

О.Р. Боярчук

Сучасні погляди на діагностику гострої ревматичної лихоманки відповідно до перегляду критеріїв Джонса 2015 року

ДВНЗ «Тернопільський державний медичний університет імені І.Я. Горбачевського МОЗ України», Україна

SOVREMENNAYA PEDIATRIYA.2016.8(80):90-93; doi 10.15574/SP.2016.80.90

У статті розглядаються питання діагностики гострої ревматичної лихоманки відповідно до перегляду критеріїв Джонса 2015 року. Експертами виділено великі та малі критерії для груп населення з низьким ризиком та помірним і високим ризиком розвитку гострої ревматичної лихоманки. Особливе значення надається діагностиці субклінічного кардиту, який при перегляді 2015 року віднесено до великих критеріїв. Виділені експертами чіткі доплерографічні та морфологічні критерії ревматичного кардиту дозволять проводити вчасну діагностику та уникати випадків як гіпер-, так і гіподіагностики.

Ключові слова: гостра ревматична лихоманка, критерії Джонса, перегляд 2015 року.

Визначення етіологічного чинника, зокрема β -гемолітичного стрептокока групи А, використання антибактеріальної терапії, покращення соціально-економічних умов та вироблення профілактичної тактики попередження рецидивів хвороби значно зменшило захворюваність на гостру ревматичну лихоманку (ГРЛ) в останні десятиріччя [28,33]. Водночас залишаються високими показники поширеності захворювання у країнах, що розвиваються, які становлять більшу частину населення земної кулі [11,13,20,21], особливо гостро стоїть сьогодні ця проблема в країнах Південної Африки, Азії та окремих регіонах Австралії [4]. У світі щороку реєструється біля 471 тис. випадків ГРЛ, з них 336 тис. серед дітей віком від 5 до 14 років [31]. Поширеність хронічної ревматичної хвороби серця (ХРХС), яка є наслідком ГРЛ, становить у світі від 15,6 до 19,6 млн випадків. Щороку реєструється біля 350 тис. смертей внаслідок ГРЛ чи ХРХС.

В Україні захворюваність на ГРЛ також значно знизилась останніми роками. У 2014 р. діагностовано 63 нові випадки ГРЛ, а захворюваність становила 0,01 на 1000 дітей, тоді як у 2005 р. це показник становив 0,05 на 1000 дітей [3]. Проте вперше за багато років було зафіксовано випадок смерті від ГРЛ.

Для діагностики ГРЛ ще у 1944 р. були виділені, описані та опубліковані критерії Джонса [33]. Нашим співвітчизником О.А. Киселем (1859–1938) за декілька років до того також були описані ознаки ревматизму, які у вітчизняній літературі значаться як критерії Киселя–Джонса. Критерії Джонса неодноразово переглядалися ВООЗ.

При перегляді критеріїв Джонса у 2002 р. виникло багато суперечливих питань, які стосувались переважно діагностики кардиту [15].

Ревматичне ураження серця характеризується вальвулітом, частіше мітрального, рідше — аортального клапанів, можливе в поєднанні з міоперикардитом [33]. Відповідно до критеріїв Джонса, діагностика вперше виниклого ревматичного кардиту ґрунтується на виявленні виразного систолічного шуму на верхівці серця і/або діастолічного шуму на основі серця, клінічних ознак перикардиту чи застійної серцевої недостатності [18,33]. Причому перикардит та застійна серцева недостатність практично завжди повинні поєднуватися з ураженням клапанів серця. Наприкінці минулого століття, з появою нових високочутливих методів візуалізації, активізувалися пошуки достовірних ознак ревматичного ураження серця. Оскільки наявність міокардиту без ознак вальвуліту ставить під

сумнів ревматичне ураження серця, незаперечним фактом була доцільність використання доплерографічного дослідження серця (доплер-ЕхоКГ) для візуалізації клапанного апарату серця та виявлення регургітації крові в ділянці клапанів усім дітям з ймовірним або достовірним діагнозом ГРЛ [18,23].

У 2002 р. ВООЗ розглядала питання щодо можливості включення даних доплерографії у перелік критеріїв діагностики ревматичного кардиту. Проте експертами був зроблений висновок про необхідність подальших клінічних досліджень для підтвердження доцільності введення результатів даного методу в критерії ГРЛ [15]. Основним аргументом, який утруднював використання доплерографії для діагностики ГРЛ, була відсутність чітких диференційних ознак діагностики фізіологічної та патологічної регургітації, передусім на мітральному клапані. Відомо, що клапанна регургітація з різною частотою зустрічається і у здорових осіб. Так, частота мітральної регургітації становить від 38 до 45%, трикуспідальної — від 15 до 77%, зворотний потік на клапані легеневої артерії зустрічається у 28–88%, значно рідше зустрічається фізіологічна аортальна регургітація (0–6%) [9,12,16,18]. Окрім того, необхідно враховувати і той факт, що при гіпертермії, коли відбувається посилення гемодинаміки, зростає ймовірність виявлення транзиторної фізіологічної регургітації у пацієнтів з підозрою на ГРЛ [15].

Застосування доплерографії дозволяє виявити наявність клапанної регургітації при ГРЛ, проте ймовірність отримання хибно позитивних результатів (за рахунок виявлення фізіологічної регургітації у здорових осіб) залишається досить високою [33]. Тому експертами ВООЗ у 2002 р. було рекомендовано використовувати дані доплерографії в якості додаткового методу для підтвердження клінічних даних і оцінки розмірів камер серця, шлуночкової функції, ступеня клапанної регургітації та морфологічних особливостей клапанів [15].

В останньому десятилітті активізувались пошуки визначення достовірних однак ревматичного ураження серця: як морфологічних критеріїв, так і доплерографічних ознак [14,19,27,30]. Велике значення надавалось виявленню відмінностей фізіологічної та патологічної мітральної регургітації.

Зростання значення доплер-ЕхоКГ у діагностиці ГРЛ пов'язане і з численними повідомленнями за останні роки про великий відсоток субклінічного ревматичного кардиту у дітей [8]. Субклінічний кардит, або ехокардит, — кар-

Таблиця 1

Критерії Джонса перегляду 2015 року для популяцій з низьким ризиком розвитку

Великі критерії:
Кардит — клінічний і/або субклінічний
Артрит — тільки поліартрит
Хорея
Кільцеподібна еритема
Підшкірні вузлики
Малі критерії:
Поліартралгія
Гарячка ($\geq 38,5^{\circ}\text{C}$)
ШОЕ ≥ 60 мм/г і/або СРП $\geq 3,0$ mg/dL
Подовження PR інтервалу, враховуючи вік (якщо кардит не є великим критерієм)

дит, за якого систолічний шум не вислуховується, можуть бути відсутні критерії Джонса для діагностики ГРЛ і лише дані ехокардіоскопії дозволяють встановити діагноз [34]. При цьому в таких осіб вчасно не діагностується захворювання і, відповідно, не проводиться вторинна профілактика стрептококової інфекції, що в результаті призводить до формування вади серця [10,24]. Е. Marignon та співавт. [19] вказують, що скринінгове використання ехографії дозволяє діагностувати ХРХС на ранніх стадіях у 10 разів частіше порівняно з клінічною діагностикою.

За даними літератури, субклінічний кардит зустрічається у від 16 до 50% дітей з ГРЛ [5,24,29,32]. Проведене нами дослідження показало, що у 38,5% дітей із діагностованою ХРХС відсутні дані за перенесену ГРЛ [2]. Описані випадки важкого безсимптомного ураження клапанів серця, які виявлялись лише при кольоровій доплерографії у хворих із поліартритом і ГРЛ [17].

В Австралії та Новій Зеландії субклінічну клапанну регургітацію було віднесено до великих критеріїв ГРЛ у дітей з високим ступенем ризику [6,26]. У модифікованих критеріях ГРЛ Асоціації ревматологів Росії 2003 р. ознаки мітральної і/або аортальної регургітації при доплер-ЕхоКТ внесені до малих критеріїв захворювання [1].

У 2015 р. Американська асоціація серця (АНА) переглянула критерії Джонса [25]. Перш за все було враховано велику різницю захворюваності на ГРЛ у різних регіонах світу. Тому були виділені критерії для популяцій із низьким ризиком захворювання та для популяцій із помірним та високим ризиком.

До популяції з низьким ризиком слід відносити ті країни, де випадки ГРЛ зустрічаються з частотою ≤ 2 на 100 000 школярів (зазвичай 5–14 років) або поширеність

Таблиця 2

Критерії Джонса перегляду 2015 року для популяцій з помірним та високим розвитку

Великі критерії:
Кардит — клінічний і/або субклінічний
Артрит — моноартрит чи поліартрит; поліартралгія
Хорея
Кільцеподібна еритема
Підшкірні вузлики
Малі критерії:
Моноартралгія
Гарячка ($\geq 38^{\circ}\text{C}$)
ШОЕ ≥ 30 мм/г і/або СРП $\geq 3,0$ mg/dL
Подовження PR інтервалу, враховуючи вік (якщо кардит не є великим критерієм)

Таблиця 3

Допплер-ознаки ревматичного вальвуліту

Патологічна мітральна регургітація (обов'язкова наявність усіх 4 критеріїв)
Простежується щонайменше у двох вимірах
Довжина потоку ≥ 2 см щонайменше в одному вимірі
Пікова швидкість ≥ 3 м/с
Пансистолический потік щонайменше в одній розгортці
Патологічна аортальна регургітація (обов'язкова наявність усіх 4 критеріїв)
Простежується щонайменше у двох проєкціях
Довжина струменя ≥ 1 см щонайменше в одній проєкції
Пікова швидкість ≥ 3 м/с
Пандіастолічний потік щонайменше в одній розгортці

ХРХС становить ≤ 1 на 1000 всього населення в рік (клас Па; рівень доказовості С). Діти, які не належать до популяції із низьким рівнем ризику ГРЛ, відносяться до популяції з помірною чи високою небезпекою (клас І; рівень доказовості С) [25].

Діагноз ГРЛ правомірний для всіх пацієнтів з попередньою А-стрептококовою інфекцією, діагноз ГРЛ — за наявності двох великих критеріїв або одного великого і двох малих критеріїв [25,33]. Повторну ревматичну лихоманку можна діагностувати також за наявності трьох малих критеріїв, але обов'язково клінічним проявам має передувати стрептококова інфекція.

Експертами запропоновані модифіковані критерії Джонса для популяцій з низьким ризиком (табл. 1) та для популяцій з помірним та високим ризиком розвитку ГРЛ (табл. 2).

Враховуючи останні показники захворюваності на ГРЛ в Україні [3] у перерахунку на 100 000 школярів, показник у нас становить 1, що дозволяє віднести населення України до популяції з низьким ризиком.

Основні відмінності критеріїв Джонса перегляду 2015 року стосуються діагностики кардиту, особливо урахування субклінічних його варіантів, а також деталізацію малих критеріїв, зокрема гарячки та показників ШОЕ та СРП.

Оскільки останніми роками найбільше дискусій виникло на рахунок діагностики субклінічного артрити, експертами виділено доплер-ознаки ревматичного вальву-

Таблиця 4

Морфологічні ознаки ревматичного вальвуліту (за даними ехограми)

Зміни мітрального клапана при гострому процесі:
Розширення кільця
Подовження хорд
Розрив хорди в результаті удару стулки при важкій регургітації
Пролапс передньої (рідше задньої) стулки
Потовщення, вузлики на кінці стулок
Зміни мітрального клапана при хронічному процесі: не простежуються при гострому кардиті
Потовщення стулок
Потовщення хорд і зрощення
Обмеження руху стулок
Кальцифікація
Зміни аортального клапана при гострому і хронічному кардиті
Нерівномірні чи фокальні потовщення стулок
Дефект коаптації
Обмеження руху стулок
Пролапс стулок

літу (табл. 3) та морфологічні ознаки ревматичного вальвуліту (табл. 4).

Вказано, що ехокардіографія з доплерографією повинна проводитись у всіх випадках підтвердженої ГРЛ чи підозри на неї (клас I, рівень доказовості В). Доцільним є проведення серії Ехо/доплер дослідження у пацієнтів з діагностованою ГРЛ чи при підозрі на ГРЛ, навіть якщо кардит не задокументований у діагнозі (клас Іа; рівень доказовості С).

Обов'язковим для діагностики ГРЛ є наявність доказів перенесеної стрептококової інфекції. На думку експертів [22], доказами можуть бути:

1. Підвищений рівень антистрептолізину-О (АСЛ-О) чи інших стрептококових антитіл (антиДНКазі-В) (клас I, рівень доказовості В). Підвищення обох титрів є кращим доказом, ніж один результат.

2. Позитивний результат культурального дослідження на β-гемолітичний стрептокок групи А з мигдаликів (клас I, рівень доказовості В).

3. Позитивні результати швидких антигенних тестів для визначення стрептококів групи А у дітей з клінічними ознаками стрептококового фарингіту (клас I, рівень доказовості В).

Винятком можуть бути лише випадки ГРЛ, єдиним проявом яких є мала хорея, при якій латентний період між стрептококовою інфекцією та проявами хвороби може бути значно довшим. Також у випадку субклінічного перебігу кардиту, коли ми вже діагностуємо ХРХС без

даних за перенесену ГРЛ, докази перенесеної стрептококової інфекції не є доцільними [7].

У випадках невизначеності, коли клінічна картина не повністю відповідає критеріям Джонса для діагностики ГРЛ, а лікар має великі підозри щодо даного захворювання, особливо у популяціях з високим ризиком, доцільно розглянути питання щодо призначення вторинної профілактики терміном на 12 місяців з подальшим ретельним обстеженням хворого, яке включає ретельний збір анамнезу, фізикальне обстеження та обов'язкове проведення повторної ехокардіографії (клас Іа; рівень доказовості С) [25].

У пацієнтів з рецидивними симптомами (особливо із залученням суглобів), які дотримувались вторинної профілактики, але у яких немає достатньо серологічних доказів перенесеної стрептококової інфекції та ехокардіографічних ознак вальвуліту, можна зробити висновок, що рецидивні симптоми малоймовірно пов'язані з ГРЛ, і доцільно припинити антибіотикопрофілактику (клас Іа; рівень доказовості С) [25].

Таким чином, при перегляді критеріїв Джонса 2015 року були виділені ознаки захворювання для популяцій із низьким ризиком та для популяцій із помірним та високим ризиком розвитку ГРЛ. Чіткі доплерографічні та морфологічні ознаки ревматичного кардиту дозволять проводити вчасну діагностику субклінічних форм кардиту, що дасть змогу уникнути випадків як гіпер-, так і гіподіагностики.

ЛІТЕРАТУРА

- Белов Б. С. Острая ревматическая лихорадка у подростков / Б. С. Белов // Вопросы совр. педиатрии. — 2006. — Т. 5, № 2. — С. 56—61.
- Боярчук О. Р. Особливості субклінічного перебігу хронічної ревматичної хвороби серця / О. Р. Боярчук // Український ревматолог. журн. — 2012. — № 2. — С. 28—32.
- Волосовець О. П. Стан надання медичної допомоги дітям з кардіоревматологічною патологією / О. П. Волосовець // Здоров'я дитини. — 2015. — № 5 (65). — С. 125—135.
- Acute rheumatic fever and rheumatic heart disease / J. R. Carapetis, A. Beaton, M. W. Cunningham [et al.] // Nature Reviews / Disease Primers. — 2016. — Vol. 2. — P. 1—24.
- An Australian guideline for rheumatic fever and rheumatic heart disease: an abridged outline / J. R. Carapetis, A. Brown, N. J. Wilson [et al.] // Med. J. Aust. — 2007. — № 186. — P. 581—586.
- Atatoa-Carr P. Rheumatic fever diagnosis, management, and secondary prevention: a New Zealand guideline / P. Atatoa-Carr, D. Lennon, Nigel Wilson // The New Zealand Medical Journal. — 2008. — Vol. 121, № 1271. — P. 59—69.
- Beaton A. The 2015 revision of the Jones criteria for the diagnosis of acute rheumatic fever: implications for practice in low-income and middle-income countries / A. Beaton, J. R. Carapetis // Heart Asia. — 2015. — № 7. — P. 7—11.
- Beg A. Subclinical valvulitis in children with acute rheumatic fever / A. Beg, M. Sadiq // Pediatr. Cardiol. — 2008. — № 29. — P. 619—623.
- Brand A. The prevalence of valvular regurgitation in children with structurally normal hearts: a color Doppler echocardiographic study / A. Brand, S. Dollberg, A. Keren // Am. Heart J. — 1992. — № 123. — P. 177—180.
- Carapetis J. R. Acute rheumatic fever / J. R. Carapetis, M. McDonald, J. Wilson // Lancet. — 2005. — № 366. — P. 155—168.
- Clinical presentation of rheumatic fever in an endemic region / M. P. Cann, A. A. Sive, R. E. Norton [et al.] // Arch. Dis. Child. — 2010. — № 95. — P. 455—457.
- Color Doppler evaluation of valvular regurgitation in normal subjects / K. Yoshida, J. Yoshikawa, M. Shakudo [et al.] // Circulation. — 1988. — Vol. 78. — P. 840—847.
- Control of rheumatic heart disease in the Pacific region / A. Steer, S. Colquhoun, S. Noonan [et al.] // Pac. Health Dialog. — 2006. — № 13. — P. 49—55.
- Evaluation of a screening protocol using auscultation and portable echocardiography to detect asymptomatic rheumatic heart disease in Tongan schoolchildren / J. R. Carapetis, M. Hardy, T. Fakakovikaetau [et al.] // Nat. Clin. Pract. Cardiovasc. Med. — 2008. — № 5. — P. 411—417.
- Ferrieri P. Proceedings of the Jones Criteria Workshop / P. Ferrieri // Circulation. — 2002. — № 106. — P. 2521—2523.
- Functional maturity of tricuspid and mitral valves in school children evaluated by echocardiography / H. Sugiyama, M. Hoshiaki, T. Tan, S. Nakazawa // Heart. — 2005. — № 91. — P. 1479—1480.
- Left ventricular mechanics during and after acute rheumatic fever: contractile dysfunction is closely related to valve regurgitation / T. L. Gentles, S. D. Colan, N. J. Wilson [et al.] // J. Am. Coll. Cardiol. — 2001, № 37. — P. 201—207.
- Narula J. Diagnosis of active rheumatic carditis; the echoes of a change / J. Narula, Y. Chandrasekhar, S. Rashmitoola // Circulation. — 1999. — № 100. — P. 1576—1581.
- Prevalence of rheumatic heart disease detected by echocardiographic screening / E. Marijon, P. Ou, D. S. Celermajer [et al.] // N. Engl. J. Med. — 2007. — № 357. — P. 470—476.
- Prevalence of rheumatic heart disease in children and young adults in Nicaragua / J. A. Paar, N. M. Berrios, J. D. Rose [et al.] // Am. J. Cardiol. — 2010. — № 105. — P. 1809—1814.
- Prevalence of rheumatic heart disease in school children of urban Lahore / M. Sadiq, K. Islam, R. Abid [et al.] // Heart. — 2009. — № 95. — P. 353—357.
- Prevention of rheumatic fever and diagnosis and treatment of acute streptococcal pharyngitis: a scientific statement from the American Heart Association Rheumatic Fever, Endocarditis, and Kawasaki Disease Committee of the Council on Cardiovascular Disease in the Young, the Interdisciplinary Council on Functional Genomics and Translational Biology, and the Interdisciplinary Council on Quality of Care and Outcomes Research / M. A. Gerber, R. S. Baltimore, C. B. Eaton [et al.] // Circulation. — 2009. — № 119. — P. 1541—1551. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.109.191959.

23. Prospective comparison of clinical and echocardiographic diagnosis of rheumatic carditis: long term follow up of patients with subclinical disease / F. E. Figueroa, M. S. Fernandez, P. Valdes [et al.] // *Heart*. — 2001. — № 85. — P. 407—410.
24. Ramakrishnan S. Echocardiography in acute rheumatic fever / S. Ramakrishnan // *Ann. Pediatr. Cardiol.* — 2009. — № 2 (1). — P. 61—64.
25. Revision of the Jones criteria for the diagnosis of acute rheumatic fever in the era of Doppler echocardiography: a scientific statement from the American Heart Association on behalf of the American Heart Association Committee on Rheumatic Fever, Endocarditis, and Kawasaki Disease of the Council on Cardiovascular Disease in the Young / M. H. Gewitz, R. S. Baltimore, L. Y. Tani [et al.] // *Circulation*. — 2015. — № 131. — P. 1806—1818. doi: 10.1161/CIR.0000000000000205.
26. RHD Australia (ARF/RHD Writing Group), National Heart Foundation of Australia, Cardiac Society of Australia and New Zealand. The Australian Guideline for Prevention, Diagnosis, and Management of Acute Rheumatic Fever and Rheumatic Heart Disease (2nd ed) Casuarina, Australia: RHD Australia; 2012.
27. Rheumatic heart disease screening by Echocardiography: the inadequacy of world health organization criteria for optimizing the diagnosis of subclinical disease / E. Marijon, D. Celermajer, M. Tafflet [et al.] // *Circulation*. — 2009. — Vol. 120 (8). — P. 663—668.
28. Seckeler M. D. The worldwide epidemiology of acute rheumatic fever and rheumatic heart disease / M. D. Seckeler, T. R. Hoke // *Clinical Epidemiology*. — 2011. — № 3. — P. 67—84.
29. Subclinical rheumatic valvulitis: a long-term follow-up / C. C. D. Lanna, E. Tonelli, E. M. A. Barros [et al.] // *Cardiology in the Young*, Cambridge University Press. — 2003. — Vol. 13, № 5. — P. 431—438.
30. The efficacy of echocardiographic criteria for the diagnosis of carditis in acute rheumatic fever / I. B. Vijayalakshmi, R. O. Vishnuprabhu, N. Chitra [et al.] // *Cardiol. Young*. — 2008. — № 18 (6). — P. 586—592.
31. The global burden of group A streptococcal diseases / J. R. Carapetis, A. C. Steer, E. K. Mulholland, M. Weber // *Lancet Infect. Dis.* — 2005. — № 5. — P. 685—694.
32. Tubridy-Clark M. Subclinical carditis in rheumatic fever: A systematic review / M. Tubridy-Clark, J. R. Carapetis // *Int. J. Cardiol.* — 2007. — № 119. — P. 54—58.
33. WHO Expert Consultation on Rheumatic Fever and Rheumatic Heart Disease. Rheumatic fever and rheumatic heart disease: report of a WHO Expert Consultation, Geneva, 29 October — 1 November 2001: WHO technical report series. — 2004. — № 923. — 122 p.
34. World Heart Federation criteria for echocardiographic diagnosis of rheumatic heart disease — an evidence-based guideline // B. Remenyi, N. Wilson, A. Steer [et al.] // *Nat. Rev. Cardiology*. — 2012. — № 9. — P. 297—309.

Современные взгляды на диагностику острой ревматической лихорадки согласно пересмотру критериев Джонса 2015 года

О.Р. Боярчук

ГБУЗ «Тернопольский государственный медицинский университет имени И. Я. Горбачевского МЗ Украины», Украина

В статье рассматриваются вопросы диагностики острой ревматической лихорадки согласно пересмотру критериев Джонса 2015 года. Экспертами выделены большие и малые критерии для групп населения с низким риском и умеренным и высоким риском развития острой ревматической лихорадки. Особое значение придается диагностике субклинического кардита, который при пересмотре 2015 года отнесен к большим критериям. Выделенные экспертами четкие доплерографические и морфологические критерии ревматического кардита позволяют проводить своевременную диагностику и избежать случаев как гипер-, так и гиподиагностики.

Ключевые слова: острая ревматическая лихорадка, критерии Джонса, пересмотр 2015 года.

Current views for the diagnosis of acute rheumatic fever according to revision of the Jones criteria 2015

O.R. Boyarchuk

SHEI «Ternopil State Medical University by I.Ya. Horbachevsky Ministry of Health of Ukraine», Ukraine

The article deals with the diagnosis of acute rheumatic fever according to revision of the Jones criteria 2015. Experts highlighted major and minor criteria for the diagnosis of acute rheumatic fever for low-risk populations and for moderate-risk and high-risk population. Of particular importance is the diagnosis of subclinical carditis that is classified as major criterion in revised 2015 Jones criteria. Doppler findings and morphological findings on echocardiogram in rheumatic valvulitis were highlighted by experts, which will help timely diagnosis and avoid cases of hyper- or hypo- diagnosis.

Key words: acute rheumatic fever, Jones criteria, revision 2015.

Сведения об авторах:

Боярчук Оксана Романовна — зав. каф. детских болезней с детской хирургией ГБУЗ «Тернопольский государственный медицинский университет имени И.Я. Горбачевского». Адрес: г. Тернополь, Майдан Воли, 1; тел. (0352) 26-90-61.

Статья поступила в редакцию 27.11.2016 г.