

НАУЧНОЕ ОБОСНОВАНИЕ ПРИМЕНЕНИЯ ИММУНОГЛОБУЛИНА В МНОГОПРОФИЛЬНОЙ КЛИНИКЕ

Похабов Д.С., Шестаков Е.А., Мельниченко В.Я., Федык О.В.,
Жибурт Е.Б.*

ФГБУ «Национальный медико-хирургический Центр
имени Н.И. Пирогова», Москва

DOI: 10.25881/20728255_2025_20_2_57

Резюме. Обоснование: применение иммуноглобулина для внутривенного введения (ВВИГ) при различных заболеваниях, сопровождающихся иммунной недостаточностью, а также аутоиммунными нарушениями, — важный компонент комплексного лечения пациентов, позволяющий добиться улучшения клинической симптоматики, а в ряде случаев достичь выздоровления.

Цель: выявить закономерности инфузий ВВИГ в многопрофильном стационаре, оценить соответствие применения ВВИГ стандартам оказания медицинской помощи.

Материалы и методы: ретроспективно, по материалам 44221 электронных медицинских карт, изучено введение ВВИГ пациентам стационара Пироговского Центра в 2024 году. Выполняли инфузии 2,5%, 5% и 10% раствора ВВИГ (CSL, Швейцария). Содержание иммуноглобулина в 1 флаконе — 2,5 и 5 или 10 граммов. Оценили диагноз, пол, возраст, реальную и идеальную массу тела, длительность госпитализации, исход лечения пациентов, количество и режим введения иммуноглобулина, концентрации иммуноглобулинов G, M и A в сыворотке при первом введении.

Данные исследованы с помощью описательной и индуктивной статистики при уровне значимости 0,05.

Результаты: ВВИГ получили 52 человека (0,1%): 29 женщин и 23 мужчины в возрасте $51,8 \pm 14,2$. Летальных исходов не было. Срок лечения в стационаре — $20,8 \pm 18,1$ суток. Эти пациенты получили 90 инфузий иммуноглобулина в процессе 64 госпитализаций. 44 инфузии сделаны женщинам, которые оказались в среднем на 10,9 лет моложе и на 15,8 кг легче реципиентов-мужчин. Нет гендерных отличий в сроке госпитализации, концентрациях иммуноглобулинов в сыворотке и параметрах инфузии. Масса тела пациента прямо коррелирует с количеством введенного ВВИГ. Доза ВВИГ на 1 кг массы тела обратно коррелирует с реальной массой тела, но не связана с идеальной массой тела. Идеальная масса тела обратно коррелирует с концентрацией IgM и с дозой ВВИГ на 1 кг идеальной массы тела. Кроме вышеупомянутой связи IgM и идеальной массы тела, концентрации классов иммуноглобулинов не коррелируют ни с другими изученными показателями, ни между собой. С помощью лабораторной информационной системы определили 10 пациентов стационара с минимальными концентрациями IgG (от 1,25 до 2,57 г/л) в 2024 г. Семь из них получали ВВИГ, ещё трое — не получали из-за отсутствия клинических показаний или перевода на амбулаторное лечение.

Заключение: в 2024 году ВВИГ получали 0,1% пациентов стационара Пироговского Центра. Всего пациенты получили 1935 г ВВИГ или, в среднем, около 32 г иммуноглобулина на 1 пациента. Доказательный режим гемотрансфузионной терапии (в том числе переливание плазмы и криопреципитата) позволяет направить на производство препаратов более 90% донорской плазмы. Замена в инструкции по применению ВВИГ реальной массы взрослого пациента на идеальную позволит сократить вводимую дозу на 10%.

Ключевые слова: иммуноглобулин, инфузия, дозировка, концентрация, стандарт, доказательная медицина.

Введение

Применение иммуноглобулина для внутривенного введения (ВВИГ) при различных заболеваниях, сопровождающихся иммунной недостаточностью, а также аутоиммунными нарушениями, — важный компонент комплексного лечения пациентов, позволяющий до-

SCIENTIFIC SUBSTANTIATION OF THE USE OF IMMUNOGLOBULIN IN A MULTIDISCIPLINARY CLINIC

Pokhabov D.S., Shestakov E.A., Melnichenko V.Ya., Fedyk O.V., Zhiburt E.B.*

Pirogov National Medical and Surgical Center, Moscow

Abstract. Rationale: the use of intravenous immunoglobulin (IVIG) in various diseases accompanied by immune deficiency, as well as autoimmune disorders, is an important component of the complex treatment of patients, allowing to achieve improvement of clinical symptoms, and in some cases to achieve recovery.

Objective: to identify patterns of IVIG infusions in a multidisciplinary hospital, to assess the compliance of IVIG use with the standards of medical care.

Methods: retrospectively, based on the materials of 44,221 electronic medical records, we studied the administration of IVIG to patients of the Pirogov Center hospital in 2024. Infusions of 2.5%, 5% and 10% IVIG solution (CSL, Switzerland) were performed. The content of immunoglobulin in 1 bottle is 2.5 and 5 or 10 grams. The diagnosis, gender, age, actual and ideal body weight, length of hospitalization, patient treatment outcome, amount and mode of immunoglobulin administration, serum immunoglobulin G, M, and A concentrations at the first administration were assessed. The data were studied using descriptive and inductive statistics at a significance level of 0.05.

Results: IVIG was administered to 52 patients (0.1%): 29 women and 23 men aged 51.8 ± 14.2 . There were no fatal outcomes. The hospital stay was 20.8 ± 18.1 days. These patients received 90 immunoglobulin infusions during 64 hospitalizations. 44 infusions were administered to women, who were, on average, 10.9 years younger and 15.8 kg lighter than male recipients. There were no gender differences in the length of hospitalization, serum immunoglobulin concentrations, or infusion parameters. The patient's body weight directly correlates with the amount of IVIG administered. The IVIG dose per 1 kg of body weight inversely correlates with the actual body weight, but is not associated with the ideal body weight. The ideal body weight inversely correlates with the IgM concentration and with the IVIG dose per 1 kg of ideal body weight. In addition to the above-mentioned relationship between IgM and ideal body weight, the concentrations of immunoglobulin classes do not correlate with any other studied parameters or with each other. Using the laboratory information system, 10 inpatients with minimal IgG concentrations (from 1.25 to 2.57 g / l) were identified in 2024. Seven of them received IVIG, and three others did not receive it due to the lack of clinical indications or transfer to outpatient treatment.

Conclusion: In 2024, 0.1% of inpatients of the Pirogov Center received IVIG. In total, patients received 1935 grams of IVIG, or, on average, about 32 grams of immunoglobulin per patient. The evidence-based regimen of hemotransfusion therapy (including plasma and cryoprecipitate transfusion) allows more than 90% of donor plasma to be used for drug production. Replacing the actual weight of an adult patient with the ideal weight in the instructions for use of IVIG will reduce the administered dose by 10%.

Keywords: immunoglobulin, infusion, dosage, concentration, standard, evidence-based medicine.

биться улучшения клинической симптоматики, а в ряде случаев достичь выздоровления. Результаты терапии ВВИГ напрямую зависят от вводимых доз препаратов и их регулярности, поэтому назначение адекватных доз ВВИГ через определённые промежутки времени имеет очень большое значение [1].

* e-mail: zhiburteb@pirogov-center.ru

Более 40 лет назад на планете альбумин и фактор VIII уступили ВВИГ своё место в качестве «драйвера» плазмы для фракционирования: если в 2010 г. 76% собранной плазмы перерабатывалось в альбумин, то в 2022 г. этот показатель снизился до 56%, тогда как иммуноглобулин получают из каждого литра плазмы-сырья [2].

Чтобы поддерживать баланс между спросом и предложением на препараты для лечения иммунодефицита и помогать в сортировке пациентов, когда необходимо принимать решения о жизненно важных процедурах и использовании внутривенного/подкожного иммуноглобулина для лечения заболеваний в условиях дефицита препарата, необходимо разработать планы «управления спросом». По прогнозам в 2025 г. в Европе потребуется 67 368 кг иммуноглобулина (население Евросоюза 449206 тыс. человек, соответственно, потребность в иммуноглобулине – 150 г на 1000 человек). В настоящее время не существует альтернативы IgG с таким же широким спектром антител. В последние годы такие страны, как Великобритания, Франция, Румыния, Кипр, Греция, Латвия, Литва и Португалия столкнулись с серьёзным дефицитом ВВИГ из-за недостаточного или нестабильного снабжения, сокращения количества закупаемых препаратов, сдерживания затрат, выбора только самых дешёвых препаратов и их отзыва с рынка [3].

Испания оценивает свою потребность в ВВИГ в 96 г, а Дания – 150 г на 1000 населения. Из 1 л донорской плазмы можно получить 4,3 г внутривенного иммуноглобулина [4]. Население России – 146,2 млн. человек. При минимальной из упомянутых, «испанской» потребности в ВВИГ потребность России 14035 кг ВВИГ, для производства которого потребуется 3264 тыс. литров плазмы.

Целевой показатель по заготовке плазмы крови для производства лекарственных препаратов в России на 2030 г. – 1800 тыс. литров плазмы¹, что обуславливает необходимость поиска рационального применения ВВИГ.

Внутривенный иммуноглобулин (ВВИГ) — это терапия, основанная на массе тела, которая используется для лечения и профилактики инфекций у пациентов с онкологическими заболеваниями крови. Дозы ВВИГ традиционно рассчитывались с учетом фактической массы тела (ФМТ). Так же существуют стратегии дозирования с учетом идеальной массы тела (ИМТ) могут быть целесообразными, учитывая небольшой объем распределения ВВИГ.

При использовании стратегии точного дозирования не было выявлено различий в частоте инфекций и уровне IgG. Внедрение стратегии «точного дозирования» внутривенного введения иммуноглобулина обеспечило экономию средств учреждения [5].

В Канаде дозу ВВИГ рассчитывают на основе идеальной массы тела по формуле Девайна. Для мужчин идеальная масса тела составляет 50,0 кг + 2,3 кг на каждый дюйм выше 5 футов; для женщин — 45,5 кг + 2,3 кг на каждый дюйм выше 5 футов [6].

В госпитале Монреальского университета ввели ограничительные меры применения ВВИГ, включая обязательные стандартизированные формы заказов, стратегию контроля в банках крови и создание комитета по надзору. В течение 4 лет 544 пациентам было проведено 5431 инфузия ВВИГ, что составило 295 033 г. После внедрения ограничений количество инфузий ВВИГ сократилось с 2275 до 2000, при этом доля нерекондованных показаний снизилась с 9,5% до 7,4% ($p = 0,01$), а количество ВВИГ снизилось на 23,0% (с 131 163 г до 100 936 г ВВИГ). Снижение на 16,9% наблюдалось при введении препаратов, превышающих рекомендуемые дозы (с 20,8% до 3,9%; $p < 0,0001$). В совокупности количество нерекондованных и чрезмерных доз ВВИГ снизилось с 19 975 г (15,2%) до 6670 г (6,6%) [7].

В России пациентам с множественной миеломой (ММ) и симптоматической гипогаммаглобулинемией, а также пациентам, страдающим тяжелыми или рецидивирующими инфекциями при неэффективности антибактериальных препаратов системного действия, рекомендовано проведение заместительной терапии иммуноглобулином человека нормальным в начальной дозе 400 мг/кг каждые 4 недели, у каждого пациента следует определять концентрацию IgG и корректировать дозы для достижения индивидуальных целей².

Цель исследования: выявить закономерности инфузий ВВИГ в многопрофильном стационаре, оценить соответствие применения ВВИГ стандартам оказания медицинской помощи.

Материалы и методы

Ретроспективно, по материалам электронных медицинских карт, изучено введение ВВИГ пациентам стационара Пироговского Центра в 2024 г. Выполняли инфузии 2,5%, 5% и 10% раствора иммуноглобулина во флаконах емкостью 25, 50 и 100 (CSL, Швейцария). Содержание иммуноглобулина в 1 флаконе – 2,5 и 5 или 10 г. В инструкции к препарату определены показания – заместительная терапия при дефиците иммуноглобулина. Оценили диагноз, пол, возраст, реальную и идеальную массу тела, длительность госпитализации, исход лечения пациентов, количество и режим введения иммуноглобулина, концентрации иммуноглобулинов G, M и A в сыворотке при первом введении.

Данные исследованы с помощью описательной и индуктивной статистик при уровне значимости 0,05.

¹ Распоряжение Правительства РФ от 09.02.2023 N 291-р «Об утверждении Концепции увеличения заготовки плазмы крови для производства лекарственных препаратов учреждениями Службы крови ФМБА».

² Клинические рекомендации «Множественная миелома» (одобрены Минздравом России), ID: 144_2, 2024.

Результаты и обсуждение

Из 44221 пациента стационара инфузии ВВИГ получили 52 человека (0,1%): 29 женщин и 23 мужчины в возрасте $51,8 \pm 14,2$ (здесь и далее: среднее \pm стандартное отклонение), от 19 до 80 лет.

Летальных исходов не было.

Срок лечения в стационаре – $20,8 \pm 18,1$ (от 2 до 109) суток.

Диагнозы:

- множественная миелома – 26 (50%),
- лимфома – 10 (19%),
- лимфома Ходжкина – 8 (15%),
- первично-множественные метастатические новообразования – 4 (8%),
- сепсис – 2 (4%),
- острый лейкоз – 1 (2%),
- смешанное заболевание соединительной ткани – 1 (2%).

Эти пациенты получили 90 инфузий иммуноглобулина ($1,8 \pm 1,5$; от 1 до 10) в процессе 64 госпитализаций ($1,2 \pm 0,6$; от 1 до 4).

44 инфузии сделаны женщинам, которые оказались в среднем на 10,9 лет моложе и на 15,8 кг легче реципиентов-мужчин.

Табл. 1. Клинические показатели реципиентов и параметры инфузии иммуноглобулина

Показатель	Все	Пол пациента		p*
		Женщины	Мужчины	
Количество, n (%)	52	29 (56)	23 (44)	
Возраст, лет	$59,0 \pm 2,5$	$47,0 \pm 4,6$	$57,9 \pm 6,4$	0,005
Диагноз, n (%)				
Множественная миелома	26 (50)	16 (55)	10 (43)	
Лимфома	10 (19)	4 (14)	6 (26)	
Лимфома Ходжкина	8 (15)	6 (21)	2 (9)	
Первично-множественные метастатические новообразования	4 (8)	1 (3)	3 (13)	
Сепсис	2 (1)	0	2 (9)	
Острый лейкоз	1 (2)	1 (3)	0	
Смешанное заболевание соединительной ткани	1 (2)	1 (3)	0	
Длительность госпитализации, дней	$20,8 \pm 18,1$	$17,9 \pm 5,3$	$24,5 \pm 9,5$	
Рост, см	169 ± 10	163 ± 3	176 ± 3	<0,001
Масса тела, кг	$77,0 \pm 20,3$	$69,6 \pm 19,6$	$85,4 \pm 17,7$	0,005
Идеальная масса тела, кг	$64,6 \pm 9,7$	$58,2 \pm 3,4$	$71,4 \pm 2,4$	<0,001
Концентрации иммуноглобулинов в сыворотке при первом введении, г/л				
- IgG	$6,51 \pm 3,92$	$6,60 \pm 3,59$	$6,41 \pm 4,36$	
- IgM	$0,62 \pm 1,47$	$0,94 \pm 2,03$	$0,30 \pm 0,34$	
- IgA	$1,15 \pm 1,27$	$1,05 \pm 0,95$	$1,24 \pm 1,56$	
Параметры 1 инфузии, г				
- введено	$21,5 \pm 10,4$	$21,1 \pm 10,7$	$21,8 \pm 10,3$	
- на 1 кг массы тела	$0,29 \pm 0,15$	$0,32 \pm 0,16$	$0,27 \pm 0,13$	
- на 1 кг идеальной массы тела	$0,33 \pm 0,18$	$0,38 \pm 0,20$	$0,31 \pm 0,15$	
Всего инфузий	$1,7 \pm 1,5$	$1,5 \pm 0,8$	$2,0 \pm 2,3$	
Введено иммуноглобулина	$32,1 \pm 23,1$	$32,1 \pm 23,1$	$43,7 \pm 39,1$	

Примечание: * – пустое поле означает $p > 0,05$.

Табл. 2. Стандарты медицинской помощи с дозировкой ВВИГ в мл

Нозологические единицы	Номер приказа	Усредненный показатель частоты предоставления	Единицы измерения	ССД	СКД
Ожоги	2022 – 646н	0,018	мл	300	1 200
Неспецифический язвенный колит (дети)	2012 – 649н	0,1	мл	32	224

Нет гендерных отличий в сроке госпитализации, концентрациях иммуноглобулинов в сыворотке и параметрах инфузии (Табл. 1).

Масса тела пациента прямо коррелирует с количеством введённого ВВИГ ($r = 0,382$; $p = 0,007$).

Доза ВВИГ на 1 кг массы тела обратно коррелирует с реальной массой тела ($r = -0,312$; $p = 0,004$), но не связана с идеальной массой тела.

Идеальная масса тела обратно коррелирует с концентрацией IgM ($r = -0,495$; $p = 0,007$) и с дозой ВВИГ на 1 кг идеальной массы тела ($r = -0,276$; $p = 0,011$).

Кроме вышеупомянутой связи IgM и идеальной массы тела, концентрации классов иммуноглобулинов не коррелируют ни с другими изученными показателями, ни между собой.

С помощью лабораторной информационной системы определили 10 пациентов стационара с минимальными концентрациями IgG (от 1,25 до 2,57 г/л) в 2024 г. Семь из них получали ВВИГ, ещё трое – не получали из-за отсутствия клинических показаний или перевода на амбулаторное лечение.

По состоянию на 31.01.2025 в России действует 9 стандартов медицинской помощи, предусматривающих применение ВВИГ. Из них выявлено 2 стандарта с дозировкой ВВИГ в миллилитрах (Табл. 2).

Обсуждение

Всего пациенты получили 1935 г иммуноглобулина или, в среднем, около 32 г иммуноглобулина на 1 пациента. При этом следует учесть неравномерность потребления ВВИГ: трём реципиентам максимального количества препарата введено 435 г.

В сравнении с упомянутым выше госпиталем университета Монреаля средняя доза ВВИГ в Пироговском Центре на 60% ниже (21,5 и 54,3 г, соответственно), а ежегодный расход ВВИГ на 1 пациента – на 76% ниже (32 и 136 г, соответственно). Все назначения ВВИГ выполнены пациентам со вторичным иммунодефицитом, соответствуют клиническим рекомендациям и инструкции к препарату. Доза 5 (6%) инфузий превысила 0,5 г/кг массы тела, что было обусловлено индивидуальными особенностями пациента.

Для производства 1935 г иммуноглобулина потребуется 450 л донорской плазмы (выход из 1 л плазмы – 4,3 г иммуноглобулина).

Для получения 30825 г альбумина (потребление Пироговским Центром в 2023 г. [7]) потребуется 1164 л донорской плазмы (выход из 1 л плазмы – 26,5 г альбумина).

В нативном виде переливают свежезамороженную плазму и криопреципитат. Для удовлетворения потребности Пироговского Центра в 2024 г. в этих компонентах крови потребовалось около 40 литров донорской плазмы.

Ограничение настоящего исследования. В период исследования в Пироговском Центре не получали лечение пациенты с первичным иммунодефицитом, нуждающиеся в постоянной поддержке ВВИГ.

Заключение

В 2024 г. ВВИГ получали 0,1% пациентов стационара Пироговского Центра. Всего пациенты получили 1935 г ВВИГ или, в среднем, около 32 г иммуноглобулина на 1 пациента. Доказательный режим гемотрансфузионной терапии (в том числе переливание СЗП и криопреципитата) [8–12] позволяет направить на производство препаратов более 90% донорской плазмы. Замена в инструкции по применению ВВИГ реальной массы взрослого пациента на идеальную позволит сократить вводимую дозу на 10%.

Целесообразно внести изменение в 2 стандарта медицинской помощи, регламентирующих дозу альбумина в миллилитрах, без указания концентрации раствора.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов (The authors declare no conflict of interest).

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Романенко Н.А., Бессмельцев С.С., Чечеткин А.В. Коррекция иммунного статуса пациентов иммуноглобулином человека для внутривенного введения // Казанский медицинский журнал. – 2017. – Т.98. – №5. – С.775-783. [Romanenko NA, Bessmeltsev SS, Chechetkin AV. Correction of the immune status of patients with human immunoglobulin for intravenous administration. Kazanskii Medicinskii Zhurnal. 2017; 98(5): 775-783. (In Russ.)] doi: 10.17750/KMJ2017-775.
2. von Bonsdorff L, Farrugia A, Candura F, et al. Securing commitment and control for the supply of plasma derivatives for public health systems. I: A short review of the global landscape. Vox Sang. 2024 Oct 30. doi: 10.1111/vox.13758.
3. Strengers PFW. Challenges for Plasma-Derived Medicinal Products. Transfus Med Hemother. 2023; 50(2): 116-122. doi: 10.1159/000528959.
4. Жибурт Е.Б., Хамитов Р.Г., Похабов Д.С. и др. Новое в трансфузиологии (на конгрессе Международного общества переливания крови в Барселоне) // Гематология. Трансфузиология. Восточная Европа. – 2024. – Т.10. – №4 – С.581-596. [Zhiburt EB, Khamitov RG, Pokhabov DS, et al. New in transfusiology (at the congress of the International Society of Blood Transfusion in Barcelona). Gematologiya. Transfusiologiya. Vostochnaya Evropa. 2024; 10(4): 581-596. (In Russ.)] doi: 10.34883/PI.2024.10.4.008.
5. Stump SE, Schepers AJ, Jones AR, et al. Comparison of Weight-Based Dosing Strategies for Intravenous Immunoglobulin in Patients with Hematologic Malignancies. Pharmacotherapy. 2017; 37(12): 1530-1536. doi: 10.1002/phar.2047.
6. Pai MP, Paloucek FP. The origin of the "ideal" body weight equations. Ann Pharmacother. 2000; 34(9): 1066-9. doi: 10.1345/aph.19381.
7. Champagne JN, Desilets A, Roy G, et al. The impact of institutional measures on optimal use of intravenous immunoglobulin. Transfusion. 2024; 64(12): 2286-2295. doi: 10.1111/trf.18031.
8. Похабов Д.С., Шестаков Е.А., Гусаров В.Г. и др. Научное обоснование совершенствования клинического применения альбумина в многопрофильной клинике // Вестник Национального медико-хирургического центра им. Н.И. Пирогова. – 2024. – Т.19. – №4. – С.68-73. [Pokhabov DS, Shestakov EA, Gusarov VG et al. Scientific rationale for improving the clinical use of albumin in a multidisciplinary clinic. Bulletin of the Pirogov National Medical and Surgical Center. 2024; 19(4): 68-73. (In Russ.)] doi: 10.25881/20728255_2024_19_4_68.
9. Шевченко Ю.Л., Карпов О.Э., Жибурт Е.Б. Переливание крови: история и современность (к 100-летию переливания крови в России) // Вестник Национального медико-хирургического центра им. Н.И. Пирогова. – 2019. – Т.14. – №4. – С.4-11. [Shevchenko YL, Karpov OE, Zhiburt EB. Blood transfusion: history and modernity (on the 100th anniversary of blood transfusion in Russia). Vestnik Nacional'nogo mediko-hirurgicheskogo centra im. N.I. Pirogova. 2019; 14(4): 4-11. (In Russ.)]. doi: 10.25881/VPNMSC.2020.29.78.001.
10. Жибурт Е.Б. Менеджмент крови пациента при критическом кровотечении и массивной трансфузии // Вестник Национального медико-хирургического центра им. Н.И. Пирогова. – 2013. – Т.8. – №4. – С.71-77. [Zhiburt EB. Patient blood management for critical bleeding and massive transfusion. Vestnik Nacional'nogo mediko-hirurgicheskogo centra im. N.I. Pirogova. 2013; 8(4): 71-77. (In Russ.)]
11. Шевченко Ю.Л., Жибурт Е.Б., Шестаков Е.А. Внедрение кровесберегающей идеологии в практику Пироговского центра // Вестник Национального медико-хирургического центра им. Н.И. Пирогова. – 2008. – Т.3. – №1. – С.14-21. [Shevchenko YL, Zhiburt EB, Shestakov EA. The implementation of a blood-saving ideology in the practice of the Pirogov Center. Vestnik Nacional'nogo mediko-hirurgicheskogo centra im. N.I. Pirogova. 2008; 3(1): 14-21. (In Russ.)]
12. Жибурт Е.Б. Служба крови Пироговского центра: вчера, сегодня, завтра // Вестник Национального медико-хирургического центра им. Н.И. Пирогова. – 2006. – Т.1. – №1. – С.55-57. [Zhiburt EB. Pirogov center blood service: yesterday, today, tomorrow. Vestnik Nacional'nogo mediko-hirurgicheskogo centra im. N.I. Pirogova. 2006; 1(1): 55-57. (In Russ.)]