трипторелин (60,5%), меньшее число пациенток принимали диенгест (34,21%). У пациенток, принимавших КОК, была самая низкая частота наступления беременности — 2,63%, что сравнимо с группой не получавших гормонального лечения в послеоперационном периоде — 2,63% (рис. 2).

Проведен количественный анализ наступивших беременностей в зависимости от метода интраоперационного гемостаза и гормонотерапии. При использовании коагуляции во всех исследуемых группах беременность наступила в 27 (25%) случаях (в т. ч. с применением ВРТ — в 21 (77,7%) случае), при использовании гемостатических матриц — в 13 (20,3%) случаях (в т. ч. с применением ВРТ — в 8 (61,5%) случаях) (табл. 5).

Из таблицы видно, что наибольшее количество беременностей наступило при использовании препаратов АГтРГ и гестагенов. Значительно меньше беременностей наступило при использовании КОК (0,9%) — так же, как в группе пациенток, у которых гормональное лечение не проводилось.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

По результатам исследования можно заключить, что наиболее эффективными группами препаратов для комплексного лечения эндометриоза у пациенток с бесплодием являются препараты АГтРГ и прогестины. КОК не показали себя как препараты выбора при лечении бесплодия. Хотя КОК, эффективность которых была подтверждена исследованиями, многие годы использовались для лечения эндометриоза (особенно у женщин, не планирующих беременность [8]) и для уменьшения болевого синдрома [9], в современных условиях их нельзя рекомендовать в качестве препаратов выбора при лечении больных эндометриозом. Из группы гестагенов — производных 19-нортестостерона препарат 4-го поколения диенгест значительно уменьшает болевой синдром, связанный с эндометриозом [10–12]. Мультицентровое рандомизированное контролируемое исследование, сравнивающее группу препаратов АГтРГ с диенгестом в сочетании с эстрадиолом в постхирургической терапии, сообщает, что обе группы увеличивают показатели качества жизни [13]. Известно, что для лечения эндометриоза при бесплодии препараты группы АГтРГ наиболее эффективны, но вызывают серьезный побочный эффект — снижают минеральную плотность костной ткани. Поэтому для профилактики остеопороза дополнительно необходимо использовать эстрогены [8, 14]. Эффективность АГтРГ в лечении бесплодия подтверждена рядом рандомизированных контролируемых исследований: у 165 женщин с эндометриозом показатели наступления беременности в циклах ЭКО увеличились в 4 раза при предварительном лечении препаратами АГтРГ в течение 3–6 мес. [15].

Литература

- Giudice L.C., Kao L.C. Endometriosis // Lancet. 2004. Vol. 364(9447). P. 1789–1799.
- Ярмолинская М.И., Беженарь В.Ф. Опыт применения диенгеста в комбинированном лечении генитального эндометриоза // Фарматека. 2013. № 3(256). С. 48–51 [Jarmoлинskaja M.I., Bezhenar' V.F. Oпыt primenenija dienogesta v kombinirovannom lechenii genital'nogo jendometrioza // Farmateka. 2013. № 3(256). S. 48–51 (in Russian)].

Полный список литературы Вы можете найти на сайте <http://www.rmj.ru>



Всероссийский конкурс клинических наблюдений

«Применение препарата Галавит в практике врача акушера-гинеколога»

Под эгидой Российского общества
акушеров-гинекологов (РОАГ)

Прием работ



15 февраля – 15 июля 2018 г.
на сайте galavitkonkurs.ru

Денежные премии

1-3 место 100 000 ₺

4-6 место 80 000 ₺

7-10 место 50 000 ₺

и другие призы для финалистов конкурса



Подробная информация на
galavitkonkurs.ru

Бесплатная горячая линия

8 800 707 71 81