

5. Приказ Минздрава РФ от 29 декабря 2014 г. № 951 «Об утверждении методических рекомендаций по совершенствованию диагностики и лечения туберкулеза органов дыхания». – М. 2014. – 37 с.

6. Туберкулез органов дыхания у детей. Клинические рекомендации РОФ. – М.: Реал Тайм, 2017. – 56 с.

7. Ahmad N., Ahuja S.D., Akkerman O.W. et al. Collaborative Group for the Meta-Analysis of Individual Patient Data in MDR-TB treatment –2017. *Treatment correlates of successful outcomes in pulmonary multidrug-resistant tuberculosis: an individual patient data meta-analysis*. Lancet. 2018;392:821–834.

8. Migliori G.B., Eker B., Richardson M.D. et al. TB-NET Study Group. A retrospective TBNET assessment of

linezolid safety, tolerability and efficacy in multidrug-resistant tuberculosis. Eur Respir J. 2009; 34:387–393.

9. WHO treatment guidelines for multidrug-resistant tuberculosis 2018 update Pre-final text. www.who.int/tb/publications/2018/WHO.2018MDR-TB.Rx.Guidelines.pre.final.text.pdf

10. WHO treatment guidelines for multidrug-resistant tuberculosis 2018 update Pre-final text. www.who.int/tb/publications/2018/WHO.2018MDR-TB.Rx.Guidelines.pre.final.text

11. World Health Organization. *WHO consolidated guidelines on drug-resistant tuberculosis treatment*. WHO/CDS/TB/2019.3. Geneva, World Health Organization, 2019.

УДК: 616-002.5-021.1-053.2

<https://doi.org/10.52692/1857-0011.2021.1-69.17>

ТИПЫ КОНСТИТУЦИОНАЛЬНЫХ ДИАТЕЗОВ У ДЕТЕЙ С ТУБЕРКУЛЕЗНОЙ ИНФЕКЦИЕЙ

Юлия ЯРОВАЯ¹, канд. мед. наук., доцент, Марина ЛОЗОВСКАЯ¹, др. мед. наук., профессор,

Елена Васильева¹, канд. мед. наук., доцент,

Людмила КЛОЧКОВАК¹, канд. мед. наук., доцент, Ольга НОСКОВА²

¹ГБОУ ВПО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет»

МЗ РФ, г. Санкт-Петербург, Россия,

²ФБГУ СПб ГБУЗ «ДИБ № 3» МЗ РФ, г. Санкт-Петербург, Россия

e-mail: julia_yarovaya@mail.ru

Резюме

Диатез или аномалия конституции – полигенно наследуемая склонность организма к заболеваниям, объективно распознаваемая по отклонениям от нормального фенотипа. Выделяют 4 типа диатезов: экссудативно-катаральный, лимфатико-гипопластический, нервно-артритический и аллергический. Целью работы было выявление и определение частоты встречаемости диатезов при различном течении туберкулезной инфекции у детей. Обследованы 225 детей в возрасте от 1 года до 14 лет: 108 детей с активными формами туберкулеза; 54 ребенка с остаточными посттуберкулезными изменениями; 63 ребенка с латентной туберкулезной инфекцией. Выявлено, что среди пациентов с активным туберкулезом наиболее часто встречаются дети с лимфатико-гипопластическим ($17,6 \pm 3,7\%$) и нервно-артритическим диатезом ($16,7 \pm 3,6\%$), реже дети с аллергическим диатезом ($11,1 \pm 3,0\%$ случаев). У детей с лимфатико-гипопластическим диатезом чаще развивается осложненное течение туберкулеза ($26,3 \pm 10,1\%$), наблюдается выраженный синдром интоксикации ($58,0 \pm 11,3\%$). Частота встречаемости детей с аллергическим диатезом выше у пациентов с остаточными посттуберкулезными изменениями ($29,6 \pm 6,2\%$) и с латентной туберкулезной инфекцией ($33,3 \pm 6,0\%$), чем у пациентов с активным туберкулезом ($11,1 \pm 3,0\%$).

Ключевые слова: дети, диатез, аномалия конституции, туберкулезная инфекция.

Summary. Types of constitutional diatheses in children with tuberculosis infection

Diathesis or constitutional abnormality is a polygenically inherited tendency of an organism to diseases, objectively recognized by deviations from the normal phenotype. There are 4 types of diatheses: exudative-catarrhal, lymphatic-hypoplastic, neuro-arthritis and allergic. The aim of the work was to identify and determine the frequency of diathesis in children with different course of tuberculosis infection. 225 children aged from 1 to 14 years were examined: 108 children with active forms of tuberculosis; 54 children with residual post-tuberculosis changes; 63 children with latent tuberculosis infection. It was found that among patients with active tuberculosis, children with lymphatic-hypoplastic ($17.6 \pm 3.7\%$) and neuro-arthritis diathesis ($16.7 \pm 3.6\%$) are most common, and children with allergic diathesis ($11.1 \pm 3.0\%$ of cases) are less common. Children with lymphatic-hypoplastic diathesis often develop a complicated course of tuberculosis (26.3

$\pm 10.1\%$), there is a pronounced intoxication syndrome ($58.0 \pm 11.3\%$). The frequency of occurrence of children with allergic diathesis is higher in patients with residual post-tuberculosis changes ($29.6 \pm 6.2\%$) and with latent tuberculosis infection ($33.3 \pm 6.0\%$) than in patients with active tuberculosis ($11.1 \pm 3.0\%$).

Key-words: children, diathesis, constitutional abnormality, tuberculosis infection.

Rezumat. Tipuri de diateze constituționale la copiii cu tuberculoză

Diateza sau anomalia constituțională este o tendință moștenită poligenic a unui organism către maladii, obiectiv recunoscută prin devieri de la fenotipul normal. Există 4 tipuri de diateze: exudativ-catarală, limfatic-hipoplastică, neuro-artritică și alergică. Scopul lucrării a fost de a identifica și determina frecvența diatezei la copiii cu curs diferit de infecție cu tuberculoză. Au fost examinați 225 de copii cu vârste cuprinse între 1 și 14 ani: 108 copii cu forme active de tuberculoză; 54 de copii cu modificări reziduale post-tuberculoză; 63 de copii cu infecție latentă cu tuberculoză. S-a constatat că printre pacienții cu tuberculoză activă, copiii cu diateză limfo-hipoplastică ($17,6 \pm 3,7\%$) și neuro-artritică ($16,7 \pm 3,6\%$) sunt cei mai frecvenți, iar copiii cu diateză alergică ($11,1 \pm 3,0\%$ din cazuri) sunt mai puțini. Copiii cu diateză limfatic-hipoplastică dezvoltă adesea un curs complicat de tuberculoză ($26,3 \pm 10,1\%$), există un sindrom de intoxicație pronunțat ($58,0 \pm 11,3\%$). Frecvența apariției copiilor cu diateză alergică este mai mare la pacienții cu modificări post-tuberculoase reziduale ($29,6 \pm 6,2\%$) și cu infecție latentă a tuberculozei ($33,3 \pm 6,0\%$) decât la pacienții cu tuberculoză activă ($11,1 \pm 3,0\%$).

Cuvinte-cheie: copii, diateză, anomalie constituțională, infecție cu tuberculoză.

Введение. В развитии заболевания туберкулезом имеет значение воздействие комплекса неблагоприятных эндогенных и экзогенных факторов [2, 5, 8, 9]. Роль наследственной предрасположенности известна в манифестации многих заболеваний, в том числе туберкулеза [3, 9]. При наличии генетической предрасположенности длительное интенсивное воздействие факторов окружающей среды на организм приводит к формированию определенного фенотипа, клинически распознаваемого по характерным чертам [1, 4, 6, 7, 10]. Гено-фенотипические особенности организма обуславливают совокупность относительно устойчивых морфологических и функциональных его свойств (в том числе реактивность) и, таким образом, определяют конституцию человека [3, 4, 6, 7, 10]. Диатез или аномалия конституции – полигенно наследуемая склонность к заболеваниям, объективно распознаваемая по отклонениям от нормального фенотипа. [3, 6, 7, 10]. При воздействиях определенных сочетанных факторов окружающей и внутренней среды диатезы могут трансформироваться в болезнь [3, 6, 7, 10].

Российские педиатры классически выделяют 4 типа аномалий конституции (диатезов): экссудативно-катаральный (ЭКД), лимфатико-гипопластический (ЛГД), нервно-артритический (НАД) и аллергический (АД) [3, 6, 7, 10]. ЭКД характеризуется повышенной реактивностью организма, склонностью к рецидивирующим инфильтративно-дескваматозным поражениям кожи, слизистых оболочек у детей раннего возраста. Его признаки наблюдаются в течение первых двух лет жизни у 40-60% детей и в последствие постепенно исчезают [4, 6, 7, 10]. ЛГД обусловлен пониженной возбудимостью ЦНС, недостаточной адаптацией организма к условиям внешней среды, повышенной раздражимостью лимфатического аппарата.

Его частота среди здоровых детей составляет от 3,2-6,8% [4, 6, 7] до 24% [1, 3]. НАД характеризуется измененным состоянием ЦНС вследствие нарушения обмена веществ (мочевой кислоты и пуринов), нарушением функций внутренних органов, эндокринных желез. Считается, что у детей с НАД устойчивость к инфекционным агентам не изменена [3, 4, 10]. Среди здоровых детей частота НАД составляет 3-5 % и в последнее время нарастает [10]. АД обусловлен готовностью организма к возникновению сенсibilизации и развитию аллергических реакций. Его частота среди здоровых детей составляет 132:1000 [3].

Цель исследования. Выявление и определение частоты встречаемости типов конституциональных диатезов у детей при различном течении туберкулезной инфекции; характеристика течения заболевания туберкулезом у детей с различными типами диатезов.

Материалы и методы исследования. Обследовано 225 детей в возрасте от 1 года до 14 лет на базе туберкулезного отделения СПб ГБУЗ «ДИБ №3» за 2017-2020 гг. Всем пациентам проведено углубленное обследование с использованием методов иммунодиагностики, МСКТ органов грудной полости. По результатам диагностики выделены 3 группы наблюдения: 1 группа – 108 детей с активными формами туберкулеза; 2 группа – 54 ребенка с впервые выявленными остаточными посттуберкулезными изменениями (ОПТИ); 3 группа – 63 ребенка с латентной туберкулезной инфекцией (ЛТИ). Соотношение мальчиков и девочек было примерно одинаковым (50,2% и 49,8% пациентов соответственно).

При клиническом обследовании выявлялись критерии конституциональных типов диатезов у детей [1,4,6,7,10]. Клиническими признаками ЭКД были экссудативно-дескваматозные пора-

Таблица 1

**Структура конституциональных типов пациентов
с различным течением туберкулезной инфекции**

Группы детей	Конституциональные типы (диатезы)									
	Лимфатико-гипопластический		Нервно-артритический		Аллергический		Экссудативно-катаральный		Без диатезов	
	Абс	%	Абс	%	Абс	%	Абс	%	Абс	%
1 группа активный туберкулез n = 108	19	17,6 ± 3,7	18	16,7 ± 3,6	12	11,1 ± 3,0	1	0,9 ± 0,9	58	53,7 ± 4,8
2 группа ОПТИ n = 54	3	5,6 ± 3,1 p 1-2 < 0,05	5	9,3 ± 4,0	16	29,6 ± 6,2 p 1-2 < 0,05	-		30	55,6 ± 6,8
3 группа ЛТИ n = 63	3	4,8 ± 2,7 p 1-3 < 0,05	7	11,1 ± 4,0	21	33,3 ± 6,0 p 1-3 < 0,05	-		32	50,8 ± 6,3

p < 0,05 – достоверность различий встречаемости диатезов в сравниваемых группах наблюдения

жения кожи, слизистых оболочек, паратрофия у детей до двух летнего возраста. В основе диагностики АД лежали данные анамнеза о дерматореспираторных аллергиях и аллергические проявления за период наблюдения в стационаре. Основными маркерами ЛГД были признаки астенического телосложения, превышение возрастной нормы роста, симптомы вегетососудистой дистонии. Клинические признаки НАД выявлялись в виде дисфункции различных систем и органов при нервном напряжении (энурез, термоневроз, нарушение моторики кишечника и др.). У детей с НАД не наблюдалось подагрических приступов, ацетонемических рвот, которые не характерны для детского возраста [10].

Статистическая обработка данных выполнена с использованием компьютерной программы Statistica v.6.1. Для определения достоверности

различий между сравниваемыми средними величинами использовался t-критерий Стьюдента. Статистически значимыми считали различия при p < 0,05.

Результаты исследования. Большинство детей 1-й группы были из очагов туберкулезной инфекции (64,8%), преобладающими были семейные (81,4%), реже отмечались родственные (12,8%) и гостевые контакты (5,7% случаев). Вакцинированы против туберкулеза были 94,4% пациентов с формированием постпрививочных рубчиков у 79,4% детей.

В структуре активного туберкулеза преобладали неосложненные формы – 78,7%, осложненных было 21,3% случаев. Туберкулез внутригрудных лимфатических узлов встречался в 41,7% случаев; первичный туберкулезный комплекс – в 23,1%, туберкулезная интоксикация – в 5,6%, инфильтративный туберкулез – в 1,9%, в

Таблица 2

**Выраженность интоксикационного синдрома у детей больных туберкулезом
различных конституциональных типов**

Выраженность синдрома интоксикации	Дети с разными конституциональными типами (диатезами)							
	1 – Лимфатико-гипопластический		2 – Нервно-артритический		3 – Аллергический		4 – Без диатезов	
	Абс.	%	Абс	%	Абс	%	Абс	%
незначительный	1	5,3 ± 5,1	4	22,2 ± 9,8	2	16,7 ± 10,8	7	12,1 ± 4,3
умеренный	7	36,8 ± 11,1 p 1-4 < 0,05	8	44,4 ± 11,7 p 2-4 < 0,05	8	66,7 ± 13,6	41	70,7 ± 6,0 p 1-4 < 0,05 p 2-4 < 0,05
выраженный	11	58,0 ± 11,3 p 1-3 < 0,05 p 1-4 < 0,05	6	33,3 ± 11,1	2	16,7 ± 10,8 p 1-3 < 0,05	10	17,2 ± 5,0 p 1-4 < 0,05
Всего	19	100	18	100	12	100	58	100

p < 0,05 – достоверность различий выраженности интоксикационного синдрома у детей различных конституциональных типов с активным туберкулезом

единичных случаях были выявлены экссудативный плеврит, подострый диссеминированный туберкулез, туберкулема (по 0,9% случаев). Генерализованный туберкулез был диагностирован у 4,6% пациентов.

Конституциональные диатезы были выявлены у 46,3% детей 1-й группы (таблица 1). Наиболее часто у детей встречались ЛГД (17,6 ± 3,7% случаев) и НАД (16,7 ± 3,6% случаев), детей с АД было значительно меньше (11,1 ± 3,0% случаев), ЭКД был выявлен у одного ребенка раннего возраста (0,9 ± 0,9% случаев).

У пациентов 2-й группы туберкулезный контакт был установлен в 40,7% случаев, половина из них были семейными (50,0%), родственные отмечались в 31,8% случаев; реже наблюдались квартирный, производственный и гостевой виды контактов (по 9,1%, в 4,6% и в 4,6% соответственно). Все дети были вакцинированы против туберкулеза, рубчик был сформирован у 81,5% пациентов.

ОПТИ в основном были выявлены во внутригрудных лимфатических узлах (66,7%); реже определялись очаги Гона (11,1%) и кальцинированные компоненты первичного туберкулезного комплекса (7,4% случаев). В 14,8% случаев ОПТИ были сформированы после осложненного течения туберкулеза.

Среди пациентов с ОПТИ диатезы были выявлены у 44,4% детей (таблица № 1). Более часто встречались дети с АД (в 29,6 ± 6,2% случаев, $p < 0,05$). Детей с проявлениями НАД и ЛГД было меньше, чем в 1 группе наблюдения (в 9,3 ± 4,0% и 5,6 ± 3,1% случаев, $p < 0,05$).

У пациентов 3 группы была диагностирована латентная туберкулезная инфекция. Контакт с больными туберкулезом был установлен в 41,2% случаев, наиболее частыми были семейные (в

69,2% случаев), реже родственные, квартирные и производственные (15,4%, 11,5% и 3,9% случаев соответственно). Вакцинированы против туберкулеза были 98,4% детей с наличием постпрививочного рубчика у 93,5% привитых.

Конституциональные диатезы были выявлены у 49,2% детей. Признаки АД наблюдались в 33,3 ± 6,0% случаев, что достоверно чаще, чем у пациентов 1 группы наблюдения. Детей с НАД и ЛГД было значительно меньше (11,1 ± 4,0% и 4,8 ± 2,7% случаев соответственно), чем среди пациентов с активным туберкулезом ($p < 0,05$).

Таким образом, среди детей с активным туберкулезом доля пациентов с ЛГД и НАД была достоверно больше, чем у детей с ОПТИ и с ЛТИ, что может быть обусловлено большей предрасположенностью к заболеванию туберкулезом. Напротив, детей с АД было достоверно больше среди пациентов с ОПТИ и пациентов инфицированных МБТ, что объясняется более высокой напряженностью у них клеточного иммунитета.

Сравнение интоксикационного синдрома у пациентов больных активным туберкулезом выявило различия его выраженности у детей с различными конституциональными типами. Выраженные симптомы интоксикации преобладали у детей с ЛГД (в 58,0 ± 11,3% случаев), что свидетельствовало о более плохой переносимости туберкулеза (таблица 2).

Выраженный интоксикационный синдром был реже у детей с НАД – в 33,3 ± 11,1% случаев; наиболее редко – у детей с АД – в 16,7 ± 10,8% случаев и у детей без диатезов – в 17,2 ± 5,0% случаев. Умеренные симптомы интоксикации чаще наблюдались у детей без диатезов – в 70,7 ± 6,0% случаев и у детей с АД в 66,7 ± 13,6% случаев. У ребенка с ЭКД синдром интоксикации был выражен незначительно.

Таблица 3

Течение активного туберкулеза у детей с различными конституциональными типами

Течение активных форм туберкулеза	Дети с разными конституциональными диатезами							
	1 – Лимфатико-гипопластический		2 – Нервно-артритический		3 – Аллергический		4 – Без диатезов	
	Абс	%	Абс	%	Абс	%	Абс	%
Неосложненное	14	73,7 ± 10,1 p 1-3 < 0,05	16	88,9 ± 7,4 p 2-3 < 0,05	12	100,0 p 1-3 < 0,05 p 2-3 < 0,05 p 3-4 < 0,05	42	72,4 ± 5,9 p 1-3 < 0,05 p 3-4 < 0,05
Осложненное	5	26,3 ± 10,1 p 1-3 < 0,05	2	11,1 ± 7,4 p 2-3 < 0,05	-	0 p 1-3 < 0,05 p 2-3 < 0,05 p 3-4 < 0,05	16	27,6 ± 5,9 p 1-3 < 0,05 p 3-4 < 0,05
Всего	19	100	18	100	12	100	58	100

$p < 0,05$ – достоверность различий характера течения активного туберкулеза у детей различных конституциональных типов

Анализ течения активных форм туберкулеза у пациентов различных конституциональных диатезов, выявил, что дети с ЛГД чаще переносили осложненные формы туберкулеза – в $26,3 \pm 10,1\%$ случаев, чем пациенты с другими диатезами ($p < 0,05$ у детей с ЛГД и с АД) и примерно с такой же частотой, как и пациенты без диатезов – $27,6 \pm 5,9\%$ случаев (таблица №3).

Структура форм пациентов с НАД была более благоприятной: меньшее количество детей переносили осложненное течение туберкулеза – $11,1 \pm 7,4\%$ пациентов. Дети с АД переносили только неосложненные формы внутригрудного туберкулеза. Ребенок с ЭКД переносил туберкулез внутригрудных лимфатических узлов, осложненный единичным отсеком в легочную ткань.

У пациентов 2-й группы анализ структуры ОПТИ у пациентов различных конституциональных типов не выявил различий: большинство пациентов перенесли неосложненные формы туберкулеза ($85,2\%$ случаев).

Обсуждение. У детей с различным течением туберкулезной инфекции структура конституциональных типов отличалась: у пациентов с активным туберкулезом чаще встречались дети с ЛГД ($16,7 \pm 3,6\%$), реже дети с АД ($11,1 \pm 3,0\%$ случаев). Напротив, дети с АД чаще наблюдались у пациентов с ОПТИ ($29,6 \pm 6,2\%$) и детей с ЛТИ ($33,3 \pm 6,0\%$), чем у пациентов с активным туберкулезом ($11,1 \pm 3,0\%$). Выявлено, что у пациентов с ЛГД чаще развивалось осложненное течение туберкулеза ($26,3 \pm 10,1\%$), у большинства синдром интоксикации был выраженным ($58,0 \pm 11,3\%$). Представленные данные свидетельствуют о роли конституциональных диатезов у детей в вероятности развития туберкулеза при условии воздействия неблагоприятных экзогенных и эндогенных факторов. Учитывая наличие у ребенка опреде-

ленного диатеза возможно способствовать усилению общей резистентности организма методами индивидуальной патогенетической терапии.

Выводы

1. ЛГД и НАД у детей чаще наблюдались в группе пациентов, больных активным туберкулезом ($17,6 \pm 3,7\%$ и $16,7 \pm 3,6\%$ случаев соответственно), чем в группе пациентов с ОПТИ (доля детей с ЛГД – $5,6 \pm 3,1\%$, $p < 0,05$, с НАД – $9,3 \pm 4,0\%$ случаев) и детей с ЛТИ (доля пациентов с ЛГД – $4,8 \pm 2,7\%$, $p < 0,05$, с НАД – $11,1 \pm 4,0\%$).

2. У детей с ЛГД чаще имел место выраженный интоксикационный синдром ($58,0 \pm 11,3\%$), чем у детей с НАД ($33,3 \pm 11,1\%$), у детей с АД ($16,7 \pm 10,8\%$, $p < 0,05$) и без диатезов ($17,2 \pm 5,0\%$, $p < 0,05$), что связано с их более плохой переносимостью туберкулезной инфекции.

3. Наименее благоприятное течение активных форм туберкулеза отмечалось у детей с ЛГД: осложненные формы туберкулеза отмечались у них в $26,3 \pm 10,1\%$ случаев. У пациентов с НАД осложненные формы развивались реже – в $11,1 \pm 7,4\%$ случаев ($p < 0,05$). У пациентов с АД были диагностированы только неосложненные формы туберкулеза ($p < 0,05$). У детей без аномалий конституции, как и у больных с ЛГД, осложненное течение наблюдалось также часто – в $27,6 \pm 5,9\%$ случаев.

4. Встречаемость детей с АД была достоверно больше среди пациентов с ОПТИ ($29,6 \pm 6,2\%$) и детей с ЛТИ ($33,3 \pm 6,0\%$), чем у пациентов с активным туберкулезом ($11,1 \pm 3,0\%$).

7. Представленные данные свидетельствуют о большей предрасположенности к заболеванию туберкулезом у детей с лимфатико-гипопластическим и нервно-артритическим диатезами.

Литература

1. Баженова Л.К., Исаева Л.А., Карташева В.И. Детские болезни: учебник для студентов вузов (под ред. Исаевой Л.А.). изд. 3-е, испр., М., «Медицина», 1994, с. 157-167.
2. Васильева Е.Б., Ключкова Л.В. *Клинико-эпидемиологическая характеристика туберкулеза у детей раннего возраста*. Педиатр, 2010; 1 (1): 17.
3. Вельтищев Е.Ю. *Наследственное предрасположение к болезням, диатезам и пограничным состояниям у детей*. Педиатрия, 1984; 12: 3-9.
4. Баранова А.А. Детские болезни: учебник. 2009: 47-60.
5. Лозовская М.Э., Ключкова Л.В., Васильева Е.Б., Мосина А.В., Яровая Ю.А., Быкова В.В. Педиатр, 2017; 8 (S1); M194-195.
6. Маслов М.С. Учение о конституциях и аномалиях конституции в детском возрасте. Клинические лекции для врачей и студентов в монографич. изложении – 3-е изд., доп., Л., Медгиз, 1926; 256 с.
7. Маслов М.С. Лекции по факультетской педиатрии. Л., Медгиз, 1960; 202 с.
8. Носкова О.М., Лозовская М.Э., Король О.И., Шеремет А.В., Боброва Ю.А., Степанов Г.А. Методы выявления и характеристика клинических проявлений туберкулезной инфекции у детей и подростков. Проблемы туберкулеза; 1995, 5: 22.
9. О.И. Король, М.Э.Лозовской. Туберкулез у детей и подростков. Руководство. Под редакцией ПИТЕР, СПб, 2005; 424 с.
10. Шабалов Н.П. Детские болезни. Учебник. Изд. четвертое, ПИТЕР, СПб, 1999: 89-109.