

© А.Ш.Румянцев, К.А.Вишнеvский, 2015
УДК 616.33-002 : 616.61-008.64-036.11(470.23-25)

А.Ш. Румянцев^{1,2}, К.А. Вишнеvский^{2,3}

СКРИНИНГ БЕЛКОВО-ЭНЕРГЕТИЧЕСКОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ У ПАЦИЕНТОВ ДИАЛИЗНЫХ ЦЕНТРОВ САНКТ-ПЕТЕРБУРГА

¹Кафедра факультетской терапии Санкт-Петербургского государственного университета, ²кафедра пропедевтики внутренних болезней Первого Санкт-Петербургского государственного медицинского университета им. И.П.Павлова, ³городская больница №15 Санкт-Петербург, Россия

A.Sh. Rumyantsev^{1,2}, K.A. Vishnevsky³

SCREENING OF PROTEIN-ENERGY WASTING IN PATIENTS OF ST PETERSBURG DIALYSIS CENTERS

¹Department of propedeutics of internal diseases Pavlov First Saint Petersburg State Medical University, ²Department of faculty therapy Saint Petersburg State University, ³City hospital N15, St.-Petersburg Russia

РЕФЕРАТ

ЦЕЛЬ: определить диагностическую ценность отдельных показателей для скрининга белково-энергетической недостаточности (БЭН) у пациентов с хронической болезнью почек (ХБП) С5д в зависимости от коморбидности. **ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ.** Проведен скрининг БЭН у 504 пациентов (46% женщин) диализных центров Санкт-Петербурга в возрасте 56,0±14,0 лет. С целью выявления БЭН определяли индекс массы тела, концентрацию креатинина сыворотки крови до сеанса гемодиализа, содержание в сыворотке крови альбумина и холестерина сыворотки крови, рассчитывали нормализованную скорость катаболизма белка. Для оценки коморбидности использовали индекс Чарльсон. **РЕЗУЛЬТАТЫ.** Признаки БЭН встречались с различной частотой: концентрация в сыворотке крови креатинина до ГД менее 880 мкмоль/л – 62% случаев, альбумина менее 38 г/л – у 41%, общего холестерина менее 2,6 ммоль/л – у 2% пациентов. В соответствии с величиной нормализованной скорости катаболизма белка менее 0,8 г/кг/сут у 53% пациентов можно было предположить недостаточное потребление пищевого белка. Величина ИМТ менее 23 кг/м² была зарегистрирована у 26% больных. Независимо от того, какой показатель был использован, наличие БЭН ассоциировалось с величиной индекса Чарльсон более 6 баллов. **ЗАКЛЮЧЕНИЕ.** Мы предлагаем для скрининга БЭН у пациентов с ХБП С5д при концентрации креатинина в сыворотке крови до сеанса ГД менее 880 мкмоль/л или при величине индекса Чарльсон более 6 баллов проводить инструментальное обследование для уточнения характера БЭН.

Ключевые слова: гемодиализ, белково-энергетическая недостаточность, коморбидность.

ABSTRACT

THE AIM: to determine the diagnostic value of specific indicators for screening protein-energy wasting (PEW) in patients with chronic kidney disease (CKD) S5d, depending on comorbidity. **PATIENTS AND METHODS.** PEW screening was performed in 504 patients (46% women) aged 56,0±14,0 years in St. Petersburg dialysis centers. To reveal PEW we determined body mass index, creatinine serum concentration before hemodialysis, albumin and cholesterol serum content, calculated normalized protein catabolism rate. Index Charlson was used to assess the comorbidity. **RESULTS.** PEW signs met with varying frequency: serum creatinine concentration before HD less than 880 mcmmol/l – 62%, albumin less than 38 g/l in 41%, total cholesterol less than 2.6 mmol/l in 2% patients. In accordance with normalized protein catabolism rate value less than 0.8 g/kg/day in 53% patients poor dietary protein intake was supposed. BMI less than 23 kg/m² was registered in 26% patients. Regardless of which indicator was used, the presence of PEW was associated with more than 6 points Charlson index value. **CONCLUSION.** For PEW screening in patients with CKD S5d when serum creatinine before hemodialysis less than 880 mcmmol/l or when Charlson index is more than 6 points we suggest to perform an instrumental examination to clarify the nature of PEW.

Key words: hemodialysis, protein-energy wasting, comorbidity.

ВВЕДЕНИЕ

Белково-энергетическая недостаточность (БЭН) представляет одну из важных проблем современной медицины. Распространенность БЭН среди госпитализированных пациентов, независимо от

основного заболевания и возраста, в среднем, составляет около 30% [1]. Хроническая болезнь почек (ХБП) является важнейшей среди неинфекционных причин развития недостаточности питания. Наиболее уязвимой в этом отношении когортой являются пациенты, получающие лечение программным гемодиализом (ГД), среди которых распространенность БЭН достигает 60–75% [2].

Румянцев А.Ш. 197022, Санкт-Петербург, ул. Л. Толстого, д. 6–8. Кафедра пропедевтики внутренних болезней ПСПбГМУ им. И.П. Павлова. Тел.: (812) 234-01-65. E-mail: rash.56@mail.ru

Актуальность данной темы определяется тем, что развитие БЭН оказывает значимое негативное воздействие на качество жизни пациентов с ХБП [3], а также увеличивает риск смерти на 27% [4]. Этому способствует ряд специфических именно для ХБП С5д причин, среди которых наиболее важны следующие [5]:

- Уремическая интоксикация
- Факторы, непосредственно связанные с процедурой ГД
 - Анорексия
 - Гормональные нарушения (гиперпаратиреоз, дефицит гормона D, инсулинорезистентность)
 - Увеличение основного обмена
 - Хроническое воспаление
 - Метаболический ацидоз
 - Анемия
 - Коморбидность

Необходимый для диализного пациента характер питания достаточно хорошо изучен и разъясняется больному медицинским персоналом [6, 7]. Однако, несмотря на это, в силу вышеперечисленных причин с течением времени у многих пациентов БЭН все же развивается.

Для скрининга БЭН предложено несколько диагностических шкал (Рекомендации Европейской Ассоциации Клинического Питания, (ESPEN):

- Malnutrition Universal Screening Tool (MUST) для взрослых [8]
- Nutritional Risk Screening для взрослых [9].
- Initial Screening in Mini Nutritional Assessment (MNA_r) для пожилых [10]
- Nottingham screening tool [11].

Их объединяют такие показатели, как индекс массы тела (ИМТ) менее 20,5 кг/м² и снижение массы тела более чем на 5% за период более 3 мес. В некоторых учитывают снижение потребления пищи, наличие тяжелых состояний (травмы, цирроз печени, ХОБЛ III–IV стадий, осложненное течение сахарного диабета, метастатический рак, инсульт, тяжелая пневмония, госпитализация в отделение интенсивной терапии), снижение мобильности, наличие деменции.

Коморбидность учитывается лишь шкале Malnutrition-Inflammation Score (MIS) [12]. Однако в ее состав входят еще 9 показателей, что делает ее не вполне удобной для скрининга.

Во избежание различного толкования термина Международное общество по питанию и метаболизму при заболеваниях почек (International Society of Renal Nutrition and Metabolism) выделило 4 группы диагностических критериев [13]:

1. Диетарные:

Потребление белка менее 0,8 г/кг/сут

Калорийность менее 25 ккал/кг/сут

2. Биохимические:

Альбумин сыворотки крови менее 38 г/л

Преальбумин сыворотки крови менее 300 мг/л

Холестерин сыворотки крови менее 2,6 ммоль/л

Креатинин сыворотки крови до ГД менее 880 мкмоль/л

3. Антропометрические:

ИМТ (после диализа) менее 23 кг/м²

Необъяснимая потеря массы тела более 5% за 3 мес или более 10% за 6 мес

4. Инструментальные

Потеря мышечной массы тела более 5% за 3 мес или более 10% за 6 мес

Снижение окружности мышц плеча: более 5% за 3 мес или более 10% за 6 мес

Жировая масса тела <10% от рекомендуемой

Целью нашего исследования было определить диагностическую ценность отдельных показателей для скрининга белково-энергетической недостаточности (БЭН) у пациентов с хронической болезнью почек (ХБП) С5д в зависимости от коморбидности.

ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ

В исследование были включены 504 пациента, получающих лечение программным ГД в пяти центрах заместительной почечной терапии Санкт-Петербурга.

Критериями исключения служили следующие:

- госпитализация и/или острое заболевание в течение последних 3 мес

- СПИД

У всех больных было проведено традиционное клиничко-лабораторное обследование, включавшее определение сывороточных концентраций креатинина, мочевины, электролитов, общего белка, альбумина, интактного паратиреоидного гормона (иПТГ), холестерина, СРБ, клинического анализа крови. Показатель адекватности диализа определяли по формуле [14]:

$$Kt/V = -\ln(R - 0,008 \cdot t) + (4 - 3,5 \cdot R) \cdot UF/W,$$

где

L_n – натуральный логарифм;

R – отношение постдиализной к преддиализной

концентрации мочевины

t – длительность диализа в часах;

UF – объем ультрафильтрации в литрах и

W – масса тела после диализа.

Величину нормализованной скорости катаболизма белка вычисляли в соответствии с рекомендациями K/DOQI [15].

Индекс массы тела (ИМТ) рассчитывали по формуле:

ИМТ, $\text{кг}/\text{м}^2 = \text{масса тела после ГД, кг}/(\text{рост, м})^2$.

Статистический анализ полученных результатов проводили с использованием специализированного пакета прикладных программ SPSS Statistics 17.0 (SPSS: «An IBM Company», США). Данные представлены при нормальном распределении в виде среднего арифметического \pm стандартное отклонение ($M \pm SD$), при асимметричном – в виде медиана и интерквартильный размах (Me, 25% квартиль; 75% квартиль). Для сравнения количественных данных использовали U-тест Манна–Уитни. Для сравнения качественных данных применялся точный критерий Фишера. Оценку силы связи между количественными признаками проводили с помощью рангового коэффициента корреляции (Rs) Спирмена. Нулевую статистическую гипотезу об отсутствии различий и связей отвергали при $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ

В табл. 1 представлена клинико-лабораторная характеристика пациентов.

Среди обследованных было 46% женщин и 54% мужчин. Средний возраст составил менее 60 лет, средняя продолжительность ЗПТ, около 5 лет. Наибольшую долю пациентов составили больные с ХГН – около 40%. Остальные заболевания почек встречались существенно реже.

Величина ИМТ соответствовала избыточной массе тела. Вместе с тем, хорошая адекватность ГД позволяла думать, что гиперволемия не оказывала существенного влияния на ИМТ. Выраженность анемии была минимальной, концентрация альбумина удовлетворительной, уровень азотистых показателей соответствовал стадии ХБП. Обращала на себя внимание тенденция к гиперфосфатемии. Сывороточные концентрация иПТГ и СРБ превышали

нормальные значения. Среднее содержание общего холестерина сыворотки крови было нормальным.

Признаки БЭН встречались с различной частотой. Наиболее значимым оказался уровень креатинина в сыворотке крови до ГД менее $880 \text{ мкмоль}/\text{л}$ – 62% случаев. В соответствии с величиной нормализованной скорости катаболизма белка менее $0,8 \text{ г}/\text{кг}/\text{сут}$ у 53% пациентов можно было предположить недостаточное потребление пищевого белка. Уровень альбумина сыворотки крови менее $38 \text{ г}/\text{л}$ отметили у 41% обследованных. Величина ИМТ менее $23 \text{ кг}/\text{м}^2$ была зарегистрирована у 26%, содержание общего холестерина в сыворотке крови менее $2,6 \text{ ммоль}/\text{л}$ – у 2% пациентов. В связи с тем, что гипохолестеринемия встречалась очень редко, дальнейший анализ этого показателя не производили.

На рис. 1 представлена частота различных признаков БЭН в зависимости от пола пациентов.

Наибольшие различия выявлены по величине нормализованной скорости катаболизма белка: недостаточное потребление пищевого белка у мужчин встречалось почти в 4 раза чаще у мужчин по сравнению с женщинами: $0,774 \pm 0,151 \text{ г}/\text{кг}/\text{сут}$ и $0,824 \pm 0,148 \text{ г}/\text{кг}/\text{сут}$ соответственно, $p = 0,001$. Вместе с тем, концентрация альбумина в сыворотке крови почти в 1,5 раза чаще отмечалась у женщин по сравнению с мужчинами: $37,9 \pm 3,8$ и $39,4 \pm 4,4 \text{ г}/\text{л}$ соответственно, $p = 0,0002$. Возможно, это связано с тем, что длительность ЗПТ у женщин была в 1,2 раза выше по сравнению с мужчинами: 68 ± 58 мес и 56 ± 53 мес соответственно, $p = 0,014$.

На рис. 2 представлена взаимосвязь отдельных показателей БЭН и суммарного индекса Чарльсон.

Таблица 1
Клинико-лабораторная характеристика пациентов

Показатель	$M \pm SD$
Возраст, лет	$56,4 \pm 14,0$
ГД, мес	$61,7 \pm 56,0$
ИМТ, $\text{кг}/\text{м}^2$	$27,1 \pm 7,1$
Kt/V	$1,54 \pm 0,27$
Гемоглобин, г/л	$109,0 \pm 14,8$
Альбумин, г/л	$38,6 \pm 4,2$
Креатинин до ГД, $\text{мкмоль}/\text{л}$	$821,6 \pm 234,5$
Мочевина до ГД, $\text{ммоль}/\text{л}$	$22,1 \pm 5,6$
Кальций до ГД, $\text{ммоль}/\text{л}$	$2,20 \pm 0,23$
Фосфат до ГД, $\text{ммоль}/\text{л}$	$1,83 \pm 0,55$
иПТГ, пг/мл	$435,8 \pm 415,0$
Холестерин, $\text{ммоль}/\text{л}$	$4,87 \pm 1,21$
СРБ, мг/л	$12,5 \pm 20,9$

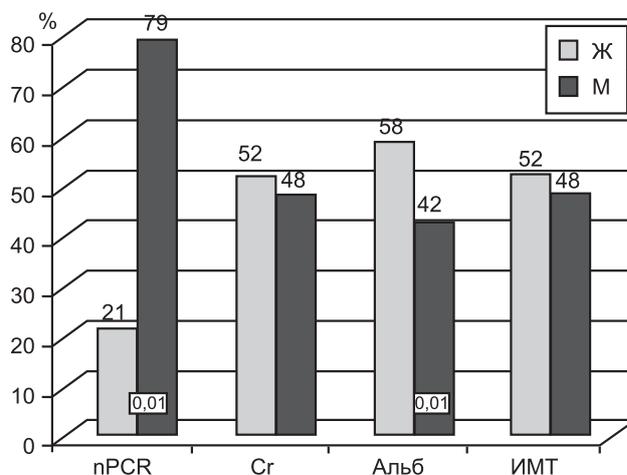


Рис. 1. Частота различных признаков БЭН в зависимости от пола пациентов. Здесь и на рис. 2: nPCR – нормализованная скорость катаболизма белка, Cr – концентрация креатинина в сыворотке крови, Альб – концентрация альбумина в сыворотке крови, ИМТ – индекс массы тела.

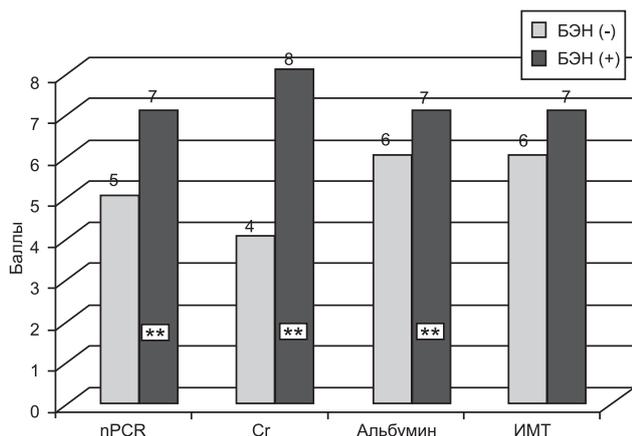


Рис. 2. Взаимосвязь отдельных показателей БЭН и суммарного индекса Чарльсон.

Медиана индекса Чарльсон составила 6 (4; 9) баллов. Независимо от того, какой показатель был использован, наличие БЭН ассоциировалось с величиной индекса Чарльсон более 6 баллов. Наиболее показательны были различия величины индекса Чарльсон в зависимости от БЭН по концентрации креатинина сыворотки крови ($5,0 \pm 2,7$ и $7,3 \pm 3,0$ $p=0,0001$), а также нормализованной скорости катаболизма белка ($5,1 \pm 2,9$ и $7,1 \pm 3,1$, $p=0,01$). Статистически значимых различий по ИМТ получено не было.

Анализ отдельных показателей индекса Чарльсон позволил установить следующие закономерности. Риск снижения концентрации креатинина сыворотки крови менее 880 мкмоль/л увеличивали: атеросклероз мозговых артерий ОШ 3,2 (ДИ 1,9; 5,4), $p=0,0001$; атеросклероз сосудов нижних конечностей ОШ 3,3 (ДИ 2,1; 5,2), $p=0,0001$, сердечная недостаточность ОШ 2,5 (1,5 4,2), $p=0,0001$; сахарный диабет 7,5 (2,8; 19,3), $p=0,0001$.

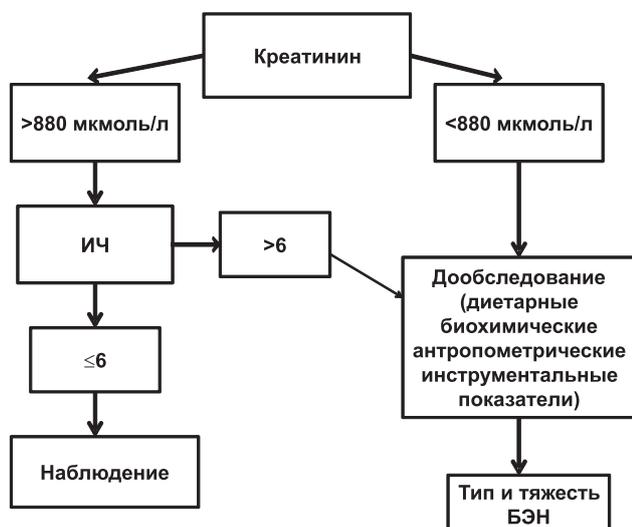


Рис. 3. Алгоритм скрининга БЭН.

Риск снижения уровня альбумина сыворотки крови менее 38 г/л увеличивало наличие язвенной болезни ОШ 1,6 (ДИ 1,1; 2,6), $p=0,040$.

При проведении непараметрического корреляционного анализа были выявлены нижеследующие взаимосвязи.

Для нормализованной скорости катаболизма белка с возрастом ($R_s=0,157$, $p=0,002$) индексом Чарльсон ($R_s=-0,155$, $p=0,003$), концентрацией в сыворотке крови креатинина ($R_s=0,411$, $p=0,0001$), фосфата ($R_s=0,417$, $p=0,0001$), СРБ ($R_s=-0,126$, $p=0,005$).

Для альбумина сыворотки крови с возрастом ($R_s=-0,261$, $p=0,0001$), индексом Чарльсон ($R_s=-0,217$, $p=0,0001$), гемоглобином ($R_s=0,259$, $p=0,0001$), содержанием в сыворотке крови креатинина ($R_s=-0,133$, $p=0,015$), холестерина ($R_s=0,152$, $p=0,002$), СРБ ($R_s=-0,126$, $p=0,011$).

Для креатинина сыворотки крови до сеанса ГД с возрастом ($R_s=-0,360$, $p=0,0001$), длительностью ЗПТ ($R_s=0,170$, $p=0,0001$), индексом Чарльсон ($R_s=-0,432$, $p=0,0001$), нормализованной скоростью катаболизма белка ($R_s=0,411$, $p=0,0001$), гемоглобином ($R_s=0,193$, $p=0,001$), концентрацией в сыворотке крови альбумина ($R_s=0,133$, $p=0,008$), фосфата ($R_s=0,412$, $p=0,0001$), СРБ ($R_s=-0,123$, $p=0,008$).

Для ИМТ с длительностью ЗПТ ($R_s=-0,217$, $p=0,0001$), концентрацией альбумина в сыворотке крови ($R_s=0,219$, $p=0,0001$).

Как следует из приведенных данных, наибольшее количество взаимосвязей было выявлено для концентрации креатинина сыворотки крови.

ОБСУЖДЕНИЕ

Скрининг в общем смысле этого термина подразумевает определенную стратегию в организации здравоохранения, направленную на выявление какого-либо патологического состояния у клинически бессимптомного человека. Клиническая симптоматика применительно к БЭН представляет снижение массы тела и/или ее компонентов (мышечной массы тела, жировой массы тела). Тогда подобный подход позволил бы предупредить это снижение. Поиски подобного показателя ограничены рядом условий не только медицинского, но и социального характера. Среди них одним из важнейших является возможность определения выбранного показателя в стране с любым, даже невысоким уровнем финансирования здравоохранения.

С этой целью мы предлагаем обратить внимание на рутинно определяемый у всех диализных пациентов показатель – концентрацию креатинина в сыворотке крови до сеанса ГД. Критический его уровень был предложен, как уже упоминалось,

Международным обществом по питанию и метаболизму при заболеваниях почек (International Society of Renal Nutrition and Metabolism).

Признаки БЭН при скрининге, без использования шкал и опросников, учитывая только содержание креатинина в сыворотке крови до сеанса ГД, в нашем исследовании были выявлены у 62% больных. При этом обращала на себя внимание высокая распространенность недостаточного количества белка в диете у мужчин.

Результаты нашего исследования свидетельствуют о том, что концентрация креатинина в сыворотке крови менее 880 мкмоль/л ассоциируется с более пожилым возрастом, с увеличением длительности ЗПТ, индекса Чарльсон, снижением нормализованной скорости катаболизма белка, гемоглобина, концентрацией в сыворотке крови альбумина, фосфата, увеличения СРБ.

Мы не применяли инструментальные методы для оценки БЭН, поэтому не можем судить о мышечной и жировой массе тела. Вместе с тем, низкий уровень креатинина в сыворотке крови в нашем исследовании коррелировал с недостаточностью пищевого белка, но не с ИМТ. Следовательно, определяя этот показатель, можно своевременно изменить диетические рекомендации и не допустить снижения массы тела.

Учитывая результаты проведенного статистического анализа, в частности взаимосвязи концентрации креатинина в сыворотке крови и индекса Чарльсон и отдельных его компонентов, можно предложить следующий алгоритм скрининга БЭН у пациентов, начинающих лечение гемодиализом (рис. 3). При уровне креатинина сыворотки крови более 880 мкмоль/л до сеанса ГД следует определить индекс Чарльсон. При величине последнего более 6 баллов предполагается БЭН и применяется дополнительное обследование в соответствии с рекомендациями Международного общества по питанию и метаболизму при заболеваниях почек (International Society of Renal Nutrition and Metabolism) [13] для определения типа БЭН и планирования комплекса лечебных мероприятий. При уровне креатинина в сыворотке крови менее 880 мкмоль/л следует сразу переходить к дообследованию.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Проведение скрининга БЭН у пациентов с ХБП, получающих лечение программным ГД, может быть основано на использовании традиционно и регулярно определяемого показателя – уровня креатинина в сыворотке крови до сеанса ГД. Наличие коморбидности требует регулярного, один раз в три

месяца использования специальных шкал. В зависимости от их результатов может быть определен объем дообследования с целью уточнения типа БЭН и планирования лечебных мероприятий.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Agarwal E, Ferguson M, Banks M et al. Malnutrition and poor food intake are associated with prolonged hospital stay, frequent readmissions, and greater in-hospital mortality: results from the Nutrition Care Day Survey 2010. *Clin Nutr* 2013;32(5):737-745
2. Kovesdy CP, Kalantar-Zadeh K. Accuracy and limitations of the diagnosis of malnutrition in dialysis patients. *Semin Dial* 2012;25(4):423-427
3. Jackson L, Sully B, Cohen J, Julions S. Nutritional outcomes from a randomised investigation of intradialytic oral nutritional supplements in patients receiving haemodialysis, (NOURISH): a protocol for a pilot randomised controlled trial. *Springerplus* 2013;2:515
4. Fouque D, Vennegoor M, ter Wee P et al. EBPG guideline on nutrition. *Nephrol Dial Transplant* 2007;22 Suppl 2:ii45-87
5. Mak RH, Ikizler AT, Kovesdy CP et al. Wasting in chronic kidney disease: J Cachexia Sarcopenia Muscle. 2011; 2(1): 9–25; Rees L, Mak RH. Nutrition and growth in children with chronic kidney disease. *Nat Rev Nephrol* 2011;7(11):615-623
6. Кучер АГ, Каюков ИГ. Особенности нутритивной поддержки больных с хронической болезнью почек. *Нефрология* 2006; 10(3): 102-112 [Kucher AG, Kajukov IG. Osobennosti nutritivnoj podderzhki bol'nyh s hronicheskoj bolezn'ju pochek. *Nefrologija* 2006; 10(3): 102-112]
7. Яковенко АА, Асанина ЮЮ, Кучер АГ и др. Особенности патогенеза недостаточности питания у больных с хронической почечной недостаточностью, получающих лечение хроническим гемодиализом. *Нефрология* 2008; 12 (3): 56-65 [Jakovenko AA, Asanina JuJu, Kucher AG. i dr. Osobennosti patogeneza nedostatochnosti pitaniya u bol'nyh s hronicheskoj pochechnoj nedostatochnost'ju, poluchajushhij lechenie hronicheskim gemodializom. *Nefrologija* 2008; 12 (3): 56-65]
8. Stratton RJ, Hackston A, Longmore D et al. Malnutrition in hospital outpatients and inpatients: prevalence, concurrent validity and ease of use of the 'malnutrition universal screening tool' ('MUST') for adults. *Br J Nutr* 2004;92:799-808
9. Rasmussen HH, Holst M, Kondrup J. Measuring nutritional risk in hospitals. *Clin Epidemiol* 2010; 2: 209-216
10. Burman M1, Säätelä S, Carlsson M et al. Body mass index, Mini Nutritional Assessment, and their association with five-year mortality in very old people. *J Nutr Health Aging* 2015;19(4):461-467
11. Sincić BM, Orlić L, Jurisić DE et al. Nutritional risk screening in hospitalized and haemodialysis patients. *Coll Antropol* 2007 Jun;31(2):435-439
12. Kalantar-Zadeh K, Kopple JD, Humphreys MH, Block G. Comparing outcome predictability of markers of malnutrition-inflammation complex syndrome in haemodialysis patients. *Nephrol Dial Transplant* 2004;19(6):1507-1519
13. Fouque D, Kalantar-Zadeh K, Kopple J et al. A proposed nomenclature and diagnostic criteria for protein-energy wasting in acute and chronic kidney disease. *Kidney Int* 2008;73(4):391-398
14. Daugirdas J.T. Second generation logarithmic estimates of single-pool variable volume Kt-V: An analysis of error. *J Am Soc Nephrol* 1993; 4: 1205-1213
15. Kopple JD. National kidney foundation K/DOQI clinical practice guidelines for nutrition in chronic renal failure. *Am J Kidney Dis* 2001;37(1 Suppl 2):S66-570

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Поступила в редакцию: 10.04.2015 г.
Принята в печать: 02.11.2015 г.