Научная статья

Original article

УДК 616.831-009.11

ОЦЕНКА ВЛИЯНИЯ БОТУЛИНИЧЕСКОГО ТОКСИНА ТИПА А (БОТОКС) В ЛЕЧЕНИИ ДЕТСКОГО ЦЕРЕБРАЛЬНОГО ПАРАЛИЧА В УДМУРТСКОЙ РЕСПУБЛИКЕ ЗА 2020 ГОД

ASSESSMENT OF THE IMPACT OF BOTULINUM TOXIN TYPE A (BOTOX) IN THE TREATMENT OF CEREBRAL PALSY IN THE UDMURT REPUBLIC FOR 2020

Гилимханова Айгуль Ринатовна – студент 4 курса педиатрического факультета, ФГБОУ ВО «Ижевская государственная медицинская академия» (426056 Россия, Удмуртская Республика, г.Ижевск, ул. Коммунаров, д. 281), тел. +7 (3412) 66-14-66, aigul.gilimhanova@yandex.ru.

Саррахов Данияр Дамирович – студент 4 курса педиатрического факультета, ФГБОУ ВО «Ижевская государственная медицинская академия» (426056 Россия, Удмуртская Республика, г.Ижевск, ул. Коммунаров, д. 281), тел. +7 (3412) 66-14-66, sarrahov.d@mail.ru.

Галлямов Ильдар Маратович – студент 4 курса педиатрического факультета, ФГБОУ ВО «Ижевская государственная медицинская академия» (426056 Россия, Удмуртская Республика, г.Ижевск, ул. Коммунаров, д. 281), тел. +7 (3412) 66-14-66, kapeckoba99@mail.ru.

Малкова Алла Аркадьевна – кандидат медицинских наук, ассистент кафедры неврологии, нейрохирургии и медицинской генетики, ФГБОУ ВО «Ижевская государственная медицинская академия» (426056 Россия,

Удмуртская Республика, г.Ижевск, ул. Коммунаров, д. 281), тел. +7 (3412) 66-14-66, alla2597@mail.ru.

Краснова Алина Николаевна – кандидат медицинских наук, ассистент кафедры неврологии, нейрохирургии и медицинской генетики, ФГБОУ ВО «Ижевская государственная медицинская академия» (426056 Россия, Удмуртская Республика, г.Ижевск, ул. Коммунаров, д. 281), тел. +7 (3412) 66-14-66, alina_krasnova@mail.ru.

Gilimkhanova Aigul Rinatovna – 4th year student of the Pediatric Faculty, Izhevsk State Medical Academy (426056 Russia, Udmurt Republic, Izhevsk, Kommunarov str., 281), tel. +7 (3412) 66-14-66, aigul.gilimhanova@yandex.ru .

Sarrakhov Daniyar Damirovich – 4th year student of the Faculty of Pediatrics, Izhevsk State Medical Academy (426056 Russia, Udmurt Republic, Izhevsk, Kommunarov str., 281), tel. +7 (3412) 66-14-66, sarrahov.d@mail.ru .

Gallyamov Ildar Maratovich – 4th year student of the Faculty of Pediatrics, Izhevsk State Medical Academy (426056 Russia, Udmurt Republic, Izhevsk, Kommunarov str., 281), tel. +7 (3412) 66-14-66, kapeckoba99@mail.ru .

Malkova Alla Arkadyevna – Candidate of Medical Sciences, Assistant of the Department of Neurology, Neurosurgery and Medical Genetics, Izhevsk State Medical Academy (426056 Russia, Udmurt Republic, Izhevsk, Kommunarov str., 281), tel. +7 (3412) 66-14-66, alla2597@mail.ru .

Krasnova Alina Nikolaevna – Candidate of Medical Sciences, Assistant of the Department of Neurology, Neurosurgery and Medical Genetics, Izhevsk State Medical Academy (426056 Russia, Udmurt Republic, Izhevsk, Kommunarov str., 281), tel. +7 (3412) 66-14-66, alina_krasnova@mail.ru .

Аннотация. В данной статье проведена оценка влияния ботулинического токсина типа А (Ботокс) 193 пациентам с диагнозом «Детский церебральный паралич».

По данным исследования производилось сравнение пола, возраста, формы ДЦП, неврологического статуса и исхода госпитализации.

Annotation. This article assessed the impact of botulinum toxin type A (Botox) on 193 case histories of patients diagnosed with cerebral palsy.

According to the study, gender, age, form of cerebral palsy, neurological status and outcome of hospitalization were compared.

Ключевые слова: детский церебральный паралич, неврология, влияние, токсин ботулизма.

Keywords: infantile cerebral paralysis, neurology, influence, botulinum toxin.

Актуальность: Детский церебральный паралич (ДЦП) - группа стабильных нарушений развития моторики и поддержания позы, которые приводят к ограничению функциональной активности и двигательным нарушениям вследствие непрогрессирующего повреждения или аномалии развивающегося головного мозга у плода или новорожденного ребенка [2].

У детей с диагнозом «Детский церебральный паралич» типичным видом нарушения мышечного тонуса является спастичность. Разные группы мышц периодически становятся чрезмерно напряженными, а при любой попытке их растянуть напряжение нарастает.

В настоящее время одним из самых эффективных методов лечения спастичности у детей является ботулинотерапия — введение в разные группы спастичных мышц (мышц-мишеней) препаратов ботулотоксина типа А. Ботулинотерапия, а именно применение ботулотоксина типа А введен в стандарт лечения детского церебрального паралича (приказ Минздравсоцразвития РФ № 288 от 29 ноября 2004 г.). «Ботокс» с успехом применяется в неврологии при различных формах спастичности более 20 лет. За это время были четко изучены механизмы действия препарата, возможные побочные проявления, его дозировки и кратность введения. Многочисленными клиническими испытаниями препарата «Ботокс» при

ДЦП во всем мире (L. A. Koman et al, 2000; J. Wisselet al, 1999; T.F. Yang et al, 1999; L.J. Arens et al, 1997 и др.) установлено, что при внутримышечном введении «Ботокса»: 1) снижается мышечный тонус в спастичных мышцах; 2) увеличивается объем движения в суставе, к которому прикрепляются спастичные мышцы; 3) улучшаются двигательные функции ребенка (ходьба и др.); 4) снимается тяжелый болевой синдром, вызванный мышечной спастичностью при тяжелых формах детского церебрального паралича [7].

Ботулинический токсин (БТ) считается мощнейшим бактериальным токсином. Его в настоящее время широко применяют в клинической медицине в качестве лечебного препарата. Ботулинический токсин является экзотоксином, который продуцируется спорообразующими анаэробными бактериями Clostridium botulinum. Выделено семь его разных серотипов (A, B, C, D, E, F, G). Все эти серотипы функционально и структурно схожи. Все они взаимодействуют с одним и тем же рецептором, но поражают различные белки в пределах одного холинергического синапса. Наибольшим эффектом и продолжительностью действия обладает ботулинический токсин типа А. Не вызывает сомнения ингибирование ботулинического токсина всех типов высвобождения ацетилхолина (АцХ) в терминалях холинергических синапсов, результатом чего является развитие стойкой хемоденервации. Терапевтическое действие ботулинического токсина типа А - следствие долговременной, но обратимой локальной миорелаксации [3, 4, 5].

Неблагоприятные последствия спастичности (National guidelines, 2009).

Составляющая Международной классификации функционирования	**Проблема**	**Последствие**
Нарушение	Спазм мышц. Нарушение позы и положения конечностей.	Боль. Сложность удержания позы.

	Боль.	Усталость. Контрактуры. Пролежни. Стресс и снижение настроения. Нарушения сна.
Активность	Изменение активной функции. Изменение пассивной функции	Снижение подвижности. Неспособность использовать конечности для выполнения повседневных задач. Сложности в самообслуживании. Повышение нагрузки на человека, осуществляющего уход
Ограничение возможности участия	Влияние чего-либо или всего из вышеперечисленного	Снижение самооценки. Нарушение социальных взаимодействий. Влияние на семейные отношения

При проведении ботулинотерапии первым делом выбирают мышцы-мишени, которые в основном приводят к формированию патологического двигательного стереотипа. Далее инъекционно вводят препарат (ксеомин, диспорт) в мышцы-мишени под контролем УЗИ. Для определения дозы

препарата ботулинического токсина типа А рассматривается такие критерии как цель лечения, выраженность спастичности, возраст, размер мышц и степень функциональных нарушений [1].

Цель: изучить изменение патологического тонуса (спастики) мышц и болевого синдрома у пациентов с диагнозом «Детский церебральный паралич» при применении ботулинического токсина.

Материалы и методы: проведен ретроспективный анализ 193 пациентам с оценкой влияния ботулинотерапии с диагнозом «Детский церебральный паралич» в Детской городской больнице №3 «Нейрон» Министерства Здравоохранения Удмуртской Республики за 2020 год.

Диагноз ДЦП был выставлен на основании федеральных клинических рекомендаций 2016 года по ведению детей с заболеванием ДЦП и Федеральным законом от 25 декабря 2018 г. N 489-ФЗ клинические рекомендации (протоколы лечения) по вопросам оказания медицинской помощи.

Пациенты были разделены на четыре возрастные группы: до 7 лет (98 пациентов), 7-11 лет (33 пациента), 11-16 (42 пациента) и 16-18 лет (20 пациентов).

В ходе изучения каждой истории болезни были проанализированы такие параметры, как: пол, возраст, форма ДЦП, изменение болевого синдрома по шкале ВАШ, оценка тонуса мышц после ботулинотерапии по шкале Эшворта, неврологический статус и изменение шкалы функционирования после проведения ботулинотерапии.

Шкала Эшворта (Ashworth Scale), используется для измерения спастичности и эффекта ее лечения, а также для измерения степени тяжести и частоты сопротивления пассивным движениям по пятибалльной оценке (от 0 до 4). Для оценки врач перемещает конечности пациента в полном диапазоне движения и субъективно оценивает мышечный тонус.

0 - Тонус не повышен.

1 - Легкое повышение мышечного тонуса, проявляющееся в начальном напряжении и быстром последующем облегчении.

2 - Умеренное повышение тонуса по всему объему движения, однако конечность сгибается или разгибается достаточно легко.

3 - Значительное повышение мышечного тонуса — пассивные движения затруднены.

4 - Невозможность полностью согнуть или разогнуть паретичную часть конечности.

Для оценки болевого синдрома используют шкалу ВАШ, которая представляет из себя шкалу с градуировкой от 0 до 10 или от 0 до 100. Пациент отмечает цифру, которая, по его мнению, наиболее соответствует силе испытываемого им болевого ощущения. При анализе выраженности боли была принята следующая градация степеней тяжести боли: слабая боль — 1-4 балла (по цифровой оценочной шкале от 0 до 10 баллов), умеренная боль (5—6 баллов), сильная боль (7—10 баллов). В основе градации лежит наличие границ категорий тяжести боли, при которых происходят качественные и количественные изменения характера влияния боли на основные параметры качества жизни [6].

Уровень функционирования оценивался по шкалам:

- Система классификации нарушений коммуникации (CFCS);
- Классификация нарушений функций руки (MACS);
- Классификационная система опорно-двигательной системы (GMFCS);
- Функциональная оценка движений (FMS).

Полученные результаты:

Среди 193 детей, получивших ботулотоксин в комплексном лечении ДЦП 70 человек (36,3%) – женского пола, 123 человека (63,7%) – мужского пола.

Формы ДЦП были следующими: гемипарез у 65 пациентов (33,68%), диплегия у 52 пациентов (26,94%), тетрапарез у 39 пациентов (20,2%), парапарез у 20 пациентов (10,36%), гемиплегия у 12 пациентов (6,22%),

параплегия у 2 пациентов (1,04%), парез у 2 пациентов (1,04%) и гиперкинетическая форма у 1 пациента (0,52%).

Для начала по данным исследования рассмотрим группу больных до 7 лет (98 пациентов):

По форме ДЦП наблюдается гемипарез у 40 пациентов (40,81%), диплегия у 24 пациентов (24,48%), тетрапарез у 18 пациентов (18,37%), парапарез у 9 пациентов (9,2%), гемиплегия у 5 пациентов (5,1%), параплегия у 1 пациента (1,02%) и парез у 1 пациента (1,02%).

По уровню функционирования в среднем наблюдается GMFCS II и GMFCS III, MACS II, FMS IV, CFCS II.

До проведения ботулинотерапии спастичность по шкале Эшворта составила 3,2±0,2 балла. После проведения ботулинотерапии оценка проводится через 10-14 дней и составила 2,4±0,1 балла. Снижение спастичности по шкале Эшворта в среднем составила 0,8±0,15 балла.

До проведения ботулинотерапии болевой синдром по шкале ВАШ составил 3,6±0,4 балла. После проведения ботулинотерапии по шкале ВАШ проводится оценка через 10-14 дней и составила 1,4±0,3 балла. Снижение в среднем по шкале ВАШ составило 1,2±0,35 балла.

По субъективной оценке родителей после проведенной ботулинотерапии и реабилитации, дети стали более выносливыми, то есть двигательно более активны (начинают ползать, дольше стоять у опоры, делать первые шаги «на цыпочках», начинают ходить).

Проведенный нами статистический анализ демонстрирует статистическую значимость различия данной группы детей до 7 лет по переменной «спастичность» до и после лечения ботулинотерапией, т.к. $p=0,000438$ при $U=194$ (при $p<0,05$ уровне значимости) и по переменной «болевой синдром» до и после лечения ботулинотерапией, т.к. $p=0,000018$ при $U=194$ (при $p<0,05$ уровне значимости).

Группа больных 7 – 11 лет (33 пациента):
По форме ДЦП наблюдается гемипарез у 10 пациентов (30,33%), диплегия у

10 пациентов (30,33%), парапарез у 6 пациентов (18,18%), тетрапарез у 4 пациентов (12,12%), гемиплегия у 1 пациента (3%), параплегия у 1 пациента (3%) и гиперкинетическая форма у 1 пациента (3%).

По уровню функционирования в среднем наблюдается GMFCS II и GMFCS III, MACS II, FMS V, CFCS I.

До проведения ботулинотерапии спастичность по шкале Эшворта составила 3,22±0,2 балла. После проведения ботулинотерапии оценка проводится через 10-14 дней и составила 2,41±0,1 балла. Снижение спастичности по шкале Эшворта в среднем составила 0,81±0,15 балла.

До проведения ботулинотерапии болевой синдром по шкале ВАШ составил 3,61±0,4 балла. После проведения ботулинотерапии по шкале ВАШ проводится оценка через 10-14 дней и составила 1,4±0,3 балла. В среднем по шкале ВАШ составило 2,21±0,35 балла.

По субъективной оценке родителей после проведенной ботулинотерапии и реабилитации, дети стали более выносливыми, то есть двигательно более активны (начинают дольше стоять как у опоры, так и без нее, начинают дольше и лучше ходить, меньше утомляются при ходьбе).

Проведенный нами статистический анализ демонстрирует статистическую значимость различия данной группы детей с 7 до 11 лет по переменной «спастичность» до и после лечения ботулинотерапией, т.к. $p=0,000584$ при $U=64$ (при $p<0,05$ уровне значимости) и по переменной «болевой синдром» до и после лечения ботулинотерапией, т.к. $p=0,000040$ при $U=64$ (при $p<0,05$ уровне значимости).

Группа больных 11 - 16 лет (42 пациента):

По форме ДЦП наблюдается гемипарез у 8 пациентов (19,04%), диплегия у 14 пациентов (33,33%), парапарез у 3 пациентов (7,14%), тетрапарез у 13 пациентов (30,96%) и гемиплегия у 4 пациентов (9,53%).

По уровню функционирования в среднем наблюдается GMFCS II и GMFCS III, MACS II, FMS V, CFCS I.

До проведения ботулинотерапии спастичность по шкале Эшворта составила 3,27±0,2 балла. После проведения ботулинотерапии оценка проводится через 10-14 дней и составила 2,53±0,1 балла. Снижение спастичности по шкале Эшворта в среднем составила 0,74±0,15 балла.

До проведения ботулинотерапии болевой синдром по шкале ВАШ составил 3,63±0,4 балла. После проведения ботулинотерапии по шкале ВАШ проводится оценка через 10-14 дней и составила 1,45±0,3 балла. В среднем по шкале ВАШ составило 1,18±0,35 балла.

По субъективной оценке родителей после проведенной ботулинотерапии и реабилитации, дети стали более выносливыми, то есть двигательно более активны (начинают дольше и лучше ходить, лучше опираться на стопы при ходьбе, меньше утомляются, дольше и лучше выполняют упражения ЛФК).

Проведенный нами статистический анализ демонстрирует статистическую значимость различия данной группы детей с 11 до 16 лет по переменной «спастичность» до и после лечения ботулинотерапией, т.к. $p=0,000437$ при $U=82$ (при $p<0,05$ уровне значимости) и по переменной «болевой синдром» до и после лечения ботулинотерапией, т.к. $p=0,000038$ при $U=82$ (при $p<0,05$ уровне значимости).

Группа больных 16 - 18 лет (20 пациентов): По форме ДЦП наблюдается гемипарез у 7 пациентов (35%), диплегия у 4 пациентов (20%), тетрапарез у 4 пациентов (20%), гемиплегия у 2 пациентов (10%), парапарез у 2 пациентов (10%) и парез у 1 пациента (5%). По уровню функционирования в среднем наблюдается GMFCS IV, MACS II и MACS III, FMS I и FMS IV, CFCS IV.

До проведения ботулинотерапии спастичность по шкале Эшворта составила 3,37±0,2 балла. После проведения ботулинотерапии оценка проводится через 10-14 дней и составила 2,69±0,1 балла. Снижение спастичности по шкале Эшворта в среднем составила 0,68±0,15 балла.

До проведения ботулинотерапии болевой синдром по шкале ВАШ составил 3,71±0,4 балла. После проведения ботулинотерапии по шкале ВАШ

проводится оценка через 10-14 дней и составила 1,47±0,3 балла. В среднем по шкале ВАШ составило 2,24±0,35 балла.

По субъективной оценке родителей после проведенной ботулинотерапии и реабилитации, дети стали более выносливыми, то есть двигательно более активны (начинают лучше ходить, меньше утомляются, лучше выполняют упражения ЛФК).

Проведенный нами статистический анализ демонстрирует статистическую значимость различия данной группы детей с 16 до 18 лет по переменной «спастичность» до и после лечения ботулинотерапией, т.к. $p=0,000352$ при $U=38$ (при $p<0,05$ уровне значимости) и по переменной «болевой синдром» до и после лечения ботулинотерапией, т.к. $p=0,000069$ при $U=38$ (при $p<0,05$ уровне значимости).

Заключение:

По результатам нашего исследования, проанализировав четыре возрастные группы пациентов, можно сделать следующие выводы: 1) достоверное улучшение состояния у детей до 11 лет; 2) снижение спастичности у детей до 11 лет выражена большей степени, чем в других возрастных группах; 3) среди детей, получавших ботулинотерапию, выявлено преобладание следующих форм ДЦП: гемипарез, диплегия и тетрапарез; 3) по тяжести чаще наблюдается GMFCS II и GMFCS III, MACS II; 4) по исходу госпитализаии можно говорить о том, что во всех случаях наблюдается улучшение состояния, которое выражается в заметном снижении мышечного тонуса, увеличении двигательной активности, увеличение выносливости, уменьшении болевого синдрома. Но следует отметить, что стойкого эффекта не будет. Об этом можно судить из того, что шкала функционирования при повторном проведении ботулинотерапии не меняется. Это диктует необходимость проведения ботулинотерапию 2-4 раза в год, в зависимости от цели лечения, выраженности спастичности, степени функциональных нарушений.

Таким образом, у всех пациентов с диагнозом «Детский церебральный паралич» наблюдается улучшение состояния, поэтому независимо от возрастной группы необходимо проводить ботулинотерапию и комплексные реабилитационные мероприятия длительно, непрерывно и индивидуально подбирать программы в зависимости от целей лечения, связанных с взрослением ребенка и динамикой патоморфологии клинической картины заболевания.

Сочетание методов ботулинотерапии, ортопедической коррекции, ЛФК, физиолечения и непрерывность реабилитации с учетом имеющихся нарушений являются основой для высокой эффективности комплексной помощи пациентам с ДЦП.

Литература

1. Лечение спастичности у детей с церебральными параличами. Метод. рекомендации №15 под ред. Батышевой Т.Т.,М., 2011: 35.
2. Гузева В.И., Куренков А.Л., Змановкая В.А., Батышева Т.Т., Семенова К.А., Жеребцова В.А., Владыкина Л.Н., Попков Д.А. Детский церебральный паралич. В кн.: Федеральное руководство по детской неврологии. Под. ред. Гузевой В.И. М.: ООО «МК», 2016.
3. Куренков А.Л., Клочкова О.А., Бурсагова Б.И., Кузенкова Л.М., Артеменко А.Р., Фальковский И.В. Опыт применения препарата ботулинического токсина типа А (Onabotulinumtoxin A) в лечении пациентов с детским церебральным параличом. Медицинский совет, 2017, 1S: 37-43.
4. Тонконоженко Н.Л., Клиточенко Г.В., Кривоножкина П.С., Малюжинская Н.В. Детский церебральный паралич: клинические рекомендации по лечению и прогноз. Лекарственный вестник, 2015, 57, 9: 26-30.
5. Куренков А.Л., Клочкова О.А., Бурсагова Б.И., Кузенкова Л.М., Каримова Х.М., Мамедьяров А.М., Артеменко А.Р., Петрова С.А. Применение препарата ботулинического токсина типа А (Ботокс) в

лечении детского церебрального паралича. Нервно-мышечные болезни, 2014, 3: 28-40.

6. Новик А.А., Ионова Т.И., Калядина С.А и др. Характеристика боли и её влияния на качество жизни больных гемобластозами // Вестник Национального медико-хирургического Центра им. Н.И. Пирогова. 2007 — Т. 2 — № 1 — с. 32—37.
7. Лобов М.А., Белоусова Е.Д., Шаховская Н.И., Малиновская О.Н. Ботокс в лечении детского церебрального паралича // Альманах клинической медицины. 2001 – Часть 9. – с. 202-206.

Literature

1. Treatment of spasticity in children with cerebral palsy. Method. Guidelines No. 15 Edited by Batysheva TT, Moscow, 2011: 35.

2. Guzeva VI, Kurenkov AL, Zmanikovaya VA, Batysheva TT, Semenova KA, Zherebtsova VA, Vladykina LN, Popkov DA. Infantile cerebral palsy. In: Federal Guideline for Pediatric Neurology. Edited by Guzevoy VI. M.: MK LLC, 2016.
3. Kurenkov AL, Klochkova OA, Bursagova BI, Kuzenkova LM, Artemenko AR, Falkovski IV. Experience in using type a botulinum toxin (Onabotulinumtoxin A) in the treatment of patients with infantile cerebral palsy. Meditsinsky Sovet, 2017, 1S: 37-43.
4. Tonkonozhenko NL, Klitochenko GV, Krivonozhkina PS, Malyuzhinskaya NV. Infantile cerebral palsy: clinical guidelines for treatment and prognosis. Lekarstvenny Vestnik, 2015, 57, 9: 26-30.
5. Kurenkov AL, Klochkova OA, Bursagova BI, Kuzenkova LM, Karimova Kh.M., Mamedyarov AM, Artemenko AR, Petrova SA. The use of type a botulinum toxin (Botox) in the treatment of infantile cerebral palsy. Nervno-Myshechnye Bolezni, 2014, 3: 28-40.
6. Novik A.A., Ionova T.I., Kaliadina S.A. Characteristics of pain and its impact on the quality of life of patients with hematological malignancies. Vestnik Natsional'nogo mediko-khirurgicheskogo Tsentra im. N.I. Pirogova.

[Newsletter of the National Medical and Surgical Center named after N.I. Pirogov], 2007, vol. 2, no. 1, pp. 32—37 (In Russian).

7. Lobov M.A., Belousova E.D., Shakhovskaya N.I., Malinovskaya O.N. Botox in the treatment of cerebral palsy // Almanac of clinical medicine. 2001 - Part 9, pp. 202-206.

© Гилимханова А.Р., Саррахов Д.Д., Галлямов И.М., Малкова А.А., Краснова А.Н., 2022 Научно-образовательный журнал для студентов и преподавателей «StudNet» №4/2022.

Для цитирования: Гилимханова А.Р., Саррахов Д.Д., Галлямов И.М., Малкова А.А., Краснова А.Н. ОЦЕНКА ВЛИЯНИЯ БОТУЛИНИЧЕСКОГО ТОКСИНА ТИПА А (БОТОКС) В ЛЕЧЕНИИ ДЕТСКОГО ЦЕРЕБРАЛЬНОГО ПАРАЛИЧА В УДМУРТСКОЙ РЕСПУБЛИКЕ ЗА 2020 ГОД// Научно-образовательный журнал для студентов и преподавателей «StudNet» №4/2022.