Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования.

«Астраханский государственный медицинский университет»

Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Кафедра инфекционных болезней

**Реферат**

**Тема: Печеночная энцефалопатия при инфекционных заболеваниях**

Выполнила: Студентка 302 группы

СПО сестринское дело

Мурзалиева Р.Р.

Проверила: к.м.н. доцент Василькова В.В

Астрахань 2021

**Содержание**

Введение……………………………………………………………………….………..3

1. Этиология…………………………………………………………………..….…….3
2. Патогенез……………………………………………………………………..……..4
3. Клиническая картина, предвестники, стадии……………………………………8
4. Диагностика………………………………………………………………………..12
5. Лечение……………………………………………………………………………..13
6. Сестринский процесс при печеночной недостаточности……………………….16

Список литературы……………………………………………………………………18

**Введение**

Печеночная энцефалопатия (ПЭ) – потенциально обратимое расстройство центральной нервной системы, обусловленное метаболическими расстройствами, возникающими в результате печеночно-клеточной недостаточности и/или портосистемного шунтирования крови. ПЭ встречается примерно у 60–70% пациентов хроническими заболеваниями печени (ХЗП).

Патогенез ПЭ до сих пор остается предметом научных гипотез и представляется многофакторным процессом.

**1. Этиология**

I. Острые заболевания и поражения печени:

1. Инфекционные:

а) острые вирусные гепатиты (А, В, С, D, E, G);

б) острые вирусные гепатиты, вызываемые вирусами герпеса, цитомегаловируса, инфекционного мононуклеоза, Коксаки, кори;

в) желтушный лептоспироз (болезнь Васильева – Вейля);

г) поражение печени при риккетсиозах, микоплазменной, грибковой инфекции (при тяжелом течении с поражением всех органов)

д) тяжелая бактериальная инфекция;

е) синдром Рея – поражение печени с развитием печеночной недостаточности у детей в возрасте от 6 недель до 16 лет через 3-7 дней после вирусной инфекции верхних дыхательных путей;

2. Острое нарушение печеночного кровообращения:

3. Интоксикация лекарственными препаратами, токсинами:

4. Хроническая патология печени и другие.

**2. Патогенез**

Печеночная энцефалопатия при инфекционных заболеваниях вызывается возбудителями, имеющими гепатотропность (т.е. органом-мешенью является печень). Наиболее подробно влияние возбудителя на печень рассмотрим на примере вирусного гепатита В.

Из места внедрения ВГВ гематогенно достигает печени, где в гепатоцитах происходит репликация вирионов. Имеются также сведения и о внепеченочной репродукции ВГВ в клетках СМФ костного мозга, крови, лимфатических узлов, селезенки.

 Схематично репликация ВГВ в клетках печени происходит следующим образом: геном ВГВ проникает в ядро гепатоцита, где ДНК-зависимая РНК-полимераза синтезирует прегеном (РНК) вируса. После чего прегеном и ДНК-полимераза (ревертаза) вируса, будучи упакованными в капсид, переносятся в цитоплазму гепатоцита, где происходиттранскрипция прегенома с образованием новой «минус»-цепи ДНК. После разрушения прегенома «минус»-цепь ДНК служит матрицей для образования «плюс»-цепи ДНК. Последняя, заключенная в капсид и внешнюю оболочку, покидает гепатоцит. ВГВ не обладает цитотоксичностью. Цитолиз гепатоцитов, элиминация вируса и, в итоге - исход острого ГВ зависят от иммунного ответа организма: продукции эндогенного интерферона, реакции естественных киллеров, цитотоксических Т-лимфоцитов, антителозависимых киллеров, макрофагов и антител на антигены ВГВ, печеночно-специфического липопротеина и ряда измененных тканевых структур печени. Следствием этого является развитие некробиотических и воспалительных изменений в паренхиме печени.

Основным, в независимости от особенностей внедрения и действия, для всех гепатотропных возбудителей, является результат – развитие некробиотических изменений гепатоцитов.

А теперь рассмотрим связь печени и головного мозга в патогенеза печеночной энцефалопатии.

Большинство исследователей сходятся на том, что накопленные на сегодняшний день знания о патогенезе ПЭ наиболее полно отражает гипотеза, согласно которой эндогенные нейротоксины и аминокислотный дисбаланс, возникающие в результате недостаточности клеток печени и/или портосистемного шунтирования крови, приводят к отеку и функциональным нарушениям астроглии. Вследствие этого изменяется проницаемость гематоэнцефалического барьера (ГЭБ), активность ионных каналов, нарушаются нейротрансмиссия и обеспечение нейронов макроэргическими соединениями. Эти изменения лежат в основе клинических проявлений ПЭ.

Среди эндогенных нейротоксинов ведущее место отводится аммиаку. В норме в организме постоянно поддерживается равновесие между его образованием и обезвреживанием. Важнейшими органами, где образуется аммиак, являются: толстая кишка - в результате гидролиза белка и мочевины кишечной микрофлорой; скелетная мускулатура - пропорционально физической нагрузке; почки - продукция аммиака существенно повышается при гиперкалиемии; тонкая кишка - при распаде глутамина.

Обезвреживание аммиака осуществляется посредством двух основных механизмов: синтеза мочевины в печени и образования глутамина. Связывание аммиака с образованием мочевины происходит в орнитиновом цикле преимущественно в перипортальных гепатоцитах, при этом функционирование цикла поддерживается высокой активностью глутаминазы в последних и постоянным притоком аммиака по воротной вене.

Синтез глутамина не является специфичным для печени; глутаминсинтетаза содержится также в мышцах и астроцитах головного мозга. В печени глутамин синтезируется небольшой популяцией перивенозных гепатоцитов, причем реакция может протекать при невысокой концентрации аммиака.

Гипераммониемия при болезнях печени связана со снижением синтеза в ней мочевины и глутамина, а также с портосистемным шунтированием крови. Аммиак в неионизированной форме (1-3% от общего количества аммиака крови) легко проникает через ГЭБ, стимулируя транспорт ароматических аминокислот в головной мозг, вследствие чего усиливается синтез ложных нейротрансмиттеров и серотонина. Подтверждение участия аммиака в патогенезе ПЭ основано на многочисленных фактах:

-аммиакпродуцирующие вещества (белки, аминокислоты) могут вызывать ПЭ у больных циррозом, а ограничение этих веществ в пище уменьшает или полностью устраняет проявления ПЭ

-врожденные дефекты синтеза мочевины, терапия глутаминазой или аспарагиназой, а также синдром Рейя сопровождаются гипераммониемией и вызывают нейропсихическую симптоматику, сходную с таковой при ПЭ

-между степенью ПЭ и концентрацией аммиака в крови показана прямая, хотя и не жесткая зависимость

-степень ПЭ и концентрация глутамина в ликворе, отражающая содержание аммиака в головном мозге, коррелируют между собой.

Помимо аммиака, к нейротоксинам, участвующим в патогенезе ПЭ, относятся меркаптаны, коротко- и среднецепочечные жирные кислоты, фенолы, образующиеся из соответствующих субстратов под воздействием кишечных бактерий. Механизмы их действия сходны и связываются с торможением нейрональной Na+,K+-АТФазы и увеличением транспорта ароматических аминокислот в головной мозг. Коротко- и среднецепочечные жирные кислоты, кроме того, тормозят синтез мочевины в печени, чем способствуют гипераммониемии.

Аминокислотный дисбаланс при хронических болезнях печени, особенно при развитии портокавальных анастомозов, характеризуется повышением концентрации ароматических аминокислот (фенилаланина, тирозина, триптофана) и снижением уровня аминокислот с разветвленной боковой цепью (валина, лейцина, изолейцина). Так как все эти аминокислоты конкурируют между собой за одни и те же транспортные системы, обладающие большим сродством к ароматическим аминокислотам, высокая концентрация последних в крови ведет к их избыточному поступлению в головной мозг. Как указывалось выше, транспорту ароматических аминокислот через ГЭБ способствует повышенная концентрация неионизированного аммиака. Фенилаланин в высокой концентрации тормозит тирозин-3-монооксигеназу - фермент, необходимый для синтеза дофамина. Это приводит к образованию так называемых ложных нейротрансмиттеров, таких как b-фенилэтаноламин и октопамин, структурно подобных, но существенно менее активных веществ, чем норадреналин и дофамин, что закономерно нарушает синаптическую передачу.

Наконец, имеются указания на роль в патогенезе ПЭ тормозного нейротрансмиттера g-аминомасляной кислоты (ГАМК) кишечного происхождения, избыточное поступление которой в головной мозг в условиях отека астроглии также приводит к усилению нервно-психических нарушений, характерных для ПЭ.

Важно отметить, что четкая связь между концентрациями каждого из перечисленных метаболитов, участвующих в патогенезе ПЭ, и степенью тяжести энцефалопатии не установлена. Таким образом, ПЭ представляется как результат комплексного воздействия и взаимного усиления нескольких факторов: эндогенных нейротоксинов, среди которых ведущее значение имеет аммиак, аминокислотного дисбаланса и изменения функциональной активности нейротрансмиттеров и их рецепторов.

**3. Клиническая картина, предвестники и стадии**

Клинические проявления печеночной энцефалопатии зависят от ее стадии и типа течения (острая, подострая, хроническая).

Острая печеночная энцефалопатия характеризуется внезапным началом, крайне тяжелым течением, продолжающимся от нескольких часов до нескольких суток. Прогноз определяется возрастом (неблагоприятен у лиц моложе 10 и старше 40 лет); этиологией (прогноз хуже при вирусной по сравнению с лекарственной этиологией): желтухой, появившейся ранее, чем за неделю до энцефалопатии. У пациентов с циррозом печени острая печеночная энцефалопатия развивается, как правило, при резко выраженном обострении заболевания, а также при воздействии провоцирующих факторов: алкогольных эксцессов, приема гепатотоксических медикаментозных и немедикаментозных веществ, инфекции.

Подострая печеночная энцефалопатия отличается более длительным развитием симптомов и замедленным развитием комы. Иногда она приобретает рецидивирующее течение.

Хроническая печеночная энцефалопатия наблюдается преимущественно у больных циррозом печени с портальной гипертензией. Для нее характерны постоянные изменения психической сферы различной степени выраженности, периодически усиливающиеся, возможны паркинсонический тремор, регидность мышц, нарушение памяти, внимания.

В зависимости от этиопатогенетических особенностей различают следующие виды печеночных ком:

-эндогенная печеночная (истинная, печеночно-клеточная) кома – развивается вследствие массивных некрозов паренхимы печени, обычно является исходом тяжелого течения острого вирусного, токсического, лекарственного гепатита, хронического холестаза;

-портосистемная (порто-кавальная, обходная, экзогенная) печеночная кома – обусловлена наличием портокавальных анастомозов по которым кровь «сбрасывается» в общий кровоток, минуя печень;

-смешанная печеночная кома – возникает при развитии некрозов печеночной паренхимы у больных циррозом печени с выраженными портокавальными анастомозами.

Стадия клинически выраженной ПЭ в свою очередь делится на 4 степени развития:

I – легкую (нарушение сна, невозможность сосредоточиться, легкое изменение личности, рассеянность, апраксия);

II – среднетяжелую (летаргия, усталость, сонливость, апатия, неадекватное поведение с заметными изменениями в структуре личности, нарушениями ориентации во времени, «хлопающий» тремор, монотонная речь);

III – тяжелую (дезориентация, сомноленция, ступор, выраженная дезориентация во времени и пространстве, бессвязная речь, агрессия, «хлопающий» тремор, судороги);

IV – кому (отсутствие сознания).

1 стадия (предвестники комы, прекома I):

- появляется эмоциональная неустойчивость (эйфория сменяется апатией и депрессией, чувство тревоги, тоска), агрессивность, негативизм, при этом обычно критика сохранена;

- провалы в памяти, замедленное понимание, кратковременная потеря ориентации, регулярная зевота (больные часто повторяют одни и те же слова, не могут закончить начатое предложение, ищут несуществующие предметы, наблюдаются периоды оцепенения с фиксацией взгляда, с трудом выполняют самые простые умственные задачи), нарушается координация в письменной пробе (почерк становится нечетким, малопонятным);

- нарушение ритма сна (сонливость днем, бессонница ночью), ночные кошмары;

- рвота, головокружение;

- «провалы в пропасть» - переход во вторую стадию;

- возможны умеренно выраженные геморрагические проявления (носовые кровотечения, кожные кровоизлияния);

- зрачки расширены, зрачковая реакция ослаблена.

2 стадия (прекома II):

-спутанность сознания, апатия, чувство тоски и обреченности, заторможенность, адинамия больные дезориентированы во времени, пространстве, лицах, простейшие команды выполняют, но задания, требующие внимания выполнить не могут (счет), дизартрия, дисграфия, стереотипные движения;

- периодическая потеря сознания;

- на фоне заторможенности периодически возникают возбуждение, бред, печеночный делирий, моторное возбуждение во время которого больные пытаются бежать;

- появляется симптом хлопающего тремора (астериксис). Для выявления симптома больному в положении сидя предлагают вытянуть руки вперед, раздвинуть пальцы и напрячь их. Появляются хаотичные подергивания пальцев в боковом и вертикальном направлениях, сгибание и разгибание запястья, сочетающееся с крупным дрожанием мышц рук, что несколько напоминает хлопанье крыльев птицы. Или при сгибе кисти максимально в дорсальном положении вытянутой руки появляется хлопающий тремор;

- иногда возникают тонические судороги мышц рук и ног, подергивание различных мышечных групп;

- возможны диспепсические нарушения, интенсивная желтуха, печеночный запах изо рта;

- отмечается уменьшение размеров печени (при остром поражении печени, у больных с циррозом – не наблюдается или выражено очень незначительно);

- дыхание становится учащенным;

- геморрагический синдром.

3 стадия (кома I):

- бессознательное состояние с сохранением реакций на сильные раздражители (при этом может наблюдаться кратковременное возбуждение с бредом и галлюцинациями);

- ригидность скелетной мускулатуры, приступообразные клонические судороги, иногда фибриллярные подергивания мышц, тремор;

- патологические рефлексы Бабинского, Гордона, Россолимо, клонусы мышц стоп;

- зрачки широкие с полным отсутствием реакции на свет, характерен симптом «плавающих глазных яблок», сухожильные рефлексы повышены;

- неконтролируемость сфинктеров;

- уменьшение размеров печени;

- печеночный запах;

- геморрагический синдром.

4 стадия (кома II):

- полная потеря реакций на раздражение; арефлексия;

- дыхание Куссмауля в последующем Чейн-Стокса или Биота;

- анурия

- выраженные явления геморрагического диатеза.

**4. Диагностика**

1. ОАК: нейтрофильный лейкоцитоз, увеличение СОЭ, анемия, тромбоцитопения (особенно при развитии ДВС – синдрома).

2. ОАМ: протеинурия, цилиндрурия, микрогематурия, определяются билирубин, уробилин.

3. Биохимические анализы крови: гипербилирубинемия, резкое возрастание активности аминотрансфераз, особенно аланиновой, изменение протеинограммы: падение альбумина, повышение γ-глобулинов; гипопротромбинемия, гипохолестеринемия, снижение сулемовой пробы до 1,4-1,2 мл; повышение уровня аммиака, повышение креатинина, снижение мочевины, тенденция к гипогликемии, высокий уровень желчных кислот, гипокалиемия, гипонатриемия.

В терминальной стадии печеночной энцефалопатии возможно развитие билирубино-ферментной диссоциации, т.е. нарастание уровня общего билирубина и снижение ранее повышенного содержания аминотрансфераз и печеночноспецифических ферментов.

Другим самым простым и распространенным методом диагностики ПЭ является психометрическое тестирование с использованием карандаша и бумаги, чувствительность которого достигает 80%.

Среди психометрических тестов выделяют две группы. Первая из них – это тесты по связыванию чисел (тест Reitan), тест с числовыми символами, вторая – тест линий или лабиринт, тест обведения пунктирных фигур, складывание простых фигур из кубиков и спичек. Если тесты первой группы направлены на определение быстроты познавательной деятельности, то тесты второй группы – на определение быстроты и точности тонкой моторики.

Электроэнцефалография (ЭЭГ). В зависимости от стадии ПЭ определяется различной степени замедление активности -ритма. Чувствительность ЭЭГ в выявлении ЛПЭ низкая – около 30%.

Вызванные потенциалы головного мозга (ВП). Это более чувствительный, чем ЭЭГ, метод выявления ЛПЭ. Основные изменения касаются замедления интерпиковых латентностей. В исследованиях последних лет как более чувствительный и специфичный признан метод регистрации зрительных ВП Р-300 (чувствительность около 80%).

Магнитно-резонансная спектроскопия (МРС).

Особенно чувствительный метод выполнения ЛПЭ и оценки степени тяжести ПЭ. Отмечается повышение интенсивности сигнала Т1 базальных ганглиев и белого вещества головного мозга, а также снижение отношения миоинозитол/креатин (отражает снижение синтеза АТФ) и повышение пика глутамина в сером и белом веществе головного мозга (свидетельствует о его отеке). Выраженность этих изменений коррелирует со степенью тяжести ПЭ, а чувствительность в выявлении ЛПЭ приближается к 90–100%. Однако, данный метод не применяется в повседневной практике ввиду его высокой стоимости.

**5. Лечение**

Лечение печеночной энцефалопатии включает:

-Лечение заболевания, являющегося причиной энцефалопатии,

-диетические мероприятия,

-медикаментозную терапию.

Рекомендации по диете включают в первую очередь ограничение белка до 1 г на 1 кг массы тела. При острой ПЭ суточное потребление белка должно быть ограничено более резко - до 20-30 г, с последующим увеличением при улучшении состояния на 10 г каждые 3 дня. У некоторых больных наблюдается белковая интолерантность, проявляющаяся в значительном ухудшении клинических и психометрических данных при увеличении пероральной белковой нагрузки. Такие пациенты нуждаются в энтеральном или парентеральном введении аминокислот с разветвленной боковой цепью, дозы которых подбираются индивидуально, составляя в среднем 0,25 г на кг массы тела в день. Адекватная энергетическая поддержка (не менее 1500 ккал в день) обеспечивается за счет увеличения содержания в пище легкоусвояемых углеводов.

С целью уменьшения образования аммиака в кишечнике применяется лактулоза - синтетический дисахарид, расщепляющийся в толстой кишке на молочную и уксусную кислоты, снижающие рН кишки и подавляющие жизнедеятельность аммониегенных бактерий, а также снижающие абсорбцию аммиака. Доза препарата подбирается индивидуально и составляет 30-120 мл в сутки. При невозможности перорального применения лактулозы назначаются клизмы из расчета 300 мл сиропа на 700 мл воды 2 раза в день.

Для подавления аммониегенной флоры в настоящее время предпочтение отдается антибактериальным препаратам с минимальными побочными эффектами - ципрофлоксацину и рифаксимину, назначаемым в средних терапевтических дозах на протяжении 5-7 дней.

Доминирующие значение гипераммониемии в патогенезе ПЭ служит патогенетическим обоснованием для назначения препаратов, усиливающих обезвреживание аммиака в печени. Среди них наибольшее распространение получил L-орнитин-L-аспартат (Гепа-Мерц), гипоаммониемическое действие которого связано с несколькими механизмами:

-орнитин стимулирует активность карбамоилфосфатсинтетазы - основного фермента синтеза мочевины - в перипортальных гепатоцитах

-аспартат стимулирует глутаминсинтетазу в перивенозных гепатоцитах, мышцах и головном мозге

-орнитин и аспартат сами являются субстратами цикла синтеза мочевины.

Гепа-Мерц продемонстрировал свою эффективность в лечении различных стадий ПЭ в нескольких рандомизированных контролируемых исследованиях. Препарат может применяться как внутривенно, так и перорально. При внутривенном введении доза составляет от 20 до 40 г в сутки (40 г разводится в 500 мл физиологического раствора и вливается со скоростью 4-8 капель в минуту). Для перорального применения средняя дозировка составляет 9 - 18 г в сутки. В исследовании Stauch при лечении латентной ПЭ Гепа-Мерц оказался единственным препаратом, продемонстрировавшим реальную клиническую эффективность, проявившуюся в нормализации времени выполнения психометрических тестов и уровня аммиака в крови на фоне двухнедельного курса терапии. При длительном применении (6-месячный курс по 9 г в сутки перорально) препарат эффективно предотвращает рецидив ПЭ.

Бензоат натрия связывает аммиак с образованием гиппуровой кислоты и активирует синтез глутамина в перивенозных гепатоцитах. Применяется преимущественно в педиатрической практике для лечения врожденной гипераммониемии.

Антагонист бензодиазепиновых рецепторов флумазенил может рассматриваться в качестве средства выбора лечения ПЭ, развившейся на фоне применения бензодиазепинов и других седативных препаратов.

Тяжелая, прогрессирующая и резистентная к терапии ПЭ, а также ПЭ у больных с фульминантной печеночной недостаточностью должна рассматриваться, как показание к трансплантации печени.

**6. Сестринский процесс в лечении больных печеночной энцефалопатией**

Перед сестринскими вмешательствами необходимо расспросить пациента и его родственников, провести объективное исследование - это позволит медицинской сестре оценить физическое и психическое состояние пациента, а так же выявить его проблемы и заподозрить заболевания печени, в том числе цирроз печени, сформировать план ухода. При опросе пациента и его родственников необходимо задать вопросы о перенесённых заболеваниях, наличие болей в брюшной области, изменениях в моче, крови. Анализ полученных данных помогает выявить проблемы пациента.

Немалое значение в решении этих проблем имеет сестринский уход, однако главную роль играет немедикаментозная и медикаментозная терапии, которые назначены врачом.

Медицинская сестра информирует пациента и членов его семьи о сути заболевания, принципах лечения и профилактики, разъясняет ход определённых инструментальных и лабораторных исследованиях и подготовку к ним.

Сестринский уход за больным включает в себя:

-контроль за соблюдением диеты (стол 5)

-категорически запрещается употребление любого алкоголя;

-запрещаются острые, жареные и маринованные блюда;

-у ослабленных больных - постельный режим при котором обеспечивается общий уход и удобное для больного положение в кровати;

-ограничение физической нагрузки;

-при развитии асцита необходимо ограничение поваренной соли до 5 г в сутки и жидкости до 1 л в сутки;

-контроль за диурезом больного;

-контроль за полноценным и своевременным приемом назначенных врачом лекарственных препаратов;

-в случае появления сухости, расчесов и зуда кожи - уход за кожей;

-контроль за психическим состоянием больного.

План Сестринского процесса

1.Обеспечить питание в соответствии с диетой № 5

2.Обеспечить постельный режим

3.Обеспечить гигиену кожи (обтирание, душ, обтирание раствором антисептиков)

4.Наблюдать за внешним видом и общим состоянием, пульса, АД, ЧДД)

5.Следить за кратностью стула, суточным диурезом

6.Четко и своевременно выполнять врачебные назначения

7.Проводить беседы с пациентом и родственниками пациента для снятия беспокойства и обеспечения питания с ограничением жирных, соленых, жареных, копченых блюд

8.Объяснять сущность заболевания, современные методы диагностики, лечения, профилактики

9.Обеспечить подготовку к дополнительным исследованиям

**Список литературы**

1. Ивашкин В. Т. Печеночная энцефалопатия и методы ее метаболической коррекции // Бол. орг. пищевар. 2001. – № 3. – С. 25–27.
2. Ильченко Л. Ю. Портосистемная энцефалопатия и ее фармакологическая коррекция // Рос. гастроэнтерол. журн. – 2000. – №4. – С. 72–77.
3. Конеева Р. И. и др. Диагностика и клинические варианты печеночной энцефалопатии // Вопросы диагностики и лечения внутренних и инфекционных болезней. По материалам 77-й итог. науч.-практ. конф. сотр. АГМА. – Астрахань, 2000. – C. 255–262.
4. Корвякова Е. Р. Дисбиоз кишечника после бактериальных инфекций и способы его коррекции. // Автореф. дис… докт. мед. наук. – СПб. – 2000. – 44 с.
5. Надинская М. Ю. Латентная печеночная энцефалопатия: как помочь пациенту // Клин. перспективы гастроэнтерол., гепатол. 2001. – № 1. – C. 10–17.
6. Надинская М. Ю. Печеночная энцефалопатия (обзор литературы) // Рос. журн. гастроэнтерол., гепатол., колопроктол. – 1998. – T. 8, №2. – C. 25–33.
7. Надинская М. Ю. Современные подходы к лечению печеночной энцефалопатии // Клин. перспективы гастроэнтерол., гепатол. – 2001. – №6. – С. 16–23.
8. Овсянникова В. В., Козлова И. В. Клинико-диагностическое значение функционально-морфологических изменений кишечника в развитии энцефалопатии при циррозах печени // Саратовский научно-медицинский журнал. – 2010. – Т. 6. – № 2. – С. 365–369.