

*С.И.Овчаренко¹, А.Л.Сыркин¹, М.Ю.Дробизhev², Н.А.Токарева¹,
М.Г.Полтавская¹, Э.Н.Ищенко², О.В.Вишневская¹*

**ГИПЕРВЕНТИЛЯЦИОННЫЙ СИНДРОМ.
СОПОСТАВЛЕНИЕ КЛИНИЧЕСКОЙ КАРТИНЫ
И ФУНКЦИИ ВНЕШНЕГО ДЫХАНИЯ ПРИ БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМЕ,
ГИПЕРТОНИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНИ, ПАНИЧЕСКОМ РАССТРОЙСТВЕ**

¹ Кафедра факультетской терапии ММА им. И.М.Сеченова;

² Межклиническое психосоматическое отделение Клиники кардиологии ММА им. И.М.Сеченова

**HYPERVENTILATION SYNDROME. COMPARISON OF CLINICAL FEATURES AND
LUNG FUNCTION IN BRONCHIAL ASTHMA, ESSENTIAL ARTERIAL HYPERTENSION,
AND PANIC DISORDERS**

*S.I.Ovcharenko, A.L.Syrkin, M.Yu.Drobizhev, N.A.Tokareva, M.G.Poltavskaya,
E. N. Ishchenko, O. V. Vishnevskaya*

Summary

One hundred patients (36 males, 64 females, the average age 44.6 ± 1.2 yrs) were divided into 3 groups depending on their co-existing somatic or psychical pathology. The 1-st group consisted of 40 patients with hyperventilation syndrome (HVS) and bronchial asthma (15 males, 25 females, the average age 44.3 ± 1.2 yrs). The 2-nd group included 39 patients with HVS and arterial hypertension (8 males, 31 females, the average age 49.4 ± 2.1 yrs). The 3-rd group included 21 patients (7 males, 14 females, the average age 36.6 ± 2.3 yrs) with HVS and panic disorders. Differences were found between the groups regarding clinical manifestations of HVS due to different lung functional status. HVS was characterized as "brittle breath" in the 1-st group patients with bronchial obstruction, as "heavy breath" in the 2-nd group patients with restrictive disorders, and as "empty breath" in the 3-rd group patients with high airflow values. We discuss a role of mesenchymal dysplasia in the occurrence of such breathing patterns.

Резюме

В зависимости от характера сопутствующей соматической или психической патологии 100 пациентов (36 мужчин, 64 женщины, средний возраст $44,6 \pm 1,2$ г.) были разделены на 3 группы. Из них 1-ю группу составили 40 больных с гипервентиляционным синдромом (ГВС) и бронхиальной астмой (БА) (15 мужчин, 25 женщин, средний возраст $44,3 \pm 1,2$ г.). Во 2-ю группу вошли 39 пациентов с ГВС и гипертонической болезнью (ГБ) (8 мужчин, 31 женщина, средний возраст $49,4 \pm 2,1$ г.). В 3-ю группу — 21 пациент (7 мужчин, 14 женщин, средний возраст $36,6 \pm 2,3$ г.) с ГВС и ПР (паническим расстройством). В исследуемых группах выявлены различия в клинической картине ГВС, обусловленные особенностями состояния функции внешнего дыхания. У больных с ГВС и БА, имеющих бронхиальную обструкцию (1-я группа больных), ГВС приобретает характер "хрупкого дыхания", у пациентов с ГВС и ГБ, у которых показатели внешнего дыхания соответствуют рестриктивным изменениям (2-я группа), — "тяжелого", а у пациентов с ПР с проявлениями ГВС (3-я группа), имеющих высокие значения показателей, характеризующих бронхиальную проходимость, — "пустого дыхания". Обсуждается точка зрения о роли мезенхимальной дисплазии в формировании данного паттерна дыхания.

Гипервентиляционный синдром (ГВС), рассматриваемый в качестве одного из вариантов органичного невроза¹ [1, 2], как правило, манифестирует в подростковом возрасте и в течение длительного времени обнаруживает черты т. н. "поведенческой одышки" [3]. На первом плане в ряду клинических проявлений выступа-

ют жалобы на немотивированную нехватку воздуха, различные нарушения ритма дыхания, регулярности дыхательных циклов, сопряженные с элементами манипулятивного поведения. Эти симптомы обычно не расцениваются пациентами как болезненные, а интерпретируются как следствие воздействия неблаго-

¹ В МКБ-10 — соматоформная дисфункция вегетативной нервной системы органов дыхания.

приятных средовых факторов (закрытые, душные помещения, неприятные запахи, еще не выявленные аллергены и т. д.), и их ликвидации, по мнению больных, можно добиться, заставив окружающих соблюдать режим проветривания; не использовать "неприятно пахнущие" вещества (духи, табак, алкоголь и т. д.). Соответственно, ГВС чаще выявляется не в общей медицинской практике, а в "обыденной жизни" [4]. Тем не менее лица, страдающие ГВС, могут наблюдаться и в клинике внутренних болезней [5]. Потребность в госпитализации возникает при манифестации или обострении различных заболеваний, таких как бронхиальная астма (БА) или гипертоническая болезнь (ГБ). Кроме того, лица, страдающие ГВС, нередко обследуются в соматическом стационаре при возникновении у них психических расстройств, имитирующих патологию внутренних органов (в частности панического расстройства — ПР) [6]².

Изучение ГВС представляется актуальной задачей клинического исследования, значимость которого определяется, кроме того, существующими вплоть до настоящего времени расхождениями во взглядах на патогенез рассматриваемого синдрома. Так, одни авторы связывают симптомы ГВС исключительно со "срывом" центральных механизмов контроля вентиляции [8–11]. Другие — ассоциируют проявления ГВС с нарушением внешнего дыхания [12]. Для оценки достоверности последнего предположения проведено сопоставление клинических особенностей ГВС с показателями вентиляции легких у больных Факультетской терапевтической клиники им. В.Н.Виноградова (дир. — член-корр. РАМН *В.И.Маколкин*) и Клиники кардиологии ММА им. И.М.Сеченова (дир. — профессор *А.Л.Сыркин*), госпитализированных по поводу БА, ГБ или ввиду необходимости обследования, направленного на исключение соматической патологии (больные с ПР).

Материалы и методы

В исследование включались пациенты мужского и женского пола, среднего возраста, с ГВС и диагностированными БА (1-я группа), ГБ (2-я группа) и ПР (3-я группа). Из исследования исключались наблюдения, связанные с дыхательной недостаточностью различного генеза, сочетанием ГБ с любой патологией бронхолегочной системы, симптоматической артериальной гипертензией, ишемической болезнью сердца, ожирением, сахарным диабетом, хронической печеночной или почечной патологией (в т. ч. нефроангиосклерозом гипертонического генеза), неврологической патологией (нарушениями мозгового кровообращения, дисциркуляторной энцефалопатией и т. д.). В выборку не включались пациенты с тяжелой психической патологией (органическим психиче-

ским расстройством F00–F09 по МКБ-10; эндогенными психозами — F20–F29; психическими и поведенческими нарушениями вследствие употребления психоактивных веществ — F10–F19; умственной отсталостью — F70–F79).

Для диагностики ГВС использовались ранее опубликованные критерии [13]. Критерии диагностики БА и ГБ основывались на рекомендациях международных групп [14, 15]. Диагностика ПР осуществлялась по критериям МКБ-10.

Для регистрации клинических особенностей ГВС все больные заполняли оригинальный опросник, предназначенный для выявления симптомов ГВС и ранжирования их по степени выраженности/частоте встречаемости (1 балл — отсутствуют, 2 — встречаются редко, 3 — наблюдаются время от времени, 4 — отмечаются постоянно). На момент поступления в стационар оценивались показатели функции внешнего дыхания (ФВД) на пневмотахометре "Этон-22" (Россия). Регистрировались: жизненная емкость легких (ЖЕЛ), объем форсированного выдоха за 1-ю с (ОФВ1, максимальные объемные скорости при выдохе 25 % ФЖЕЛ (МОС₂₅), 50 % ФЖЕЛ (МОС₅₀), 75 % ФЖЕЛ (МОС₇₅).

Статистический анализ

Поскольку все регистрируемые показатели (возраст пациентов, ФВД, баллы по оригинальному опроснику) представляют собой переменные, распределение которых заведомо отличается от нормального (и, соответственно, не может быть адекватно описано такими "привычными" характеристиками, как среднее значение и стандартное отклонение), для их характеристики использованы медиана (срединное значение числового ряда), а также 25 и 75 перцентили (значения, ниже которых находятся соответственно 25 % и 75 % числового ряда) [16]. Для сравнения степени выраженности клинических особенностей ГВС в изученных группах использовался непараметрический тест Краскала–Уоллиса, позволяющий осуществлять сравнение трех и более групп. Статистический анализ выполнялся с использованием пакета программ "Statistica for Windows 5.5" ("Statsoft Inc.", 2000).

Результаты исследования

Всего обследованы 100 пациентов (36 мужчин, 64 женщины, медиана возраста 45, перцентили: 37–54) с ГВС. Из них 40 (15 мужчин, 25 женщин, медиана возраста 45, перцентили: 37–53), госпитализированные в связи с манифестацией или обострением БА, составили 1-ю группу. В нее вошли пациенты преимущественно с легким (14 пациентов, 35 %) и

² В нашей стране эти пациенты нередко направляются для обследования в терапевтические и кардиологические отделения с диагнозом "нейродистония" [7]

Показатели ФВД (в % от должных) у больных 3 изученных групп

Показатели ФВД	1-я группа	2-я группа	3-я группа
ЖЕЛ	90,3 (71,2-100)	72,5 (65-80,3)	91,0 (76,5-105,5)
ОФВ ₁	64 (51,5-76,5)	90 (88-98)	98 (89-114)
МОС ₂₅	70,1 (58-94)	97,5 (89-107)	97 (93,5-107,5)
МОС ₅₀	50 (43-86)	102 (67-115)	116 (103,5-121)
МОС ₇₅	54 (38-68)	92,5 (73-108)	109,5 (92-116,5)

среднетяжелым течением (26 пациентов, 65 %) заболевания. 2-ю группу составили 39 пациентов с ГБ (8 мужчин, 31 женщина, медиана возраста 49, перцентили: 40–57). Причем среди изученных больных примерно с равной частотой отмечаются пациенты с I и II стадиями заболевания (17 и 22 случая, соответственно). В 3-ю группу вошел 21 пациент (7 мужчин, 14 женщин, медиана возраста 40, перцентили: 28-45) с ГВС, обследовавшийся в стационаре в связи с манифестацией ПР, протекавшего с "классическими" паническими атаками и т. н. "объективными" симптомами паники: значительным приростом ЧДД, увеличением ЧСС более чем на 10 уд./мин, низкой температурой пальцев и т. д. [17], имитировавшими соматическую патологию.

Показатели ФВД для 3 изученных групп представлены в табл. 1. Как следует из таблицы, у пациентов 1-й группы (с ГВС и БА) наблюдаются характерные для БА выраженные признаки бронхиальной об-

рукции. Так, определяется снижение ОФВ₁ и МОС на всем протяжении бронхиального дерева. У больных 2-й группы (с ГВС и ГБ) обнаруживаются умеренные рестриктивные нарушения. У них выявлено существенное снижение ЖЕЛ при нормальных значениях показателей бронхиальной проходимости. У пациентов 3-й группы (с ГВС и ПР), по данным ФВД, отмечаются высокие (превышающие должные) значения показателей бронхиальной проходимости на уровне мелких и средних бронхов.

При сравнении 3 групп больных по проявлениям ГВС, наряду с общими для всех изученных пациентов симптомами (чувство нехватки воздуха, неудовлетворенность вдохом, желание сделать дополнительный вдох, затруднение вдоха и т. д.), выявлены существенные различия, распространяющиеся как на обстоятельства их возникновения (табл. 2), так и на характер нарушений дыхания (табл. 3). В частности, для пациентов с ГВС и БА наиболее характерны жалобы

Таблица 2

Обстоятельства возникновения проявлений ГВС и их встречаемость у больных 3 изученных групп

Обстоятельства возникновения ГВС	Частота встречаемости			Р *
	1-я группа	2-я группа	3-я группа	
Душные помещения	3 (2-3)	1 (1-2)	1 (1-2)	0,001
Ношение тесной одежды, высоких воротничков, украшений на шее	3 (3-4)	4 (3-4)	3 (1,5-4)	0,02
Вдыхание резких запахов (табак, алкоголь и т. д.)	4 (3-4)	2 (1-3)	2 (1,5-4)	0,01
Длительное пребывание на солнце	3 (2-4)	2 (1-3)	2 (1-3)	0,05
Эмоциональная нагрузка	3 (2-3)	1 (1-2)	2 (1-3)	0,01
Поездки в метро	3 (2-4)	4 (3-4)	2 (1-4)	0,05
Поездки в наземном транспорте	1 (1-2)	2 (1-3)	1 (1-2)	0,001

Примечание: * — все различия статистически достоверны.

Таблица 3

Характер нарушений дыхания, свойственных ГВС, и их встречаемость у больных 3 изученных групп

Нарушения дыхания	Частота встречаемости			Р
	1-я группа	2-я группа	3-я группа	
Чувство нехватки воздуха	4 (4–4)	4 (4–4)	4 (4–4)	0,99
Неудовлетворенность вдохом	4 (4–4)	4 (3–4)	4 (3–4)	0,78
Желание сделать дополнительный вдох	4 (3–4)	3 (3–4)	3 (3–4)	0,98
Затруднение вдоха	4 (3–4)	4 (3–4)	4 (3–4)	0,89
Ощущение прерывистого неравномерного дыхания	3 (3–4)	2 (1–3)	2 (2–3)	0,03*
Тяжелое дыхание	2 (1–3)	3 (3–4)	2 (1–3)	0,05*
Поверхностное дыхание	1 (1–2)	2 (1–3)	3 (2–3)	0,003*
Ощущение сжатия (сдавливания) грудной клетки	3 (3–4)	4 (3–4)	3 (1–4)	0,01*
Ощущение остановки (потери) дыхания	2 (1–2)	1 (1–2)	1 (1–2)	0,55
Чувство воздушного голода	4 (3–4)	4 (3–4)	4 (3–4)	0,75
Ощущение, что воздух не проходит в легкие	2 (2–4)	2 (1–2)	3 (1–4)	0,11
Ощущение преграды для воздуха в горле или груди	2 (1–3)	1 (1–2)	3 (3–4)	0,01*
Вздохи	1 (1–2)	2 (1–3)	2 (1–2)	0,27
Зевота	3 (2–4)	3 (2–4)	2,5 (2–4)	0,46

Примечание: * — различия статистически достоверны.

на постоянное ощущение нерегулярности (неравномерности), прерывистости дыхательных движений; проявления ГВС возникают в связи с широким набором ситуационных и средовых факторов (такой характер дыхания определен нами как паттерн "хрупкое дыхание"). Для больных с ГВС и ГБ предпочтительно ощущение тяжелого, требующего дополнительных усилий дыхания, сопряженное с ощущением того, что грудная клетка сдавлена, зажата (паттерн "тяжелое дыхание" — термин введен нами). Дыхательным движениям "мешают" и другие "внешние" преграды. Так, диспноэ возникает при ношении тесных воротничков, сковывающей движения, "тяжелой" одежды. Характерна сопряженность проявлений ГВС с двигательной активностью (поездки в метро, наземном транспорте). Наконец, больных с ГВС и ПР отличают жалобы на недостаточную глубину и "эффективность" дыхания. Последнее приобретает поверхностный характер. Причем воздух в первый момент акта дыхания, словно "натолкнувшись" на преграду в горле или груди, не проникает глубоко в легкие (паттерн "пустого дыхания" — термин впервые введен А.М.Вейном, Н.В.Молдовану, 1988) [9].

Обсуждение

В пределах клинических появлений ГВС выявлены жалобы, напрямую связанные с особенностями нару-

шения легочной вентиляции. В частности, у больных БА (1-я группа пациентов), важнейшим клиническим проявлением которой является рецидивирующая бронхообструкция, сопряженная с гиперреактивностью бронхов [14], в структуре ГВС выявляется паттерн "хрупкого дыхания", проявляющийся ощущением нерегулярности (неравномерности), прерывистости дыхательных движений. На фоне ГБ (2-я группа пациентов), сопровождающейся развитием вентиляционной недостаточности по рестриктивному типу, требующей от больного дополнительных затрат энергии на совершение вдоха и выдоха [18], в пределах ГВС обнаруживаются жалобы на "тяжелое дыхание", особенно в ситуациях, которые даже гипотетически способны ограничить экскурсию грудной клетки и/или увеличить работу дыхания.

Сходные, хотя, на первый взгляд, и не столь очевидные, соответствия выявляются и у больных 3-й группы. Действительно, у пациентов, страдающих ГВС, в условиях повышения бронхиальной проходимости могут усиливаться и без того нарушенные вентиляционно-перфузионные соотношения, прежде всего за счет увеличения мертвого пространства [19]. Вследствие этого все большая часть вдыхаемого воздуха практически исключается из газообмена [19]. Таким образом, появление в структуре ГВС паттерна "пустое дыхание", отражающего его "поверхностный", неэффективный характер, становится вполне закономерным.

Кроме того, в условиях длительного повышения бронхиальной проходимости на уровне средних и мелких бронхов существенно возрастает альвеолярная вентиляция, способствующая возникновению хронической гипоксии [19]. В свою очередь, это состояние, углубляясь под воздействием стресса, предрасполагает к развитию панических атак [19]. Поэтому вполне вероятно, что именно указанные процессы определяют развитие ПР у лиц, страдающих ГВС.

Обнаруженные у пациентов с БА (1-я группа) нарушения легочной вентиляции весьма характерны для этого заболевания и потому не нуждаются в обсуждении. Другое дело — выявленные изменения показателей ФВД у больных 2-й и 3-й групп. Действительно, у пациентов с ГБ, как правило, описывается смешанный тип нарушений вентиляционной функции [20-22]. Возможно, однако, что в значительном большинстве таких работ изучались пациенты с более тяжелой артериальной гипертензией. При этом не предусматривалось исключения наблюдений с патологией органов дыхания. В настоящей работе обследованы больные с ГБ I и II стадий, без клинических признаков легочной патологии. Как бы то ни было, происхождение выявленных нарушений вентиляционной функции у пациентов с ГБ нуждается в дальнейшем исследовании.

Традиционно считается, что у больных ГВС и/или ПР какие-либо существенные изменения вентиляции легких отсутствуют [23], либо обнаруживаются некоторое (очень умеренное) ухудшение бронхиальной проходимости [24]. Тем не менее существуют исследования, в которых также сообщается о снижении бронхиального сопротивления у пациентов с ПР [25]. Происхождение таких изменений бронхиальной проходимости нуждается в специальном исследовании. Однако имеющиеся в литературе данные позволяют высказать предположение об их связи с мезенхимальной дисплазией. Так, в литературе имеются описания больных с наследственной мезенхимальной дисплазией, у которых обнаружены высокие значения ЖЕЛ, МОС₂₅, МОС₅₀, сопровождающиеся клиническими проявлениями ГВС [26]. С учетом представленных данных, нами проведен пилотный (предварительный) анализ историй болезней всех пациентов для выявления у них признаков мезенхимальной дисплазии (пролапс митрального клапана, дополнительная хорда сердца, гипермобильность суставов, деформация ушной раковины, дисформия желчного пузыря, пролапс бронха, трахео-бронхиальная дискинезия). В дальнейшем сравнивали распространенность этих признаков в 3 обследованных группах больных. Установлено, что стигмы соединительнотканной дисплазии достоверно чаще обнаруживались у больных с ГВС и ПР (42,9 % против 7,7 % и 2,56 % у больных 1-й и 2-й групп $\chi^2 = 21,4$, $df = 2$, $p = 0,00002$).

В заключение следует отметить, что результаты работы полностью подтверждают представления о

психосоматической природе ГВС [2], позволяя уточнить вклад нарушений легочной вентиляции в формирование клинической картины этого расстройства.

ЛИТЕРАТУРА

1. Смуглевич А.Б., Сыркин А.Л., Паннопорт СИ. и др. Органые неврозы как психосоматическая проблема. Журн. неврол. и психиатр. 2000; 12: 4-12.
2. Смуглевич А.Б., Паннопорт СИ., Сыркин А.Л. и др. Органые неврозы: клинические аспекты проблемы. Журн. неврол. и психиатр. 2002; 102 (1): 15-21.
3. Howell J.B.L. Behavioural breathlessness. Thorax 1990; 45: 287-292.
4. Han J.N., Stegen K., Simkens K. et al. Unsteadiness of breathing in patients with hyperventilation syndrome and anxiety disorders. Eur. Respir. J. 1997; 10: 167-176.
5. Han J.N., Schepers R., Stegen K., Berg O. Van den Psychosomatic symptoms and breathing pattern. J. Psychosom. Res. 2000; 49: 319-333.
6. Дробижев М.Ю., Овчаренко СИ., Ищенко Э.Н. и др. Тревожно-фобические расстройства у больных с нарушениями дыхания. Журн. неврол. и психиатр. 2001; 101 (5): 12-15.
7. Маколкин В.И., Аббакумов С.А., Сапожникова А.А. Нейроциркуляторная дистония. Чебоксары; 1995.
8. Абрисомов В.Н. Гипервентиляционный синдром в клинике практического врача, Рязань; 2001.
9. Бейн А.М., Молдовану И.В. Нейрогенная гипервентиляция. Кишинев; 1988. 10-37.
10. Klein D.F. False suffocation alarms, spontaneous panics, and related conditions: an integrative hypothesis. Arch. Gen. Psychiatry. 1993; 50: 306-317.
11. Lewis R.A., Howell J.B. Definition of the hyperventilation syndrome. Bull. Eur. Physiopathol. Respir. 1986; 22: 201-205.
12. Smoller J.M., Pollak M.H., Otto M.W. et al. Panic anxiety, dyspnea, and respiratory disease. Theoretical and clinical Considerations. Am. J. Respir. Crit. Med. 1996; 154: 7-16.
13. Овчаренко СИ., Дробижев М.Ю., Ищенко Э.Н. и др. Опыт применения тианептина при гипервентиляционном синдроме у больных бронхиальной астмой. Клин. фармакол. и тер. 2001; 10 (5): 61-63.
14. Global initiative for asthma. (Global strategy for asthma management and prevention, NHLBI / WHO workshop report, March 1993). — National Institutes of Health / National Heart, Lung, and Blood Institute, Publ. N. 1995, 95-3659.
15. The Sixth report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure. 1997.
16. Гланц С. Медико-биологическая статистика/. М.: Практика; 1999. 32-36.
17. Ley R. The many faces of panic: psychological and physiological differences among three types of panic attacks. Behav. Res. Ther. 1992; 30: 347-357.
18. Harty H., Corfield D., Schwartzstein R., Adams L. External thoracic restriction, respiratory sensation, and ventilation during exercise in men. J. Appl. Physiol. 1999; 86 (4): 1142-1150.
19. Левашов М.И. Исследование общего, внутрилегочного газообмена и отдельных показателей гомеостаза при моделировании гипервентиляционных состояний: Автореф. дис... канд. мед. наук. М.; 1986.
20. Бозуцкий Б.В., Бокша В.Г., Карпицкий В.В. и др. Особенности функции дыхания и кровообращения при различных вариантах гипертонической болезни. Тер. арх. 1982; 5: 63-65.
21. Engstrom G., Wollmer P., Valind S. et al. Blood pressure increase between 55 and 68 years of age is inversely related to lung function: longitudinal results from the cohort study "Men born in 1914". J. Hypertens. 2001; 19 (7): 1203-1208.
22. Selby J.V., Friedman G.D., Quesenberry C.P. Jr. Precursors of essential hypertension: pulmonary function, heart rate, uric acid, serum cholesterol, and other serum chemistries. Am. J. Epidemiol. 1990; 132 (3): 589.

23. *Dager S.R., Strauss W.L., Marro K.I. et al.* Proton magnetic resonance spectroscopy investigation of hyperventilation in subjects with panic disorder and comparison subjects. *Am. J. Psychiatry* 1995; 152: 666-672.
24. *Perna G.C., Marconi M., Battaglia A. et al.* Subclinical impairment of lung aiways in patients with panic disorder. *Biol. Psychiatry*. 1994; 36: 601-605.
25. *Carr R.E., Lehrer P.M., Horston S.M., Jackson A.* Effect of psychological stress on airway impedance in individuals with asthma and panic disorder. *Am. J. Epidemiol.* 1990; 132 (3): 589.
26. *Кахновский ИМ., Маринин В.Ф., Иванова И.Л.* Гипервентиляционный синдром у больного с наследственной мезенхимальной дисплазией. *Тер. арх.*, 1997; 69 (3): 47-49.