

ВИРУСНЫЕ ГЕПАТИТЫ. БРУЦЕЛЛЕЗ.

Гепатит - воспаление паренхимы печени (гепатоциты) и стромы (звездчатые эндотелиоциты, или купферовские клетки).

Гепатиты бывают:

- неспецифическими (реактивные то есть как реакция печеночных клеток на воспаление соседних органов - поджелудочной железы, желчного пузыря, двенадцатиперстная кишка). Очень часто реактивный гепатит развивается у больных с хроническим панкреатитом, у больных страдающих язвенной болезнью двенадцатиперстной кишки.
- Неспецифические вирусные гепатиты - гепатиты, которые вызываются группой вирусов, которые могут поражать печень в том числе и другие органы, то есть вирусы имея тропизм к другим органам и тканям обладают тропизмом к печеночной ткани. Например вирус инфекционного мононуклеоза (virus Epstein - Barr). Этот вирус избирательно поражает клетки ретикулоэндотелиальной системы (отсюда возникновение ангины, гиперспленизма, гепатита и др. заболеваний). Аденовирус вызывает фарингоконъюнктивальную лихорадку, острую пневмонию, гепатит. Энтеровирусные гепатиты часто возникают летом. Вирус простого герпеса - СПИД-индикаторная инфекция.
- Гепатиты связанные с употреблением лекарственных препаратов - токсикоаллергические и лекарственные гепатиты. Алкогольный гепатит (хронический алкогольный гепатит это сочетанное поражение ацетальдегидом и другим каким-либо фактором).
- Гепатиты как проявление этиологически самостоятельных заболеваний - лептоспироз (лептоспира обладает гепатотропными, гематотропными свойствами). Псевдотуберкулез - иерсиния обладает тропностью к клеткам РЭС.
- Специфические вирусные гепатиты.

Это группа вирусных поражений печени вызвана многочисленными видами ДНК и РНК-содержащих вирусов характеризующееся развитием инфильтративно-дегенеративных изменений в ткани печени с появлением выраженного интоксикационного синдрома, являющегося следствием текущего цитолиза и холестатического синдрома проявлением которого может быть желтуха, гепатомегалия, кожный зуд, изменения окраски мочи и кала.

Специфические вирусные гепатиты вызываются группой вирусов которые подразделяются на две группы - ДНК и РНК содержащие вирусы, и вирус ДНК-РНК (вирус гепатита В).

Вирус гепатита А, вирус гепатита В, вирус гепатита С, вирус гепатита Д, вирус гепатита Е, вирус гепатита G (открыт в 1994 году, окончательно идентифицирован в конце 1995 года), Дейл (амер.) выделил новый вирус - GB (по инициалам больного). Существуют несколько видов GB вируса - GBH, GBC, GBD. Вирус гепатита F, вирус V. Таким образом всего десять вирусов гепатита.

Все гепатиты вызываемые этими вирусами можно разделить на две группы - вирусные гепатиты которые передаются фекально-оральным путем (инфекционные гепатиты, то передающиеся непосредственно от человека к человеку при общении, при выделении вируса в окружающую среду с фекалиями) и сывороточные гепатиты с гемоконтактным механизмом передачи.

	Содержание нуклеиновой кислоты	путь передачи	вероятность вертикального инфицирования (трансплацентарного).	устойчивость во внешней среде	хрониогенность вируса	возможность формирования гепатоцеллюлярного рака
Вирус гепатита А	РНК	фекально-оральный путь	нет	+++	1%	не обладает
вирус гепатита В	РНК	гемоконтактный	+++ (зависит от фазы репликации вируса в течение беременности родов)	+++++	до 10%	+++
вирус гепатита С	РНК	гемоконтактный	+++	+	50-95%, у наркоманов в 100%	+++
вирус гепатита Д	РНК-ДНК	гемоконтактный	не изучено	+++++	80%	+++
вирус гепатита Е	РНК	фекально-оральный	не изучено	+++	практически 0	нет
вирус гепатита G	ДНК	гемоконтактный	не изучено	не известно	50-95%	не известно
вирус гепатита F	данных нет	неизвестно	не изучено	не известно	данных нет	

Вирус гепатита А. О заболевании еще писал Гиппократ, предлагал пользоваться разными предметами с больным страдающим гепатитом. Спор о причине инфекционного гепатита длился еще с прошлого века, и был решен тогда когда С. П. Боткину удалось опровергнуть теорию Вирхова о катаральной природе гепатита. Вирхов считал что механическая закупорка желчных протоков первична, далее происходит воспаление протоков, увеличение литогенности желчи. Желчь создает

пробку в протоках, развивается дистрофия как следствие недостаточного кровоснабжения, и все явления гепатита. Но почему-то всегда на вскрытии обнаруживалось что процесс шел от центральной вены, то есть с центра на периферию.

С тех пор как Боткин доказал инфекционную природу гепатита это заболевание стали называть болезнью Боткина. Это название просуществовало до 1974 года. Вирус был выделен в 1945 году, тогда же изучены его свойства. Этот вирус был отнесен к группе пикорнавирусов. В 1958 году окончательно изучены детали вируса - РНК - содержащий вирус, с фекально-оральным механизмом передачи, принадлежит к группе энтеровирусов. Проф. Балаяном было выявлено что чувствительностью к вирусу гепатита А обладают также мармазеты, которые послужили экспериментальной моделью для изучения заболевания.

Вирус достаточно устойчив во внешней среде, абсолютно устойчив к низким температурам (годами), что используется для хранения сывороток содержащих вирусов. Погибает только при автоклавировании и при 100 градусах в течение 10 минут. Гепатит таким образом является банальной кишечной инфекцией с фекально-оральным механизмом передачи. Источником является больной человек, наибольшую опасность представляет больной в конце инкубационного периода и в первые дни желтушного периода (именно в этот период больной находится дома), когда вирус гепатита А выделяется с испражнениями во внешнюю среду в большом количестве. Фактором передачи инфекции являются пищевые продукты (были сметанные вспышки, описаны устричные вспышки), вода (описаны водные вспышки, о чем говорит также характер процесса - одномоментный всплеск заболеваемости, и затем быстрый спад). Возможен контактно-бытовой путь (особенно в детских учреждениях). Выдвинута теория о возможности аэрогенного инфицирования. Возможен парентеральный путь (гемотрансфузионный). Болеют как правило дети и лица молодого возраста потому что иммунитет чрезвычайно стойкий после перенесенного заболевания и по существу каждый взрослый человек старше 40 лет встречался с этой инфекцией (перенес стертые формы или манифестные). Сейчас введена обязательная вакцинация против гепатита А (в Англии, в США).

Для вирусного гепатита А как для кишечной инфекции характерным является сезонность, возможность развития эпидемических вспышек. Это циклически протекающее заболевание с жестко определенными периодами, которые свойственны инфекционному заболеванию.

Инкубационный период составляет до 45 дней (минимум 8-12 дней). Далее наступает преджелтушный период который протекает как правило по катаральному или гриппоподобному типу. Кроме того возможен артралгический вариант, диспепсический, астеновегетативный, бессимптомный, смешанный. Длительность преджелтушного периода от 1 до 7 дней (как правило 3-5 дней). Вслед наступает желтушный период которые протекает до 10-12 дней, заболевание как правило заканчивается выздоровлением, летальность низка (0.1%). формирование хронического гепатита у 1% больных. После наступает период ранней реконвалесценции ,поэтому больные находятся на диспансерном наблюдении до 6 месяцев. Затем идет период поздней реконвалесценции - до 1 года, когда еще возможна репликация вируса, и

больной требует периодического наблюдения участкового терапевта и соблюдения пищевого режима.

ПАТОГЕНЕЗ ВИРУСНОГО ГЕПАТИТА А.

Блюхер выдвинул иммуногенетическую концепцию патогенеза. Первая фаза - фаза внедрения возбудителя - возбудитель попадает в организм. Достигает в тонкую кишку, где проникает в энтероциты с развитием энтеральной фазы вирусного гепатита. Происходит облысение апикальной стороны энтероцитов, уменьшение ворсин. Поселяясь в клетках вирус проникает в пейеровы бляшки и солитарные фолликулы и затем переселяется в мезентериальные лимфатические узлы - третья фаза - фаза регионарного лимфаденита. В мезентериальных лимфатических узлах вирус размножается, накапливается до патогенных количеств и прорывается через лимфатический грудной проток в кровоток и наступает фаза первичной генерализации инфекции. Вирус заносится во всех органы и ткани, но так как вирус не несет на себе специфического рецептора гепатоцитов, поэтому вирус просто проникает в клетку адсорбируясь, приводя к фазе паренхиматозной диффузии. Все это происходит в инкубационном периоде заболевания. Размножившись в звездчатых клетках, вирус поступает через синусоиды в кровь и наступает фаза вторичной генерализации инфекции, когда вирус проникает в кровь повторно. Печень уже имеет память о вирусе, происходит первичная сенсibilизация, и наступает фаза стойкой генерализации инфекции, и наступает само заболевание - повышается температура. Печень адсорбирует вирусы, и проявляется синдром цитолиза и холестаза. При потере функции главным признаком будет интоксикация, то есть у больных выраженные интоксикационные проявления, которые связаны с тем что высвобождаются желчные кислоты, билирубин в кровь, фенолы, которые нарушают тканевое дыхание и энергетическую продукцию, повреждение ЦНС (постепенно прогрессирующие явления энцефалопатии). Низкомолекулярные жиры, фенолы, ПВК также вызывают влияние на ЦНС. Высшим проявлением энцефалопатии является печеночная кома.

БРУЦЕЛЛЕЗ.

Бруцеллез это крайне редко диагностируемое заболевание, очень часто ставят диагноз, когда нет заболевания.

Заболеваемость составляет 1.3 на 100 тыс. населения. В средней Азии, северном Кавказе есть высокоэндемичные районы (заболеваемость составляет 3.6 на 10 тыс. населения).

Часто это заболевание маскируется под другие болезни: ревматизм и т.д. возбудитель открыт 101 год назад, описан Bruce, в конце 1920 года описаны еще другие виды возбудителя с антигенными свойствами такими же, и тогда назвали эту группу - бруцеллы. Сам Bruce выделил возбудителя во время эпидемии на острове Мальта, и назвал возбудителя мальтийским микрококком (мальтийская лихорадка = бруцеллез).

Изучение возбудителя занимаются продовольственные организации, ООН, ВОЗ, вместе с ветеринарной службой. До сих пор нет вакцины.

Бруцеллез - инфекционно-аллергическое заболевание зоонозной природы, которое вызывается микроорганизмом из рода бруцелла и протекает в острой, подострой и хронических формах; клинически проявляется лихорадкой, симптомами поражения различных органов и систем: нервная система, сосудистая система, опорно-двигательная система.

ЭТИОЛОГИЯ.

Род бруцелл: грамотрицательные, чаще кокковидной формы (могут быть палочковидными, овоидными), спор не образуют, не подвижны, может быть капсула.

Виды бруцелл:

- *Brucella melitensis* вызывает бруцеллез козье-овечьего типа. Существует 3 биотипа. Вызывает тяжелую, острую форму.
- *Brucella bovis*. Заражение идет от крупного рогатого скота. Существует 9 биотипов.
- *Brucella suis*. Заражение идет от свиней. Существует 4 биотипа. Вызывает форму, которая протекает легче, часто дает развитие хронических форм.

Только эти три вида патогенны для человека, другие же почти не патогенны (*Brucella canis* от собак, *Brucella ovis* от овец, *Brucella neotomae* от пустынных крыс в США, *Brucella rangiferi* от северных оленей, и др.).

Кроме S форм, растущих на сывороточном декстроидном агаре, есть и другие варианты. Существует L-форма (полная утрата оболочечного антигена, существует вариант с частично сохранным поверхностным антигеном. Поверхностный оболочечный антиген состоит из 2 фракций - I, M, A (мукополисахарид), J. Соматический O-антиген.

Устойчивость во внешней среде: на траве сохраняется до 3-4 месяцев, также сохраняется на шерсти животных (летом), на молочных продуктах до 40 дней (брынза), в мясе животных (сырое и соленое) до 1 мес. При кипячении, высушивании, воздействии прямого солнечного света гибнет почти мгновенно.

Чувствительна к антибиотикам: тетрациклин, эритромицин, левомицетин, стрептомицин, бисептол. L-формы к этим антибиотикам не чувствительны. Дезинфектанты также губительно действуют на бруцеллы - хлорамин 0.1%, хлорная известь 0.2% (вызывает гибель через несколько минут).

ЭПИДЕМИОЛОГИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ.

Источник инфекции - животные (козы, овцы, бараны, свиньи, олени). Пути передачи - алиментарный, пищевой. Через работников животноводства, сезонных рабочих. Через

поврежденную кожу и неповрежденные слизистые оболочки *Brucella* способна проникать в организм. Заражение через молоко, мясо, шерсть животных.

Иммунитет нестойкий, малонапряженный, часто болезнь переходит в хроническую форму. Человек может заразиться одновременно несколькими видами бруцелл и животные могут заболевать другими видами.

ПАТОГЕНЕЗ.

Определяется многими факторами: видом *Brucella*, их вирулентностью (*Brucella melitensis* - обладает максимальной вирулентностью), входными воротами, дозой, состоянием организма. По сути является инфекционно-аллергическим заболеванием, напоминает по клинике ревматизм. Возбудитель внедряется в кожу, слизистые оболочки (фаза внедрения) , и лимфогенно заносится в лимфоузлы. Возникает бактериемия и эндотоксинемия (появление клиники). Начинает присоединяться инфекционно-токсический компонент. Далее наступает фаза генерализации (гематогенный занос), возникают очаговые поражения, поражения опорно-двигательной системы, нервной системы, мочеполовой системы, поражения внутренних органов (печень, почки и т.д.).

В лимфоузлах нейтрофилы фагоцитируют микробов, потом

присоединяются макрофаги (внутри них могут размножаться микробы) что ведет к развитию микролимфополиаденита.

Токсин- и бактериемия: поражается сердечно-сосудистая система (от миокардита до генерализованного васкулита) + генеративно-дистрофические изменения в органах.

Очаговые изменения: ГЗТ доминирует, то есть развивается аллергическое воспаление защитного характера в органах, имеющих соединительную ткань (на коже сыпь без зуда, в соединительно-тканых прослойках образуются бруцеллезные гранулемы). При повторной генерализации бруцеллез становится подостро и хронически протекающей инфекцией (образуются L- формы). Клеточный и гуморальный иммунитет при этом несостоятельны, даже *Brucella melitensis* в 20% переходят в L-форму.

По механизму ГЗТ часто поражается опорно-двигательный аппарат. Редко больной погибает, но как правило долго болеет.

КЛИНИКА.

Инкубационный период от 2-3 дней до 3-7 недель, может удлиняться до 2-2.5 месяцев у лиц, контактирующих с бруцеллой ранее. Если заболевание носит латентный характер то очень трудно сказать какой инкубационный период.

Может быть латентная форма и клинически выраженные формы: острый бруцеллез (1.5 - 2 месяца). Подострый бруцеллез до 6 месяцев (может быть с повторной и без повторной генерализации). Хронический бруцеллез более 6 месяцев (за 2-3 года можно

вылечить). Резидуальный бруцеллез - последствия бруцеллеза - есть симптомы, но возбудителя не обнаруживают.

ОСТРЫЙ БРУЦЕЛЛЕЗ.

1. Лихорадка - ремитирующая лихорадка - колебания 1.5-2 градуса каждый день как при сепсисе, бывают постоянного типа кривые, волнообразные. Может быть субфебрильное повышение температуры до 38 градусов (*Brucella bovis*, *Brucella suis* чаще дают такую лихорадку).
2. Лихорадка у большей части больных сочетается с ознобами.
3. Проливные поты (больные купаются в своем поту).
4. Гепатолиенальный синдром.
5. Артралгии, миалгии, боли - любые.
6. Поражение ЦНС токсического генеза (несоответствие поведения больного и состояния - эйфория, неадекватная оценка состояния).
7. К области крупных суставов образуются целлюлиты (так как во время обострения может быть выпот жидкости), потом происходит пролиферация и развиваются фиброзиты (в соединительной ткани формируется хроническое воспаление). Наиболее частая локализация целлюлитов - пояснично-крестцовое соединение позвонков.

ПОДОСТРЫЙ БРУЦЕЛЛЕЗ.

Отличается от острого бруцеллеза только продолжительностью течения заболевания. Чаще протекает с поражением ЦНС (миокардит, эндомиокардит, дистрофия миокарда, васкулиты).

При остром и подостром бруцеллезе часто появляется розеолезная, пятнистая, папулезная сыпь. Элементы могут появляться и исчезать быстро. Характер сыпи - любой вплоть до геморрагического. Температура колеблется, часто волнообразная, субфебрильная. Часто миалгии и гепатолиенальный синдром.

ХРОНИЧЕСКИЙ БРУЦЕЛЛЕЗ.

Хронический бруцеллез это инфекционно-аллергическое заболевание, в основе которого лежит ГЗТ, сопровождающееся органными поражениями. Руднев выделяет формы хронического бруцеллеза:

1. форма с преобладанием поражения опорно-двигательного аппарата - костно-суставная форма.
2. Форма с преобладанием поражение нервной системы: ЦНС и периферической нервной системы - неврологическая форма.
3. Висцеральная форма.
4. Урогенитальная форма.
5. Комбинированная форма.

У 40% больных наблюдается переход в хроническую форму. Для хронической формы характерно: не характерна лимфоаденопатия, интоксикация уходит на задний план, отмечается субфебрилитет.

Костно-суставная форма (наблюдается наиболее часто). Поражение крупных суставов + крестцово-поясничное сочленение; артриты различных локализаций, бурситы с выпотом, пери- и паратриты, спондилиты с исходом в анкилозы, артрозы; остеопороз костей. В отличие от ревматизма не смотря на боли нужно двигаться.

Неврологическая форма: полиневриты, радикулиты, невралгии. ЦНС: психические расстройства вплоть до психоза, менингит, менингоэнцефалит.

Урогенитальная форма: орхиты, эпидидимиты, нарушение менструальной функции.

Висцеральная форма: миокардит, эндокардит, гепатит (поражение стромы преобладает, то есть гепатит в данном случае протекает как правило без желтухи).

ДИАГНОСТИКА.

Эпидемиологический анамнез 5 лет и более. Выясняется нет ли хобби - вязать из шерсти, купленной на рынке, профессиональный контакт с шерстью.

Специфические методы исследования: бактериологические методы (Среды -5% овечья сыворотка, печеночный агар), но так как бактериемия не постоянная, и существуют L-формы то через 2-3 недели после начала заболевания роста может и не быть.

Серологические реакции (используется не менее 2-х): реакция Райта, диагностический титр 1/200 - 1/400 в пробирке (существует также реакция агглютинации на стекле - реакция Хеддельсона). При реакции Хеддельсона кровь берут из пальца за несколько минут выполняют реакцию, при этом эта реакция более чувствительная чем реакция Райта.

РСК (если имеется хроническая форма то направляют анализ в ветеринарную лабораторию где ставят РТСК= длительно-связанный комплемент на холоду.

Реакция пассивной агглютинация, непрямой иммунофлюоресценции, реакция Кумбса (имеет историческое значение).

Для выявления инфицированности ставят кожно-аллергическую пробу. Используется бруцеллин, который вводится внутрикожно на внутреннюю поверхность предплечья. Положительна реакция когда имеется отек, а не гиперемия. 1-3 см - слабоположительная реакция, 3-6 см - умеренновыраженная реакция, более 6 см - сильно выраженная реакция. Оценку реакции проводят через 24 и 48 часов.

В клиническом анализе крови находят лейкопению или нормальное количество лейкоцитов, лимфоцитозы, моноцитоз, нормальную или умеренно повышенную СОЭ.

ЛЕЧЕНИЕ.

Острый, подострый и хронический бруцеллез в стадии декомпенсации лечатся в стационаре, остальные формы - амбулаторно (то есть субкомпенсированные формы). Проводится антибиотикотерапия, противовоспалительная терапия, десенсибилизирующая терапия и симптоматическая. Этиотропная терапия проводится не менее 4 недель.

Схемы: тетрациклин 0.3 4 раза в день

стрептомицин 0.5 2 раза в день внутримышечно

в течение 10 дней

Затем левомецетин 0.5 4 раза в день, стрептомицин 0.5 2 раза в день в течение 10 дней.

Также используются антибиотики широкого спектра (рифампицин, гентамицин 40 мг 3 раза в день внутримышечно, рондомицин). В течение 10 дней.

Схема 2: бисептол 480 по 2 таблетки 2 раза в день в течение 20 дней. Тетрациклин 0.4 4 раза в день, доксициклин по 2 таблетки в день, потом по 1 таблетке 1 раз в день. В течение 10 дней.

В амбулаторных условиях принимают оксиквлин, рондомицин, рифампицин в обычных дозах.

Противоспалительные средства: нестероидные - индометацин, аспирин и т.п. каждые 2 недели меняют препарат. Долго назначаются при хроническом бруцеллезе (даже сочетают с преднизолоном).

Иммунная терапия. Вакцинотерапии нет (при применении вакцины происходит нарастание титра антител что ухудшает состояние). Тимоген, Т-активин, левамизол - стимуляторы клеточного иммунитета.

Физиотерапевтическое лечение в периоды ремиссии - бальнеотерапия, курортное лечение.

Десенсибилизирующая терапия - кортикостероиды (преднизолон по 40-60 мг/сут) и нестероидные противовоспалительные средства. При поражении сердца и миокарда, менингоэнцефалите использование гормонов показано.

ЯЩУР

Ящур — острое вирусное заболевание из группы антропозоонозов (инфекционных болезней животных, которыми болеет также и человек), характеризующееся интоксикацией и везикулезно-эрозивным (пузырьково-язвенным) поражением слизистых оболочек ротовой и носовой полостей, а также кожи

межпальцевых складок и околоногтевого ложа.

Этиология и эпидемиология

Возбудителем ящура является РНК-содержащий вирус из семейства пикорнавирусов, его размеры

составляют от 8 до 20 нм. Характеризуется высокой степенью болезнетворности и дерматотропностью

(средством по отношению к коже). По антигенной структуре подразделяется на 7 серотипов, в каждом из

которых различают несколько антигенных вариантов. На территории СНГ обычно встречаются вирусы

типов О и А. Возбудитель ящура устойчив к высушиванию и замораживанию, но быстро погибает при

нагревании до 60 °С, действию ультрафиолетовых лучей и обычных дезинфицирующих веществ. Вирусы

культивируют на тканевых культурах.

Ящур довольно широко распространен среди животных. В ряде стран заболевание носит характер

эпизоотии (эпидемий среди животных), повторяющихся через определенные промежутки времени.

Эпизоотия ящура имела место в 2001 г. в странах Северной Европы (в основном в Великобритании и

Нидерландах). Наиболее подвержены инфекции молодые парнокопытные сельскохозяйственные животные

(крупный рогатый скот, свиньи, козы, овцы, олени). От неё могут страдать также лошади, верблюды,

собаки, кошки и грызуны. У животных, перенесших заболевание, и некоторых птиц установлено

вирусоносительство, проявляющееся выделением возбудителя с испражнениями.

Инфекционный процесс у парнокопытных характеризуется тяжелым течением с вирусемией, афтозными

высыпаниями и изъязвлениями в области слизистых оболочек полости рта, языка, носоглотки, носа, губ, на

коже в межкопытных щелях, на вымени, иногда около рогов. Общая продолжительность болезни у

животных — от 10 до 15 дней, продолжительность инкубационного периода — 2—4 дня. При

злокачественном течении ящура, особенно у коров, более чем у 50 % заболевших животных наступает

смертельный исход в течение 2—3 суток.

Основной путь инфицирования людей — через сырое молоко больных животных и продукты его

переработки, реже через мясо. У лиц, непосредственно контактирующих с больными животными,

возможна прямая передача инфекции (при доении, уходе, лечении, убое), воздушно-капельный путь

заражения (при дыхании, кашле животных), а также через предметы, загрязненные их выделениями.

Описаны случаи внутрилабораторного инфицирования. От человека к человеку инфекция не передается.

Дети более восприимчивы к ящуру, чем взрослые. Иммуитет типоспецифичен и зависит от наличия вируснейтрализующих антител.

Патогенез

Вирус проникает в организм через слизистые оболочки полости рта (реже — пищеварительного и дыхательного тракта) и поврежденную кожу. В месте внедрения возбудителя возникает первичный аффект

(очаг поражения) — небольшая везикула (пузырек), где вирус размножается и накапливается. Следующим

этапом является вирусемия (проникновение вируса в кровь), приводящая к интоксикации. Выраженная

дерматотропность вируса обуславливает его фиксацию в эпителии слизистых оболочек (полость рта, носа

и уретры) и кожи (кисти и стопы), где отмечаются вторичные везикулы. С их появлением вирус в крови не

обнаруживается.