

Новости мировой эндокринной хирургии

(выпуск 1, 2012 г.)

Перевод Е.А. Карселадзе

1. Качество жизни после оперативного лечения болезни Грейвса

Al-Adhami A., Craig W., Krukowski Z. Quality of life after surgery for Graves' disease. Thyroid 2012; Jan 12.

Цель. В данном исследовании изучалось влияние на изменение качества жизни хирургической стратегии: операции, направленные на сохранение функции щитовидной железы, либо ее полное удаление.

Материал и методы. Проведена одномоментная оценка пациентов, которым была выполнена операция по поводу болезни Грейвса в период с 1986 по 2008 г. в специализированных хирургических отделениях. Пациенты заполнили опросники Short Form 36 (SF-36), высланные им по почте. Сумму полученных по SF-36 баллов и данных физического и психического состояния сравнивали с аналогичными показателями в общей популяции, а также с учетом характера выполненной операции (органосохраняющая и радикальная). Статистический анализ был проведен с помощью SPSS 16.0 (Чикаго, штат Иллинойс).

Результаты. Из 150 пациентов 3 умерли от причин, не связанных с болезнью Грейвса. С 14 больными не удалось установить связь. Средний возраст оставшихся 133 пациентов на момент проведения исследования составлял 46 лет (вероятное отклонение от 42 до 50 лет) и 43 года (вероятное отклонение от 33 до 77 лет) в группе органосохраняющих и радикальных операций соответственно. Этими пациентами было заполнено 87 опросников (коэффициент реагирования 65,4%) с процентом выполнения работы 99,3. Средняя продолжительность послеоперационного наблюдения составила 18,4 года для группы органосохраняющих операций и 7,9 года для группы радикальных операций. Из 87 респондентов 38 (43,7%) была

выполнена органосохраняющая операция и 49 (56,3%) – радикальная. Участники исследования набрали наименьшее количество баллов по всем шкалам SF-36 по сравнению с нормами, принятыми в Великобритании ($p > 0,05$). Оценка различных хирургических подходов не выявила значительных различий в отдаленном качестве жизни ($p > 0,05$).

Выводы. Переход к радикальным операциям упрощает послеоперационное ведение пациентов без какого-либо неблагоприятного влияния на качество жизни.

2. Эффективность и безопасность центральной лимфаденэктомии при рецидиве рака щитовидной железы

Shah M.D., Harris L.D., Nassif R.G. et al. Efficacy and safety of central compartment neck dissection for recurrent thyroid carcinoma. Arch. Otolaryngol. Head. Neck. Surg. 2012; 138 (1): 33–37.

Цель. Исследовать безопасность и эффективность центральной лимфаденэктомии (ЦЛЭ) при лечении рецидива высокодифференцированного рака щитовидной железы (ВРЩЖ) в центральной области шеи.

Материал и методы. Проведен ретроспективный анализ медицинских карт 82 пролеченных пациентов с рецидивом ВРЩЖ. Средняя продолжительность наблюдения составила 28 мес. Основные конечные точки: послеоперационные осложнения, контроль заболевания после проведенного лечения, нормализация уровня сывороточного тиреоглобулина (ТГ).

Результаты. 82 пациентам было выполнено 86 резекций центральной клетчатки. Лишь 36 (42%) пациентам была произведена ЦЛЭ, в то время как остальным также потребовалась боковая лимфаденэктомия. Послеоперационный гипопаратиреоз был временным у 17 (20%) пациентов и стойким у 6 (7%)

пациентов. Уровень интактного сывороточного паратиреоидного гормона в послеоперационном периоде был выше 15 пг/мл у 81% пациентов, что с точностью предсказывало нормокальциемию в послеоперационном периоде. Повреждение возвратного гортанного нерва с одной стороны было транзиторным в 3 (2%) наблюдениях и стойким также в 3 (2%) наблюдениях. У 17 пациентов (21%), перенесших ЦЛЭ, в последующем были выявлены метастазы: у 2 (2%) – в центральной клетчатке шеи, у 8 (9%) – в боковом треугольнике шеи, у 2 (2%) больных – в центральной и боковой клетчатке шеи. У 7 (8%) пациентов были выявлены отдаленные метастазы. Уровень ТГ был неопределенным у 15 (56%) пациентов в группе в целом. Ремиссия возникла у 10 (50%) из 20 пациентов, которым была проведена терапия ¹³¹I, и у 5 (71%) из 7 пациентов, которым она не проводилась.

Выводы. Удаление клетчатки центральной области шеи является безопасной и эффективной процедурой для лечения метастазов ВРЦЖ.

3. Роль молекулярных маркеров и гистологического типа опухоли при метастазах папиллярного рака щитовидной железы в лимфатические узлы центральной области шеи

Paulson L., Shindo M., Schuff K. et al. The role of molecular markers and tumor histological type in central lymph node metastasis of papillary thyroid carcinoma. Arch. Otolaryngol. Head. Neck. Surg. 2012; 138 (1): 44–49.

Цель. Выявить генетические мутации, которые могли бы указывать на предрасположенность к метастазированию папиллярного рака щитовидной железы (РЦЖ) в лимфатические узлы центральной области шеи, используя строгие критерии классификации болезни по N-критерию (N0 и N1).

Материал и методы. Обследовано 389 пациентов с папиллярным РЦЖ. Для оценки наличия или отсутствия метастазов в лимфатические узлы центральной клетчатки шеи использовали строгие критерии. Стадия заболевания была классифицирована как N0, если патологоанатомическое исследование не выявило признаков метастатического поражения этих лимфатических узлов. Первич-

ные образцы опухолевой ткани были исследованы на предмет наличия как известных, так и предполагаемых молекулярных маркеров, связанных с развитием папиллярного РЦЖ, включая BRAF, RET-PTC, KRAS, NRAS, PIK3CA и их варианты.

Результаты. Из 389 отобранных случаев 209 подходили по критериям включения. Из них в 158 случаях была стадия N1 и в 51 случае – стадия N0. Предикторами метастатического поражения лимфатических узлов центральной клетчатки были распространение за пределы капсулы, сосудистая инвазия и более продвинутой T-стадия (T3 и T4). При классическом гистологическом варианте папиллярного РЦЖ мутация BRAF встречалась чаще, чем при фолликулярном. Ни один из молекулярных маркеров, которые оценивались в данном исследовании, включая мутацию BRAF, не обладал прогностической ценностью в отношении метастазов в лимфатические узлы центральной клетчатки при классическом папиллярном РЦЖ.

Выводы. Факторами риска развития метастазов в лимфатические узлы центральной клетчатки шеи являются мужской пол, распространение за пределы капсулы, сосудистая инвазия и продвинутой T-стадия. При гистологическом варианте фолликулярного типа частота возникновения метастазов в центральной области шеи значительно ниже. В отличие от недавних исследований, мутация гена BRAF не была в значительной мере связана с метастазами в лимфатические узлы центральной клетчатки шеи при папиллярном РЦЖ.

4. Применение вандетаниба у пациентов с местнораспространенными и метастатическими формами медуллярного рака щитовидной железы: III фаза двойного слепого рандомизированного исследования

Wells S.A. Jr., Robinson B.G., Gagel R.F. et al. Vandetanib in Patients With Locally Advanced or Metastatic Medullary Thyroid Cancer: A Randomized, Double-Blind Phase III Trial. J. Clin. Oncol. 2012; 10;30 (2):134–141.

Введение. В настоящее время не существует эффективного метода лечения пациентов с распространенной формой медул-

лярного рака щитовидной железы (МРЩЖ). Вандетаниб, ингибирующий RET-киназу, рецептор эндотелиального сосудистого фактора роста и блокирующий передачу сигнала рецептору эпидермального фактора роста, ранее, во II фазе исследования, продемонстрировал противоопухолевую активность у пациентов с наследственным МРЩЖ.

Цель. Проведение III фазы исследования, посвященного изучению эффективности вандетаниба.

Материал и методы. Пациенты с распространенной формой МРЩЖ были распределены случайным образом в соотношении 2 : 1 для проведения терапии вандетанибом 300 мг в сутки или плацебо. При наличии объективных признаков прогрессирования заболевания пациент мог сам выбрать терапию вандетанибом в открытом режиме. Анализировалась выживаемость без прогрессирования заболевания, которая независимо оценивалась согласно критериям Response Evaluation Criteria in Solid Tumor (RECIST).

Результаты. С декабря 2006 г. по ноябрь 2007 г. 331 пациент (средний возраст 52 года; 90% спорадическая и 95% метастатическая формы) случайным образом были распределены на группы, получавшие вандетаниб ($n = 231$) или плацебо ($n = 100$). На момент окончания сбора данных (июль 2009 г.; средняя продолжительность наблюдения 24 мес) у 37% пациентов наблюдалось прогрессирование заболевания, 15% больных умерли. Первые результаты исследования указывают на объективное повышение выживаемости без прогрессирования заболевания при использовании вандетаниба по сравнению с плацебо (ОР = 0,46; 95% ДИ = 0,31–0,69; $p < 0,001$). Статистически значимые преимущества применения вандетаниба наблюдались также в отношении частоты объективного ответа ($p < 0,001$) и частоты контроля над заболеванием ($p = 0,001$) и биохимического ответа ($p < 0,001$). Данные об общей выживаемости на момент окончания сбора данных не были сформированы (ОР = 0,89; 95% ДИ = 0,48–1,65). Окончательный анализ выживаемости будет проведен после того, как в живых останутся 50% пациентов. Обычные побочные эффекты (любой степени тяжести) возникали чаще на фоне приема ванде-

таниба, чем плацебо, и включали диарею (56 против 26%), сыпь (45 против 11%), тошноту (33 против 16%), гипертензию (32 против 5%) и головную боль (26 против 9%).

Выводы. Вандетаниб продемонстрировал терапевтическую эффективность у пациентов с распространенной формой МРЩЖ в III фазе исследования.

5. Плазменный метокситирамин: новый биомаркер метастатической феохромоцитомы и параганглиомы в свете установленных факторов риска: размера опухоли, ее локализации и наличия мутации гена SDHB

Eisenhofer G., Lenders J.W., Siegert G. et al. Plasma methoxytyramine: A novel biomarker of metastatic pheochromocytoma and paraganglioma in relation to established risk factors of tumour size, location and SDHB mutation status. Eur. J. Cancer. 2011; Oct 28.

Введение. В настоящее время не существует ни одного надежного маркера злокачественных феохромоцитом и параганглиом.

Цель. В данном исследовании изучалась возможность использования в качестве таких маркеров уровней катехоламинов и их метаболитов.

Материал и методы. В исследовании участвовали 365 пациентов с параганглиомами, включая 105 случаев с метастазами, и референтная группа населения, состоявшая из 846 лиц без опухолей. Были изучены 18 веществ – производных катехоламинов и их связь с расположением опухоли, ее размером и наличием мутации В-субъединицы сукцинатдегидрогеназы.

Результаты. ROC-кривые (Receiver-operating characteristic curves) указывают на то, что плазменный метокситирамин, O-метилированный метаболит дофамина, является наиболее достоверным биомаркером, позволяющим отличить пациентов с метастазами и без них. Уровень плазменного метокситирамина у пациентов с метастазами был в 4,7 раза выше, чем без них, различия не зависели от размера опухоли и сопровождалась повышением концентрации норадреналина и норметанефрина в 1,6–1,8 раза. Повышенный уровень плазменного метокси-

тирамина был ассоциирован с мутацией гена SDHB и вненадпочечниковой локализацией опухоли, но также подобные изменения наблюдались у пациентов с метастазами без мутации гена SDHB. Высокий риск злокачественности, связанный с мутацией гена SDHB, также отражался на размере опухоли и ее вненадпочечниковой локализации. Уровень плазменного метокситирамина более 0,2 нмоль/л или размер опухоли диаметром более 5 см указывает на высокую вероятность метастатического поражения, особенно при вненадпочечниковой локализации опухоли.

Выводы. Плазменный метокситирамин является новым биомаркером метастатических параганглиом, который наряду с мутацией гена SDHB, размером опухоли и ее локализацией предоставляет полезную информацию для оценки прогноза лечения каждого пациента.

6. Заместительная терапия синтетическим человеческим паратиреоидным гормоном 1-34: рандомизированное перекрестное исследование, посвященное сравнительной оценке непрерывного введения с помощью помпы и инъекций при лечении хронического гипопаратиреоза

Winer K.K., Zhang B., Shrader J.A. et al. Synthetic Human Parathyroid Hormone 1-34 Replacement Therapy: A Randomized Crossover Trial Comparing Pump Versus Injections in the Treatment of Chronic Hypoparathyroidism. J. Clin. Endocrinol. Metab. 2011; Nov 16.

Введение. Терапия гипопаратиреоза витамином D не восстанавливает реабсорбцию кальция в почках, зависимость от паратиреоидного гормона (ПТГ), что может привести к их повреждению. Альтернативный метод – терапия ПТГ 1-34, который вводится дважды в день, обеспечивает приемлемое долгосрочное лечение, но также обуславливает нефизиологические колебания уровня сывороточного кальция.

Цель. Сравнение непрерывного введения ПТГ 1-34 с помощью инсулиновой помпы с двукратными ежедневными инъекциями.

Материал и методы. В открытом рандомизированном перекрестном исследовании, которое продолжалось в течение 6 мес, непрерывное введение ПТГ 1-34 с помощью помпы сравнивалось с его ежедневными двукратными подкожными инъекциями. Через каждые 3 мес ежедневно в течение 3 дней измерялся уровень минералов в сыворотке крови и 24-часовой порции мочи и уровень маркеров костного метаболизма, а также определялся 24-часовой биохимический профиль сывороточных минералов и 1,25-дигидроксивитамина D, минералов и цАМФ в моче. В исследовании, проводившемся в высокоспециализированном медицинском центре, участвовало 8 пациентов с послеоперационным гипопаратиреозом (средний возраст $46 \pm 5,6$ года).

Результаты. По сравнению с двукратными ежедневными подкожными инъекциями ПТГ 1-34 введение с помощью помпы приводило к меньшим колебаниям уровня сывороточного кальция, снижению экскреции кальция с мочой более чем на 50% ($p = 0,002$) и снижению на 65% дозы ПТГ, необходимой для поддержания нормокальциемии ($p < 0,001$). Применение помпы также вызывало повышение уровня сывороточного магния ($p = 0,02$), нормализацию уровня магния в моче и снижение потребности в дополнительном приеме препаратов магния. И наконец, введение препарата с помощью помпы приводило к нормализации маркеров костного метаболизма и значительному снижению уровня экскреции с мочой перекрестно-связанного N-телопептида коллагена 1-го типа по сравнению с таковым при двукратных ежедневных инъекциях ($p < 0,05$).

Выводы. Введение ПТГ 1-34 с помощью помпы на сегодняшний день является наиболее физиологичным методом заместительной терапии гипопаратиреоза.

7. Применение октреотида LAR при гормонально-неактивных аденомах гипофиза: результаты исследования по методу случай – контроль

Fusco A., Giampietro A., Bianchi A. Treatment with octreotide LAR in clinically non-functioning pituitary adenoma: results from a case-control study. Pituitary. 2011; Dec 30.

Введение. Хирургическое вмешательство не позволяет добиться полного выздоровления у большинства пациентов при инвазивных гормонально- неактивных макроаденомах гипофиза (ГНМГ). Кратковременное лечение остаточной опухолевой ткани с помощью аналогов соматостатина привело к неутешительным результатам.

Цель. Оценка влияния продолжительного лечения с помощью октреотида пролонгированного действия (октреотид ЛАР) на объем опухоли у пациентов с имеющейся остаточной тканью после оперативного лечения ГНМГ.

Материал и методы. Проведено проспективное исследование по типу случай–контроль. В исследование были включены 39 пациентов с ГНМГ, которых не удалось полностью излечить хирургическим путем. Всем пациентам была проведена сцинтиграфия рецепторов соматостатина как минимум через 6 мес после последней операции. Пациенты с положительным уровнем накопления октреоскана в гипофизе ($n = 26$) получали октреотид ЛАР (20 мг каждые 28 дней) в течение 12 мес (средний период наблюдения 37 ± 18 мес). Более того, фрагменты ткани опухолей пациентов, входивших в данную группу, были собраны ретроспективно для оценки с помощью иммуногистохимического метода экспрессии подтипов соматостатиновых рецепторов (ССТР). Пациенты с отсутствием накопления октреоскана ($n = 13$) сформировали группу контроля (средний период наблюдения 37 ± 16 мес). Периодически проводилась оценка гормональных, радиологических параметров и полей зрения.

Результаты. В группе пациентов, получавших лечение, все опухоли экспрессировали хотя бы один подтип соматостатиновых рецепторов. Самым распространенным был подтип ССТР5, за ним следовал подтип ССТР3. Объем остаточной опухоли увеличился у 5 (19%) из 26 пациентов, получавших лечение, и у 7 (53%) из 13 пациентов в группе контроля. Поля зрения и функциональная активность гипофиза не изменились ни у одного пациента.

Выводы. Исследование показало, что подтипы ССТР5 и ССТР3 наиболее часто экспрессируются ГНМГ и что подтипы ССТР об-

ладают потенциальной возможностью стабилизации остаточной опухолевой ткани ГНМГ.

8. Безопасность и эффективность применения эверолимуса у взрослых пациентов с нейроэндокринными опухолями

Oberstein P.E., Saif M.W. Safety and efficacy of everolimus in adult patients with neuroendocrine tumors. Clin. Med. Insights. Oncol. 2012; 6: 41–51.

Нейроэндокринные опухоли (НЭО) представляют собой разнообразное семейство опухолей, происходящих из нейроэндокринной системы. Большинство НЭО являются хорошо или умеренно дифференцированными опухолями с медленным характером роста. Тем не менее подобные опухоли могут вызвать значительную клиническую симптоматику из-за выброса различных биологически активных веществ, которые вызывают карциноидный синдром и другие различные осложнения. Они также могут расти прогрессивно и вызвать симптомы за счет местной инвазии или отдаленных метастазов. Оптимальным лечением НЭО является хирургическое вмешательство и терапия аналогами соматостатина, но эти опухоли относительно нечувствительны к системной химиотерапии. Вследствие этого пациенты с более поздними стадиями НЭО имеют плохой прогноз. В 2011 г. два варианта таргетной терапии – сунитиниб и эверолимус – были одобрены для лечения прогрессирующих НЭО поджелудочной железы. Эверолимус – пероральный ингибитор сигнального пути mTOR, стимулирующего рост опухоли. Во 2-й фазе исследований эверолимус переносился хорошо и с ним были связаны небольшой положительный ответ и стабилизация распространенности заболевания. В последующем, в 3-й фазе рандомизированных исследований, эверолимус сравнивали с плацебо. В исследовании RADIANT-2 эверолимус и аналоги соматостатина применялись у пациентов с гормонально-активными НЭО, при этом отмечалось повышение выживаемости без прогрессирования заболевания. В исследовании RADIANT-3 пациенты с НЭО поджелудочной железы были разделены случайным образом для проведения терапии

эверолимусом или плацебо наряду с лучшей поддерживающей терапией. Применение эверолимуса также было связано с повышением выживаемости без прогрессирования заболевания по сравнению с плацебо, и он был одобрен FDA для лечения прогрессирующих форм НЭО поджелудочной железы. Эверолимус обычно обладает низким уровнем токсичности, но при этом обуславливает повышение частоты как инфекционных, так и неинфекционных пневмоний. Применение ингибиторов сигнального пути mTOR представляет собой значительный прогресс в лечении распространенных форм нейроэндокринных опухолей.

9. Эндокринная карцинома желудка: клиничко-патологический анализ 27 случаев, пролеченных хирургически в одном научно-исследовательском институте

Kubota T., Ohyama S., Hiki N. et al. Endocrine carcinoma of the stomach: clinico-pathological analysis of 27 surgically treated cases in a single institute. Gastric. Cancer. 2012; Jan 18.

Введение. Эндокринная карцинома (ЭК) – нетипичная опухоль желудка, ее клинические проявления недостаточно изучены. К тому же классификация и система распределения по стадиям подобных опухолей еще не унифицированы во всем мире.

Материал и методы. Проведен ретроспективный анализ у 27 из 6466 пациентов с ЭК желудка, перенесших гастрэктомию с 1986 по 2008 г. в научно-исследовательском институте. Клиничко-патологические особенности, включая иммуногистохимическое исследование Ki-67, были изучены для оценки потенциала злокачественности опухоли. Отдаленные результаты лечения сравнили с 7-м изданием классификации рака желудка TNM (7TMN) Международного общества против рака (UICC) и новой TNM-классификацией нейроэндокринных опухолей (НЭО) пищеварительного тракта.

Результаты. Средняя продолжительность жизни пациентов составила 19 мес. Пятилетняя выживаемость составила 100% при патологической стадии (ПС) I, 40% при ПС II, 38% при ПС III и 11% при ПС IV соглас-

но 7TNM классификации опухолей желудка. Выживаемость согласно стадиям значительно различалась между 7TNM классификацией опухолей желудка и новой TNM-классификацией НЭО пищеварительного тракта, но каждая система соотносилась с выживаемостью. Индекс пролиферации Ki-67 составлял более 20% у большинства пациентов. Однофакторный анализ показал, что максимальный размер опухоли, степень повреждения слоев стенки желудка, метастазы в лимфатические узлы, лимфатическая инвазия в значительной степени связаны с выживаемостью.

Выводы. Раннее выявление и радикальность оперативного лечения обеспечивают лучший прогноз при ЭК желудка. На поздних стадиях опухолевого процесса возможно использование адьювантной химиотерапии.

10. Таргетная терапия инвазивных грибковых инфекций ускоряет заживление язв стопы у пациентов с сахарным диабетом 2-го типа

Chellan G., Neethu K., Varma A.K. et al. Targeted treatment of invasive fungal infections accelerates healing of foot wounds in patients with Type 2 diabetes. Diabet. Med. 2012; Jan 16.

Цель. Показать преимущества флуконазола в сочетании со стандартным лечением при диабетических язвах стопы у пациентов с глубокой грибковой инвазией.

Материал и методы. Проведено открытое рандомизированное контролируемое исследование с параллельными группами, в которое были включены 75 пациентов с наличием грибковых и бактериальных инфекций в глубоких слоях диабетических язв стопы. В 37 наблюдениях (группа контроля) проводилось стандартное лечение (хирургическая обработка раны + антибиотики, специфичные для данного типа бактериальной инфекции + разгрузка нижней конечности + контроль гликемии) и 38 пациентам (основная группа) к стандартному лечению был добавлен флуконазол 150 мг ежедневно. Площадь поверхности язвы измеряли каждые 2 нед до достижения конечных точек (полная эпителизация или пересадка кожного лоскута).

Результаты. К 4-й неделе в среднем поверхность язвенного дефекта уменьшилась с 111,5 до 27,3 см² в группе больных, получавших флуконазол, в отличие от группы контроля (с 87,3 до 67,1 см²). Впоследствии у пациентов, получавших флуконазол, средняя площадь поверхности язв была значительно меньше, чем в группе контроля, и значимые статистические различия в средней площади поверхности язвенного дефекта ($p \leq 0,05$) наблюдались между двумя группами на 6-й неделе. Тем не менее не выявлено статистически достоверных различий ($p = 0,47$) по такому показателю, как полное заживление, между группой больных, получавших флуконазол, и группой контроля, 20 против 24. Среднее время заживления яз-

вы в группе флуконазола составляло 7,3 нед, в то время как в группе контроля – 11,3 нед ($p = 0,022$). Аналогичным образом, вероятность заживления язвы на 10-й неделе в группе флуконазола составляла 50 против 20% группы контроля.

Выводы. Флуконазол в сочетании со стандартным лечением превосходил стандартную помощь в ускорении заживления язвенных дефектов у пациентов с сахарным диабетом и грибковыми инфекциями в глубоких слоях диабетических ран стопы. У пациентов, получавших флуконазол, заживление язвенного дефекта происходило быстрее ($p = 0,022$), но общее излечение не отличалось в обеих группах.

Подписка

на научно-практический журнал “КЛИНИЧЕСКАЯ И ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ТИРЕОИДОЛОГИЯ”

на 2012 год **Выходит 4 раза в год**

Подписные индексы и стоимость подписки в каталоге Роспечати
на полгода (два номера) – 160 рублей (индекс 80261).

Кроме того, подписку на год, на любое полугодие или на 1 мес можно оформить непосредственно в Издательском доме Видар-М, а также на нашем сайте (<http://www.vidar.ru>).

Контакты по вопросам подписки и приобретения

Тел./факс: (495) 589-86-60, 768-04-34, 912-76-70; e-mail: info@vidar.ru <http://www.vidar.ru>
Почтовый адрес: 109028 Москва, а/я 16, Издательский дом Видар-М.
Для посетителей: Москва, ул. Станиславского, д.25
Часы работы: с 10 до 18, кроме выходных и праздничных дней.