

*И. Г. Германенко<sup>1</sup>, А. А. Астапов<sup>1</sup>, Л. И. Ясинская<sup>1</sup>, И. В. Юркевич<sup>2</sup>, Т. И. Лисицкая<sup>2</sup>,  
Т. Л. Томашева<sup>2</sup>, М. Д. Очеретный<sup>2</sup>, С. И. Асламова<sup>2</sup>*

## **Клинико-эпидемиологические и диагностические аспекты энцефалитов у детей**

*УО «Белорусский государственный медицинский университет»<sup>1</sup>*

*УЗ «Городская детская инфекционная клиническая больница»<sup>2</sup>*

Острые нейроинфекции у детей остаются одной из актуальных проблем детской инфектологии ввиду тяжести их течения, трудностей диагностики, высокого уровня летальности (10-20%) и развития неврологических осложнений, являющихся в последствии причиной инвалидизации и социальной дезадаптации реконвалесцентов [2, 3, 4, 6]. В их структуре ведущее место занимают поражения мозговых оболочек и вещества головного мозга, что проявляется в виде менингитов, менингоэнцефалитов и энцефалитов.

Вирусные энцефалиты и менингоэнцефалиты относятся к полиэтиологическим заболеваниям, характеризующихся воспалением вещества головного мозга и мозговых оболочек и имеющих сходные клинические проявления. Отмечается их клиническое многообразие, однако ведущим является наличие стойкой неврологической очаговой симптоматики [3, 7, 9, 10]. Несмотря на небольшую долю (8-12%) в структуре инфекционных заболеваний нервной системы, вирусные энцефалиты нередко отличаются тяжестью течения и серьезными последствиями, особенно у детей первых лет жизни. Этому способствует то, что у детей раннего возраста головной мозг более гидрофильный и склонен к некротическим процессам и кистообразованию [2, 3, 10]. Кроме того, недифференцированная диффузность ответной реакции вне зависимости от возбудителя обуславливает генерализованные неспецифические проявления со стороны ЦНС, диффузные циркуляторные и ликворологические нарушения, отек и набухание мозга, что проявляется преобладанием общемозговой симптоматики [3, 6, 7].

Эпидемиологические исследования в различных регионах мира свидетельствуют о заболеваемости вирусными энцефалитами на уровне 3,5 – 7,4 на 100 000 населения. В США ежегодно регистрируется до 20 000 новых случаев энцефалитов, а в этиологической структуре сохраняется преобладание герпетической инфекции [5, 9, 10]. По данным ВОЗ, герпес-ассоциированные заболевания являются второй по частоте (после гриппа) причиной смерти от вирусных инфекций [1, 5, 6]. Так, летальность при отдельных формах герпетической инфекции с поражением ЦНС достигает 30-70%, а вероятность формирования грубых неврологических осложнений составляет до 40-65% [3, 7]. Коварство герпетической инфекции заключается в том, что вызываемые ею заболевания (в частности энцефалит и/или менингоэнцефалит) могут развиваться по двум механизмам: за счет реактивации латентной инфекции, персистирующей в

нервных ганглиях и клетках головного мозга, а также может быть связано с экзогенным инфицированием высоковирулентными штаммами вирусов простого герпеса (ВПГ) [1, 2, 10].

Нередко причиной энцефалитов и/или менингоэнцефалитов является энтеровирусная инфекция. В этиологической структуре всех вирусных энцефалитов в 12-15% случаев причиной заболевания является энтеровирус [3, 4, 5, 8]. В отличие от герпетической инфекции, которая не имеет сезонности и эпидемических вспышек, энтеровирусная инфекция характеризуется летне-осенней сезонностью и возможными периодическими подъемами заболеваемости с интервалом в 3-4 года [3, 5, 8]. Так, один из таких подъёмов был зарегистрирован в Республике Беларусь в 2003 году, который протекал с наличием тяжелых клинических форм с поражением головного мозга [4].

Особое место в патологии центральной нервной системы занимают клещевые энцефалиты, клинической особенностью которых является преобладание стертых форм заболевания. В настоящее время выделяют три штамма вируса: восточный, западный (европейский) и сибирский. Именно восточный штамм в ответе за наибольшую частоту резидуальных проявлений и летальных исходов [3, 7]. В последние годы показатели заболеваемости клещевым энцефалитом неуклонно растут. По данным 2006 года в России заболеваемость составляла 5-8 случаев на 100 000 населения [3]. В нашей стране заболеваемость составляет 0,89 – 0,91 на 100 тыс населения, а на территории Гродненской и Брестской областей 3,09 и 1,79 соответственно. Однако, следует помнить, что нередко заболевание протекает субклинически и проходит под «маской» различных неврологических синдромов, а это значит, что не всегда диагностируется.

Кроме того причиной развития нейроинфекции у детей могут стать и другие вирусные агенты, среди которых «классические детские инфекции»: краснуха, паротитная инфекция, ветряная оспа и др.

Таким образом, несмотря на невысокие показатели заболеваемости нейроинфекциями, их полиэтиологичность, тяжесть течения и возможные осложнения с последующей инвалидизацией заставляют врачей сохранять настороженность по данной проблеме.

Целью настоящего исследования явилось изучение особенностей клинического течения, данных лабораторных, нейровизуализационных и электроэнцефалографических исследований в остром периоде вирусных энцефалитов и менингоэнцефалитов различной этиологии у детей.

Материалы и методы. За последние три года в Минскую детскую инфекционную клиническую больницу (главный врач И.В. Юркевич) было госпитализировано 87 детей с диагнозом энцефалита/менингоэнцефалита. В настоящем исследовании проанализировано течение данных нейроинфекций у 38 детей в возрасте от 1 года до 18 лет, находившихся на лечении в 2008 году. Этиология заболевания подтверждалась комплексом серологических и молекулярно-биологических методов исследования: обнаружением ДНК либо РНК вирусов

методом ПЦР, определением IgM в ликворе и в сыворотке крови методом ИФА, а также определением антигена методом иммунофлюоресценции.

#### Результаты и обсуждение

##### 1. Этиологическая структура вирусных энцефалитов у детей

Из 38 случаев вирусных энцефалитов возбудителя удалось идентифицировать только у 25 (65,8%) больных, в 13 (34,2%) случаях этиология заболевания осталась неуточненной. Для верифицированных энцефалитов был характерен этиологический полиморфизм.

В структуре заболевших детей этиологически преобладали ВПГ 1-2 типа (21,1%), микст-инфекция (21,1%) и энтеровирусная инфекция (18,4%). В развитие микст-инфекции вносили вклад сочетание таких инфекционных агентов, как пневмококк, гемофильная палочка, микобактерия туберкулеза, энтеровирус, ВПГ, вирус Эпштейна-Барра, т.е. отмечалась не только вирусная, но и вирусно-бактериальная этиология. Причем в 75,0% из микст-инфекций был выделен ВПГ, что, возможно, связано не только с первичным инфицированием, но и активацией латентной инфекции или как результат реинфицирования другим штаммом вируса.

Анализируя сезонность установлено, что подъем заболеваемости приходится на летне-осенний период (рис.1). Известно, что именно этот сезон характеризуется вспышкой энтеровирусной инфекции. Однако, учитывая наличие небольшой исследуемой группы, эту связь мы не смогли определить.

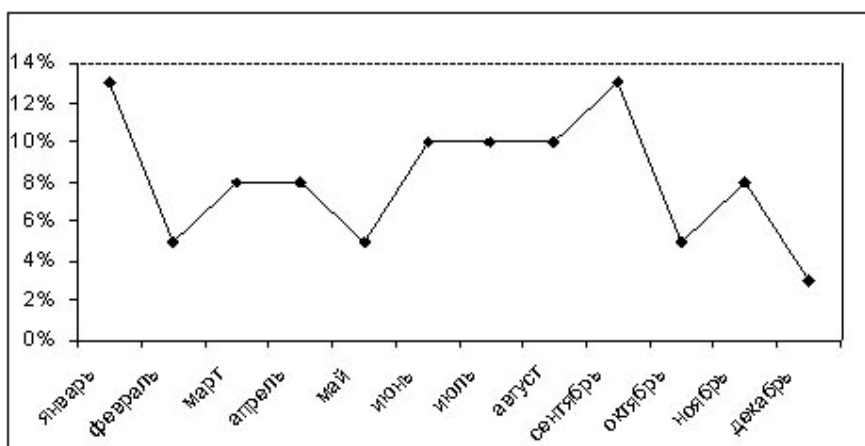


Рисунок 1. Сезонность возникновения вирусных энцефалитов

##### 2. Возрастная структура детей, больных вирусными энцефалитами

Известно, что вирусными энцефалитами болеют дети всех возрастных групп. В нашем исследовании отмечалось преобладание детей раннего возраста от 5 месяцев до 3 лет (50% случаев). Это можно объяснить несовершенством защитных механизмов организма больного ребенка и склонностью к генерализации воспалительного процесса со стороны ЦНС. У детей до

1 года играет роль защитная роль материнских антител, направленных против бактериальных и вирусных возбудителей. Распад материнских антител происходит на протяжении всего года, но уже существенная их часть распадается к 6 месяцам и как результат, достаточно редкие случаи заболеваемости в первые шесть месяцев жизни. Это подтверждается и тем, что в нашем анализе самому младшему ребенку было 5,5 месяцев. Соотношение мальчики/ девочки составило 1:0,8.

### 3. Клиническая характеристика герпетических энцефалитов

Начало герпетических энцефалитов в большинстве случаев (62,5%) носило острый характер: с развитием гипертермии и общемозговых симптомов. Подъем температуры колебался в пределах  $38,4 \pm 0,35^{\circ}\text{C}$ , сохранявшийся в течении  $3,5 \pm 1,1$  дней. Причем у 50,0% в первые дни имели место катаральные явления со стороны верхних дыхательных путей. В последствии у двоих детей методом ИФА были выделены RS- и аденовирус. У 37,5% отмечалось безлихорадочное течение заболевания с постепенным нарастанием общемозговых и очаговых симптомов. В 75,0% случаев в разгар болезни присоединялось нарушение сознания. У детей более раннего возраста это проявлялось в виде вялости, сонливости, оглушенности. Тяжелого угнетения сознания в виде комы не было. У одного ребенка наблюдались психотические нарушения, зрительные и слуховые галлюцинации, дезориентация в пространстве. Судорожный синдром был зафиксирован у 62,5% детей, причем у двоих детей судороги были стойкими и плохо купировались медикаментозно. Синдром очаговых нарушений зависел от локализации патологического процесса. Отмечалось нарушение памяти, афазия, парезы различной степени выраженности, нарушение функции черепных нервов. В этот период на стационарном лечении находился ребенок с редкой формой проявления герпетического энцефалита. Молодой человек 16 лет имел длительный анамнез заболевания. Основными жалобами были судороги, которые впервые появились в 2005 году, с 2007 года они стали регулярными, носили тонико-клонический характер. Ребенок получал противосудорожную терапию. Тогда же (в 2007г.) была проведена КТ головного мозга, по результатам которой выявлено очаговое образование в левой височной доле. Была проведена трепанация черепа с частичным удалением ткани мозга, из которой выделен вирус простого герпеса. В последствии был выставлен диагноз острого энцефалита герпетической этиологии (псевдотуморозная форма) с наличием эписиндрома.

При лабораторной диагностике этиологии процесса (таблица 1) наиболее информативным оказался метод иммунофлюоресценции с определением Ag ВПГ (в крови – 80%, в ликворе – 62,5%). Известно, что метод ПЦР в настоящее время является наиболее результативным диагностическим тестом, однако в нашем исследовании у всех пациентов результаты были отрицательными. Поэтому метод ПЦР целесообразно использовать параллельно с методами иммуноферментного анализа и иммунофлюоресценции, что повышает результативность обследования больных детей, особенно на герпетическую этиологию заболевания.

Таблица 1 - Лабораторная диагностика герпетической инфекции (n=8)

Метод	Биологическая среда	Параметр	Число обследованных	Положительный результат
ИФА	кровь	Ig M	6	-
		Ig G	6	1
	ликвор	Ig M	6	-
		Ig G	6	-
	слюна	Ag ВПГ	5	-
	моча	Ag ВПГ	5	-
ПЦР	кровь	ДНК ВПГ	5	-
	ликвор	ДНК ВпГ	2	-
Метод иммунофлюоресценции	кровь	Ag ВПГ	5	4
	ликвор	Ag ВПГ	7	4

Ликворологические изменения характеризовались наличием плеоцитоза только у двух больных (20 и 65×106/л), преимущественно лимфоцитарного характера. Характерным было снижение уровня белка во всех случаях от 0,066 г/л до 0,1 г/л при нормальных показателях глюкозы и хлоридов.

Данные МРТ головного мозга характеризовались неспецифичностью нарушений в виде асимметрии боковых желудочков, расширения переднего субарахноидального пространства с акцентуацией конвекситальных борозд в лобно-теменных или теменно-височных отделах головного мозга. Очаговые изменения были только в одном случае. При ЭЭГ-исследовании диффузные изменения медленноволнового характера зарегистрированы у большинства больных (87,5%) с наиболее частым выявлением очаговых изменений в передневисочных и лобнотемных отведениях при отсутствии эпилептиформной активности.

#### 4. Клиническая характеристика энтеровирусных энцефалитов

Во всех случаях отмечалось острое начало заболевания с повышением температуры до 38,0±0,20С, которая сохранялась в течении 2-3 суток. Причем у 42,8% детей заболевание протекало в виде комбинированных форм, когда наряду с поражением головного мозга был везикулярный фарингит (28,6%) и энтерит (14,2%), что связано с тропностью вируса ко многим органам и тканям. С первых дней заболевания присоединялась неврологическая симптоматика в виде общемозговых симптомов (головная боль, рвота), свидетельствующая о наличии внутричерепной гипертензии. Нарушение сознания отмечался у всех детей, но с разной степенью

выраженности: от сонливости, вялости в 85,7% , до сопора – у 14,2%. Судорожный синдром не характерен был для данной группы больных. Только у одного ребенка с отягощенным неврологическим анамнезом заболевание протекало с судорожным синдромом и выраженными психотическими нарушениями. Очаговая неврологическая симптоматика выявлялась с первых дней заболевания у всех больных, а клинические проявления зависели от области поражения ЦНС. Так, стволотомозжечковые нарушения выявлялись у 57,2% больных, стволотомые – у 28,6%, мозжечковые – у 14,2%.

Верификация этиологического диагноза проводилась путем исследования крови и ликвора методом ИФА, при этом во всех случаях в крови выявлены антитела класса IgM, а в кале - антиген энтеровируса. Однако в ликворе не было положительного результата, хотя синтез антител при поражениях ЦНС опережает их системную выработку. Наши результаты можно объяснить тем, что люмбальная пункция при наличии клиники проводилась в первые дни поступления, когда еще антитела могли отсутствовать в ликворе (в среднем они появляются на 5-8 сутки заболевания), а обследование крови проводилось на 7 сутки болезни, что соответствовало времени их появления. Метод ПЦР нашим пациентам не проводился при данной инфекции, а он в первые сутки заболевания является наиболее информативным, поскольку именно в этот период идет максимальное размножение вируса в ЦНС.

Ликворологические данные характеризовались плеоцитозом преимущественно лимфоцитарного характера (83,2%) с повышением уровня глюкозы до  $5,75 \pm 0,3$  ммоль/л.

При КТ головного мозга отмечалась асимметрия боковых желудочков.

ЭЭГ-изменения были разнородными: в 42,8% случаев зарегистрированы диффузные изменения на сниженном амплитудном уровне с признаками заинтересованности стволотых структур; в 57,2% случаев медленноволновой тип ЭЭГ.

#### 5. Клиническая характеристика энцефалитов смешанной этиологии

Во всех случаях заболевание носило острый характер, в связи с чем 87,5% детей госпитализированы в первые сутки заболевания. В дебюте заболевания преобладал общеинфекционный синдром с лихорадкой в пределах  $38,5 \pm 0,20$ С. Синдром внутречерепной гипертензии в виде общемозговых и менингеальных симптомов отмечался соответственно в 87,5% и 62,5% случаев. Позже, на 3-5-ые сутки заболевания, у 37,5% детей были зафиксированы генерализованные тонико-клонические судороги. Нарушение сознания наблюдалось у всех детей и проявлялось вялостью и оглушенностью у 75%, сопором – у 12,5%, комой – у 12,5%. Синдром очаговых нарушений характеризовался стволотомозжечковой симптоматикой у 37,5% больных, пирамидными нарушениями – у 25%, стволотыми – у 25%. У 12,5% отмечался энцефаломиелит со стволотомозжечковыми, бульбарными, когнитивными нарушениями и нарушениями функции тазовых органов.

Изменения в ликворе при смешанных вирусных и вирусно-бактериальных энцефалитах имели существенные различия, что было обусловлено действием бактериального фактора. Ликворологические данные при вирусно-бактериальных менингоэнцефалитах характеризовались наличием плеоцитоза с преобладанием нейтрофилов. Цитоз колебался в пределах от  $142$  до  $30720 \times 10^6/\text{л}$ . Уровень белка увеличивался в ликворе до  $0,8 \pm 0,2 \text{ г/л}$ , что связано с увеличением проницаемости стенок сосудов головного мозга и поступлению белковых молекул плазмы крови в ликвор. При оценке уровня глюкозы в 50% определялось ее умеренное снижение до  $2,2 \pm 0,1 \text{ ммоль/л}$ , что также связано с действием бактериальной инфекции, поскольку происходит усиленный гликолиз, нарушение переноса через гематоэнцефалический барьер и повышенное использование глюкозы клетками. Уровень глюкозы был повышенным у детей с вирусными микст-инфекциями до  $4,2 \pm 0,04 \text{ г/л}$  в связи с повышенной проницаемостью гематоэнцефалического барьера. Клеточный состав в 62,5% был представлен нейтрофилами, что было связано с действием энтеровирусной инфекции, так как в первые три дня идет преобладание нейтрофилов с последующим их снижением. Уровень белка в ликворе оставался в пределах нормы.

При нейровизуализации наряду с асимметрией боковых желудочков, признаками расширения субарахноидального пространства, отмечались перивентрикулярный отек, полнокровные венозные синусы, что свидетельствовало в пользу выраженной внутричерепной гипертензии.

На ЭЭГ регистрировались диффузные изменения полиритмичного и медленноволнового характера с четкой межполушарной амплитудно-частотной асимметрией.

#### 6. Клиническая характеристика клещевого энцефалита

За последних три года в нашей стране было зарегистрировано 22 ребенка с клещевым энцефалитом. В наше наблюдение включено двое детей с клещевым энцефалитом. Из анамнеза было известно об укусе клеща, но кроме трансмиссивного пути заражения, в данном случае, возможен был и алиментарный путь заражения (ребенок пил козье молоко). Обе девочки поступали на 2-ой неделе заболевания. Их объединяло сходство жалоб - сонливость, общая слабость, усталость, нарушение внимания, ухудшение памяти, периодические головные боли в лобно-теменной области. Классических синдромов, характерных для энцефалита (общее инфекционный, нарушение сознания, судороги) не было. В обоих случаях при люмбальной пункции отмечались нормальные показатели ликвора. При нейровизуализации (КТ, МРТ) патологических изменений не было обнаружено. На ЭЭГ отмечалось дезорганизация коркового ритма. При осмотре невролога зафиксированы были очаговые симптомы в виде слабости конвергенции, горизонтального нистагма, асимметрии оскала, сглаженности носогубных складок, отклонения языка от средней линии, рефлексов орального автоматизма, пирамидного

гемисиндрома, умеренных координаторных нарушений, что свидетельствовало в пользу поражения вещества головного мозга.

#### 7. Клиническая характеристика энцефалитов неуточненной этиологии

Дети с подозрением на энцефалит поступали в стационар на 2-3 сутки заболевания (76,9%) с признаками общеинфекционного синдрома и нарастающим угнетением сознания. Заболевание начиналось остро с повышения температуры до фебрильных цифр ( $38,4 \pm 0,070^\circ\text{C}$ ) у 92,3% детей, при этом у 23,1% детей - на фоне катаральных явлений, а у 7,6% были легкие кишечные расстройства. Продолжительность температурной реакции составила  $3,1 \pm 0,29$  суток. На фоне температуры усиливались явления интоксикации, появлялись жалобы на головную боль (38,5%), тошноту и рвоту (53,8%). Менингеальные симптомы выявлялись лишь у 15,4% детей, у остальных - отсутствовали. Почти у половины (46,0%) детей заболевание протекало с судорожным синдромом, который был зафиксирован в первые двое суток болезни, что не исключало герпетическую этиологию процесса.

Нарушение сознания в большинстве случаев проявлялось в виде оглушенности, и у 2 детей в виде сопора. У 3 детей (23,1%) наблюдались психотические нарушения в виде зрительных галлюцинаций устрашающего характера, дети переставали ориентироваться в пространстве, событиях, отмечались явления амнезии. Очаговая неврологическая симптоматика была представлена стволовыми у 38,5% и стволово-мозжечковыми нарушениями у 38,5% человек, реже – мозжечковыми у 15,4% детей и пирамидными нарушениями у 7,6%. Ликворологические данные не имели специфических изменений. У 10 (76,9%) обследованных детей цитоз был в пределах нормы, у 3 (23,1%) детей выявлен плеоцитоз, который составлял  $98 \pm 31 \times 10^6/\text{л}$ , что послужило основанием для постановки диагноза менингоэнцефалита. Клеточный состав характеризовался преобладанием лимфоцитов. При биохимическом исследовании ликвора отмечалось повышение уровня глюкозы до  $4,1 \pm 0,13$  ммоль/л. Уровень белка у большинства больных оставался в пределах нормы, только у 38,4% обследованных отмечалось его снижение до 0,099 г/л.

ЭЭГ-исследование выявило у 8 (61,5%) детей диффузные изменения с доминированием дельта-ритма по всем областям головного мозга билатерально-синхронно, без четкой межполушарной асимметрии, отсутствием зональных различий. У 3 (23,1%) детей зарегистрирован полиритмичный тип ЭЭГ на среднамплитудном уровне с единичными комплексами острая-медленная волна в задневисочном и переднелобном отведениях, что расценено было как очаговые изменения, но при контрольном обследовании отмечалось отсутствие очаговых изменений. У 2 (15,3%) детей выявлялись явления десинхронизации с увеличением индекса бета-ритма и снижением амплитуды для всех видов активности до 18 мкВ максимум. Методами КТ/МРТ головного мозга отмечались неспецифические изменения в виде



асимметрии боковых желудочков и углубления борозд конвекса у 53,8% детей, у остальных детей патологии выявлено не было.

К сожалению, все применяемые методы исследования, направленные на определение этиологического фактора, дали отрицательный результат, поэтому говорить об этиологии патологического процесса головного мозга не представлялось возможным.

Таким образом, клиничко-эпидемиологические, функциональные и нейровизуализационные признаки энцефалитов/менингоэнцефалитов у детей имеют особенности в зависимости от этиологии заболевания. Анализ длительности пребывания детей в стационаре показал, что при вирусных энцефалитах/менингоэнцефалитах среднее пребывание детей в стационаре составило  $18,6 \pm 0,61$  дней, тогда как при менингоэнцефалитах смешанной вирусно-бактериальной этиологии –  $47,2 \pm 4,42$  дня, что обусловлено более тяжелым клиническим течением заболевания, и более длительно сохраняющейся очаговой неврологической симптоматикой.

Выводы:

- вирусные энцефалиты чаще встречаются у детей в возрасте до трех лет (50%);
- для клинической картины болезни характерно острое начало с наличием общеинфекционных, общемозговых, менингеальных и очаговых нарушений, что затрудняет клиническую этиологическую диагностику вирусных энцефалитов;
- необходимо совершенствовать методы уточнения этиологии вирусных поражений головного мозга, что позволит адекватно проводить коррекцию этиотропного лечения больных детей;
- особенностью герпетического поражения ЦНС является наличие стойкого судорожного синдрома (62,5%);
- менингоэнцефалиты смешанной этиологии характеризуются тяжелым течением с выраженными клиническими проявлениями, ликворологическими изменениями и длительным пребыванием детей в стационаре;
- этиологическая диагностика вирусных энцефалитов должна быть комплексной с одновременным проведением исследований как прямыми, так и непрямими методами выявления антигенов и антител.

Литература

1. Герпетический энцефалит: алгоритмы диагностики и лечения / Ю. В. Лобзин [и др.] // 2005, доступна на <http://www.consilium-medicum.com/infectionandanty/article/8135>.
2. Лобзин, Ю. В. Менингиты и энцефалиты / Ю. В. Лобзин, В. В. Пилипенко, Ю. Н. Громыко / СПб., 2003. 128 с.
3. Сорокина, М. Н. Вирусные энцефалиты и менингиты у детей: руководство для врачей /

М. Н. Сорокина, Н. В. Скрипченко. М., 2004. 416 с.

4. Ясинская, Л. И. Энтеновирусные энцефалиты: клиника и исходы церебральных нарушений / Л. И. Ясинская // Мед. панорама. 2009. № 7. С. 64–67.

5. Enterovirus-Associated Encephalitis in the California Encephalitis Project, 1998-2005 / Fowlkes [et al.] // J Infect Dis. 2008;198: P. 1685–1691.

6. Galanakis, E. A prospective multicenter study of childhood encephalitis in Greece / E. Galanakis [et al.] // The pediatric infectious disease Journal. 2009. Vol. 28, № 8. P. 740–742.

7. Lazoff, M. Encephalitis // 2007, доступна на <http://emedicine.medscape.com>.

8. Leggiadro, R. Tick-borne Encephalitis Among US Travelers to Europe and Asia 2000–2009 / R. Leggiadro // Pediatric Infectious Disease Journal, 2010. Vol. 29, Issue 10. P. 963.

9. Romero, J. Diagnosis of Viral Encephalitides: Nonzoonotic-Associated Viruses / José R. Romero [et al.] // Pediatric Infectious Disease Journal. 2006. Vol. 25. P. 739–740.

10. Viral encephalitis / F. Gondim [et al.] // 2010, доступна на <http://emedicine.medscape.com>.