

## Синдром Вильямса у ребенка с полиорганной патологией

Т.В. Михайлова<sup>1</sup>, Д.И. Садыкова<sup>1</sup>, Т.В. Пудовик<sup>2</sup><sup>1</sup>Казанская государственная медицинская академия – филиал ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России, Казань;<sup>2</sup>ГАУЗ «Детская городская поликлиника № 2, Казань», Россия

## Williams syndrome in a child with a multiple organ pathology

T.V. Mihajlova<sup>1</sup>, D.I. Sadykova<sup>1</sup>, T.V. Pudovik<sup>2</sup><sup>1</sup>Kazan state medical Academy;<sup>2</sup>City Children hospital №2, Kazan, Russian Federation

Представлен клинический случай синдрома Вильямса с полиорганной патологией, сочетающей отставание в умственном развитии, врожденный порок сердца (надклапанный стеноз аорты), артериальную гипертензию, гиперкальциемию, гиперкальциурию, осложненные нефрокальцинозом, поражение желудочно-кишечного тракта, лицевые и глазные аномалии, грыжи передней брюшной стенки, кифосколиоз. Микросателлитный анализ локусов критического района хромосомы 7 обнаружил делецию исследуемых локусов (D7S1870, D7S613, D7S2476, D7SEln), что дало основание подтвердить диагноз синдрома Вильямса.

**Ключевые слова:** дети, синдром Вильямса, надклапанный стеноз аорты, артериальная гипертензия, гиперкальциемия, нефрокальциноз.

**Для цитирования:** Михайлова Т.В., Садыкова Д.И., Пудовик Т.В. Синдром Вильямса у ребенка с полиорганной патологией. Рос вестн перинатол и педиатр 2017; 62:(5): 106–110. DOI: 10.21508/1027-4065-2017-62-5-106-110

The article describes the clinical case of Williams syndrome with the combined pathology of many systems and organs: mental retardation, congenital heart disease (supravalvular aortic stenosis), arterial hypertension, hypercalcemia, hypercalciuria complicated by nephrocalcinosis, gastrointestinal tract injury, facial and eye anomalies, hernia of anterior abdominal wall, kyphoscoliosis. Microsatellite analysis of the loci of the critical region of chromosome 7 revealed a deletion of the investigated loci (D7S1870, D7S613, D7S2476, D7SEln), which led to the diagnosis of Williams syndrome.

**Key words:** children, Williams syndrome, supravalvular aortic stenosis, arterial hypertension, hypercalcemia, nephrocalcinosis.

**For citation:** Mihajlova T.V., Sadykova D.I., Pudovik T.V. Williams syndrome in a child with a multiple organ pathology. Ros Vestn Perinatol i Peditr 2017; 62:(5): 106–110 (in Russ). DOI: 10.21508/1027-4065-2017-62-5-106-110

Синдром Вильямса — генетический синдром, включающий умственную отсталость, эндокринные нарушения (гиперкальциемия, гипотиреоз), надклапанный аортальный стеноз, стеноз периферических легочных артерий и характерное лицо — «лицо эльфа». J. Williams в 1961 г. и A. Beuren в 1962 г. описали синдром независимо друг от друга [1, 2]. Частота встречаемости синдрома Вильямса составляет 1:10 000 новорожденных. Синдром чаще бывает спорадическим. Семейные формы имеют аутомно-доминантное наследование. Причиной синдрома Вильямса является делеция на хромосоме 7q11.23, делетированный участок содержит около 28 генов. Среди них известны функции следующих генов, мутации которых связаны с синдромом Вильямса: *ELN* — патология сердечно-сосудистой системы; *LIMK1* — на-

рушение визуально-пространственных познавательных способностей; *GTF2I* — снижение интеллекта; *STX1A* — высвобождение нейротрансмиттера и секреция инсулина; *BAZ1B* — белок BAZ1B, связывающий рецептор витамина D; *CLIP2* — нарушение функции мозжечка; *GTF2IRD1* — краниофациальные особенности; *NCF1* — уменьшение риска гипертонии [3].

Эластиновая артериопатия присутствует у 75–80% пациентов с синдромом Вильямса и может поражать любую артерию. В литературе описаны наиболее частые варианты эластиновой артериопатии: надклапанный стеноз аорты, стенозы других сегментов аорты, периферические стенозы легочной артерии, стеноз коронарных, сонных, мозговых, почечных артерий. Надклапанный стеноз аорты является наиболее клинически значимым и наиболее распространенным врожденным пороком развития у детей с синдромом Вильямса, встречается в 75% случаев [4, 5]. При естественном течении порока обструкция выходного тракта левого желудочка прогрессирует с возрастом, обычно до 20 лет. При синдроме Вильямса частота внезапной смерти в 25–100 раз превышает популяционную, составляет 1:1000 пациентов; среди возможных причин отмечают стеноз коронарных артерий, ишемию миокарда и жизнеугрожаемые аритмии [6].

© Коллектив авторов, 2017

**Адрес для корреспонденции:** Михайлова Татьяна Владимировна — к.м.н., доц. кафедры педиатрии с курсом поликлинической Казанской государственной медицинской академии

Садыкова Динара Ильгизаровна — д.м.н., проф., зав. кафедрой педиатрии с курсом поликлинической педиатрии Казанской государственной медицинской академии

420012 Казань, ул. Мушгари, д.11

Пудовик Татьяна Владимировна — врач-нефролог высшей категории Детской городской поликлиники № 2

420097 Казань, ул. Шмидта, д.30

Артериальная гипертензия при синдроме Вильямса встречается с частотой 40–50%, может присутствовать в любом возрасте. Развитие артериальной гипертензии связывают с эластиновой артериопатией, в некоторых случаях она обусловлена стенозом почечной артерии. Пациенты с синдромом Вильямса нуждаются в тщательном контроле артериального давления. Из-за потенциальной возможности дистального стеноза сосудов измерение артериального давления должно проводиться на всех четырех конечностях [7]. Нейрососудистые аномалии при синдроме Вильямса могут приводить к инсульту, стеноз брыжеечных артерий способствует развитию синдрома абдоминальной боли [8].

Характерные лицевые особенности при синдроме Вильямса описаны как «лицо эльфа» и включают битемпоральную периорбитальную избыточность, маленький вздернутый нос с открытыми вперед ноздрями, широкую верхнюю челюсть, полные щеки, полные губы, широкий рот, маленькую нижнюю челюсть, оттопыренные уши. Типичные лицевые особенности обычно распознаются приблизительно в возрасте 3–4 мес и становятся явными в грудном возрасте и раннем детстве. Часто встречаются голубые радужки со своеобразным звездчатым рисунком, косоглазие (у 50% пациентов). Характерны дентальные аномалии: частичная адонтия — у 40% пациентов, кроме того, наблюдается гипоплазия эмали и неправильный прикус. У большинства детей с синдромом Вильямса хриплый или низкий голос.

К скелетно-мышечным аномалиям при данном синдроме относят диффузную мышечную гипотонию и гипермобильность суставов у детей раннего возраста, формирование кифосколиоза, гиперлордоза, ограничение подвижности суставов в подростковом возрасте. Из-за дисплазии соединительной ткани часто наблюдаются паховые и пупочные грыжи, дивертикулы кишечника, мочевого пузыря, пролапс прямой кишки, сухость и слабость кожи [9, 10].

Многие дети с синдромом Вильямса рождаются с низкой массой тела. Физическое развитие характеризуется плохим приростом длины и массы тела в первые 4 года (у 70% детей), в дальнейшем скорость линейного роста составляет 75% от нормы, отмечается короткий пубертатный рывок роста. Плохая прибавка массы часто обусловлена трудностями с кормлением из-за дисфагии, гастроэзофагеального рефлюкса, абдоминального болевого синдрома, связанного с хроническим запором и/или идиопатической гиперкальциемией. В раннем возрасте дети с синдромом Вильямса отстают в психомоторном развитии, из-за выраженной мышечной гипотонии начинают самостоятельно ходить обычно к двум годам [9, 11].

Умственное развитие и психологические особенности имеют свойственные синдрому Вильямса характеристики. Дети общительные, гиперактивные и невнимательные. Типична от легкой до умерен-

ной задержка умственного развития, которая может прогрессировать с возрастом. Речь и музыкальные навыки могут быть непропорционально развитыми по сравнению с показателями интеллекта. Повышенная чувствительность к звуку отмечена у 90%, прогрессирующая сенсоневральная потеря слуха — у 63% пациентов с синдромом Вильямса [12–14].

Эндокринные нарушения при синдроме Вильямса включают идиопатическую гиперкальциемию, гиперкальциурию, гипотиреоз, раннее половое созревание, у взрослых возможно развитие сахарного диабета. Гиперкальциемия обнаруживается примерно у 15–50% больных, гиперкальциурия — у 30%. Гиперкальциемия чаще наблюдается в раннем возрасте, но может сохраняться и у взрослых. Предполагается, что ее причиной у детей с синдромом Вильямса является усиленное всасывание кальция в кишечнике. Гиперкальциемия способствует раздражительности, рвоте, запорам и мышечным судорогам. Гиперкальциурия может осложняться нефрокальцинозом и нефролитиазом, в тяжелых случаях с нарушением функции почек [15, 16].

Абдоминальный болевой синдром нередко отмечается у детей с синдромом Вильямса. Среди возможных причин его появления — рефлюкс-эзофагит, грыжа пищеводного отверстия диафрагмы, язвенная болезнь желудка и двенадцатиперстной кишки, ишемическая болезнь кишечника, хронический запор, дивертикулит. Распространенность дивертикулита увеличивается у подростков и взрослых [18].

Для установления диагноза синдрома Вильямса необходимо провести молекулярно-генетическое тестирование: поиск делеции в регионе 7q11.23 методом флуоресцентной гибридизации *in situ* (FISH исследование). Так как синдром Вильямса обычно встречается спорадически, тестирование родителей при отсутствии у них клинических признаков данного синдрома не является оправданным. Риск для сибсов пробанда зависит от статуса родителей: если один из родителей — носитель делеции, риск составляет 50%, если родители клинически здоровы, риск для сибсов пробанда низкий. Риск для потомства пробанда 50%.

Лечебные мероприятия при синдроме Вильямса направлены на проведение консервативной и (при необходимости) хирургической коррекции основных клинических проявлений. При тяжелых пороках развития сердца и сосудов применяются различные методы ангиопластики. В литературе описаны удовлетворительные результаты баллонной спиральной ангиопластики периферических стенозов легочной артерии, положительные результаты аортопластики надклапанного стеноза аорты [19]. Консервативные лечебные мероприятия с использованием гипотензивных препаратов проводятся с целью купирования артериальной гипертензии. Лечение гиперкальциемии включает диету с ограничением кальция, увеличение

питьевого режима на 50% больше возрастных потребностей, препараты магния, в тяжелых случаях — пероральные кортикостероиды, бисфосфонаты внутривенно (памидронат). Лечение синдрома абдоминальной боли проводится в зависимости от причин его развития: хронический запор, дивертикулит, рефлюкс-эзофагит и др. Пациентам с синдромом Вильямса рекомендуется своевременная коррекция косоглазия и нарушений зрения, ортопедической и ортодонтической патологии. Важное значение также имеет использование специальных образовательных программ раннего вмешательства, психологической и психиатрической оценки, направленных на коррекцию нарушений умственного развития и поведения, профессиональное ориентирование [19–21].

Представляем собственное наблюдение пациента 11 лет с синдромом Вильямса. Мальчик от первой беременности (возраст матери 25 лет, возраст отца 31 год), протекавшей с угрозой прерывания, хронической внутриутробной гипоксией плода, многоводием, токсикозом, от первых родов путем кесарева сечения на сроке 40 нед. Масса при рождении — 2980 г, длина — 55 см, оценка по шкале Апгар — 9 баллов. При обследовании хирургом в возрасте 2 мес была выявлена правосторонняя кривошея, пупочная грыжа. На протяжении первого года жизни отмечались частые срыгивания, плохая ежемесячная прибавка в массе, к 12 мес жизни имелся дефицит массы тела II степени (масса тела — 7,5 кг, длина — 76 см), задержка прорезывания зубов (к 12 мес жизни — 3 зуба). Отставал в нервно-психическом развитии: в возрасте 12 мес ребенок начал сидеть с поддержкой, самостоятельно сидеть и стоять — в 1 год 9 мес, ходить и говорить отдельные слова — в 2 года. Наблюдался у невропатолога с диагнозом: задержка нервно-психического развития, диффузная мышечная гипотония.

В возрасте 10 мес у ребенка впервые при проведении эхокардиографии, был диагностирован надклапанный стеноз аорты умеренной выраженности (сужение аорты до 8 мм, с градиентом давления 40 мм рт. ст.). По данным ЭКГ выявлено нарушение процессов реполяризации миокарда, внутрижелудочковой проводимости. В возрасте 1 года мальчику проведено комплексное обследование в отделении сердечно-сосудистой хирургии Детской республиканской клинической больницы. При объективном осмотре отмечено наличие характерных черт лица: битемпоральная периорбитальная избыточность, маленький вздернутый нос с открытыми вперед ноздрями, полные щеки, пухлые губы, широкий рот, маленькая нижняя челюсть, оттопыренные уши, сходящееся содружественное косоглазие. По результатам катетеризации правых и левых отделов сердца и легочной артерии, ангиокардиопульмонографии установлен умеренный стеноз аорты, недостаточность клапана легочной артерии. Стенозы почечных артерий не обнаружены. При ультразвуковом

исследовании почек диагностирован медулярный нефрокальциноз II степени (см. рисунок). В биохимическом анализе крови выявлена гиперкальциемия — 3,5 ммоль/л. По поводу частых срыгиваний пациенту проведена эзофагогастродуоденоскопия, выявившая патологию кардиального отдела желудка и пищевода: халазия кардии, рефлюкс-эзофагит I степени; дуоденогастральный рефлюкс. Учитывая сочетанную патологию, ребенок был направлен на консультацию к генетику. Проведен микросателлитный анализ локусов критического района хромосомы 7, определена делеция исследуемых локусов (D7S1870, D7S613, D7S2476, D7SE1n), что дало основание установить диагноз: синдром Вильямса.

В раннем возрасте у ребенка наблюдались рецидивы пиелонефрита на фоне медулярного нефрокальциноза, по поводу чего мальчик неоднократно госпитализировался в детские стационары г. Казани с целью исследования функционального состояния почек и проведения антибактериальной терапии.



**Рисунок. Нефрокальциноз у ребенка с синдромом Вильямса (данные представлены Г.М. Самойловой). Nephrocalcinosis in a child with Williams syndrome (the data of G.M. Samoylova).**

При обследовании в первые 2 года жизни ребенка гиперкальциемия достигала 3,8 ммоль/л, гиперкальциурия — от 2,41 до 6,67 мг/кг в сутки, клиренс кальция — от 0,56 до 1,8 мл/мин. Мальчик получал диету с ограничением кальция, повышенный питьевой режим, препараты магния курсами. К 3 годам жизни отмечена нормализация показателей кальция крови — 2,3 ммоль/л, кальция мочи — 0,47 мг/кг, клиренс кальция — 0,12 мл/мин. Исследование функционального состояния почек в динамике показало стойкое нарушение концентрационной функции почек с раннего возраста до настоящего времени.

С 4 лет у ребенка выявлялось повышение артериального давления до 122/89 мм рт. ст., к 7 годам поставлен диагноз артериальной гипертензии II стадии, назначена медикаментозная терапия эналаприлом в дозе 2,5 мг/сут, препараты калия и магния. При проведении суточного мониторинга артериального давления в возрасте 11 лет обнаружена артериальная гипертензия в дневное время (систолическое артериальное давление — 85%, диастолическое артериальное давление — 27%) и систолическая гипертензия в ночное время (систолическое артериальное давление — 89%), среднее артериальное давление 141/77 мм рт. ст. Дуплексное сканирование сосудов почек в возрасте 11 лет не выявило у пациента стеноза почечных артерий. Проведена коррекция дозы гипотензивных препаратов. К 11 годам у мальчика по данным эхокардиографии сохранялись изменения в виде умеренно выраженного надклапанного стеноза аорты, обнаружена недостаточность аортального клапана I степени, дилатация и незначительная гипертрофия левого желудочка, пролапс митрального клапана I степени с регургитацией. Клинически признаков нарастания сердечной недостаточности не отмечено.

В возрасте 7 лет мальчик перенес оперативное лечение по поводу паховой грыжи справа, в 11 лет — проведено грыжесечение пахово-мошоночной грыжи слева. С 7 лет наблюдается у ортопеда с диагнозом S-образный кифосколиоз II–III степени, двустороннее плоскостопие II степени. Имеется отставание в физическом развитии, к 11 годам рост 148 см, масса — 34 кг, что соответствует дефициту массы тела II степени. Ультразвуковая остеоденсито-

метрия выявила умеренное снижение минеральной плотности в области лучевой кости (Z-индекс -1,8) и большеберцовой кости (Z-индекс -1,1), переломов костей в анамнезе не было. Снижение минерализации костной ткани возможно обусловлено ограничением кальция в диете и витамина D из-за гиперкальциемии и гиперкальциурии, а также дисплазией соединительной ткани, свойственной детям с синдромом Вильямса. Мальчику проводится регулярное лечение у офтальмолога по поводу сходящегося содружественного косоглазия, OS гиперметропии слабой степени, OD сложного гиперметропического астигматизма слабой степени.

В возрасте 10 лет в результате обследования для выяснения причины появления интенсивных болей в животе у ребенка была диагностирована язвенная болезнь луковицы двенадцатиперстной кишки, в стадии I, неосложненная форма; при очередном обследовании в возрасте 11 лет при эзофагогастродуоденоскопии обнаружен рефлюкс-эзофагит A степени, по поводу чего получает соответствующую терапию, назначенную гастроэнтерологом.

У мальчика имеется умеренная задержка умственного развития, психологические особенности, свойственные синдрому Вильямса: гиперактивность, невнимательность. При исследовании гормонального профиля на гипотиреоз патологии не выявлено.

Таким образом, данный клинический случай демонстрирует сочетанную патологию со стороны многих систем и органов у ребенка с синдромом Вильямса: надклапанный стеноз аорты, артериальную гипертензию, гиперкальциемию, гиперкальциурию, осложненные нефрокальцинозом, поражение желудочно-кишечного тракта (рефлюкс-эзофагит, язвенная болезнь двенадцатиперстной кишки), отставание в умственном развитии, кифосколиоз, грыжи передней брюшной стенки, глазные аномалии и лицевой дизморфизм. Для оказания комплексной медико-социальной помощи и обеспечения наиболее полной реабилитации пациентов с такой патологией необходима скоординированная работа многих специалистов: педиатра, генетика, кардиолога, хирурга, ортопеда, ортодонта, эндокринолога, офтальмолога, невропатолога, психолога, логопеда на протяжении всего времени диспансерного наблюдения.

## ЛИТЕРАТУРА (REFERENCES)

1. Williams J.C., Barratt-Boyes B.G., Lowe J.B. Supravalvular aortic stenosis. *Circulation* 1961; 24: 1311–1318.
2. Beuren A.J., Apitz J., Harmjanz D. Supravalvular aortic stenosis in association with mental retardation and a certain facial appearance. *Circulation* 1962; 26: 1235–1240.
3. Micale L., Turturo M.G., Fusco C., Augello B., Pérez Jurado L.A., Izzi C. et al. Identification and characterization of seven novel mutations of elastin gene in a cohort of patients affected by supravalvular aortic stenosis. *Eur J Hum Genet* 2010; 18: 317–323. DOI:10.1038/ejhg.2009.181
4. Pober B.R., Johnson M., Urban Z. Mechanisms and treatment of cardiovascular disease in Williams-Beuren syndrome. *J Clin Invest* 2008; 118: 1606–1615. DOI:10.1172/JCI35309
5. Collins R.T. 2nd, Kaplan P., Somes G.W., Rome J.J. Long-term outcomes of patients with cardiovascular abnormalities and Williams syndrome. *Am J Cardiol* 2010; 105: 874–878. DOI:10.1016/j.amjcard.2009.10.069
6. Collins R.T. 2nd, Aziz P.F., Gleason M.M., Kaplan P.B., Shah M.J. Abnormalities of cardiac repolarization in Wil-



- liams syndrome. *Am J Cardiol* 2010; 106: 1029–1033. DOI:10.1016/j.amjcard.2010.05.041
7. Bouchireb K., Boyer O., Bonnet D., Brunelle F., Decramer S., Landthaler G. et al. Clinical features and management of arterial hypertension in children with Williams-Beuren syndrome. *Nephrol Dial Transplant* 2010; 25: 434–438. DOI:10.1093/ndt/gfp522
8. Sugitani H., Hirano E., Knutsen R.H., Shifren A., Wagen-seil J.E., Ciliberto C. et al. Alternative splicing and tissue-specific elastin misassembly act as biological modifiers of human elastin gene frameshift mutations associated with dominant cutis laxa. *J Biol Chem* 2012; 287: 22055–22067. DOI:10.1074/jbc.M111.327940
9. Pober B.R. Williams-Beuren syndrome. *N Engl J Med* 2010; 362: 239–252. DOI:10.1056/NEJMra0903074
10. Axelsson S., Bjornland T., Kjaer I., Heiberg A., Storhaug K. Dental characteristics in Williams syndrome: a clinical and radiographic evaluation. *Acta Odontol Scand* 2003; 61: 129–136.
11. Stagi S., Lapi E., Chiarelli F., de Martino M. Incidence of diverticular disease and complicated diverticular disease in young patients with Williams syndrome. *Pediatr Surg Int* 2010; 26: 943–944. DOI:10.1007/s00383-010-2666-6
12. Eisenberg D.P., Jabbi M., Berman K.F. Bridging the gene-behavior divide through neuroimaging deletion syndromes: Velocardiofacial (22q11.2 Deletion) and Williams (7q11.23 Deletion) syndromes. *Neuroimage* 2010; 53: 857–869. DOI:10.1016/j.neuroimage.2010.02.070
13. Gothelf D., Farber N., Raveh E., Apter A., Attias J. Hyperacusis in Williams syndrome: characteristics and associated neuroaudiologic abnormalities. *Neurology* 2006; 66: 390–395. DOI:10.1212/01.wnl.0000196643.35395.5f
14. John A.E., Mervis C.B. Sensory modulation impairments in children with Williams syndrome. *Am J Med Genet* 2010; 154C (Part C): 266–276. DOI:10.1002/ajmg.c.30260
15. Sforzini C., Milani D., Fossali E., Barbato A., Grumieri G., Bianchetti M.G., Selicorni A. Renal tract ultrasonography and calcium homeostasis in Williams-Beuren syndrome. *Pediatr Nephrol* 2002; 17: 899–902. DOI: 10.1007/s00467-002-0889-z
16. Cagle A.P., Waguespack S.G., Buckingham B.A., Shankar R.R., Dimeglio L.A. Severe infantile hypercalcemia associated with Williams syndrome successfully treated with intravenously administered pamidronate. *Pediatrics* 2004; 114: 1091–1095. DOI: 10.1542/peds.2003-1146-L
17. Sammour Z.M., Gomes C.M., Duarte R.J., Trigo-Rocha F.E., Srougi M. Voiding dysfunction and the Williams-Beuren syndrome: a clinical and urodynamic investigation. *J Urol* 2006; 175: 1472–1476. DOI:10.1016/S0022-5347(05)00666-X
18. Marshall C.R., Young E.J., Pani A.M., Freckmann M.L., Lacassie Y., Howald C. et al. Infantile spasms is associated with deletion of the MAG12 gene on chromosome 7q11.23-q21.11. *Am J Hum Genet* 2008; 83: 106–111. DOI:10.1016/j.ajhg.2008.06.001
19. Pham P.P., Moller J.H., Hills C., Larson V., Pyles L. Cardiac catheterization and operative outcomes from a multicenter consortium for children with Williams syndrome. *Pediatr Cardiol* 2009; 30: 9–14. DOI:10.1007/s00246-008-9323-z
20. Woodruff-Borden J., Kistler D.J., Henderson D.R., Crawford N.A., Mervis C.B. Longitudinal course of anxiety in children and adolescents with Williams syndrome. *Am J Med Genet* 2010; 154C (Part C): 277–290. DOI:10.1002/ajmg.c.30259
21. Oliveri B., Mastaglia S.R., Mautalen C., Gravano J.C., Pardo Argerich L. Long-term control of hypercalcaemia in an infant with Williams-Beuren syndrome after a single infusion of biphosphonate (Pamidronate). *Acta Paediatr* 2004; 93: 1002–1003.

Поступила 18.08.17

Received on 2017.08.18

**Конфликт интересов:**

Авторы данной статьи подтвердили отсутствие конфликта интересов, финансовой или какой-либо иной поддержки, о которых необходимо сообщить.

**Conflict of interest:**

The authors of this article confirmed the absence conflict of interests, financial or any other support which should be reported.