

КЛИНИКО-МОРФОЛОГИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА И ПРОГНОЗ ТЕЧЕНИЯ ГЛОМЕРУЛОПАТИЙ С ЭКСТРАКАПИЛЛЯРНОЙ ПРОЛИФЕРАЦИЕЙ

¹Дмитриева М. В., ²Летковская Т. А.

¹Городское клиническое патологоанатомическое бюро, Минск, Беларусь

²Белорусский государственный медицинский университет, Минск, Беларусь

Введение. Гломерулопатии (ГП) с экстракапиллярной пролиферацией (ЭП) в клубочках относятся к наиболее тяжелым формам, причем клиническая картина заболевания и скорость снижения функции почек во многом зависят от степени поражения клубочков.

Цель исследования – провести сравнительный клинико-морфологический и прогностический анализ нозологических форм ГП, сопровождающихся ЭП.

Материал и методы. Исследованы результаты нефробиопсий нативных почек и клинических проявлений в зависимости от степени ЭП при использовании гистологического (световая и люминесцентная микроскопия), морфометрического, статистического методов.

Результаты. Наиболее тяжелые клинико-морфологические проявления наблюдались при анти-ГБМ и малоиммунном гломерулонефрите (МИГН). При иммунокомплексных (ИК) формах ГП с ЭП индексы полулуний были достоверно ниже, а функция почек более сохранена.

Выводы. При МИГН повышен риск развития почечной недостаточности и снижен шанс восстановления функции почек по сравнению с ИК формами ГП.

Ключевые слова: гломерулонефрит, полулуния, клиника, морфология, прогноз.

Введение

Гломерулопатии (ГП) с экстракапиллярной пролиферацией (ЭП) (син. полулуниями) в почечных клубочках представляют группу с наиболее тяжелым течением и быстрым снижением функции почек. Однако прогноз заболевания во многом зависит от выраженности экстракапиллярной пролиферации (ЭП) и нозологической формы ГП, при которой развилась ЭП. В соответствии с классификацией J. C. Jennette выделяют три основных иммунопатогенетических типа гломерулонефритов (ГН), сопровождающихся ЭП: с антителами к гломерулярной базальной мембране (анти-ГБМ), иммунокомплексный (ИК) и малоиммунный (МИ), ассоциированный с антинуклеарными цитоплазматическими антителами (АНЦА) ГН [1]. С 2014 г. в классификацию добавлены еще 2 группы: с выявлением в сыворотке крови двух антител (анти-ГБМ и АНЦА) и с отсутствием любых антител [2].

В клиническую практику прочно вошел термин “быстро прогрессирующий гломерулонефрит” (БПГН), который в настоящее время не используется в качестве нозологического диагноза, а обозначает клинико-морфологический синдром, характеризующийся 50% снижением скорости клубочковой фильтрации за 3 месяца при наличии в нефробиоптате (НБ) как минимум 50% клубочков с полулуниями. То есть, с одной стороны, при ГП с ЭП могут наблюдаться разные клинические синдромы, с другой – под маской БПГН могут скрываться заболевания, не сопровождающиеся ЭП [3]. Поэтому оценка НБ остается «золотым стандартом» прижизненной диагностики таких заболеваний.

В современной научной литературе большое значение придается изучению ГП с диффузной (≥50% клубочков) ЭП, а также в рамках конкрет-

ной нозологической формы заболевания [4, 5]. И хотя в последние годы появилось несколько публикаций о прогнозе ГН с фокальной (<50% клубочков) ЭП [6, 7], вопросы ведения таких пациентов все еще остаются открытыми.

Цель исследования – провести сравнительный клинико-морфологический и прогностический анализ нозологических форм ГП, сопровождающихся ЭП.

Материал и методы

Из 694 НБ нативных почек, исследованных за 5 лет (с 2011 по 2015 гг.) в учреждении здравоохранения “Городское клиническое патологоанатомическое бюро” г. Минска, отобраны биоптаты с ЭП в почечных клубочках. Такие случаи выявлены среди 206 пациентов с IgA нефропатией (IgАН), 67 – с волчаночным ГН (ВГН), 34 – с МИГН, 20 – с мембранопротрофиеративным ГН (МБПГН), 19 – с IgA васкулитом (IgAB) и 5 пациентов с ГН, ассоциированным с антителами к гломерулярным базальным мембранам (анти-ГБМГН). ЭП в НБ наблюдали среди 77 случаев фокального сегментарного гломерулосклероза (ФСГС), 8 случаев острого ГН. Из редких нозологий (по одному случаю) диагностированы мембранозная нефропатия с тромботической микроангиопатией (ТМА), ВИЧ-ассоциированная нефропатия и криоглобулинемический ГН без развития мембранопротрофиеративного поражения. В последующем при анализе ГП с ЭП случаи ФСГС, острого ГН и описанные выше единичные случаи отнесены к категории других форм (Др.).

Фиксированные в 10% растворе забуференного формалина образцы ткани почки проводили в серии спиртов, заливали в парафиновые блоки и делали срезы толщиной до 2-3 мкм. Микропрепараты окрашивали гематоксилином-эо-

зином, реактивом Шиффа, трихром по Массону, конго-красным, серебром по Джонсу. Во всех случаях проведено прямое иммунофлуоресцентное (ИФ) исследование с иммуноглобулинами (Ig) классов G, A, M, компонентами компонента C3c и C1q, κ (каппа) и λ (лямбда) легких цепей, фибриногеном. Критерием полулуний было наличие двух и более слоев клеток в полости капсулы Шумлянского-Боумана. Индекс полулуний (ИП) рассчитывали с учетом количества гломерул с полулуниями и степени вовлечения окружности капсулы каждого клубочка [8]. За конечные точки наблюдения были взяты время начала почечно-заместительной терапии, снижения почечной функции в виде удвоения показателя креатинина от исходного уровня за период наблюдения и летальный исход. Клинические данные взяты из биопсийных карт и медицинских карт стационарного пациента.

Статистическая обработка данных выполнена с помощью пакета программ Excel 2010 и Statistica 10.0 для непараметрических данных с использованием медианы с межквартильным размахом 25%-75% (Me (25%-75%)) для описательной статистики количественных показателей, сравнений по количественному (Манна-Уитни) и качественному бинарному признаку (χ^2 и двусторонний вариант точного критерия Фишера). Для сравнения клинических и морфологических параметров в зависимости от гистопатологической категории выполнен однофакторный дисперсионный анализ ANOVA. Кумулятивную выживаемость показателя функции почек определяли с помощью анализа Каплана-Майера.

Результаты и обсуждение

Степень ЭП в клубочках различалась в зависимости от формы ГП. Так, ЭП наблюдалась у всех 5 пациентов с анти-ГБМ ГН, у 33 (97,1%) пациентов с МИГН, у 11 (57,9%) пациентов с IgAV, у 10 (50%) пациентов с МБПГН, у 31 (46,3%) пациента с ВГН и у 64 (31,1%) IgAN. Кроме того, в каждой из групп по-разному распределялось фокальное и диффузное повреждение (рис. 1).

Наиболее выраженной (диффузная в 100%) ЭП была в случаях анти-ГБМГН, при МИГН полулуния примерно поровну были фокальными и диффузными. Значительно реже ЭП в клубочках наблюдалась при ИК формах ГП, при этом диффузное развитие ЭП либо отсутствовало (МБПГН), либо отмечалось редко и составило 6,3% при IgAN, 16,1% – при ВГН и 18,2% – при IgAV.

Для дальнейшего исследования отобраны 165 (23,8%) случаев, где в НБ выявлялась ЭП в клубочках. Возраст пациентов

составил 36 (27; 50) лет (от 18 до 75 лет), соотношение мужчин и женщин – 1:1,2. Гендерно-возрастная характеристика пациентов различалась в каждой нозологической группе ГП. Женщины чаще болели при ВГН (в 12 раз), при МИГН (в 2,3 раза) и анти-ГБМ ГН (в 1,5 раза), в то время как численность мужчин была выше в 2,1 раза при IgAN и в 1,9 раза при IgAV, а при МБПГН гендерное соотношение распределено поровну. Возрастная разбежка пациентов представлена на рисунке 2. Достоверные различия наблюдались только между пациентами с анти-ГБМГН, с одной стороны, МИГН и МБПГН – с другой ($p=0,027$ и $p=0,021$, соответственно).

Проанализирован удельный вес каждой из нозологических форм в общей структуре ГП с ЭП (рис. 3А), а также при фокальной и диффузной ЭП, что основано на различиях в течении заболевания, прогнозе и имеет важное клиническое значение. Группа с фокальной ЭП в клубочках была более многочисленной (132/80%), а структура патологии в целом напоминала общую диаграмму с преобладанием ИК форм ГП (рис. 3Б). Диффузные формы ГП с ЭП наблюдались в 33 (20%) случаях, среди которых МИГН составил половину ($p=0,000$), доля анти-ГБМГН стала 16% ($p=0,0002$), а IgAN снизилась с 45 до 13% ($p=0,0004$) (рис. 3В).

Сравнение частоты развития основных клинических синдромов в зависимости от фокального и диффузного распространения ЭП (табл. 1) продемонстрировало, что у первых достоверно чаще наблюдались нефритический синдром и изолированный мочевоидный синдром (ИМС) ($p=0,001$ и $p=0,006$, соответственно), у вторых – быстро прогрессирующая почечная недостаточность (БППН) ($p=0,000$).

ЭП морфологически может выявляться у пациентов с клиническими признаками острой (ОПН) или хронической почечной недостаточности (ХПН). Развитие ОПН в данных случаях связано как с массивной ЭП, так и с выраженным интерстициальным воспалением и некрозом канальцевого эпителия. Необратимые изменения паренхимы почки при ХПН связаны со

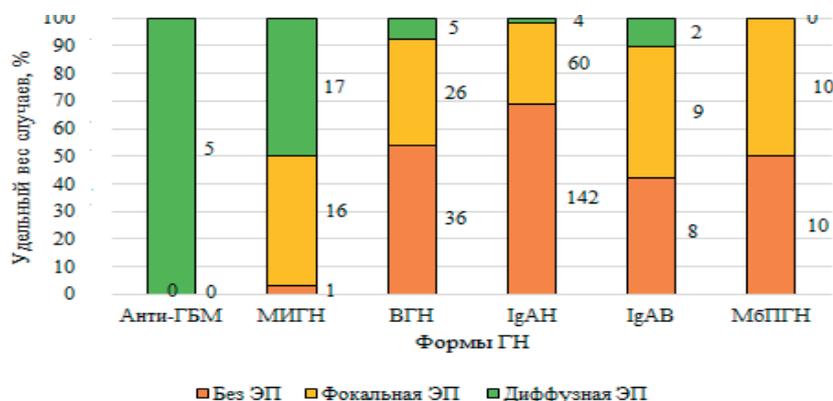


Рисунок 1. – Распределение ЭП в клубочках при наиболее частых формах ГП с ЭП

Figure 1. – Distribution of glomerular EP in the most frequent forms of GP with EP

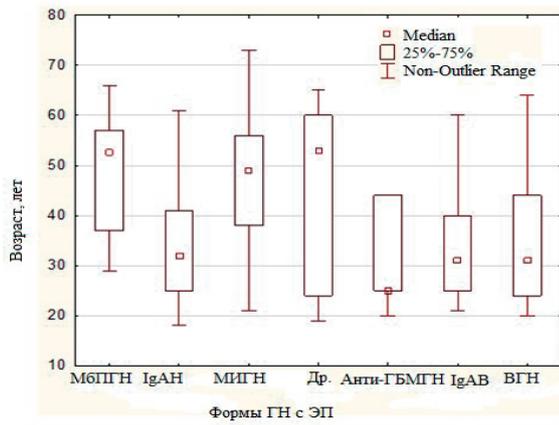


Рисунок 2. – Сравнение возраста пациентов при разных формах ГП

Figure 2. – Comparing the age of patients with various forms of GP

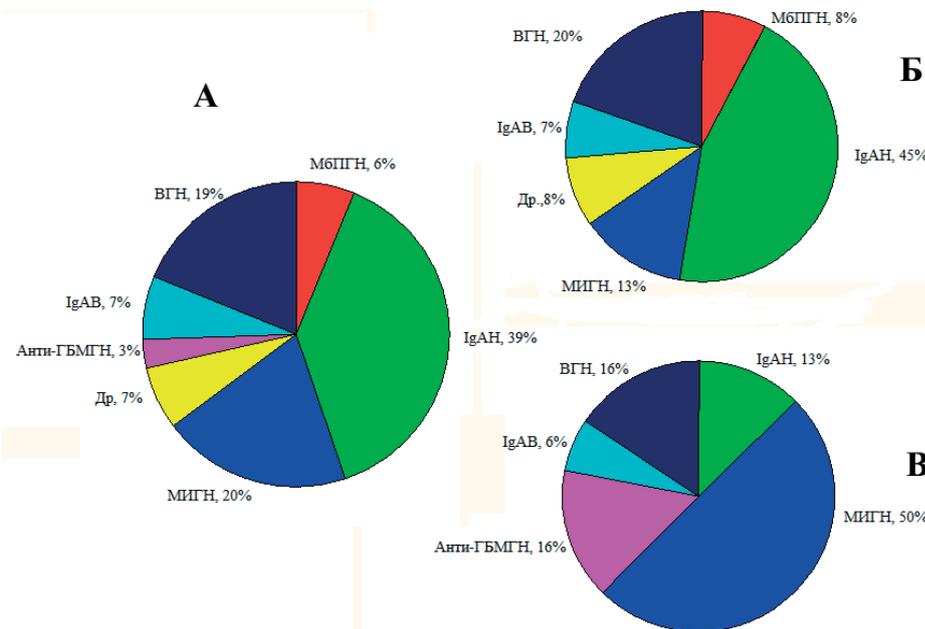


Рисунок 3. – Распределение нозологических форм ГП с ЭП. А – Все случаи с ЭП в клубочках, Б – случаи с фокальной ЭП, В – случаи с диффузной ЭП

Figure 3. – Distribution of nosological forms of SE with EP. A - All cases with EP in the glomeruli, Б - cases with focal EP, В - cases with diffuse EP

Таблица 1. – Сравнение случаев с фокальной и диффузной ЭП в клубочках по клиническим синдромам, абс. (%)

Table 1. – Comparison of cases with focal and diffuse EP in the glomeruli by clinical syndromes, abs. (%)

Клинические синдромы	Формы ГП с ЭП		Статистическая значимость различий, p
	Фокальная, n=132	Диффузная, n=33	
БППН	12 (9,1)	19 (57,6)	0,000*
Нефритический синдром	90 (68,2)	10 (30,3)	0,0001*
Нефротический синдром	25 (18,9)	8 (24,2)	0,496*
ИМС	29 (22,0)	1 (3,0)	0,012**
ОПН	13 (9,8)	6 (18,2)	0,180*
ХПН	26 (19,7)	6 (18,2)	0,844*

Примечание. * – χ^2 , ** – двусторонний точный критерий Фишера

склеротическими изменениями паренхимы, что одинаково часто наблюдалось в исследуемых группах ($p > 0,05$).

Кроме того, выделенные формы ГП с ЭП сравнили по клиническим и морфологическим показателям, имеющим прогностическое значение. Различия выявлены по уровням мочевины ($p=0,000$) и креатинина ($p=0,000$), а из гистологических показателей по удельному весу глобального гломерулосклероза (ГГС) ($p=0,005$), интерстициального фиброза (ИсФ) ($p=0,000$) и проценту клубочков с некрозом капиллярных петель ($p=0,046$) (табл. 2). По возрасту, уровню протеинурии (ПУ) и удельному весу сегментарного гломерулосклероза (СГС) различий не наблюдалось.

Количественная оценка ЭП традиционно основывается на подсчете процента пораженных клубочков, однако полулуния отличаются по степени вовлечения окружности капсулы. Так, при циркулярном полулунии капиллярные петли сдавлены в большей степени (рис. 4А), если же ЭП занимает только малую часть клубочка, функция более сохранена (рис. 4Б), что учитывает показатель ИП.

Группы пациентов по нозологии проанализированы в зависимости от ИП (рис. 5). Парное сравнение выявило достоверные различия между анти-ГБМГН и остальными формами (МБПГН, IgАН, ВГН, IgАВ ($p=0,000$ для всех)), между МИГН и остальными формами (МБПГН ($p=0,008$), IgАН ($p=0,021$), ВГН ($p=0,042$), IgАВ ($p=0,038$)), а также между анти-ГБМГН и МИГН ($p=0,000$).

Скорость снижения функции почек является одной из основных характеристик течения ГП с ЭП и зависит от нозологической формы заболевания (рис. 6).

Таблица 2. – Сравнение фокальной и диффузной форм ГП с ЭП по клиническим и гистологическим показателям, критерий Манна-Уитни

Table 2. – Comparison of focal and diffuse forms of GP with EP on clinical and histological parameters, Mann-Whitney test

Клинические и морфологические показатели	Формы ГП с ЭП		Статистическая значимость различий, p
	Фокальная, n=132	Диффузная, n=33	
возраст	35,0 (27,0-48,5)	41,0 (28,0-55,0)	0,204
ПУ	1,42 (0,80-3,13)	2,22 (0,90-3,41)	0,509
мочевина	6,8 (5,1-10,85)	16,76 (12,10-26,00)	0,000
креатинин	0,107 (0,085-0,165)	0,255 (0,148-0,661)	0,000
% ГГС	9,75 (1,55-23,60)	20,0 (7,1-46,2)	0,005
% СГС	17,9 (6,58-30,8)	29,4 (7,1-46,2)	0,080
% клубочков с некрозом	9,1 (7,1-21,4)	25,0 (9,1-50,0)	0,046
% ИсФ	20 (10-35)	40 (35-60)	0,000

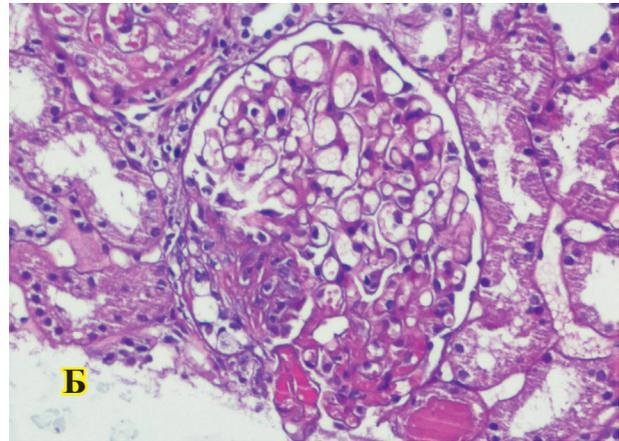
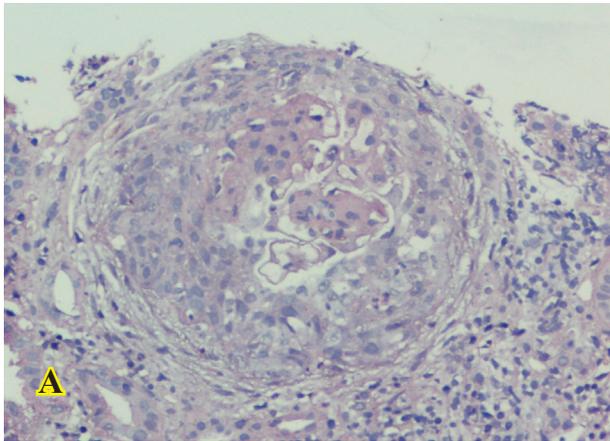


Рисунок 4. – Гистологическая характеристика ЭП по степени поражения клубочка: А – циркулярное полулуние, Б – полулуние до 25% окружности. Окр.: реактивом Шиффа. ×400

Figure 4. – Histological characteristics of the EP by the degree of glomerular damage: A – circular crescent, B - crescent up to 25% of the circumference. Stained: PAS ×400

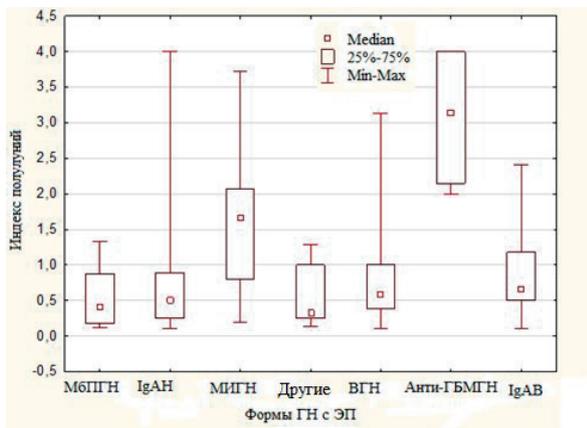


Рисунок 5. – Сравнение форм ГП с ЭП по индексу полулуний

Figure 5. – Comparison of the forms of GP with EP on the crescent score

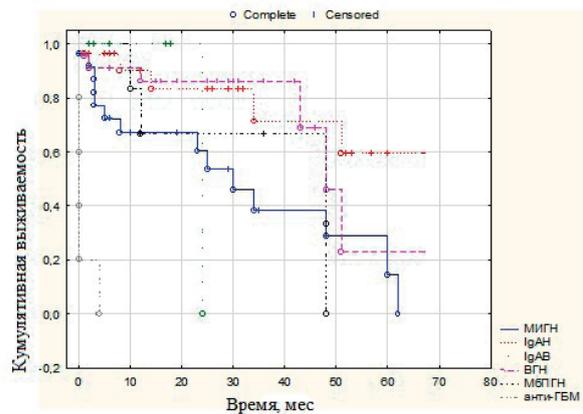


Рисунок 6. – Кривые выживаемости по показателю функции почек

Figure 6. – Survival curves for kidney function

Достоверные различия получены между анти-ГБМГН, где наблюдалось наиболее быстрое снижение почечной функции, и остальными группами (МИГН ($p=0,0002$), IgАН ($p=0,0000$), ВГН ($p=0,00004$), IgАВ ($p=0,036$) и МБПГН ($p=0,025$)). Кроме того, достоверно различались случаи с МИГН и IgАН ($p=0,027$).

Динамическое наблюдение за пациентами ($n=102$) в течение 14,0 (5,0-32,0) месяцев позволило сравнить прогноз в отношении функции почек при разных формах ГП с ЭП. Так, риск развития терминальной ХПН при МИГН в 2,39 раза выше, чем при IgАН (95% ДИ 1,28-13,00) и в 2,07 раза выше, чем при ВГН (95% ДИ 1,07-4,04). С другой стороны, применение иммуносупрессивного лечения позволяет в ряде случаев не только сохранить показатели почечной функции, но и улучшить ее по сравнению с началом заболевания. Шанс восстановления и сохранения функции почек выше в 31,5 раза при IgАН (95% ДИ 4,44-223,28), в 5,83 раза (95% ДИ 2,62-13,00) при ВГН по сравнению с МИГН.

У 11 (6,7%) из наблюдаемых пациентов наступил летальный исход, среди них 5 (45,4%) страдали МИГН, по 2 (18,2%) IgАВ и ВГН и по одному (9,1%) – МБПГН и ФСГС. В 7 (63,6%)

случаях причиной смерти стало прогрессирование основного заболевания, в 4-х (36,4%) – осложнения иммуносупрессии.

Выводы

ГП с ЭП представляют группу заболеваний с вариабельной гендерно-возрастной и клинико-морфологической характеристикой. Наиболее редкое заболевание – анти-ГБМГН – сопряжено с развитием во всех случаях диффузной ЭП, достоверно более высокими показателями ИП и наиболее быстрым снижением функции почек. Полулуния выявлены в подавляющем большинстве (97%) НБ при МИГН, причем случаи с фокальной и диффузной ЭП распределены примерно поровну. Все типы ИК ГН имеют значительно более низкий процент формирования полулуний, но когда они присутствуют, то редко наблюдаются более чем в 50% клубочков. Наиболее часто встречаемые ИК формы ГП с ЭП (IgАН и ВГН) характеризуются достоверно более низким риском развития терминальной ХПН и более высоким шансом сохранения и восстановления функции почек на фоне иммуносупрессивного лечения по сравнению с МИГН.

Литература

1. Rapidly progressive crescentic glomerulonephritis / J. C. Jennette [et al.] // *Kidney Int.* – 2003. – Vol. 63, № 3. – P. 1164-1177. – doi: 10.1046/j.1523-1755.2003.00843.x.
2. Parmar, M. S. Crescentic Glomerulonephritis [Electronic resource] / M. S. Parmar // *Medscape.* – 2014. – Mode of access: <http://emedicine.medscape.com/article/239504-overview>. – Date of access: 23.05.2017.
3. Быстро прогрессирующий гломерулонефрит // *Нефрология: неотложные состояния* / Н. А. Мухин [и др.] ; под ред. Н. А. Мухина. – Москва, 2010. – Гл. 3. – С. 41-60.
4. Tumlin, J. A. Clinical presentation, natural history, and treatment of crescentic proliferative IgA nephropathy / J. A. Tumlin, R. Hennigar // *Semin. Nephrol.* – 2006. – Vol. 24, № 3. – P. 256-268. – doi: 10.1016/j.semnephrol.2004.01.006.
5. Prognostic Factors in Crescentic Glomerulonephritis : A Single-Center Experience / R. Ozturk [et al.] // *Iranian Journal of Kidney Diseases.* – 2015. – Vol. 9, № 1. – P. 31-38.
6. Histopathologic and clinical predictors of kidney outcomes in ANCA-associated vasculitis / S. L. Ford [et al.] // *Am. J. Kidney Dis.* – 2014. – Vol. 63, № 2. – P. 227-235. – doi: 10.1053/j.ajkd.2013.08.025.
7. Clinical outcomes of IgA nephropathy patients with different proportions of crescents / W. Zhang [et al.] // *Medicine (Baltimore).* – 2017. – Vol. 96, № 11. – e6190. – doi: 10.1097/MD.00000000000006190.
8. The Oxford classification of IgA nephropathy: pathology definitions, correlations, and reproducibility / I. S. D. Roberts [et al.] // *Kidney Int.* – 2009. – Vol. 76, № 5. – P. 546-556.

References

1. Jennette JC, Harrington JT, Kausz A, Narayan G, Ucci AA, Levey AS, Uhlig K, Gill J, Balakrishnan V. Rapidly progressive crescentic glomerulonephritis.

- Kidney Int.* 2003;63(3):1164-1177. doi: 10.1046/j.1523-1755.2003.00843.x.
2. Parmar MS. Crescentic Glomerulonephritis. *Medscape* [Internet]. 2014. Available from: <http://emedicine.medscape.com/article/239504-overview>.
3. Bystroprogressirujushij glomerulonefrit. In: Muhin NA, Kozlovskaja LV, Palceva EM, Fomin VV. *Nefrologija: neotlozhnye sostojanija [Rapidly progressive glomerulonephritis]*. Moskva: JeKSMO; 2010. Ch. 3; p. 41-60. (Russian).
4. Tumlin JA, Hennigar R. Clinical presentation, natural history, and treatment of crescentic proliferative IgA nephropathy. *Semin. Nephrol.* 2006;24(3):256-268. doi: 10.1016/j.semnephrol.2004.01.006.
5. Ozturk R, Yenigun EC, Dede F, Koc E, Turgut D, Piskinpasa SV, Ozkayar N, Odabas AR. Prognostic Factors in Crescentic Glomerulonephritis: A Single-Center Experience. *Iranian Journal of Kidney Diseases.* 2015;9(1):31-38.
6. Ford SL, Polkinghorne KR, Longano A, Dowling J, Dayan S, Kerr PG, Holdsworth SR, Kitching AR, Summers SA. Histopathologic and clinical predictors of kidney outcomes in ANCA-associated vasculitis. *Am J. Kidney Dis.* 2014;63(2):227-235. doi: 10.1053/j.ajkd.2013.08.025.
7. Zhang W, Zhou Q, Hong L, Chen W, Yang S, Yang Q, Chen W, Yu X. Clinical outcomes of IgA nephropathy patients with different proportions of crescents. *Medicine (Baltimore).* 2017;96(11):e6190. doi: 10.1097/MD.00000000000006190.
8. Roberts ISD, Cook HT, Troyanov S, Alpers CE, Amore A, Barratt J, Berthoux F, Bonsib S, Bruijn JA, Cattaran DC, Coppo R, D'Agati V, D'Amico G, Emancipator S, Emma F, Feehally J, Ferrario F, Fervenza FC, Florquin S, Fogo A, Geddes CC, Groene H-J, Haas M, Herzenberg AM, Hill PA, et al. The Oxford classification of IgA nephropathy: pathology definitions, correlations, and reproducibility. *Kidney International.* 2009;76(5):546-556. doi: 10.1038/ki.2009.168.

CLINICAL AND MORPHOLOGICAL CHARACTERISTICS AND PROGNOSIS OF GLOMERULOPATHIES WITH EXTRACAPILLARY PROLIFERATION

¹Dmitrieva M. V. · ²Letkovskaya T. A.

¹City Clinical Pathologoanatomic Bureau, Minsk, Belarus

²Belarusian State Medical University, Minsk, Belarus

Background. Glomerulopathies (GP) with extracapillary proliferation (EP) in glomeruli are the most severe forms, where clinical picture of the disease and the rate of decline in renal function depend on the degree of glomerular damage.

The purpose of the study was to conduct a comparative clinical, morphological and prognostic analysis of GP forms accompanied by EP.

Material and methods. The native kidney biopsies and clinical manifestations depending on the degree of EP were investigated using histological (light and luminescent microscopy), morphometric, and statistical methods.

Results. The most severe clinical and morphological manifestations were observed in anti-GBM and pauci-immune glomerulonephritis (PIGN). In immunocomplex (IC) forms the crescents score was significantly lower, and the kidney function was more preserved.

Conclusion. In PIGN the risk of renal failure development is increased and the chance of kidney function recovery is reduced as compared with IC forms of GP.

Keywords: glomerulonephritis, crescents, clinical course, morphology, prognosis.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

Финансирование. Исследование проведено без спонсорской поддержки.

Financing. The study was performed without external funding.

Соответствие принципам этики. Исследование одобрено локальным этическим комитетом.

Conformity with the principles of ethics. The study was approved by the local ethics committee.

Об авторах / About the authors

*Дмитриева Маргарита Владимировна / Dmitrieva Margarita, e-mail: mvdmitrieva@inbox.ru,

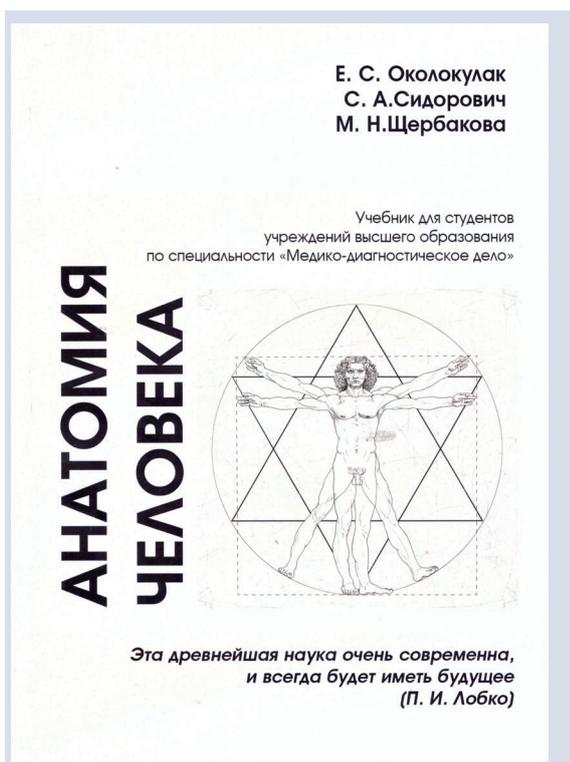
ORCID: 0000-0002-2958-9424

Летковская Татьяна Анатольевна / Letkovskaya Tatyana, e-mail: taletkovskaya@mail.ru

* – автор, ответственный за переписку / corresponding author

Поступила / Received: 12.11.2018

Принята к публикации / Accepted for publication: 29.01.2019



Околоулак, Евгений Станиславович.

Анатомия человека : учебник для студентов учреждений высшего образования по специальности "Медико-диагностическое дело" : утверждено Министерством образования Республики Беларусь / Е. С. Околоулак, С. А. Сидорович, М. Н. Щербакова ; Министерство здравоохранения Республики Беларусь, Учреждение образования "Гродненский государственный медицинский университет", Кафедра нормальной анатомии. – Гродно : ГрГМУ, 2018. – 547 с. : рис., табл. – Библиогр.: с. 540. – ISBN 978-985-595-067-8.

Учебник «Анатомия человека» подготовлен в соответствии с типовой учебной программой по дисциплине «Анатомия человека» для высших учебных заведений по специальности «медико-диагностическое дело».

Данный учебник содержит сведения о строении, функции, развитии и пороках развития организма человека.

Термины даны в соответствии с Международной анатомической номенклатурой (2003).

Учебник предназначен для студентов медико-диагностического факультета медицинских университетов.