

Г.М. Еликбаев<sup>1</sup>, В.А. Хачатрян<sup>1</sup>, И.Б. Осипов<sup>2</sup>, С.А. Сарычев<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Российский научно-исследовательский нейрохирургический институт им. А.Л. Поленова, Санкт-Петербург

<sup>2</sup> Санкт-Петербургская государственная педиатрическая медицинская академия

## Эпидемиология и ранняя диагностика врожденных пороков развития позвоночника и спинного мозга

НА ОСНОВАНИИ ЛИТЕРАТУРНОГО ОБЗОРА И АНАЛИЗА РЕЗУЛЬТАТОВ СОБСТВЕННЫХ НАБЛЮДЕНИЙ ИЗУЧЕНЫ ЭТИОЛОГИЧЕСКИЕ ФАКТОРЫ, СПОСОБСТВУЮЩИЕ ВОЗНИКНОВЕНИЮ ВРОЖДЕННЫХ ПОРОКОВ РАЗВИТИЯ ПОЗВОНОЧНИКА И СПИННОГО МОЗГА. УКАЗАНЫ МЕРОПРИЯТИЯ ПО РАННЕЙ ДИАГНОСТИКЕ И МЕРЫ ПРОФИЛАКТИКИ АНОМАЛИИ, ПОЗВОЛЯЮЩИЕ СНИЗИТЬ ПОКАЗАТЕЛИ ДЕТСКОЙ ИНВАЛИДНОСТИ И СМЕРТНОСТИ.

**КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА:** ВРОЖДЕННЫЙ ПОРОК РАЗВИТИЯ, МИЕЛОДИСПЛАЗИЯ, ФАКТОРЫ РИСКА, РАННЯЯ ДИАГНОСТИКА, ПРОФИЛАКТИКА ПОРОКОВ.

58

### Контактная информация:

Еликбаев Галимжан Мамырбекович,  
кандидат медицинских наук,  
докторант Российского  
научно-исследовательского  
нейрохирургического института  
им. А.Л. Поленова  
Адрес: 191104, Санкт-Петербург,  
ул. Маяковского, д. 12,  
тел. (812) 273-80-96  
Статья поступила 12.10.2007 г.,  
принята к печати 04.08.2008 г.

Проблема диагностики и лечения врожденных пороков развития позвоночника и спинного мозга обусловлена распространенностью этих патологических состояний, низкой эффективностью общепринятых лечебно-диагностических комплексов, а также увеличением частоты встречаемости миелодисплазии в популяции.

Миелодисплазия представляет собой порок развития спинного мозга, требующий комплексного подхода к лечению и реабилитации, с прогрессирующим течением и клиническими проявлениями нарушения функций опорно-двигательного аппарата и органов малого таза. Эта нозология объединяет относительно большую группу заболеваний: спинномозговые грыжи, незаращение дужек позвонков, дисплазия или агенезия каудальных отделов и др. [1, 2]. Распространенность врожденных пороков в России в настоящее время колеблется от 3 до 15% [3]. В структуре причин перинатальной и младенческой смертности доля врожденных пороков развития составляет соответственно 20,6 и 20%; в большинстве случаев такая патология имеет мультифакториальный генез [4–6]. Ю.А. Зозуля и Ю.А. Орлов приводят данные, согласно которым из родившихся на Украине в 2002 г. почти 400 тыс. детей у 48 тыс. имелись уродства [7].

За последнее десятилетие в России заболеваемость детей в возрасте до 14 лет с впервые установленным диагнозом возросла на 42,5%; в 4,4 раза увеличилось число заболеваний, приводящих к инвалидности. Среди причин инвалидности у детей 1-е место занимают заболевания нервной системы,

G.M. Elikbaev<sup>1</sup>, V.A. Hachatryan<sup>1</sup>, I.B. Osipov<sup>2</sup>,  
S.A. Sarychev<sup>2</sup>

<sup>1</sup> A.L. Polenov Russian State Research Institute  
of Neurosurgery, Saint-Petersburg

<sup>2</sup> Saint-Petersburg State Pediatric Medical Academy

ETIOLOGICAL FACTORS OF CONGENITAL MALFORMATIONS OF SPINAL COLUMN AND SPINAL CORD WERE DESCRIBED ON THE BASIS OF LITERATURE ANALYSIS AND RESULTS OF PROPER OBSERVATIONS. MEASURES OF EARLY DIAGNOSIS AND PROPHYLAXIS OF ABNORMALITIES, WHICH CAN DECREASE RATE OF CHILDREN'S DISABLEMENT AND MORTALITY, WERE INDICATED.

**KEY WORDS:** CONGENITAL MALFORMATION, MYELOYDISPLASIA, RISK FACTORS, EARLY DIAGNOSIS, PROPHYLAXIS OF MALFORMATIONS.

**Epidemiology and early diagnosis of congenital malformations of spinal column and spinal cord**

причем в основном инвалидность обусловлена поражением центральной нервной системы (ЦНС). Вслед за детским церебральным параличом среди поражений ЦНС чаще всего встречаются аномалии, связанные с пороками развития спинного мозга (18,5%) [8]. По-видимому, нарушение экологического равновесия привело к значительному росту разнообразных эмбрио- и фетопатий, пороков развития позвоночника и спинного мозга. Воздействие биологических и физико-химических факторов на организм плода в тератогенный терминационный период изучено недостаточно, однако можно констатировать, что токсикозы и вирусные инфекционные заболевания в первой половине беременности в 25% случаев инициируют развитие синдрома каудальной миелодисплазии [9–12].

Большинство авторов в числе возможных этиологических факторов рассматривают нарушение процессов эмбриогенеза на стадии закладки нервной и костной систем, в сроки от 16-го дня после оплодотворения до конца 8-й недели, когда происходит формирование не только позвоночника, но и основных внутренних органов [13, 14]. Распространенность незаращения дужек позвонков зависит от времени, региона, расы и этнической принадлежности [15]. Во всем мире это заболевание встречается в среднем с частотой 4,7 на 10 000 живорожденных [16]. О более высокой распространенности сообщалось в северном Китае, восточной Ирландии, Норвегии и Египте [17]. Так, в Ирландии его частота составляет 3–4, на Британских островах — 2–3,5, а в Восточной Европе и США — 0,1–0,6 случая на 1000 рождений [18]. К. Airede приводит следующую частоту встречаемости данной патологии в среднем поясе Нигерии: 7 на 1000 новорожденных [19].

Развитию аномалий способствуют различные тератогенные воздействия окружающей среды, хромосомные дефекты, нарушение активности многих генов, применение цитостатических препаратов, недостаток витаминов, радиологические воздействия, цитоплазматические факторы или тучность беременных женщин [13, 20, 21].

К внешним факторам, способствующим появлению дефекта нервной трубки (ДНТ), Ю.А. Зозуля, Ю.А. Орлов относят: радиацию, токсические вещества химического происхождения (нефтепродукты, удобрения, пестициды и т.д.), применение женщиной до и в первые месяцы беременности противосудорожных препаратов; высокую температуру тела или применение горячих ванн в начале беременности; сахарный диабет и ожирение, несбалансированное питание, дефицит витаминов, особенно фолиевой кислоты [7]. Обнаружение одного, а тем более нескольких из этих факторов авторы считают основанием для включения беременной в группу высокого риска рождения ребенка с ДНТ. Если в семье родителей или ближайших родственников встречались случаи рождения детей с ДНТ, вероятность появления ребенка с данным дефектом увеличивается до 2–5%. Это же относится к рождению 2-го ребенка, если такой дефект был у 1-го (риск составляет около 5%). Авторы указывают, что наиболее опасными моментами являются спонтанный аборт (выкидыш), преждевременные роды, младенческая смертность в семье и у родственников [7]. У матерей старше 35 лет абсолютный риск рождения ребенка с миелодисплазией на 3% выше, чем у молодых [22].

С целью исследования факторов, ассоциированных с возникновением пороков развития спинного мозга, В.С. Полуниин и соавт. изучили состояние здоровья

569 детей-инвалидов с пороками развития спинного мозга и их родителей и выявили, что наиболее значимыми являются факторы, действующие на организм женщины во время беременности, особенно в I триместре. Авторы приводят данные, согласно которым у 69,4% матерей течение беременности и родов сопровождалось различными острыми заболеваниями (острые респираторные вирусные инфекции, грипп, ангина, назофарингит, бронхит, острый гастрит, энтерит и др.), чаще осложнялось инфекцией мочеполовых путей и акушерской патологией. Отмечались более высокая угроза прерывания беременности и длительный гестоз на всем ее протяжении. У каждой 4-й женщины, родившей ребенка с миелодисплазией, отмечались нарушение сроков рождения ребенка и неправильное положение плода [10]. Авторы разделили факторы, влияющие на формирование пороков развития спинного мозга, на 2 группы: факторы, выявленные у родителей до наступления настоящей беременности (исходное состояние здоровья матери и отца, течение у женщины предыдущих беременностей, профессиональные вредности, которым подвергался организм матери, злоупотребление алкоголем родителями), и факторы, выявленные в период внутриутробного развития. Анализ состояния здоровья родителей детей с миелодисплазией показал, что у них выше общая и хроническая заболеваемость, распространенность заболеваний мочеполовой системы, а также врожденных аномалий [10].

По данным Э.В. Ульриха, 21% матерей, родивших детей с аномалиями позвоночника, страдали токсикозом в первой половине беременности, у 24,1% женщин были заболевания инфекционной природы. Угроза выкидыша на 7–14-й неделе отмечалась у 21% беременных, причем у большинства из них предыдущие беременности заканчивались выкидышем. К медицинскому аборту прибегали 23% женщин [23].

Результаты многих исследователей свидетельствуют о том, что одной из ведущих причин спорадических производных абортов (от 60 до 80%) являются генетические поломки кариотипа у родителей и эмбриона [10, 24, 25]. О.Б. Кольбе и соавт. выявили отягощенный перинатальный анамнез у 68% детей с дисфункцией мочевого пузыря и толстой кишки; у 50% детей были нарушения деятельности ЦНС и вегетативного статуса в виде астено-невротического синдрома, вегетососудистой дистонии, минимальных мозговых дисфункций [26].

В Российском научно-исследовательском нейрохирургическом институте им. А.Л. Поленова и Санкт-Петербургской государственной педиатрической медицинской академии с 1991 по 2006 гг. находились на лечении 226 больных с врожденными пороками развития позвоночника и спинного мозга; 60,2% матерей обследовать не удалось. Выявленные этиологические факторы были разнообразны. Основными факторами, приводящими к аномалиям развития, являлись токсикозы и вирусные заболевания в первой половине беременности (28,3%), сделанные ранее аборты, а также выкидыши (24,4%).

Во всем мире признано, что при планировании беременности родителям необходимо обследоваться у врача-генетика, а будущей матери — у гинеколога, чтобы принять меры по профилактике ДНТ и постоянно контролировать течение беременности. Факторами, способствующими появлению ДНТ, считаются генетический дефект, унаследованный от одного из родителей, а также воздействие неблагоприятных факторов внешней среды, способствующих появлению мутаций в гене. Поэтому генетическая

предрасположенность к появлению ребенка с ДНТ служит основным показателем для включения беременной в группу высокого риска [7].

В настоящее время установлено, что анэнцефалия и незаращение дужки позвонков являются открытыми дефектами первичной нервной трубки и возникают из-за нарушений на этапе ее образования [27]. В экспериментах на животных доказано, что частоту развития ДНТ может снижать метионин [28, 29]. Эпидемиологические исследования выявили корреляцию между низким уровнем витаминов, участвующих в обмене метионина ( $B_6$ ,  $B_{12}$  и фолиевая кислота) в плазме крови матери, и частотой развития ДНТ у плода [30]. Кроме того, метионин является незаменимой аминокислотой, необходимой для синтеза белка и процессов метилирования в ЦНС.

Высокая частота встречаемости и серьезность дефекта у человека — две наиболее важные причины для изучения биохимических механизмов, лежащих в основе развития ДНТ. В.Г. Вороновым при исследовании 14 детей с различными пороками развития спинного мозга и позвоночника выявлена взаимосвязь мутации в гене с нарушениями метаболизма метионина. Автор пришел к заключению, что к нарушениям обмена метионина могут приводить различные факторы: генетическая предрасположенность, не скомпенсированные сдвиги в превращениях промежуточных продуктов метаболизма метионина, недостаточное потребление витаминов и др. Однако какую бы природу ни имели эти нарушения, они могут обусловить гомоцистеинурию. Накопление в крови гомоцистеина, токсическое действие которого на нервную и сердечно-сосудистую системы установлено, зависит от степени тяжести нарушений обмена метионина. Однако, по мнению исследователя, вопрос о влиянии указанных нарушений на развитие ДНТ изучено недостаточно и поэтому необходимо исследовать метаболизм в семьях, в которых отмечались случаи ДНТ [31].

Предупредить появление в семье детей с наследственной патологией помогает медико-генетическое консультирование с широкой пренатальной диагностикой наследственных дефектов развития плода. Генетический анализ, проведенный А.Г. Притыко и соавт., позволил у 1/3 близких родственников по отцовской и материнской линиям (глубина изучения — до 3–4-го поколения) обнаружить психосоматические заболевания и пороки развития, передающиеся по наследству, однако синдром каудальной миелодисплазии не носил семейного характера [9].

С помощью генеалогического метода (глубина изучения — до 3–4-го поколения) Э.В. Ульрих в 28% случаев обнаружил у близких родственников больных (по линии отца и матери) соматические и психические заболевания, передающиеся по наследству: близорукость, косоглазие, шизофрению, эпилепсию. У 31% пробандов были родственники с пороками развития различных органов и систем. Причем у 10% пациентов отмечался семейный характер передачи порока развития позвоночника по нисходящему типу, что указывало на аутосомно-доминантный характер наследования данной патологии [23].

Снижение уровня детской смертности и заболеваемости в значительной степени зависит от реализации мероприятий, направленных на уменьшение частоты врожденных пороков развития. По данным ВОЗ, даже в развивающихся странах можно снизить уровень врожденных пороков развития примерно на 10% за счет профилактических мероприятий; в первую очередь это относится к порокам, для которых известны этиологические факторы [32].

Распространенность миелодисплазии в развитых странах значительно снизилась вследствие применения фолиевой кислоты, генетического консультирования и прерывания беременности в ранние сроки. Широкое применение фолиевой кислоты позволило в США за 15 лет уменьшить частоту проявления дефектов позвоночника и спинного мозга в 1,5 раза. По данным многих авторов, прием фолиевой кислоты по 0,4 мг/сут за 1 мес до начала беременности и в течение всего 1-го триместра снижает риск развития дефекта спинного мозга на 50% [33–35]. Особенно это касается женщин, которыми уже был рожден ребенок с дефектом спинного мозга, или это было у ближайших родственников.

Успехи в ранней диагностике ДНТ трубки связаны с внедрением в практику биохимических методик (исследование содержания  $\alpha$ -фетопротеина и ацетилхолинэстеразы в сыворотке крови матери и околоплодных водах), методов интраскопии плода (ультразвуковой, ядерно-магнитный); основное значение в снижении частоты этой аномалии имеют предупредительные мероприятия.

А.В. Балахонов предлагает реальный способ уменьшения числа детей с врожденными пороками, заключающийся в проведении массового скрининга беременных женщин с помощью ультразвуковой диагностики, а также в определении содержания  $\alpha$ -фетопротеина в сыворотке крови всех беременных [36].

У женщин, вынашивающих ребенка с дефектом спинного мозга, очень высокий уровень  $\alpha$ -фетопротеина в плазме крови и амниотической жидкости. Уровень  $\alpha$ -фетопротеина измеряют между 16-й и 17-й неделями гестации. Измерение уровня  $\alpha$ -фетопротеина в амниотической жидкости следует проводить параллельно с сонографией. Пренатальная сонография осуществляется на 17-й неделе гестации и является хорошим подспорьем при постановке диагноза [37].

Результаты изучения факторов риска возникновения у детей пороков развития спинного мозга В.С. Полуниным и соавт. показали, что в формировании этих пороков существенную роль играют медико-социальные факторы, характеризующие состояние здоровья и поведение родителей [10]. Одной из важнейших социально-гигиенических характеристик жизнедеятельности является медицинская активность женщины во время беременности, прежде всего обращение к акушеру-гинекологу в ранние сроки беременности (до 12 нед). Раннее обращение к врачу позволяет провести своевременное и полное обследование, диагностировать нарушения здоровья женщины и развития плода, выявить факторы риска и разработать мероприятия по устранению или минимизации их влияния на здоровье женщины и ребенка.

Ю.А. Зозуля и Ю.А. Орлов предлагают оптимальный алгоритм пренатального обследования для снижения частоты ДНТ:

- в период планирования беременности необходимы консультации врача-генетика, терапевта, акушера-гинеколога, при необходимости — уролога;
- выделение групп беременных с высоким и низким риском рождения ребенка с ДНТ.

Пренатальная диагностика и объем обследования беременных различаются в разных группах риска [7].

В.С. Полуни и соавт. писали о необходимости более активного наблюдения за здоровьем беременной женщины и формирования в ее семье здорового образа жизни, что может предупредить или снизить вероятность рождения ребенка с различными отклонениями, приводящими к

инвалидности с первых дней жизни. В целях предупреждения возникновения пороков развития спинного мозга у ребенка целесообразно врачам женских консультаций осуществлять систематическое профилактическое наблюдение за женщинами в период беременности, шире использовать различные методы санитарно-просветительной работы среди женщин, повышая их информированность в вопросах влияния факторов риска на здоровье будущего ребенка. Необходимо ввести в практику

работы женских консультаций обязательное медико-генетическое обследование [10].

Таким образом, приводимые разными авторами причинные факторы имеют решающее значение в возникновении пороков развития позвоночника и спинного мозга. Результаты нашего исследования полностью совпадают с данными мировой литературы, а широкое внедрение мер профилактики позволяет снизить уровень врожденных пороков развития.

#### СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Лаптев Л.А. Нейродисфункции тазовой диафрагмы в генезе расстройств функций органов кало-мочевыделения у детей при миелодисплазии: Автореф. дис. ... докт. мед. наук. — М., 1998. — С. 31.
2. Николаев С.Н. Реконструктивные хирургические вмешательства в комплексном лечении недержания мочи у детей с миелодисплазией: Автореф. дис. ... докт. мед. наук. — М., 1996. — С. 30.
3. Войцехович Б.А., Тесленко Л.Г. Врожденные пороки развития у детей // Проблемы современной гигиены. — 2000. — № 4. — С. 59–64.
4. Баранов А.А. Актуальные вопросы охраны здоровья матери и ребенка на современном этапе // Педиатрия. — 1990. — № 7. — С. 3–10.
5. Барашнев Ю.И., Бухарев В.А., Новиков П.В. Диагностика и лечение врожденных и наследственных заболеваний у детей. — М., 2004. — С. 338–339.
6. Исаков Ю.В., Гераськин А.В., Кучеров Ю.И. и др. Вестник педиатрической академии. Сборник научных трудов. — СПбГПМА, 2007. — С. 59–60.
7. Зозуля Ю.А., Орлов Ю.А. Пороки развития позвоночника и спинного мозга // Украинская медицинская газета. — 2003. — № 16. — С. 7–13.
8. Социально-значимые заболевания населения России в 2002 году. — М., 2003. — С. 55.
9. Притыко А.Г., Бурков И.В., Николаев С.Н. Диагностика и хирургическое лечение каудальных пороков развития позвоночника и спинного мозга у детей. — Ульяновск.: Симбирская книга, 1999. — С. 96.
10. Полуни В.Н. и др. Медико-социальные факторы риска возникновения пороков развития спинного мозга // Российский медицинский журнал. — 2006. — № 1. — С. 3–6.
11. McGuire E., Bloom D., Ritchey M. Myelodysplasia // *Prob. Urol.* — 1993. — № 7. — P. 7–11.
12. Haque M., Ohata K., Takami T. et al. Development of lumbosacral spina bifida: three-dimensional computer graphic study of human embryos at Carnegie stage twelve // *Pediatr. Neurosurg.* — 2001. — V. 35, № 5. — P. 247–252.
13. Савельев С.В. Эмбриональные механизмы развития spina bifida у человека // Архив патологии. — 2004. — № 2. — С. 21–24.
14. Rossi A., Cama A., Piatelli G. et al. Spinal dysraphism: MR imaging rationale // *J. Neuroradiol.* — 2004. — V. 31, № 1. — P. 3–24.
15. Kabre A., Badiane S.B., Sakho V. et al. Genetic and etiologic aspects of spina bifida in Senegal. Apropos of 211 cases collected at the neurosurgical clinic UHC of Fann // *Dakar Med.* — 1994. — V. 39, № 1. — P. 113–119.
16. McDonnell G., Meijeun J. Issue of medical management in adults with spina bifida // *Child. Nerv. Syst.* — 2000. — V. 16, № 4. — P. 2411–2417.
17. Mitchell L.E., Adzick N.S., Malchiome J. et al. Spina bifida // *Lancet.* — 2004. — V. 364, № 3. — P. 1885–1895.
18. Yen I.H., Khoury M.J., Erickson J.D. et al. The changing epidemiology of neural tube defect, United States, 1968–1989 // *Am. J. Dis. Child.* — 1992. — V. 146, № 7. — P. 857–861.
19. Airede K. Neural tube defects in the middlebelt of Nigeria // *J. Trap. Pediatr.* — 1992. — V. 38, № 2. — P. 27–30.
20. Marin-Padilla M. Cephalic axial skeletal-neural dysraphic disorders: embryology and pathology // *Can. J. Neurol. Sci.* — 1991. — V. 18, № 2. — P. 153–169.
21. Menkes J., Sarnat H. Malformations of the Central Nervous System // *Child. Neurol.* — 2000. — № 2. — P. 305–331.
22. Осипов А.И. Отведение мочи в хирургическом лечении детей с тяжелыми расстройствами мочеиспускания: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. — СПб., 2005. — С. 22.
23. Ульрих Э.В. Аномалии позвоночника у детей (руководство для врачей) — СПб.: СОТИС, 1995. — С. 335.
24. Кулаков В.И., Вихляева Е.М., Николаева Е.И. Современные тенденции в репродуктивном поведении женщин в странах Восточной Европы // *Акуш. и гин.* — 2001. — № 4. — С. 11–15.
25. Kanbur N.O., Guner P., Derman O. et al. Diastematomyelia: a case with familial aggregation of neural tube defects // *Scientific World Journal.* — 2004. — V. 21, № 4. — P. 847–852.
26. Кольбе О.Б. и соавт. Сочетанные нарушения функций мочевого пузыря и толстой кишки у детей // *Педиатрия.* — 2003. — № 6. — С. 91–94.
27. Smithells R. Vitamins and neural tube defects. In: *Neural-tube defects: patogenesis and prevention* // Ed. T.K.B. Eskes, Medicom. — 1992. № 3. — P. 102–112.
28. Essein F., Wannberg S. Methionine but not folic acid or vitamin B12 alters the frequency of neural tube defects in Axd mutant mice // *J. Nutr.* — 1993. — V. 123, № 2. — P. 27–34.
29. Coello C., Weber J. et al. Whole rate embryos require methionine for neural tube closure when cultured in cow serum // *J. Nutr.* — 1989. — V. 119, № 1. — P. 1716–1725.
30. Smithells R.W., Sheppard S., Shorach C.G. Possible Prevention of neural tube defects by periconceptional vitamin supplementation // *Lancet.* — 1980. — № 1. — P. 339–340.
31. Воронов В.Г. Пороки развития спинного мозга и позвоночника у детей (страницы истории, клиника, диагностика, лечение). — СПб.: Сентябрь, 2002. — С. 387–391.
32. Демикова Н.С. Эпидемиологический мониторинг врожденных пороков развития в Российской Федерации и его значение в профилактике врожденных аномалий у детей: Автореф. дис. ... докт. мед. наук. — М., 2005. — С. 35.
33. Brent R., Oacley G., Mattison D. The unnecessary epidemic of folic acid-preventable spina bifida and anencephaly // *Pediatrics.* — 2000. — V. 106, № 4. — P. 825–827.
34. Cumming F.J., Bradley S. Spina bifida and folate // *Med. J. Aust.* — 1999. — V. 170, № 1. — P. 144.
35. Klein N. Folic acid and prevention of spina bifida // *JAMA.* — 1996. — V. 275, № 1. — P. 1636.
36. Балахонов А.В. Ошибки развития. Изд. 2-е, переработанное и дополненное. СПб.: ЭЛБИ, 2001. — С. 288.
37. Кузнецова Л.В. Возможности и перспективы ультрасонографии в ранней диагностике заболеваний позвоночника и спинного мозга у детей: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. — СПб., 1999. — С. 21.