

ЖЕЛЕЗОДЕФИЦИТНАЯ АНЕМИЯ ПОДРОСТКОВОГО ВОЗРАСТА**Купцова Е.С.***п. Саракташ, МОБУ «Саракташская СОШ №2», 10 класс**Руководитель: Меркулова Т.В., п. Саракташ, МОБУ «Саракташская СОШ №2», учитель географии и биологии высшей категории*

Данная статья является реферативным изложением основной работы. Полный текст научной работы, приложения, иллюстрации и иные дополнительные материалы доступны на сайте VII Международного конкурса научно-исследовательских и творческих работ учащихся «Старт в науке» по ссылке: <https://school-science.ru/7/1/40612>.

Ежегодно среди населения Российской Федерации регистрируется около 1 миллиона 360 тысяч случаев заболевания анемиями, из которых более 50% у детей от 0–17 лет. В многолетней динамике наблюдается выраженная негативная тенденция роста заболеваемости всего населения, ежегодный темп прироста составил 6,6%. При этом уровни и темпы роста анемизации детского населения значительно выше (темп прироста 8,8%). За последние пятнадцать лет заболеваемость взрослого населения возросла в 2,5 раза, а детей в 3,7 раз. Только с 2003 года темпы роста несколько снизились, что, тем не менее, не исключает дальнейшего неблагоприятного прогноза и необходимости принятия срочных профилактических мер. Из всех анемий 80% составляет железодефицитная анемия (ЖДА). Возрастные группы, в которых анемия встречается чаще, – это женщины детородного возраста, беременные и дети 12–17 лет. Распространенность ЖДА у детей меняется с возрастом. В период быстрого роста дефицит железа достигает 50% и превалирует у девочек (они быстрее растут, и у них появляются менструальные кровопотери). Среди детей от многоплодной беременности и детей с опережающим обычными нормами ростом ЖДА на первом году жизни выявляется более чем в 60% случаев. В пожилом возрасте половые различия постепенно исчезают, и даже отмечается преобладание мужчин с дефицитом железа. По данным официальной статистики Минздрава России, из числа родивших женщин в 1995 г. имели анемию 34,4%, а в 2000 г. – 43,9%. В отдельных группах населения частота встречаемости железодефицитных состояний достигает 50% и даже 70–80%. Дефицит железа, по данным ВОЗ, определяется у 20–25% всех младенцев, 43% детей в возрасте до 4 лет и до 50% подростков (девочки). В Саракташском районе в 2015–2017 годах с наблюдалось уменьшение количества пациентов, но на диспансерном учёте их ко-

личество возрастает, что свидетельствует об опасности и серьёзности заболевания ЖДА.

Железодефицитная анемия является очень важной проблемой педиатрии и имеет не только медицинский, но и социальный характер. Это обусловлено широкой распространённостью анемии среди подростков, а также значительностью отрицательных последствий для их здоровья.

Последствия железодефицита крайне неприятны, так как любой недостаток железа в организме нарушает снабжение клеток кислородом, развивается железодефицитная анемия, снижается иммунитет и, как следствие этого, увеличивается риск инфекционных заболеваний. У детей происходит задержка роста и умственного развития, повышается утомляемость и снижается успеваемость, подростки жалуются на постоянную усталость, происходят нежелательные изменения в тканях и органах. Особой ранимостью при железодефиците подвержены эпителиальные ткани: кожа, слизистая полости рта, желудочно-кишечного тракта и дыхательных путей. Одной из причин различных экзем, дерматитов и других заболеваний кожи может служить именно железодефицит. Нарушение слизистой ЖКТ сопровождается нарушением процесса всасывания питательных веществ, в том числе витаминов и микроэлементов, таким образом, замыкается порочный круг. Вовлечение в патологический процесс центральной нервной системы при железодефиците подтверждается отставанием психомоторного развития детей, обеднением их эмоциональной сферы с преобладанием плохого настроения, вялости, раздражительности, плаксивости. У школьников значительно снижается способность к концентрации внимания, они быстро утомляются, у них снижается индекс интеллектуальности. Как видно из выше сказанного, железо невероятно важно для растущего организма. По данным педиатров, в нашей стране от ЖДА страдает более 60% дошкольников

и треть школьников. К сожалению, эта проблема имеет тенденцию роста.

Анкетирование учащихся МОБУ СОШ №2 п. Саракташ показало что подростки не знакомы с ЖДА, а следовательно, не знают об опасности этого заболевания. Всё вышесказанное и определяет актуальность и важность изучения данной проблемы.

1. Основная часть. Теоретические и практические аспекты железодефицитной анемии подросткового возраста

1.1. Метаболизм железа

Для более глубокого понимания изменений, происходящих при ЖДА, представляется целесообразным кратко описать метаболизм железа в организме человека.

Железо – один из основных микроэлементов организма: его содержание составляет 0,0065% массы тела, т. е. около 4–5 г. у взрослого человека. Биологическая роль железа связана со способностью легко окисляться и восстанавливаться. Ферропротеины транспортируют кислород и передают электроны, то есть являются непосредственными участниками тканевого дыхания.

1. 70% общего количества железа в организме входит в состав гемопротеинов – это соединения, в которых железо связано с порфирином. Основной представитель этой группы – гемоглобин (58% железа); кроме того, в эту группу входят миоглобин (8% железа), цитохромы, пероксидазы, каталазы (4% железа).

2. Группу негемовых ферментов – ксантиноксидаза, НАД-Н-дегидрогеназа, аконитаза; эти железосодержащие ферменты локализируются в основном в митохондриях, играют важную роль в процессе окислительного фосфорилирования, транспорте электронов. Они содержат очень мало металла и не влияют на общий баланс железа; однако их синтез зависит от обеспеченности тканей железом.

3. Транспортная форма железа – трансферрин, лактоферрин, низкомолекулярный переносчик железа. Основным транспортным ферропротеином плазмы является трансферрин. Этот белок бета-глобулиновой фракции с молекулярным весом 86000 имеет два активных участка, каждый из которых может присоединить по одному атому железа трёх валентного. В плазме присутствует больше железосвязывающих сайтов, чем атомов железа и, таким образом, в ней нет свободного железа. Трансферрин может связывать и другие ионы металлов – медь, марганец, хром, но с иной селективно-

стью, а железо связывается в первую очередь и более прочно. Основное место синтеза трансферрина – клетки печени. С повышением уровня депонированного железа в гепатоцитах синтез трансферрина заметно снижается. Трансферрин, несущий железо, авиден к нормоцитам и ретикулоцитам, причём величина поглощения металла зависит от наличия свободных рецепторов на поверхности эритроидных предшественников. На мембране ретикулоцита значительно меньше участков связывания для трансферрина, чем на пронормоците, то есть по мере старения эритроидной клетки захват железа уменьшается.

Низкомолекулярные переносчики железа обеспечивают транспорт железа внутри клеток.

4. Депонированное, резервное или запасное железо может находиться в двух формах – ферритин и гемосидерин. Содержание резервного железа состоит из белка апоферритина, молекулы которого окружают большое количество атомов железа. Ферритин – соединение коричневого цвета, растворимо в воде, содержит 20% железа. При избыточном накоплении железа в организме резко возрастает синтез ферритина. Молекулы ферритина имеются практически во всех клетках, но особенно много их в печени, селезёнке, костном мозге. Гемосидерин присутствует в тканях в виде бурого, гранулярного, нерастворимого в воде пигмента. Содержание железа в гемосидерине выше, чем в ферритине – 40%. Повреждающее действие гемосидерина в тканях сопряжено с повреждением лизосом. Накоплением свободных радикалов. Что приводит к гибели клетки. У здорового человека 70% резервного железа находится в виде ферритина, а 30% – в виде гемосидерина. Скорость использования гемосидерина значительно ниже, чем ферритина. О запасах железа в тканях можно судить на основании гистохимических исследований, применяя полуколичественный метод оценки. Подсчитывают число сидеробластов – ядерных эритроидных клеток, содержащих разное количество гранул негемового железа.

Особенность распределения железа в организме детей младшего возраста заключается в том, что у них выше содержание железа в эритроидных клетках и меньше железа приходится на мышечную ткань.

Регуляция баланса железа базируется на принципах почти полной реутилизации эндогенного железа и поддержание необходимого уровня за счёт всасывания в желудочно-кишечном тракте. Полупериод выведения железа составляет 4–6 лет [6].

1.2. Всасывание железа

Абсорбция происходит главным образом в двенадцатиперстной кишке и начальном отделе тощей кишки. При дефиците железа в организме зона всасывания распространяется в дистальном направлении. В суточном рационе обычно содержится около 10–20 мг железа, однако в желудочно-кишечном тракте абсорбируется лишь 1–2 мг. Всасывание гемового железа значительно превосходит поступление неорганического железа. По поводу влияния валентности железа на его всасывание в желудочно-кишечном тракте нет однозначного мнения. Считается, что трёхвалентное железо практически не всасывается ни при нормальных, ни при избыточных концентрациях. По данным других авторов, всасывание железа не зависит от его валентности. Установлено, что решающее значение имеет не валентность железа, а его растворимость в двенадцатиперстной кишке при щелочной реакции. Желудочный сок и соляная кислота участвуют во всасывании железа, обеспечивают восстановление окисной формы (трехвалентное железо) в закисную (двухвалентное железо), ионизацию, образование доступных для всасывания компонентов, но это относится только к негемовому железу и не является главным механизмом регуляции абсорбции. Процесс всасывания гемового железа не зависит от желудочной секреции. Гемовое железо всасывается в виде порфириновой структуры и только в слизистой оболочке кишки происходит его отщепление от гема и образование ионизированного железа. Железо лучше всасывается из мясных продуктов (9–22%), содержащих гемовое железо, и значительно хуже – из растительных (0,4–5%), где есть негемовое железо. Из мясных продуктов железо усваивается по-разному: из печени железо всасывается хуже, чем из мяса, так как в печени железо содержится в виде гемосидерина и ферритина. Кипячение овощей в большом количестве воды может снизить содержание железа на 20%. Уникальным является абсорбция железа из грудного молока, хотя содержание его низкое – 1,5 мг / л. Кроме того, грудное молоко повышает абсорбцию железа из других продуктов, употребляемых одновременно с ним.

В процессе пищеварения железо попадает в энтероцит, откуда по градиенту концентрации переходит в плазму крови. При дефиците железа в организме ускоряется его перенос из желудочно-кишечного тракта в плазму. При избытке железа в организме основная часть железа задерживается в клетках слизистой обо-

лочки кишки. Энтероцит, нагруженный железом, продвигается от основания к вершине ворсинки и теряется со спущенным эпителием, что предотвращает избыточное поступление металла в организм. На процесс всасывания в желудочно-кишечном тракте оказывают влияние различные факторы. Присутствие в пище оксалатов, фитатов, фосфатов, танина снижает всасывание железа, так как эти вещества образуют с железом комплексы и выводят его из организма. Напротив, аскорбиновая, янтарная и пировиноградная кислоты, фруктоза, сорбит, алкоголь усиливают всасывание железа [6].

1.3. Анемия – болезнь крови

Каждая клетка организма выполняет определенную работу и нуждается в постоянном притоке кислорода и питательных веществ, также в удалении продуктов обмена веществ. И то и другое происходит через кровь, циркулирующую в кровеносной системе.

Кровь – это жидкая соединительная ткань, состоящая из плазмы и форменных элементов: лейкоцитов, тромбоцитов и эритроцитов. Эритроциты – красные кровяные клетки, их содержание в 1 мм³ до 5 миллионов. Зрелые эритроциты не имеют форму ядер и похожи на двояковогнутые диски (Приложение №1). Снаружи эритроцит покрыт мембраной, внутри его расположен белок – гемоглобин. Основная функция гемоглобина перенос молекул кислорода к органам и тканям всего организма. Этот процесс возможен только благодаря наличию в молекуле гемоглобина атома железа. Анемия – это нехватка гемоглобина или эритроцитов. Может быть так, что гемоглобина достаточно, а эритроцитов – мало, или, наоборот. В обоих случаях перенос кислорода недостаточен для полноценного дыхания клеток [3].

Анемия, или малокровие – это патологическое состояние крови, характеризующееся уменьшением концентрации гемоглобина и в подавляющем большинстве случаев числа эритроцитов в единице объема крови. Анемия развивается при дефиците железа (железодефицитная анемия), а также при дефиците двух витаминов, которые играют роль в синтезе гемоглобина – В12 и фолиевой кислоты (В12-фолиево-дефицитная анемия) [4].

1.4. Этиология и стадии развития ЖДА

Вопрос об этиологии железодефицитной анемии решается достаточно просто. Как говорит само название, основным этиологическим моментом болезни является де-

фицит железа в организме человека. Однако пути возникновения этого дефицита очень и очень различны. Более того, в патогенезе болезни кроме банального железодефицита играет роль и ряд других факторов. Достаточно частым патогенетическим моментом железодефицитной анемии являются кровопотери и увеличение потребности организма в железе, которая не может быть восполнена гомеостатическими механизмами. Нередко дефицит железа возникает на почве уменьшения поступления его в организм человека. Факты свидетельствуют, что в патогенезе принимают активное участие женские половые гормоны. Наконец, немаловажны различные первичные болезни органов и систем (опухоли, болезни или нарушения функций желудочно-кишечного тракта и др.). [5]

1.5. Причины развития ЖДА

К причинам развития данной формы состояния относят факторы различной этиологии.

Нарушения поступления железа:

- несбалансированный рацион питания, строгое вегетарианство без компенсации железосодержащих продуктов, голодание, диеты, прием медикаментов, наркотических и иных веществ, подавляющих чувство голода, нарушения аппетита в связи с заболеваниями физической или психоэмоциональной этиологии;
- социально-экономические причины недоедания, нехватки пищи.

Нарушения процесса всасывания, усвоения железа:

- заболевания желудочно-кишечного тракта (гастриты, колиты, язвенная болезнь желудка, резекция данного органа).

2. Дисбаланс расхода и поступления железа вследствие повышенной потребности организма:

- беременность, период лактации;
- возраст пубертатных скачков физического роста;
- хронические заболевания, провоцирующие гипоксию (бронхит, обструктивная болезнь легких, пороки сердца и прочие болезни сердечно-сосудистой системы и органов дыхания);
- заболевания, сопровождающиеся гнойно-некротическими процессами: сепсис, абсцессы тканей, бронхоэктатическая болезнь и т. д.

3. Потеря железа организмом, острая или хроническая постгемморагическая:

- при легочных кровотечениях (туберкулез, опухолевые образования в легких);
- при желудочно-кишечных кровотечениях, сопровождающих язвенную болезнь

желудка, двенадцатиперстной кишки, раковые образования желудка и кишечника, выраженную эрозию слизистой ЖКТ, варикозы вен пищевода, прямой кишки, геморрой, глистная инвазия кишечника, неспецифический язвенный колит и другие;

- при маточных кровотечениях (обильные менструации, рак матки, шейки матки, миома, отслойка плаценты в гестационном периоде или в родах, внематочная беременность в период изгнания, родовые травмы матки и шейки);

- кровотечения с локализацией в почках (опухолевые образования в почках, туберкулезные изменения в почках);

- кровотечения, в том числе внутренние и скрытые, вследствие травм, потеря крови при ожогах, обморожениях, при плановых и экстренных хирургических вмешательствах и т. п. [1].

1.6. Симптомы ЖДА

Клиническую картину железодефицитной формы составляют анемический и сидеропенический синдром, вызванные в первую очередь недостаточным газообменом в тканях организма.

К симптомам анемического синдрома относят:

- общее недомогание, хроническую усталость;

- слабость, неспособность переносить длительные физические и умственные нагрузки;

- синдром дефицита внимания, сложности с концентрацией, ригидность;

- раздражительность;

- головные боли;

- головокружения, иногда обмороки;

- сонливость и нарушения сна;

- одышка, учащенный темп сердцебиения как при физических и/или психоэмоциональных нагрузках, так и в состоянии покоя;

- черный цвет стула (при кровотечениях желудочно-кишечного тракта).

Сидеропенический синдром характеризуется следующими проявлениями:

- извращение вкусовых пристрастий, тяга к поеданию мела, глины, сырого мяса и т. п.;

- искажения обоняния, желание нюхать краску, бытовую химию, вещества с резким запахом (ацетон, бензин, стиральный порошок и т. п.);

- ломкость, сухость волосяного покрова, отсутствие блеска;

- белые пятна на ногтевых пластинах рук;

- сухая кожа, шелушение;

- бледность кожных покровов, иногда – голубизна склер;

• наличие хейлитов (трещин, «заед») в уголках губ.

На тяжелых стадиях ЖДА отмечают неврологические симптомы: ощущения «мурашек», онемение конечностей, затруднение при глотании, ослабление контроля над мочевым пузырем и т. д. [1].

1.7. Особенности железодефицитной анемии у подростков.

Анемия у подростков-девушек в течение длительного периода называлась ювенальным хлорозом. В настоящее время не вызывает сомнения, что главным фактором, приводящим к железодефицитной анемии у подростков, является несоответствие между запасами железа в организме; его поступлением, с одной стороны, и потребностями в железе – с другой. Причины такого несоответствия могут быть разными. Быстрый рост девушек, обильные менструации, исходный низкий уровень железа, плохое питание – все это способствует нарушению баланса железа и может привести к скрытому дефициту железа, который проявляется анемией лишь в дальнейшем, в период первой беременности, и может вызвать явную железодефицитную анемию. По данным М.М. Щербы и В.Н. Петрова, у половины девушек с железодефицитной анемией обнаруживались обильные и длительные менструации. При меноррагии, продолжающийся 5-6 дней, для развития выраженного дефицита железа требуется не менее 10 лет. Однако сочетание значительных кровопотерь с усиленным ростом и недостаточным содержанием железа в пище часто приводит к развитию железодефицитной анемии. Можно предположить, что исходный дефицит железа у ребенка может приводить к углублению этого дефицита в младшем детском возрасте. Затем всасывание железа из пищи постепенно улучшается, и у ребенка наступает компенсация. Однако потребности в железе очень велики. Всасывающееся железо уходит на покрытие расходов, связанных с ростом ребенка. Если пища не содержит достаточного количества хорошо утилизируемого железа, у ребенка в возрасте 12-14 лет развивается скрытый дефицит железа, который может быть компенсирован при хорошем питании. При повышенном всасывании железа у мальчиков под влиянием естественных андрогенов, но может проявиться анемией при избыточных расходах, связанных с менструацией у девушек, при плохом аппетите, при недостаточном питании.

Дефицит железа в подростковом возрасте значительно чаще наблюдается у девушек, но в тех случаях, когда потребности

намного превышают поступление железа, железодефицитная анемия может развиваться и у мальчиков [6].

Основной причиной дефицита железа у подростков остаётся несбалансированное питание.

«Влияние питания является определяющим в обеспечении оптимального роста и развития человеческого организма, его трудоспособности, адаптации к воздействию различных агентов окружающей среды, и в конечном итоге можно считать, что фактор питания оказывает определяющее влияние на длительность жизни и активную деятельность человека» (А.А. Покровский). Здоровье человека более, чем на 90% определяется его пищевым статусом. Любое отклонение от так называемой формулы сбалансированного питания приводит к определённому нарушению функций организма, особенно если эти нарушения достаточно выражены и продолжительны по времени. У 60–75% в рационе в избытке присутствуют мучные блюда и молоко, содержание железа в которых невелико. Нерегулярное употребление мясных продуктов и вегетарианство (иногда вынужденное, к сожалению – из-за материального положения семьи) неизбежно приводит к недостатку железа в организме подростка [7].

1.8. Терапия при железодефицитной анемии

Терапия (др.-греч. *θεραπεία* «врачебный уход, лечение») – процесс, целью которого является облегчение, снятие или устранение симптомов и проявлений того или иного заболевания или травмы, патологического состояния или иного нарушения жизнедеятельности, нормализация нарушенных процессов жизнедеятельности и выздоровление, восстановление здоровья [8].

1. Диетотерапия. Диета не поможет справиться с серьезной анемией. Но правильное питание может предотвратить развитие первичного дефицита железа. В среднем за сутки вместе с едой мы получаем около 15–20 мг железа.

Советы по питанию при дефиците железа:

- мясо, печень и яйца – лучшие продукты при сидеропении;
- из овощей и фруктов усваивается не более 1–5% железа;
- витамины С, В, фолиевая кислота и медь улучшают всасывание железа;
- кальций, танины, оксалаты и фосфаты снижают биодоступность железа, а значит:
 - употребление крепкого чая желателно свести к минимуму;
 - молочные продукты следует употреблять отдельно от содержащих железо.

В первую очередь, в рационе при железодефицитной анемии должно содержаться увеличенное количество белков, которые повышают усвояемость железа организмом и являются необходимыми веществами для построения гемоглобина.

В пище содержатся одновременно ионы двухвалентного и трехвалентного железа. Оба этих иона всасываются в кишечнике. В организме ионы железа могут окисляться и восстанавливаться, переходя в разные формы. С ферритином, транспортным белком, связывается трехвалентное железо. А перед тем как стать частью молекулы гемоглобина, оно превращается в двухвалентное. Изучив советы по питанию была составлена диета для подростка с железодефицитной анемией. Данная диета одобрена практикующим педиатром Саракташской ЦРБ Голиченко Ольгой Борисовной.

2. Прием БАДов. Повысить содержание железа в пище можно при использовании специальных БАДов. Большинство витаминов и БАДов, обогащенных железом, содержат его органические соли, такие как fumarat, глюконат, бисглицинат. Некоторые из этих препаратов кроме самого железа содержат витамины и микроэлементы, которые помогают его усвоению и транспортировке.

Также существуют БАДы, созданные на основе природного сырья и дополнительно обогащенные солями железа. К ним можно отнести гематоген, пивные дрожжи, обогащенные органическими солями железа и т.д. Для лечения железодефицитной анемии БАДы принимают по инструкции около 3 месяцев либо другим курсом, который назначил лечащий врач.

3. Лекарственная терапия. Препараты для терапии железодефицитной анемии могут содержать ионы двухвалентного или трехвалентного железа. Препараты двухвалентного железа хорошо усваиваются организмом.

Лекарства с трехвалентным железом вызывают меньше побочных эффектов. Благодаря массивному гидроксид-полимальтазному комплексу они не могут самостоятельно пройти через мембрану клеток. С одной стороны, это ухудшает всасывание препарата, а с другой – исключает возможность передозировки.

Препараты принимают по схеме, назначенной врачом. Обычно во время еды – это улучшает всасываемость лекарства. Самыми частыми побочными эффектами от лю-

бых железосодержащих препаратов являются запоры, тошнота и боли в животе.

Заключение

Недостаток железа может стать причиной многих проблем: от усталости и выпадения волос до анемии. Миллионы людей испытывают дефицит этого микроэлемента и даже не подозревают об этом.

Выделена отдельная группа потенциальных потребителей, которым целесообразно проводить профилактические мероприятия с целью предотвращения развития железодефицитной анемии. Эту группу составили дети в возрасте до 18 лет (70%) в которой, согласно данным официальной статистики, отсутствует клинически выраженная форма анемии, но существует риск ее развития. Также представителями этой группы считали лиц, перенесших операционные кровопотери. В подавляющем большинстве случаев при незначительных кровопотерях пациентам назначают короткий лечебный или профилактический курс препаратами железа, а полный лечебный курс обычно назначают только тем лицам, которые во время манипуляций потеряли значительный объем крови.

Профилактика:

- Периодическое наблюдение за картиной крови;
- употребление пищи с высоким содержанием железа (мясо, печень и др.);
- профилактический прием препаратов железа в группах риска. оперативная ликвидация источников кровопотерь.

Прогноз. При своевременно и эффективно начатом лечении прогноз обычно благоприятный.

Список литературы

1. Анемии у детей: диагностика и лечение: практическое пособие для врачей / под ред. А.Г. Румянцева, Ю.Н. Токарева. – М.: МАКС Пресс, 2000. – С. 9–17.
2. Белоусов А.В., Певзнер А.Д. Детские болезни. 4-е изд., стереотипное. – М.: Медицина, 2004. 315с.
3. Домашний медицинский справочник / колл. авторов; под ред. В.И. Бородулина. – М.: Баян, 1994. – 514 с.
4. Справочник семейного врача. Вып. 1. Внутренние болезни / Г.П. Матвейков, Л.Г. Баранов, И.И. Гончарик и др.; под ред. Г.П. Матвейкова. – Мн.: Беларусь, 2002. – 413 с.
5. Тяжкая О.В., Крамарева С.О. Педиатрия, 2008. – 1500 с.
6. Щерба М.М., Петров В.Н., Рыс Е.С. Железодефицитная анемия. – Л.: Наука. 1975. – С. 267.
7. Материалы пятого съезда педиатров Казахстана. – Алматы, 2000.
8. Советский энциклопедический словарь / гл. ред. А.М. Прохоров. – 4-е изд. – М.: Советская энциклопедия, 1988. – 1600 с.