

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение
высшего образования «Красноярский государственный медицинский
университет имени профессора В.Ф. Войно-Ясенецкого» Министерства
здравоохранения России

Кафедра нервных болезней с курсом ПО

Зав. Кафедрой: д.м.н, профессор Прокопенко С.В.

Реферат
на тему: «Синдром Гийена — Барре»

Выполнила: ординатор 1 года обучения
кафедры нервных болезней с курсом ПО
специальности 31.08.42 Неврология
Гамидова Д.М.

Красноярск
2023

Оглавление

I.	Введение.....	3
II.	Этиопатогенез.....	3
III.	Классификация	6
IV.	Клиническая картина	7
V.	Диагностика и дифференциальный диагноз	9
VI.	Лечение	13
VII.	Литература.....	14

I. Введение

Синдром Гийена-Барре - группа острых дизиммунных невропатий, гетерогенных по клинической картине и патофизиологическим механизмам развития.

СГБ - самая частая причина острого вялого тетрапареза. Редкий вид острой демиелинизирующей патологии, встречающейся с частотой 1-1,9 случая на 100 тысяч населения.

На долю аксональных вариантов синдрома Гийена-Барре (острая моторноаксональная нейропатия - ОМАН, острая моторно-сенсорная аксональная нейропатия - ОМСАН) в странах Запада приходится 3-5%, а в Азии и Латинской Америке – 30-50%. Около 5% от всех случаев синдрома Гийена-Барре составляет синдром Миллера-Фишера. По другим данным, распространенность синдрома Миллера-Фишера – 1,9 случаев на 1000000 населения, что примерно соответствует распространенности острой моторно-аксональной и острой моторно-сенсорной аксональной нейропатий. Острая панавтономная дизавтономия – самый редкий вариант синдрома Гийена-Барре, ее распространенность в настоящее время не изучена. Данных о распространенности стволового энцефалита Бикерстаффа в доступной литературе также не представлено.

По данным мировых эпидемиологических исследований СГБ встречается в 1-2 случаях на 100 000 населения в год. СГБ входит в перечень редких (орфанных) болезней Министерства здравоохранения РФ (от 25.02.2020 г). Заболеваемость СГБ в отдельных городах и субъектах РФ соответствует общемировым данным и варьирует от 0,34 до 1,9 на 100 000, в среднем 1,8 на 100 000 населения в год. СГБ может возникать в любом возрасте, мужчины и женщины заболевают с одинаковой частотой СГБ

II. Этиопатогенез

Этиологические факторы синдрома Гийена-Барре окончательно не изучены, что позволяет именовать болезнь идиопатической полинейропатией. Имеются основания рассматривать целый ряд патогенных микроорганизмов в качестве этиологически значимых, поскольку инфицирование ими зачастую (в 66% случаев) предшествует развитию синдрома Гийена-Барре. В их числе фигурируют следующие: цитомегаловирус (ЦМВ), вирус Epstein-Barr, Haemophilus influenzae тип b, Mycoplasma pneumoniae, Campylobacter jejuni и многие другие возбудители инфекционных болезней и процессов. При этом Campylobacter jejuni является причинно-значимым инфекционным агентом у трети пациентов, а молекулярная мимикрия между ганглиозидами и липосахаридами (эпитопы GM1, GM1b, GD1a, GQ1b, GalNAc-GD1a) данного микроорганизма

способствует выработке антиганглиозидных антител. Высокие титры антиганглиозидных антител классов IgM, IgG и IgA, вступающие в реакции с эпитопами аксоплазматического отдела аксонов и миелиновой оболочки, обнаруживаются в сыворотке крови у 40% больных с синдромом Гийена-Барре. Не исключается этиологическая роль некоторых видов профилактической иммунизации (противополиомиелитной, антирабической, противодифтерийной, противогриппозной и др.) в развитии синдрома Гийена-Барре. Риск развития болезни после противогриппозной вакцинации (H1N1) составляет порядка 1-2 случая на 1 миллион привитых. В ходе генетических исследований выявлена связь между антигенами HLA-54, HLA-CW1, HLA-DQB*3 и синдромом Гийена-Барре. Обнаружена положительная корреляция между острой воспалительной демиелинизирующей полинейропатией и аллелем DQB1*0603 с уникальным эпитопом DQβED70-71, а также отрицательная корреляция – с аллелями AQB1*0503, DQB1*0601, DQB1*0602 и DQB1*0603, характеризуемыми эпитопом RDP55-57. Считается, что класс HLA является определяющим при различных вариантах синдрома Гийена-Барре, а сама болезнь представляет комплексное генетическое нарушение, на исход которого оказывают влияние генетические факторы и окружение. К.Н. Chang и соавт. (2012) описали 256 генов и 18 генных сетей, достоверно ассоциированных с синдромом Гийена-Барре; среди них наиболее частыми генами оказались FOS, PTGS2, HMGB2 и MMP9.

Болезнь вызывается аномальным Т-клеточным ответом, индуцированным инфекционным процессом. Возникает воспалительная нейропатия с перекрестной реактивностью между антителами к инфекционным агентам и антителами к 7 нейроантигенам, поскольку липоолигосахариды в клеточной стенке бактерий напоминают ганглиозиды, а антиганглиозидные антитела формируются в ответ на острые инфекции.

Таким образом, синдром Гийена-Барре рассматривается, как приобретенная иммунно-опосредованная нейропатия, развивающаяся вследствие aberrантной иммунной реакции на предшествующее иммуноактивирующее событие (перенесение вирусной инфекции, вакцинация и т.д.). Иммунопатологические реакции приводят к аутоиммунному повреждению тканей, ассоциированному с механизмами молекулярной мимикрии, участием суперантигенов и стимуляцией цитокинов. Обнаружение ДНК *Campylobacter jejuni* в миеломоноцитарных клетках позволяет предполагать представление нейритогенных антигенов Т-клеткам комплексом HLA класса II.

Начальным этапом в иммунопатогенезе болезни является представление антигена наивным Т-клеткам с их последующей активацией, циркуляцией по кровотоку и привязыванием к веноулярному эндотелию периферических нервов. Затем Т-клетки

пересекают гематоэнцефалический барьер, мигрируют через эндотелиальный слой в периваскулярную область и направляются в эндоневрий, задействуя механизмы молекул адгезии (селектины, лейкоцитарные интегрины и их контррецепторы). Заключительным этапом в патогенезе синдрома Гийена-Барре является вход Т-клеток и аутоантител в эндоневрий вместе с макрофагами, где при помощи антительных и Т-клеточных механизмов идентифицируются аутоантигены на аксональных или шванновских клетках. Описываемый процесс приводит к выраженному повреждению тканей, чему способствует активный фагоцитоз клеток моноцитарно-макрофагальной линии.

При классической форме синдрома Гийена-Барре (острая воспалительная демиелинизирующая полинейропатия) происходит поражение волокон двигательных и чувствительных нейронов. При этом основными структурами, подвергающимися патологическому воздействию, являются преимущественно корни мотонейронов и смежные проксимальные сплетения. Характерен феномен выраженной сегментарной воспалительной демиелинизации, сопровождающейся очаговой и диффузной инфильтрацией Т-лимфоидными и моноцитарно-макрофагальными клетками на всех уровнях периферической нервной системы. Воспалительные клетки аккумулируются вокруг мелких сосудов эндоневрия/эпинеурия. Комплемент-опосредованное связывание антител с эпитопами, расположенных на поверхностной мембране шванновских клеток, предшествует Т-клеточной инфильтрации.

Аксональные варианты синдрома Гийена-Барре (острая моторно-аксональная и моторно-сенсорная нейропатии) характеризуются отсутствием выраженных признаков воспаления и наличием аксональной дегенерации нервных волокон. Изменения в ЦНС при этих вариантах болезни вторичны по отношению к дегенерации аксонов. При острой моторно-аксональной нейропатии «иммунной атаке» подвержены, в первую очередь, двигательные узлы Ранвье. ОМАН и ОМСАН ассоциированы с антиганглиозидными антителами (GM1/GD1a/GM1b/GalNAc-GD1a); предполагается, что оба аксональных варианта синдрома Гийена-Барре вызываются антительно-опосредованной первичной аксональной дегенерацией или антительно-опосредованной ингибцией вольтажзависимых натриевых каналов. Точные механизмы патогенеза синдрома Миллера-Фишера окончательно не изучены, но известно, что болезнь ассоциирована с повышенными титрами 8 антиганглиозидных антител (преимущественно к GQ1b), как и стволовой энцефалит Бикерстаффа.

III. Классификация

Клинические формы болезни:

- 1) острый вялый тетрапарез (включая парапаретическую форму):
 - ОВДП - 80-90% от всех случаев
 - ОМАН - 10-20% от всех случаев
 - ОМСАН - 5-10% от всех случаев
- 2) синдром Миллера Фишера - 5-25%, включая офтальмоплегическую, атаксическую формы и редко развивающиеся острые птоз или мидриаз;
- 3) фаринго-цервико-брахиальная форма - < 5%, включая бибрахиальную форму и острую изолированную фарингеальную слабость лицевая диплегия с парестезией - < 5%
- 4) острая пандизавтономия - < 1%
- 5) сенсорная форма - < 1%
- 6) стволовой энцефалит Бикерстаффа - < 5%
- 7) "перекрёстный" синдром (от англ. overlap syndrome) - < 1%.

Патофизиологическая классификация форм СГБ:

- 1) демиелинизирующая форма (ОВДП)
- 2) аксональные формы (ОМАН, ОМСАН)
- 3) нодо- и паранодопатии (ОМАН с блоками проведения, синдром Миллера Фишера, фаринго-цервико-брахиальная форма)

Классификация СГБ по степени тяжести: степень тяжести оценивается по шкале GBS disability score.

Стадии развития СГБ:

- 1) стадия нарастания симптоматики (длительность < 4 недель)
- 2) стадия плато (длительность от 0 до 4 недель)
- 3) период восстановления: ранний (до полугода от начала болезни) и поздний (от 6 месяцев до 1 года от начала болезни)

IV. Клиническая картина

При СГБ неврологические нарушения прогрессируют быстро, в пределах 4 недель. Как правило, за 2 недели от начала болезни неврологические нарушения достигают наибольшей выраженности. При достижении максимального дефицита менее чем за 24 часа или через 4 недели от дебюта и более, следует рассмотреть другие причины ОВТ. Течение болезни монофазное: за периодом нарастания симптоматики наступает стадия плато (стабилизация состояния), а затем - регресс неврологических нарушений. При своевременном проведении адекватной патогенетической терапии период нарастания неврологического дефицита обрывается, и за ним наступает восстановление.

СГБ - клинически гетерогенное заболевание, однако в подавляющем большинстве случаев (80-90%) проявляется в виде острого вялого тетрапареза. Для СГБ характерны следующие симптомы:

- прогрессирующая симметричная слабость мышц, которая нарастает с дистальных мышц ног и распространяется выше, вовлекая по восходящему типу мышцы бедер, тазового пояса, туловища, рук, плечевого пояса, а иногда мимическую и бульбарную мускулатуру.
- нарушение походки вплоть до невозможности самостоятельно ходить.
- симметричное онемение и покалывание в руках и ногах ("перчатки и носки").
- болевой синдром в спине, в руках и ногах.
- вегетативные нарушения.

При осмотре выявляется симметричный вялый тетрапарез с равномерным вовлечением проксимальных и дистальных групп мышц, диффузная мышечная гипотония, гипо- и арефлексия, нарушение всех видов чувствительности по полиневритическому типу. При тяжелом течении часто вовлекаются черепные нервы (чаще всего лицевой нерв с одной или двух сторон, бульбарная группа). Признаки поражения ЦНС, нарушения функции тазовых органов отсутствуют. Указанная симптоматика характерна для двух форм СГБ - ОВДП и ОМСАН, которые клинически дифференцировать невозможно, в

обоих случаях выявляются и двигательные и чувствительные полиневритические нарушения. Уточнение формы заболевания проводится при электронейромиографии (ЭНМГ).

Острый вялый тетрапарез разной степени выраженности без чувствительных нарушений характерен для ОМАН. При развитии ОМАН с блоками проведения могут наблюдаться особенности: значимая асимметрия нарушений, преобладание слабости в проксимальных отделах, сохранность сухожильных рефлексов.

Степень неврологического дефицита может варьировать от легкой без существенного ограничения бытовых действий, самообслуживания и нарушения ходьбы, до тяжелой (в каждом четвертом случае) с полной зависимостью от посторонней помощи, необходимостью в проведении ИВЛ.

Другие фенотипические варианты СГБ диагностируются реже. Сочетание остро развившейся атаксии, офтальмоплегии и арефлексии типичны для синдрома Миллера Фишера. Если при этом развивается мышечная слабость, диагностируется перекрёстный синдром "Синдром Миллера Фишера + ОВДП/ОМАН/ОМСАН". Стволовой энцефалит Бикерстаффа верифицируется при остром развитии гиперсомноленции, офтальмоплегии и атаксии. При возникновении слабости в конечностях диагностируется перекрёстный синдром "Энцефалит Бикерстаффа + ОВДП/ОМАН/ОМСАН". В случае синдрома Миллера Фишера, стволового энцефалита Бикерстаффа, помимо перекрёстного с другими формами СГБ синдрома, возможно развитие клинически неполной формы. Так, в первом случае при отсутствии офтальмоплегии диагностируется "острая атактическая форма"; во втором - "острая атаксическая гиперсомноленция".

При остром развитии бульбарных нарушений, слабости мышц шеи, плечевого пояса и рук в сочетании с диффузной арефлексией при исключении иных причин (прежде всего заболеваний с нарушением нервно-мышечной передачи, с первичным поражением мышц, дифтерийной полиневропатии и др.) диагностируется фаринго-цервико-брахиальная форма СГБ. Для острой дизиммунной пандизавтономии характерно быстрое развитие симптомов генерализованного поражения вегетативных нервных волокон: постуральная гипотензия или артериальная гипертензия, тахикардия, нарушения ритма сердца; запоры или диарея, паралитический илеус; затруднения при мочеиспускании, импотенция; повышенная потливость или ангидроз, похолодание конечностей, мраморность кожи; нечёткость зрения, ксерофтальмия и др. Остро развившаяся двусторонняя слабость

мимической мускулатуры в сочетании с полиневритическими чувствительными нарушениями и арефлексией типичны для редкой формы СГБ - лицевой диплегии с парестезией. Еще реже диагностируется сенсорная форма болезни, при которой слабость мышц отсутствует или выражена минимально, и преобладают полиневритические чувствительные расстройства, которые, как правило, развиваются остро, в течение 2-3 недель, после перенесенного инфекционного заболевания или на фоне полного здоровья (без явного триггерного фактора).

V. Диагностика и дифференциальный диагноз.

Диагноз устанавливается на основании:

- анамнеза заболевания: острое нарастание симптомов в течение < 4 недель; отсутствует отягощенный токсический анамнез и декомпенсация соматических болезней;
- результатов физикального обследования (неврологического осмотра): наличие клинических признаков острого вялого тетрапареза, полиневритического синдрома;

нейрофизиологических данных: наличие признаков генерализованного невралного поражения Острая воспалительная демиелинизирующая полинейропатия (классический синдром Гийена-Барре). Основные диагностические критерии синдрома Гийена-Барре основаны на клинических проявлениях и лабораторных (анализ ликвора) показателях:

1) наличие прогрессирующей двигательной слабости с вовлечением в патологический процесс более одной конечности;

2) арефлексия или выраженная гипорефлексия; 3) присутствие в 1 мкл спинномозговой жидкости не более 50 моноцитов и/или 2 гранулоцитов²⁺. Дополнительными признаками, подтверждающими диагноз, являются следующие клинические, лабораторные и инструментальные данные):

1) первоначальное отсутствие гипертермии (лихорадки);

2) начало восстановления неврологических функций по прошествии 2-4 недель после прекращения прогрессирования;

3) относительно симметричная мышечная слабость;

4) умеренные признаки сенсорных нарушений;

5) симптомы поражения черепных нервов (ЧН);

6) повышение содержания белка в ликворе по прошествии 1 недели после появления характерных симптомов болезни; 7) замедление скорости проведения импульса по периферическим нервам (<60% от нормы в 80% случаев), отсутствие Н-рефлекса, отсутствие или снижение амплитуды сенсорного потенциала, увеличение латентности F-волн (при электронейромиографическом исследовании);

Электромиографическое исследование: денервационный тип кривой в пораженных мышцах.

Анализ спинномозговой жидкости: 1) повышенное содержание белка (>0,55 г%); 2) повышение фракции альбумина; 3) отсутствие сопутствующего нарастания цитоза. Отсутствие повышенного цитоза в спинномозговой жидкости рассматривается в качестве источника «ценной негативной информации»

Острая моторно-сенсорная аксональная нейропатия. Диагноз устанавливается на основании характерных клинических признаков (острый тетрапарез, арефлексия, дистальная потеря чувствительности, дыхательная недостаточность), а также данных лабораторных и инструментальных методов исследований (в объеме, аналогичном таковому при острой воспалительной демиелинизирующей полинейропатии).

При исследовании спинномозговой жидкости характерно повышение содержания белка. Электромиографическое исследование: признаки потери моторных и сенсорных потенциалов с диффузной активной денервацией (аксональная дегенерация без признаков первичной демиелинизации).

В крови и сыворотке крови пациентов могут обнаруживаться антиганглиозидные антитела к GM1, GD1a, GM1b и GalNAc-GD1a 2-. Острая моторно-аксональная нейропатия. Диагноз устанавливается на основании типичных клинических проявлений болезни (прогрессирующий вялый паралич с арефлексией, часто приводящий к дыхательной недостаточности), а также наличия плеоцитоза в спинномозговой жидкости.

При электромиографическом исследовании у пациентов выявляются снижение амплитуды М-ответов, а также денервационный тип ЭМГ, изредка – блок проведения при отсутствии признаков демиелинизации³. При этом отмечается сохранение нормальных скоростей проведения импульса по двигательным и чувствительным волокнам периферических нервов. Отсутствуют признаки демиелинизации (в отличие от острой воспалительной демиелинизирующей полинейропатии).

В крови и спинномозговой жидкости пациентов нередко обнаруживаются

антиганглиозидные антитела к GD1a и/или GD3 2- . Синдром Миллера-Фишера. Клиническими проявлениями болезни, подтверждающими наличие болезни, являются двухсторонняя офтальмоплегия, атаксия и арефлексия, слабость лицевых или бульбарных мышц/нервов (50% случаев), слабость мышц туловища и конечностей (50% случаев)2. Объем и выбор диагностических мероприятий аналогичен таковому при острой воспалительной демиелинизирующей полинейропатии.

Исследование ликвора: у части пациентов отмечаются повышенное содержание белка и плеоцитоз; иногда может присутствовать типичная альбумино-цитологическая диссоциация, как при острой воспалительной демиелинизирующей полинейропатии.

Электронеиомиографическое исследование: в части случаев у детей регистрируется замедление проводимости по двигательным и чувствительным нервам. В 90% случаев у пациентов с синдромом Миллера-Фишера обнаруживаются антиганглиозидные антитела к GQ1b (могут также обнаруживаться GD3 и GT1a).

Острая пандисавтономная нейропатия. Диагноз острой пандисавтономии устанавливается на основании признаков выраженной вегетативной дисфункции (ортостатическая гипотензия, тошнота, рвота, запор/диарея, атония мочевого пузыря, ангидроз, нарушения слезоотделения и саливации, зрачковые нарушения) и сенсорных расстройств без выраженных соматических проявлений и нарушений моторных функций . Примерно у четверти пациентов имеется холинергическая форма дисавтономии (без ортостатической гипотензии, но с нарушениями судомоторной и других вегетативных систем – ортостатическая тахикардия, головокружение, усиленное сердцебиение без изменения артериального давления). При этом варианте синдрома Гийена-Барре данные анализа спинномозговой жидкости и электромиографического исследования могут не выявлять каких-либо патологических изменений (при чистой дисавтономии) .

В осложненных случаях обнаруживаются изменения, напоминающие таковые при острой воспалительной демиелинизирующей полинейропатии. Функциональные тесты (исследование судомоторных, кардиовегетативных и адренергических функций – проба минора, спектральный анализ вариабельности сердечного ритма и другие) выявляют множественные нарушения со стороны вегетативной нервной системы. При анализе биоптата икроножных нервов обнаруживаются инфильтраты мононуклеарных клеток в области эпинеурия.

Стволовой энцефалит Бикенстаффа. Обязательными клиническими признаками болезни являются атаксия и офтальмоплегия (как при синдроме Миллера-Фишера). Стволовой энцефалит Бикенстаффа устанавливается лишь при наличии других симптомов, позволяющих исключить наличие синдрома Миллера-Фишера (сонливость, кома или

гиперрефлексия). Объем диагностических мероприятий аналогичен таковому при острой воспалительной демиелинизирующей полинейропатии. Анализ спинномозговой жидкости: повышение содержания белка и плеоцитоз обнаруживаются часто, но не являются специфическими. Повышение содержания белка в СМЖ без плеоцитоза (альбумино-цитологическая диссоциация) более не считаются характерными признаками этого варианта синдрома Гийена-Барре . Электронейромиографическое исследование: могут присутствовать признаки аксональной полинейропатии²-. Для установления диагноза при этом варианте синдрома Гийена-Барре следует проводить магнитно-резонансную томографию (МРТ) головного мозга. При помощи этого метода нейровизуализации у части пациентов (около 30%) выявляются гиперинтенсивные очаги неправильной формы, локализованные преимущественно в области ствола головного мозга (мост, средний мозг, мозговое вещество). У двух третей пациентов со стволовым энцефалитом Бикерстаффа обнаруживаются антитела к GQ1b. При ЭЭГ-исследовании часто обнаруживаются нарушения (обычно только медленно-волновая активность), что позволяет считать этот метод обладающим ограниченной диагностической значимостью.

Дифференциальная диагностика. Синдром Гийена-Барре (классический и его варианты) необходимо дифференцировать от таких состояний, как острый (эпидемический) полиомиелит, энцефалит, менингит, миастения (*myasthenia gravis*), миопатия, острый миелит, миелопатия, полинейропатия при дифтерии, острые полинейропатии иного происхождения (ботулизм, сахарный диабет, васкулит, болезнь Лайма) и др.

VI. Лечение

Доказана эффективность двух методов патогенетической терапии СГБ: высокообъемного терапевтического плазмафереза (ПФ) и высокодозной внутривенной иммунотерапии (ВВИТ). Оба метода равноценны по эффективности. Одновременное применение двух методов патогенетической терапии (ПФ и ВВИТ) не целесообразно. Допускается проведение ВВИТ после завершения ПФ, но не наоборот.

Патогенетическая терапия: проведение высокообъемного терапевтического плазмафереза или высокодозной внутривенной иммунотерапии препаратами иммуноглобулина человека нормального пациентам с СГБ любой степени тяжести заболевания по GBS disability score в период нарастания неврологической симптоматики (особенно в первые 2 недели болезни).

Симптоматическая терапия: рекомендуется коррекция болевого синдрома пациентам с СГБ с целью улучшения качества жизни. При ноцицептивной боли пациентам с СГБ назначаются НПВС и/или простые анальгетики согласно инструкции к препаратам. В соответствии с рекомендациями EFNS по лечению нейропатической боли назначается препарат из терапии первой линии (монотерапия или комбинация): трициклический антидепрессант (амитриптилин), противосудорожные препараты (габапентин, прегабалин), селективные ингибиторы обратного захвата серотонина и норадреналина. (дулоксетин, венлафаксин).

Немедикаментозная терапия: рекомендуется перевести в отделение реанимации и интенсивной терапии пациентов с тяжелым течением болезни (GBS disability score = 4) в период нарастания симптоматики с целью мониторинга жизненно важных функций, раннего выявления и коррекции дыхательных, бульбарных и вегетативных сердечнососудистых нарушений. Рекомендуется при первых клинических признаках дисфагии установка назогастрального зонда пациентам с тяжелой степенью болезни (GBS disability score = 4) с целью профилактики аспирационной пневмонии и обеспечения адекватного питания.

VII. Литература

1. Пирадов М.А., Авдюнина И.А. Синдром Гийена-Барре: проблемы лечения и терминологии // Неврол. журн.- 1 996.-№3.-С.33-36
2. Казаков В.М., Руденко Д.И., Скоромец А.А., Стучевская Т.Р. Иммуноопосредованные невропатии (острая и хроническая воспалительные демиелинизирующие полирадикулоневропатии). - СПб.: «Медицинские системы», 2000.-96с.
3. Жулев Н.М., Осетров Б.А., Жулев С.Н., Лалаян Т.В. Невропатии: Руководство для врачей - СПб: Издательский дом СПбМАПО, 2005.-416с
4. Masucci E., Kurtzke J. Diagnostic criteria for the GBS. An analysis of 50 cases // Neurol Sci-1971. - Vol. 13 - P.483-501.