

Кафедра акушерства и гинекологии №1,
доцент Пицура Наталья Ивановна

ПОСЛЕРОДОВЫЕ СЕПТИЧЕСКИЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ

АКТУАЛЬНОСТЬ

1. Четвёртое место в структуре МС в мире.
2. В России 3,6% в структуре МС.
3. Родовой сепсис в РФ составляет 0,17-0,28 женщин на 1000 родов.
4. Серьёзные затраты при сохраняющейся высокой летальности.
5. Частота тяжёлого сепсиса с летальными исходами увеличивается на 10% в год.
6. Рост МС от сепсиса.

АКТУАЛЬНОСТЬ

За последние 25 лет уже трижды 1991, 2001 и 2016гг поменялось само определение сепсиса и СШ, каждые 4 года идёт обновление международного протокола интенсивной терапии.

Трудности клинической диагностики септических состояний

1. Полиморфизм клинических проявлений
2. Отсутствие недвусмысленных и однозначных критериев, позволяющих скринировать пациентов с сепсисом от лиц, не имеющих инфекции.
3. Рост числа стёртых и молниеносных клинических форм.

Юридическая база

МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ ПИСЬМО

от 6 февраля 2017 г. **№ 15-4/10/2-728**

Министерство здравоохранения Российской Федерации направляет клинические рекомендации (протокол лечения) "Септические осложнения в акушерстве", разработанные в соответствии со статьей **76** Федерального закона от **21** ноября **2011** г. **№ 323-ФЗ** "Об основах охраны здоровья граждан в Российской Федерации", для использования в работе руководителями органов управления здравоохранением субъектов Российской Федерации при подготовке нормативных правовых актов, руководителями акушерских, гинекологических и хирургических стационаров и амбулаторно-поликлинических подразделений при организации медицинской помощи, **а также для использования в учебном процессе.**

Письмо Министерства здравоохранения Российской Федерации от **27** мая **2015** года **№ 15-4/10/2-2469** о направлении клинических рекомендаций (протокола лечения) "Гнойно-воспалительные заболевания и сепсис в акушерстве" считать недействительным.

Т.В.ЯКОВЛЕВА

Коды по МКБ 10

A41.9 Септицемия неуточненная.

■ **A48.3** Синдром токсического шока.

■ **O08.0** Инфекция половых путей и тазовых органов, вызванная абортom, внематочной и молярной беременностью.

■ **O08.3** Шок, вызванный абортom, внематочной и молярной беременностью.

■ **O41.1** Инфекция амниотической полости и плодных оболочек.

■ **O75.1** Шок матери во время родов или после родов и родоразрешения.

■ **O85** Послеродовой сепсис.

■ **O86** Другие послеродовые инфекции.

Коды по МКБ 10

- **086.0** Инфекция хирургической акушерской раны.
- **086.1** Другие инфекции половых путей после родов.
- **086.2** Инфекция мочевых путей после родов.
- **086.3** Другие инфекции мочеполовых путей после родов.
- **086.4** Гипертермия неясного происхождения, возникшая после родов.
- **086.8** Другие уточненные послеродовые инфекции.
- **088.3** Акушерская пиемическая и септическая эмболия.

Виды, формы, условия оказания медицинской помощи

пациенту с данным заболеванием или состоянием

- Вид медицинской помощи: **специализированная** медицинская помощь.
- Условия оказания медицинской помощи: **стационарно**.
- Форма оказания медицинской помощи, оказывающая наибольшее влияние на тактику ведения больного: **экстренная**.

ФАКТОРЫ РИСКА РАЗВИТИЯ СЕПСИСА ВО ВРЕМЯ БЕРЕМЕННОСТИ

И ПОСЛЕ РОДОВ

возраст: моложе 20 лет; 40 лет и старше
бесплатная медицинская помощь
кесарево сечение
большой паритет родов
мертворождение
задержка продуктов зачатия
преждевременный разрыв плодных оболочек
серкляж
многоплодие
ВИЧ-инфекция
хроническая сердечная и печеночная
недостаточности
системная красная волчанка
пневмония/инфекции дыхательных путей
(особенно грипп H1N1)
инфекции генитального тракта

ПРОФИЛАКТИКА ПОСЛЕРОДОВЫХ ГНОЙНО-ВОСПАЛИТЕЛЬНЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ

- Диагностика и лечение инфекций мочевыводящих путей; анемии и расстройств питания; сахарного диабета; заболеваний, передаваемых половым путем, и других вагинальных инфекций
- Своевременное лечение при дородовом излитии околоплодных вод
- Ограничение вагинальных исследований при преждевременном разрыве плодных оболочек .
- Строгое соблюдение антисептики и стерилизации, обработка рук и передней брюшной стенки.

ПРОФИЛАКТИКА ПОСЛЕРОДОВЫХ ГНОЙНО-ВОСПАЛИТЕЛЬНЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ

- Обработка влагалища раствором антисептика непосредственно перед кесаревым сечением (например, повидон-йодом)
- Применение индивидуальных комплектов и наборов на роды
- Ведение партограммы в родах всем пациенткам и применение активного ведения для предупреждения затяжных родов
- Строгое соблюдение стерильности при вагинальных исследованиях у женщин в родах, при кесаревом сечении и других оперативных вмешательствах; соблюдение стерильности в операционной и родовом зале

ПРОФИЛАКТИКА ПОСЛЕРОДОВЫХ ГНОЙНО-ВОСПАЛИТЕЛЬНЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ

- Избегать необоснованной катетеризации мочевого пузыря и проведения необоснованной эпиэпизиотомии
- Профилактическое применение антибиотиков при инвазивных процедурах, длительном безводном периоде
- В послеродовом периоде: ранняя выписка - 3-и сутки

ЭТИОЛОГИЯ

В настоящее время ведущую роль играют микробные ассоциации (более 80%), обладающие более патогенными свойствами, чем монокультуры.

Пути передачи

В 9 случаях из 10 возникновение послеродовой инфекции происходит активация собственной условно-патогенной флоры

В других случаях заражение извне устойчивыми госпитальными штаммами при нарушении правил асептики и антисептики.

Интраамниальный путь, связанный с инвазивными методами исследования.

КЛАССИФИКАЦИЯ

САЗОНОВА-БАРТЕЛЬСА

- 1 ЭТАП – инфекция ограничена областью родовой раны: п/р эндометрит, п/р язва
- 2 ЭТАП – инфекция распространилась за пределы родовой раны, но осталась локализованной в пределах малого таза: метрит, параметрит, сальпингоофорит, пельвиоперитонит, ограниченный тромбофлебит
(метротромбофлебит, тромбофлебит вен таза)

КЛАССИФИКАЦИЯ

САЗОНОВА-БАРТЕЛЬСА

- 3 ЭТАП – инфекция вышла за пределы малого таза и имеет тенденцию к генерализации: разлитой перитонит, прогрессирующий тромбофлебит
- 4 ЭТАП – генерализованная инфекция: сепсис, СШ.

Хориоамнионит

- Хориоамнионит, или внутриамниальная инфекция - острое воспаление оболочек хориона, как правило, из-за восходящей полимикробной бактериальной инфекции.

Хориоамнионит

- Хориоамнионит наиболее часто встречается при разрыве плодных оболочек. Частота - 1 - 4% всех родов, при преждевременных родах с преждевременным разрывом плодных оболочек до 40 - 70%. Хориоамнионит может возникнуть при неповрежденных плодных оболочках, что особенно характерно при наличии в генитальном тракте для *Ureaplasma* и *Mycoplasma hominis* (до 70%). Гематогенный путь заражения реализуется редко (*Listeria monocytogenes*). Среди возбудителей могут встречаться и другие бактерии, грибы и вирусы. Хориоамнионит приводит к 2 - 3-х кратному увеличению риска кесарева сечения и 2 - 4-х кратному увеличению риска эндомиометрита, раневой инфекции, тазового абсцесса, карбункула и послеродового кровотечения;
- у 5 - 10% женщин развивается бактериемия.

Хориоамнионит

- Осложнения новорожденного при хориоамнионите у матери: неонатальный сепсис и пневмонии. Неонатальная смертность составляет 1 - 4% у доношенных младенцев и 10% при преждевременных родах.

Клинические признаки и симптомы хориоамнионита

- Лихорадка у матери (температура в родах $> 37,8$ °C) - наиболее часто наблюдаемый признак.
- Тахикардия у матери (> 120 уд/мин).
- Тахикардия у плода ($> 160 - 180$ уд/мин).
- Гнойные или зловонные околоплодные воды или выделения из влагалища.
- Болезненность матки.
- Лейкоцитоз у матери (в крови $> 15.000 - 18.000$ лейкоцитов/мкл).

Хориоамнионит, диагностика

1. Обследование беременных с хориоамнионитом может не выявить никаких признаков или симптомов инфекции!
 2. Может наблюдаться артериальная гипотония, обильное потоотделение, и/или холодная или липкая кожа, что свидетельствует о развитии полиорганной недостаточности.
- Основное лабораторное исследование (помимо прочих) при преждевременных родах или преждевременном разрыве плодных оболочек - **бакпосев амниотической жидкости и материнской крови.**

ХОРИОАМНИОНИТ

ЛЕЧЕНИЕ

Эмпирически рекомендовано
применять ампициллин,
ампициллин/сульбактам,
гентамицин, клиндамицин.

Послеродовой эндометрит

- Послеродовой эндометрит - это инфекционное воспаление эндометрия (слизистой оболочки матки), возникающее в послеродовом периоде (после рождения ребенка). Чаще всего в воспалительный процесс вовлекается также и миометрий (мышечный слой стенки матки).

ПОСЛЕРОДОВЫЙ ЭНДОМЕТРИТ

- Повышение температуры тела (38 °С и выше)
- Тазовая боль или болезненная матка при пальпации
- Выделения из половых путей с необычным/неприятным запахом
- Гнойные выделения из влагалища
- Субинволюция матки - задержка в темпах уменьшения размеров матки < 2 см/сутки в течение первых 8 дней
- Дополнительные симптомы
- Возможно умеренное кровотечение из половых путей
- Недомогание, снижение аппетита, озноб, головная боль

По клинической картине различают 3 формы послеродового эндометрита

- Классическая форма на 1 - 5-е сутки после родов возникают:
- повышение температуры тела более 38 °С;
 - озноб;
 - появление гнойных выделений из влагалища с неприятным запахом;
 - болезненность внизу живота, особенно при пальпации (ощупывании) матки врачом;
 - слабость, головные боли;
 - сухость кожных покровов;
 - повышение частоты сердечных сокращений (выше 100 ударов в минуту).

По клинической картине различают 3 формы послеродового эндометрита

Абортивная форма - проявляется на 2 - 4-е сутки после родов. Начинают развиваться симптомы, характерные для классической формы послеродового эндометрита, однако при начале лечения они быстро исчезают и состояние женщины улучшается.

По клинической картине различают 3 формы послеродового эндометрита

Стертая форма - возникает в более позднем периоде, на 5 - 7-е сутки после родов. Чаще всего имеет волнообразное течение - за периодом "болезни" следует период "улучшения", сменяющийся новым обострением заболевания.

Для этой формы характерно:

- незначительное повышение температуры тела (менее 38 °С);
- отсутствие озноба;
- нормальное самочувствие женщины (нет слабости, головных болей);
- боли внизу живота незначительные.

Отдельно выделяют эндометрит после кесарева сечения, который, как правило, протекает гораздо тяжелее, чем послеродовой эндометрит.

К синдромам классической формы заболевания присоединяются:

- вздутие живота;
- отсутствие стула и отхождения газов;
- снижение количества выделяемой мочи за сутки.
- Повышенное количество лейкоцитов в крови обладает низкой прогностической ценностью для подтверждения наличия инфекции (уровень 2а).

■ **NB! Температура тела до 38 °С в течение 24 часов после родоразрешения (в том числе после кесарева сечения) допустима. Чаще всего причиной является дегидратация, поэтому тактика ведения - обильное питье, инфузионная терапия (по показаниям). Назначение противовоспалительной терапии не показано.**

ПОСЛЕРОДОВЫЙ ЭНДОМЕТРИТ

ЛЕЧЕНИЕ

Санация очага инфекции: удаление под ГС контролем некротизированных децидуальных тканей, остатков плацентарной ткани.

Перитонит

Перитонит - широкий комплекс патологических процессов, протекающих в просвете брюшной полости, в брюшине, подлежащих тканях (предбрюшинная клетчатка, стенки органов брюшной полости и их просветах), а также на уровне всех жизненно важных органов и систем (системная воспалительная реакция, сепсис, органные и системные дисфункции, шок).

АКУШЕРСКИЙ ПЕРИТОНИТ

1. Ранний (инфицирование брюшной полости во время операции: хориоамнионит, длительный безводный период) на 1 - 2 сутки, герметичность швов сохранена.
2. Перитонит вследствие нарушения микроциркуляции в сосудах кишечника при эндометрите, стойкий парез кишечника, на 3 - 4 сутки.
3. Акушерский перитонит вследствие неполноценности рубца на матке при его гнойном расплавлении, на 4 - 9 сутки.

Клиническая характеристика фаз течения перитонита

- **Реактивная фаза:**
- Характерны местные признаки, проявляющиеся интенсивным болевым синдромом, защитным напряжением мышц передней брюшной стенки.
- Рвота, возбуждение, тахикардия (до 100 - 120 в мин), незначительное повышение АД, тахипноэ (24 - 28 в мин).
- Повышение температуры тела в пределах 38 °С.
- Умеренный лейкоцитоз со сдвигом лейкоцитарной формулы влево.

Токсическая фаза:

- Местные проявления перитонита уходят на второй план и начинают превалировать признаки общей тяжелой интоксикации.
- Появляются заостренные черты лица, "блестящие" глаза, бледность кожных покровов, эйфория.
- Возрастает тахикардия (120 и выше в мин), несколько снижается АД, прогрессирует рвота застойным содержимым.
- Температура тела приобретает гектический характер.
- Отмечается высокий лейкоцитоз, токсическая зернистость нейтрофилов, значительный сдвиг формулы влево.
- Боль приобретает разлитой характер без четкой локализации.
- Напряжение мышц передней брюшной стенки ослабевает.
-

Терминальная фаза (полиорганной недостаточности):

- при перитоните, длительностью свыше 48 часов.
- Прогрессирование перитонеального сепсиса со всеми его патофизиологическими и клиническими проявлениями.

ЛЕЧЕНИЕ ПЕРИТОНИТА

Ключевую роль в лечении акушерского перитонита играет своевременное оперативное вмешательство и адекватная антибактериальная терапия. Вопрос об удалении матки решается коллегиально.

Сепсис

- В 2016 году критерии диагностики сепсиса были пересмотрены Третьим международным консенсусом определений сепсиса и септического шока - Сепсис-3 (The Third International Consensus Definitions for Sepsis and Septic Shock (Sepsis-3), 2016) и в основу положено сочетание инфекционного очага и признаков полиорганной недостаточности вне зависимости от наличия или отсутствия системной воспалительной реакции.
- **Обязательными критериями для диагноза сепсиса являются: очаг инфекции и признаки полиорганной недостаточности.**
- **Сепсис - угрожающая жизни органная дисфункция, причиной которой является дисрегуляторный ответ организма на инфекцию**

Септический шок

Септический шок в настоящее время определяется как разновидность сепсиса, при котором наблюдаемые циркуляторные, клеточные метаболические изменения достаточно выражены для существенного повышения риска смерти.

Септический шок - это сепсис, в сочетании с необходимостью проведения терапии вазопрессорами для подъема АДср ≥ 65 мм рт.ст. и с уровнем лактата > 2 ммоль/л на фоне адекватной инфузионной терапии.

Диагностика сепсиса и септического шока должна основываться на четких критериях консенсуса "Сепсис-3"

Критерии сепсиса

подозрение на инфекцию или документально подтвержденная инфекция;
органная дисфункция (оценка два балла и более по шкале SOFA).

Шкала qSOFA (quick Sequential Organ Failure Assessment) - упрощенная шкала SOFA для быстрой оценки на догоспитальном этапе и вне палаты интенсивной терапии

Шкала qSOFA (quick Sequential Organ Failure Assessment)

ПОКАЗАТЕЛЬ

QSOFA, БАЛЛЫ

Снижение АД (АД систолическое \leq **100** мм рт ст)

1

Увеличение частоты дыхания (\geq **22** дыханий/мин)

1

Нарушение сознания (по шкале Глазго $<$ **15**)

1

Шкала qSOFA (quick Sequential Organ Failure Assessment)

Количество баллов по шкале qSOFA 2 и более - сильный предиктор неблагоприятного исхода и пациентка требует перевода в отделение реанимации и интенсивной терапии.

Критерии септического шока

- персистирующая артериальная гипотензия, требующая применения вазопрессоров для поддержания среднего артериального давления ≥ 65 мм рт. ст.
- уровень лактата > 2 ммоль/л, несмотря на адекватную инфузионную терапию.
- При наличии этих критериев вероятность внутрибольничной смерти превышает 40%.

Лабораторные и инструментальные исследования при подозрении на сепсис

1. Посев крови до назначения антибиотиков (АБ)
2. Определение лактата в сыворотке крови
3. Исследования, направленные на поиск источника инфекции [D] (рентгенограмма легких, УЗИ органов брюшной полости, Эхо-КС).
4. Клинический анализ крови, тромбоциты, анализ мочи, коагулограмма, электролиты плазмы.
5. Бактериологическое исследование в зависимости от клиники (лохий, мочи, отделяемого из раны, носоглотки).
6. Биомаркеры (С-реактивный белок, прокальцитонин, пресепсин).

Алгоритм диагностики сепсиса (SSC - Surviving Sepsis Campaign)

Диагностика и лечение инфекции.

У пациентов с наличием инфекции, лечение должно начинаться как можно раньше, необходимо исследовать кровь и другие культуры для выявления возбудителя.

Применяются антибактериальные препараты и одновременно проводится лабораторная оценка связанной с инфекцией органной дисфункции.

Алгоритм диагностики сепсиса (SSC - Surviving Sepsis Campaign)

2. Скрининг органной дисфункции и лечение сепсиса (ранее - тяжелый сепсис). Необходимо использовать шкалы qSOFA, SOFA для оценки органной дисфункции. Пациенты с органной дисфункцией требуют исследования гемокультуры и назначения антибиотиков широкого спектра действия.

Алгоритм диагностики сепсиса (SSC - Surviving Sepsis Campaign)

3. Идентификация и лечение артериальной гипотонии. У пациентов, у которых есть инфекция и артериальная гипотензия или уровень лактата, более чем или равно 2 ммоль/л, необходимо начать инфузию кристаллоидов 30 мл/кг с переоценкой ответа на объем и перфузии ткани. Шестичасовые мероприятия и цели лечения должны быть выполнены.

Алгоритм диагностики сепсиса (SSC - Surviving Sepsis Campaign)

NB! У пациенток с инфекционным очагом необходимо оценивать признаки полиорганной недостаточности, а у пациенток с признаками полиорганной недостаточности необходимо оценивать явную или подозреваемую инфекцию. Это служит основой ранней диагностики и максимально раннего начала лечения сепсиса врачами всех специальностей.

Алгоритм диагностики сепсиса (SSC - Surviving Sepsis Campaign)

В качестве дополнительных критериев постановки диагноза могут использоваться С-реактивный белок, прокальцитонин, пресепсин. Эти биомаркеры имеют относительную диагностическую ценность в отношении генерализации бактериальной инфекции и указывают на наличие критического состояния. Нормализация уровня прокальцитонина может служить одним из критериев отмены антибактериальной терапии

НАЧАЛЬНАЯ ТЕРАПИЯ СЕПСИСА И СЕПТИЧЕСКОГО ШОКА

- При лечении сепсиса и септического шока должен использоваться принцип "ранней целенаправленной терапии" (early goal-directed therapy (EGDT)), определяющей цели терапии, которые должны быть достигнуты за определенный промежуток времени
- Интенсивная терапия должна начинаться до поступления пациентки в палату интенсивной терапии.

Ранняя целенаправленная терапия включает:

- Санация очага инфекции.
- Инфузия кристаллоидов, при неэффективности подключение вазопрессоров и инотропных препаратов.
- Применение антибактериальных препаратов широкого спектра действия.
- Адьювантная терапия (ИВЛ, трансфузионная терапия, почечная заместительная терапия, нутритивная поддержка и т.д.).
- Санация очага инфекции должна быть проведена в первые 6 - 12 ч после диагностики сепсиса и септического шока.

Ранняя целенаправленная терапия включает:

Необходимо как можно раньше (оптимально - в первые 6 - 12 ч) решить главный вопрос в лечении сепсиса и септического шока: своевременная и адекватная санация очага инфекции, независимо от того связан ли он с маткой или нет. **При этом вопрос о необходимости удаления матки должен стоять постоянно, поскольку велика вероятность и вторичного инфицирования и существуют объективные трудности:** ни бимануальное исследование, ни данные УЗИ матки часто не дают необходимой информации.

Ранняя целенаправленная терапия включает:

Следует помнить, что в 40% случаев очаг инфекции не является очевидным, т.е. его можно только предполагать. При решении вопроса об удалении матки или другого оперативного вмешательства необходимо учитывать, что признаков "классического" эндометрита может и не быть. Очень часто в клинической картине преобладают системные проявления, в виде нарастания симптомов полиорганной недостаточности. Недооценка этого фактора и служит причиной задержки с санацией очага инфекции, как основного лечебного мероприятия, определяющего выживаемость пациентки.

Когда необходимо решить вопрос об удалении матки

- Помимо матки не выявлено других очагов инфекции, обуславливающих тяжесть состояния и нарастание симптомов ПОН.
- При несоответствии ухудшения клинической картины и симптомов основной патологии ("необъясненные" симптомы).
- Появление и прогресирование признаков полиорганной недостаточности (снижение АД, олигурия, ОПЛ/ОРДС, желтуха, энцефалопатия, ДВС-синдром, тромбоцитопения) и их прогрессирование.
- Диагностированный хориоамнионит.
- Нарастание воспалительной реакции на фоне интенсивной терапии - неэффективность консервативной терапии.
- Рост уровня биомаркеров (уровень прокальцитонина может повышаться и при других критических состояниях, что в принципе не уменьшает его диагностической ценности).
- Антенатальная гибель плода на фоне инфекционного процесса любой локализации.

Когда необходимо решить вопрос о сохранении матки

- Верифицирован и санирован очаг инфекции любой локализации, определяющий тяжесть состояния (менингит, пневмония, отит, флегмоны, абсцессы, синусит, пиелонефрит, панкреонекроз, перитонит и др.) - это может служить показанием для родоразрешения, но не для удаления матки.
- Не прогрессирует полиорганная недостаточность - системные проявления септического процесса.
- Нет клиники септического шока (но и наличие септического шока - показание для родоразрешения, а при верифицированном и санированном очаге инфекции другой локализации - не показание для удаления матки).
- Не прогрессирует воспалительная реакция - эффективная консервативная терапия.
- Не увеличен прокальцитониновый тест, пресепсин.
- Живой плод.

КРИТЕРИИ (ИНДИКАТОРЫ) ОЦЕНКИ КАЧЕСТВА МЕДИЦИНСКОЙ ПОМОЩИ, ОКАЗАННОЙ ПАЦИЕНТКЕ С СЕПСИСОМ И СЕПТИЧЕСКИМ ШОКОМ

- **Событийные (смысловые, содержательные, процессные) критерии качества:**
- Антибиотикопрофилактики при инвазивных процедурах, операциях в акушерстве, осложненных, преждевременных родах.
- Диагностика очага инфекции и/или признаков полиорганной недостаточности.
- Адекватный мониторинг и лабораторный контроль.
- Бактериологическая диагностика.
- Своевременная санация (удаление) очага инфекции.
- Своевременное начало интенсивной терапии (антибактериальной, инфузионной, вазопрессоров и инотропных препаратов).
- Применение методов почечной заместительной терапии при развитии почечной недостаточности.

Временные критерии качества:

- Диагностика и санация очага инфекции в первые 12 часов после развития клинической картины сепсиса, септического шока и полиорганной недостаточности.
- Начало антибактериальной терапии в течение 1 часа при установленном диагнозе сепсис, септический шок.
- Применение вазопрессоров в первый час при диагнозе септический шок.

Результативные критерии качества:

- Санация (удаление) очага инфекции.
- Уменьшение, отсутствие признаков инфекционного процесса.
- Нормализация гемодинамических показателей (АД, ЧСС).
- Нормализация функции почек (отсутствие признаков почечной недостаточности).
- Восстановление сознания.
- Отсутствие признаков ОРДС и/или пневмонии.
- Прекращение ИВЛ.