

# Инфузионная терапия при остром повреждении почек:

... как найти золотую середину?

“Autumn meeting in Odessa” III

Одесса, 2-3 ноября 2017 г.



Кузьков В. В.,

Кафедра анестезиологии и  
реаниматологии СГМУ,

Архангельск, 2017 г.



# Инфузионная терапия при ОПП

Повреждение почек, гиповолемия и олигурия...

Intensive Care Med  
DOI 10.1007/s00134-015-3850-x

SEVEN-DAY PROFILE PUBLICATION



Maurizio Cecconi  
Christoph Hofer  
Jean-Louis Teboul  
Ville Pettila  
Erika Wilkman  
Zsolt Molnar  
Giorgio Della Rocca

## Fluid challenges in intensive care: the FENICE study

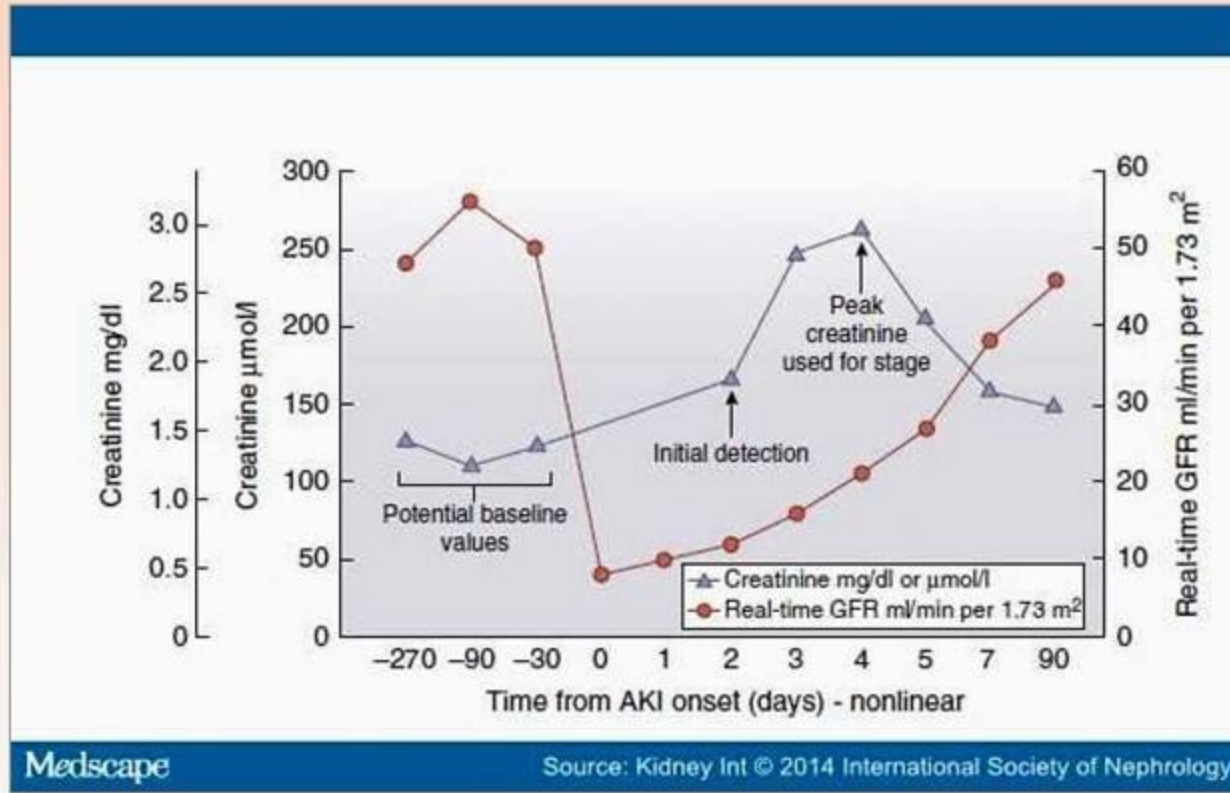
A global inception cohort study



- **Гиповолемия** — общепризнанный фактор риска почечного повреждения.
- **Гиповолемия** сопровождается **снижением темпа диуреза**.
- **Олигурия** — первый клинический признак ОПП и критерий KDIGO!
- **Олигурия** — второе по частоте клиническое показание к инфузионной терапии в исследовании *FENICE3* — 18% после гипотензии (59%).
- **Однако! Самые частые причины острого почечного повреждения (ОПП) у пациентов ОИТ — сепсис и отравления.**

# Инфузионная терапия при ОПП

Креатинин и СКФ — почему диагностика запаздывает?!



Измерение СКФ в реальном времени (real-time GFR)

Рост концентрации креатинина запаздывает по отношению к снижению скорости клубочковой фильтрации как минимум на двое суток. Особенно у пожилых и истощенных пациентов!

# Инфузионная терапия при ОПП

Диурез и три диагностических «окна» шока...



**ЦНС:**  
энцефалопатия,  
делирий



**Кожный покров:**  
микроциркуляция,  
симптом *Марика (Marik)*



**Почки:**  
Темп диуреза,  
СКФ

# Инфузионная терапия при ОПП

В чем же причина олигурии при гиповолемии?

## Acute Renal Success

### The Unexpected Logic of Oliguria in Acute Renal Failure\*

September 1976 The American Journal of Medicine Volume 61

KLAUS THURAU, M.D.

Munich, West Germany

JOHN W. BOYLAN, M.D.†

Buffalo, New York

The clinical condition known as acute renal failure is recognized by the onset of oliguria, its course is marked by the persistence of oliguria, and recovery is heralded by the advent of diuresis. The dramatic character of oliguria has made it the focus of attention for the physician. Oliguria was viewed as the primary event and therapy was directed to measures to restore urine flow rate to normal. Little thought has been given to the concept that the kidney may be acting appropriately in making a small volume of urine or that oliguria may be the necessary consequence of a functional adaptation protecting the patient from a graver danger.

*...мы не особо и задумывались, что почки могут действовать «правильно» уменьшая объем диуреза или что олигурия может быть необходимым следствием **функциональной адаптации**, защищающей пациента от больших опасностей...*

- **Феномен «острого почечного успеха»** — «консервация» диуреза с протективной целью в условиях уменьшенной доставки и/или потребления кислорода почечной паренхимой (?).

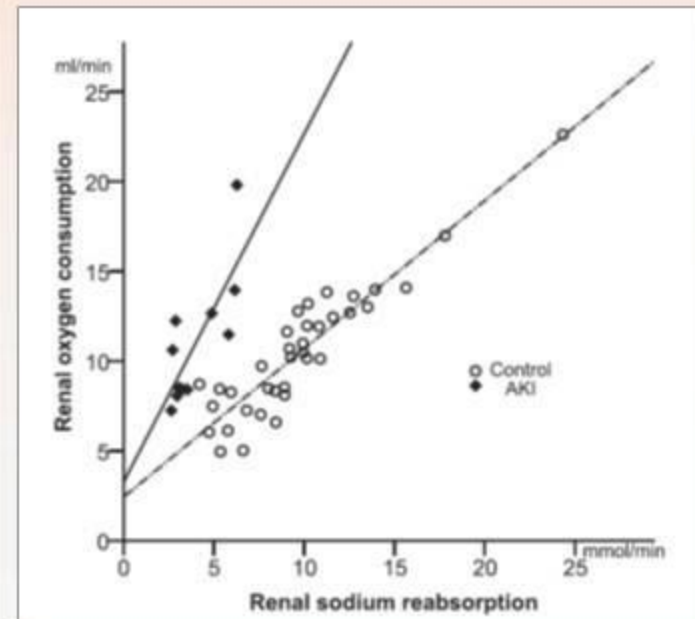
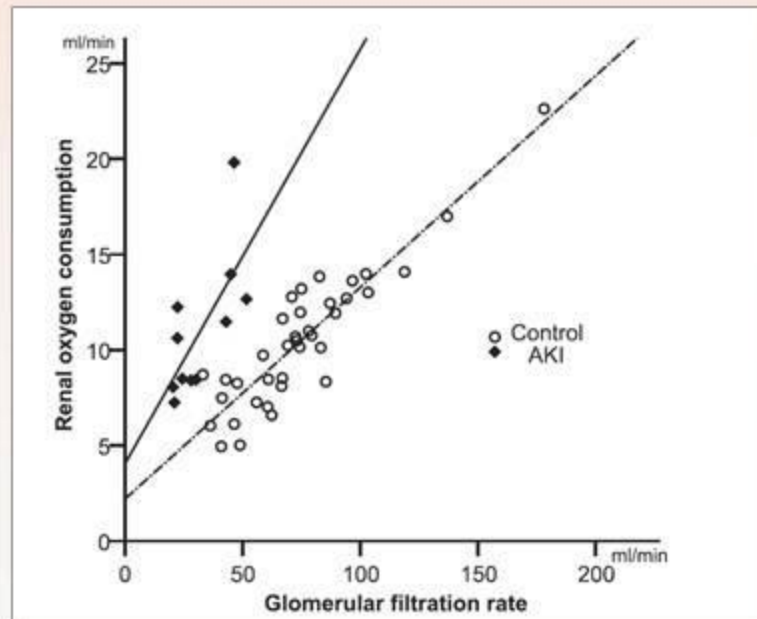
# Инфузионная терапия при ОПП

Повреждение почек vs. феномен «почечного успеха»...

Acute renal failure is NOT an “acute renal success”—a clinical study on the renal oxygen supply/demand relationship in acute kidney injury

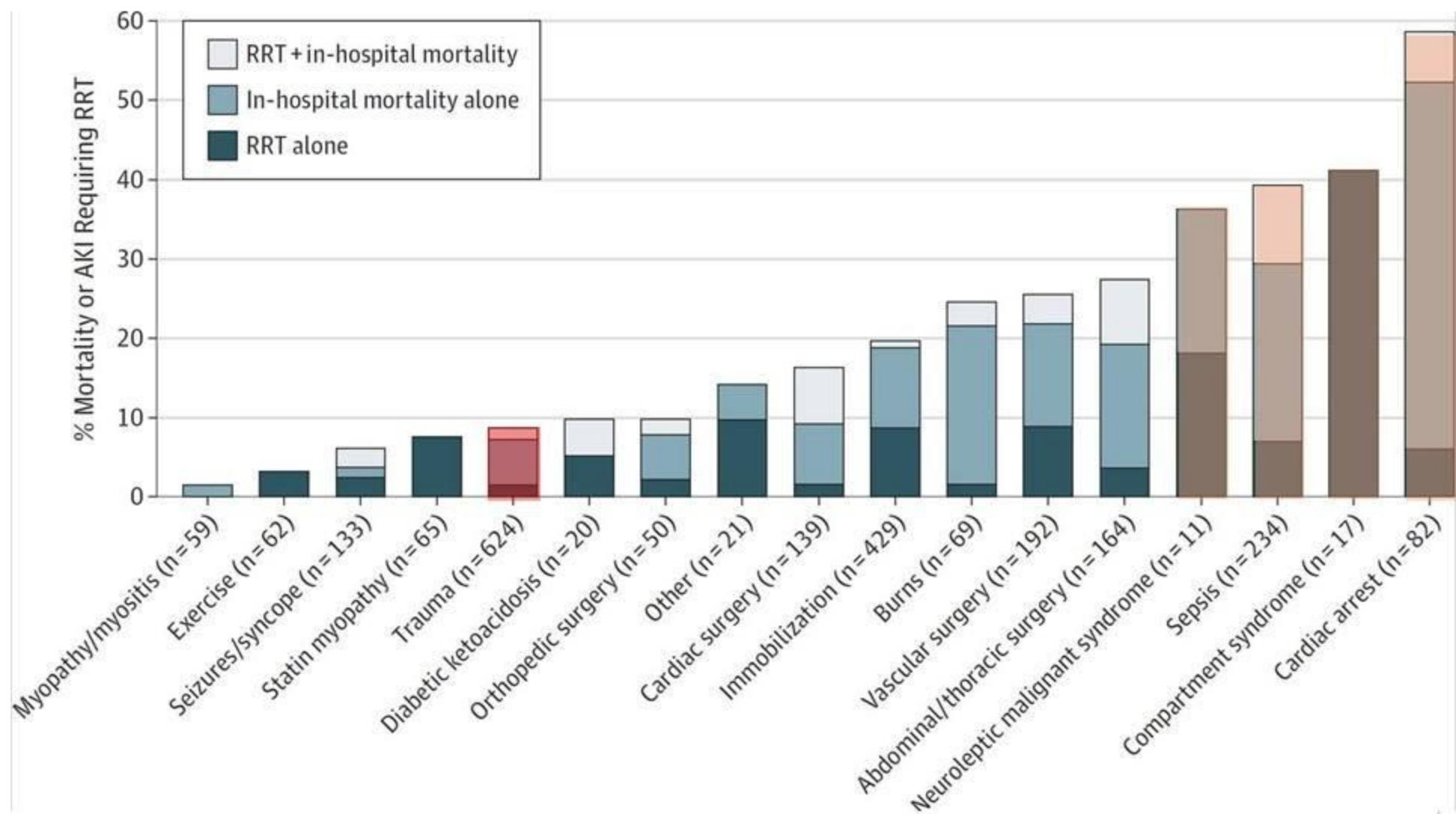
Crit Care Med 2010 Vol. 38, No. 8

Bengt Redfors, MD, PhD; Gudrun Bragadottir, MD; Johan Sellgren, MD, PhD; Kristina Swärd, MD, PhD; Sven-Erik Ricksten, MD, PhD



# Инфузионная терапия при ОПП

Летальность и ОПП требующее диализа. А как же гиповолемия?



# Инфузионная терапия при ОПП

Что же происходит при шоке?





# Patient Selection and Timing of Continuous Renal Replacement Therapy

Blood Purif 2016;42:224–237  
DOI: 10.1159/000448506

Marlies Ostermann<sup>a</sup> Michael Joannidis<sup>b</sup> Antonello Pani<sup>c</sup> Matteo Floris<sup>c</sup>  
Silvia De Rosa<sup>d</sup> John A. Kellum<sup>e</sup> Claudio Ronco<sup>d</sup> on behalf of the 17th Acute  
Disease Quality Initiative (ADQI) Consensus Group



# Инфузионная терапия при ОПП

Инфузионная терапия при шоке — смена парадигмы...

- **Большинство** случаев шока — первичная или вторичная **вазоплегия**.  
**Не надо вазоплегию лечить жидкостью!!!**

- **Инфузионная терапия** — положительные ранние эффекты, но и нежелательные отсроченные эффекты.

- **Тесты на чувствительность к инфузионной нагрузке** говорят как отреагирует сердце спустя полчаса, но не говорит, отекут ли легкие и почки спустя сутки!



# Инфузионная терапия при ОПП

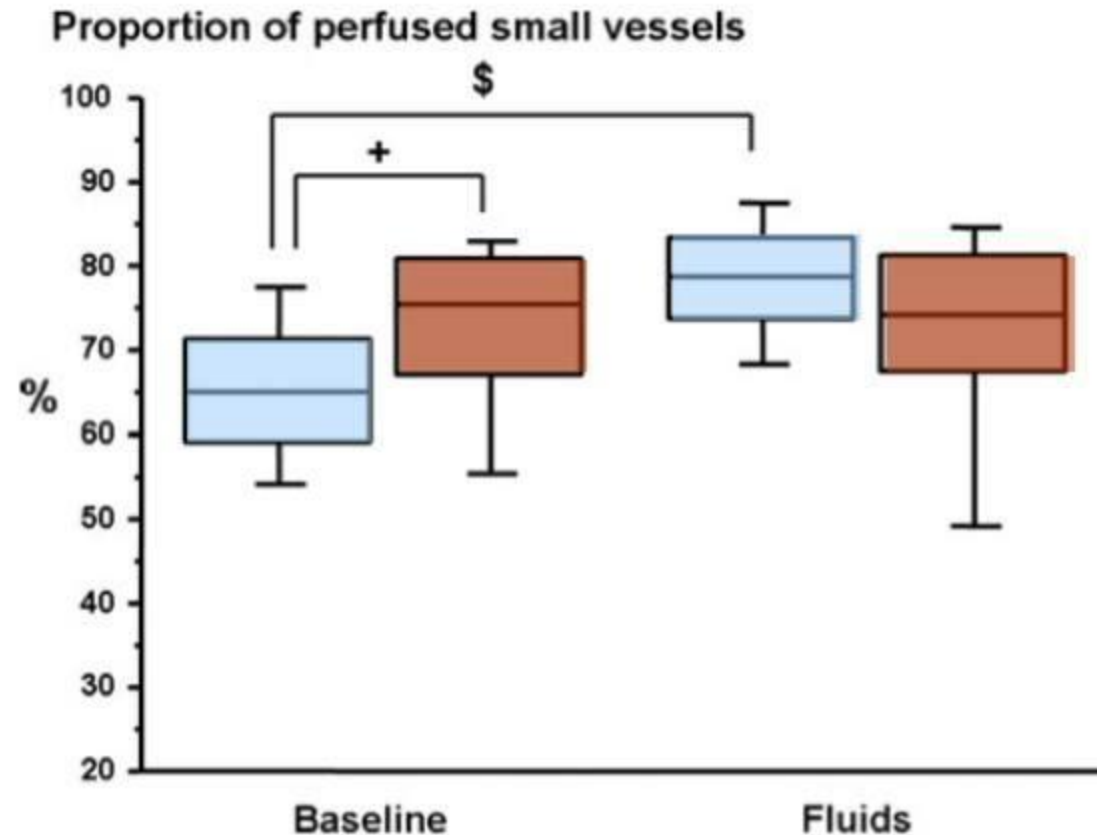
**Инфузия** — лишь раннее улучшение перфузии!

Intensive Care Med (2010) 36:949–955  
DOI 10.1007/s00134-010-1843-3

ORIGINAL

Gustavo Ospina-Tascon  
Ana Paula Neves

## Effects of fluids on microvascular perfusion

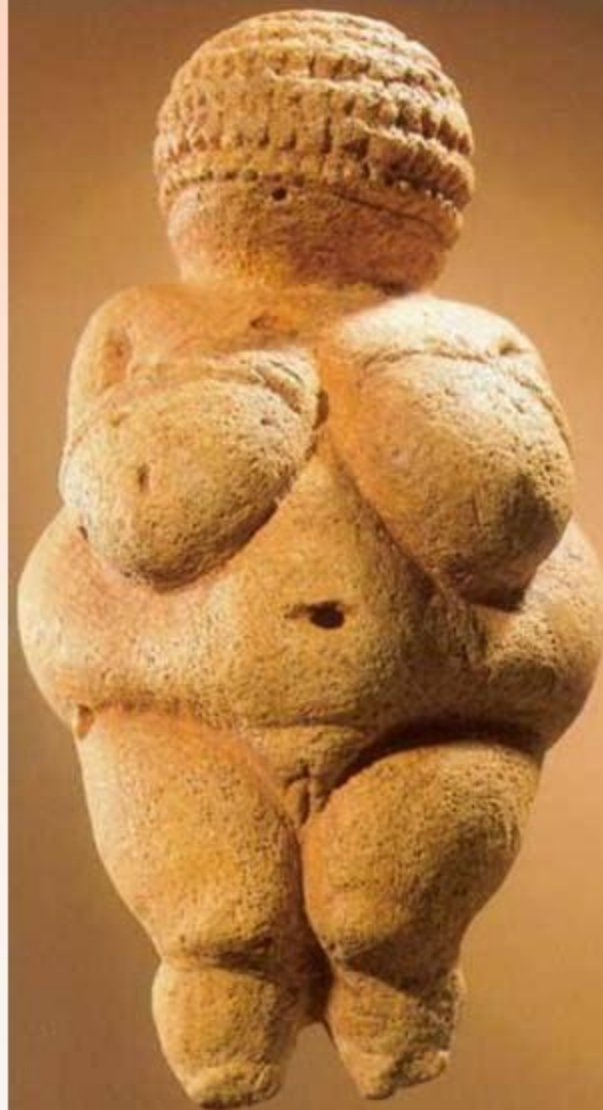


- В этом исследовании жидкость улучшала капиллярный кровоток **только в раннюю**, но не в позднюю стадию сепсиса.
- При сепсисе нередко **нет** грубой и устойчивой гиповолемии...
- **С вазодилатацией справится вазопрессор!**
- **Цель инфузионной терапии — капиллярный рекрутмент?**

# Инфузионная терапия при ОПП

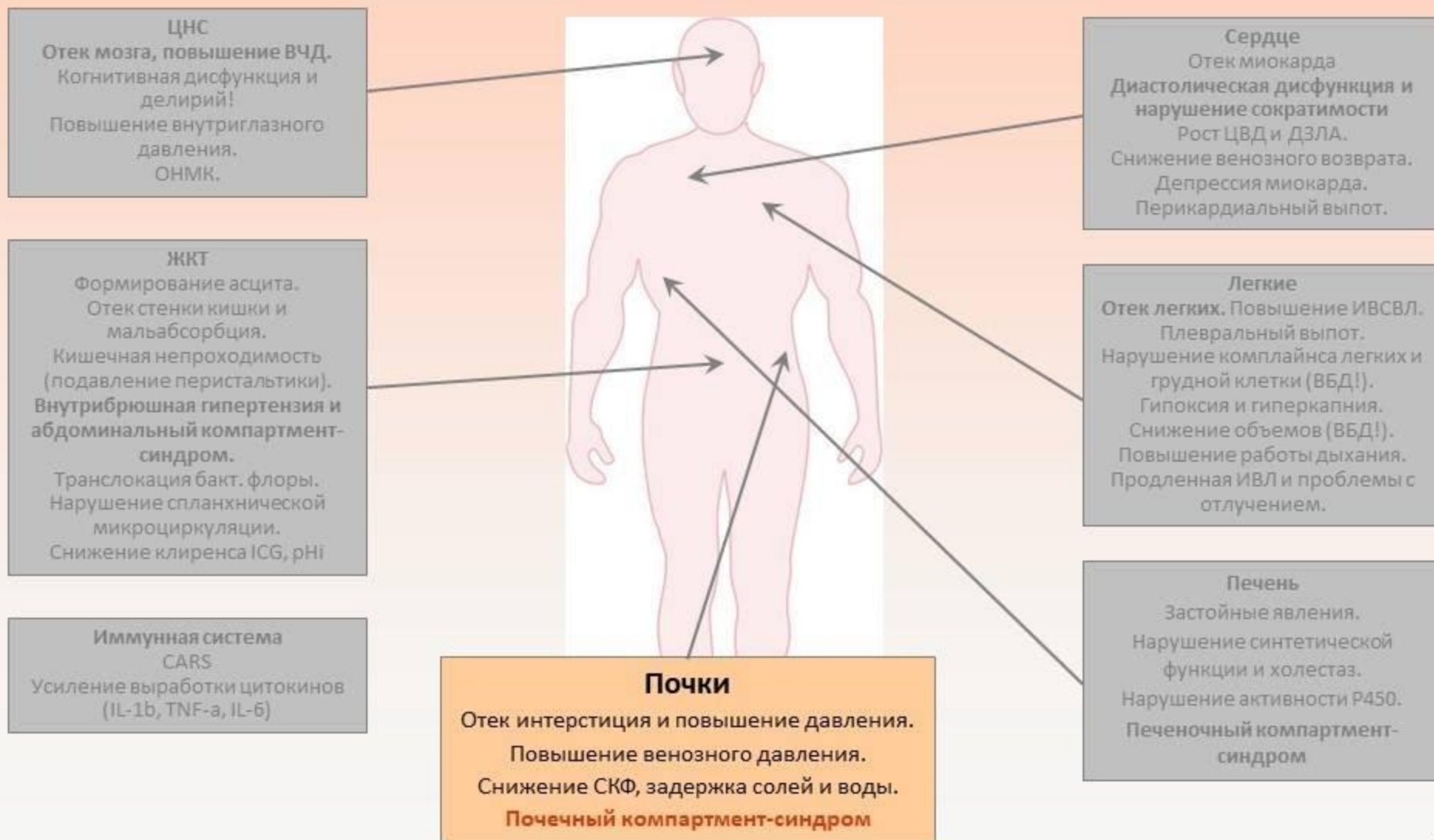
Риски неоптимального волемического статуса...

## Гипергидратация — не только косметическая проблема!



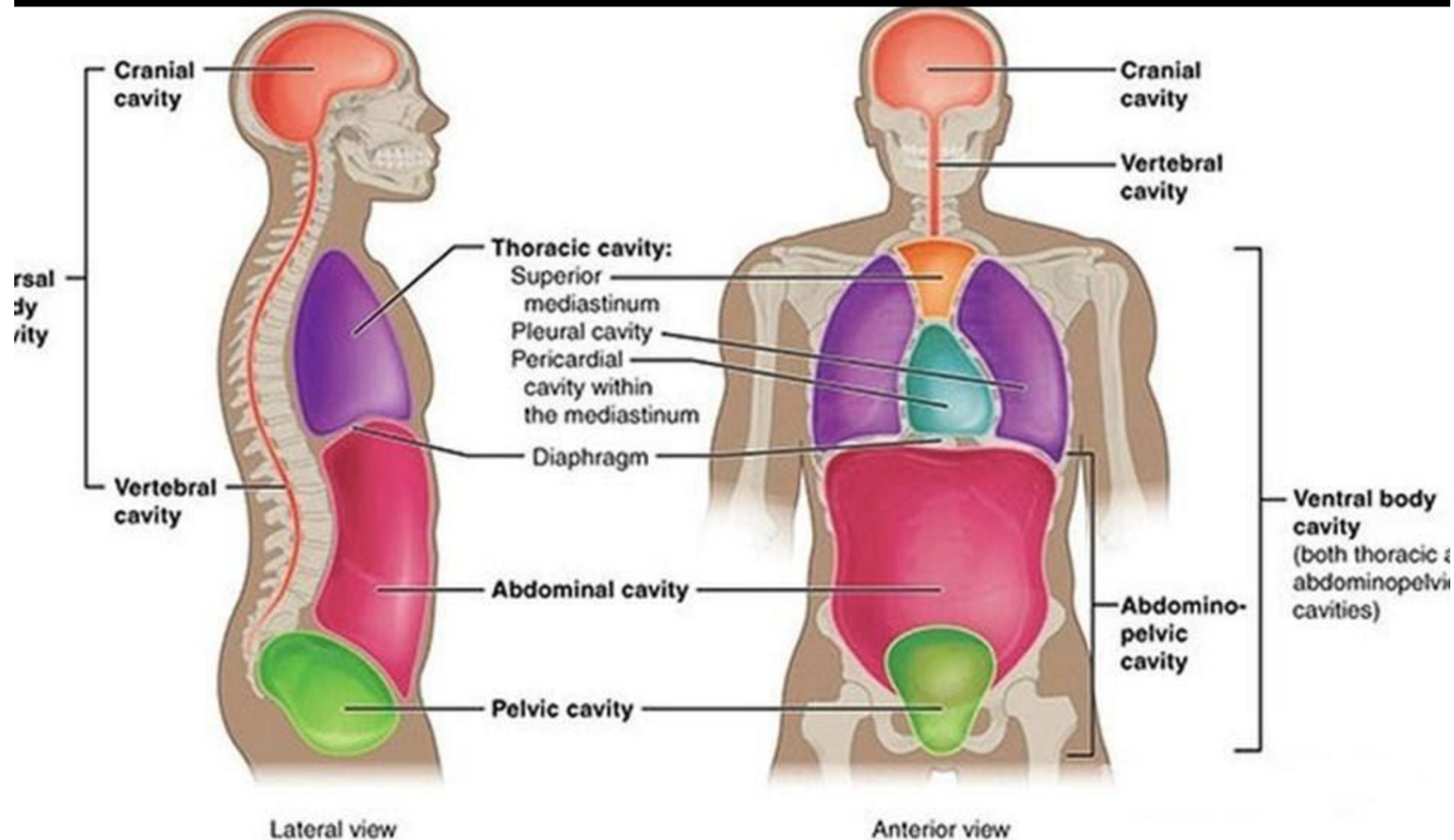
# Инфузионная терапия при ОПП

## Гипергидратация и дисфункция почек



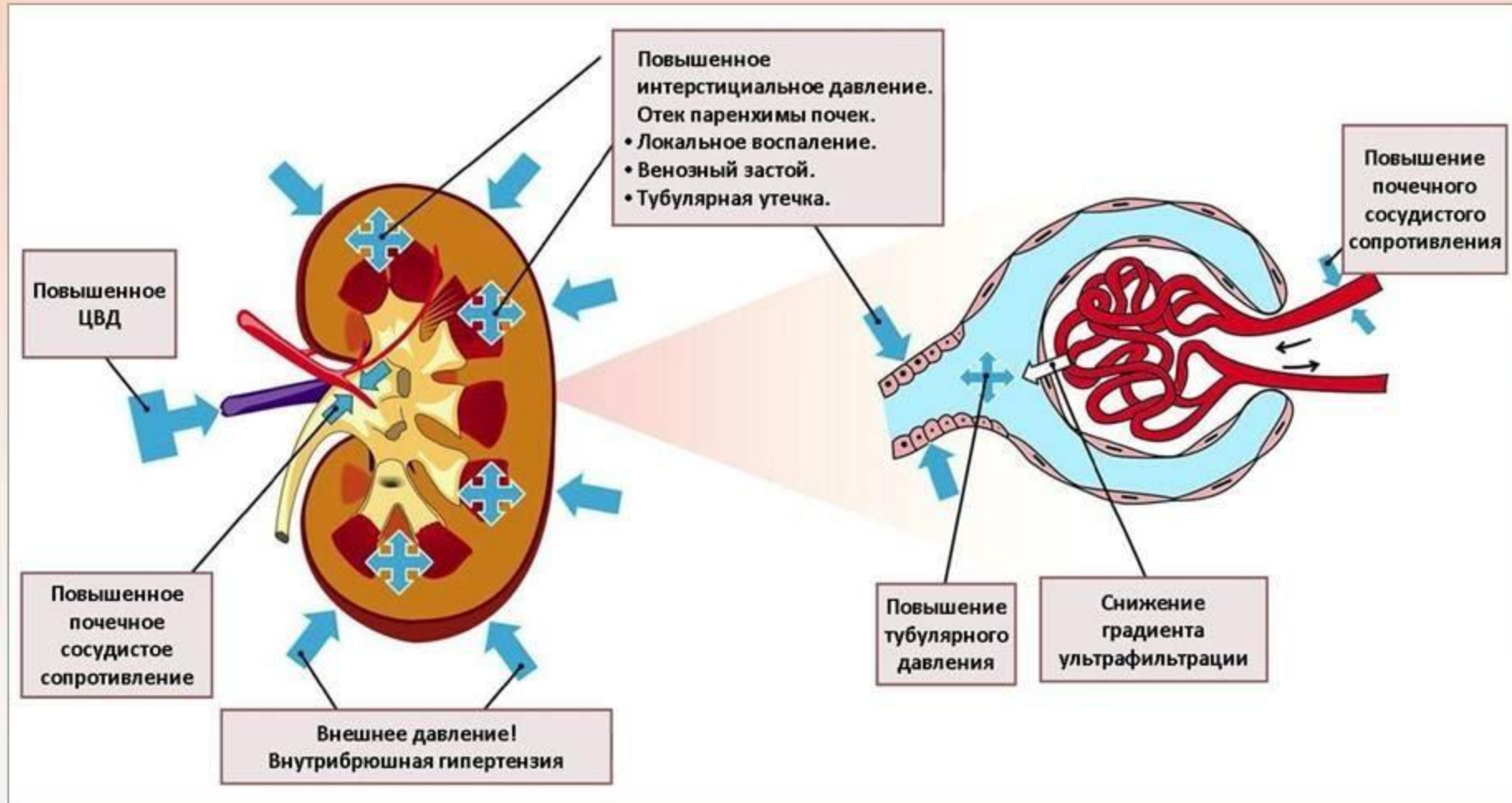
# Инфузионная терапия при ОПП

Гипергидратация и «поликомпартмент-синдром»



# Инфузионная терапия при ОПП

Как критические состояния влияют на работу почек?



# Инфузионная терапия при ОПП

**ЦВД** — синоним застоя в почках и спланхническом регионе!

## Снижение венозного возврата и сердечного выброса

**ЦВД > 8 мм рт. ст. независимый предиктор летального исхода.** Нормальное ЦВД близко к нулю, при этом согласно модели Гайтона венозный возврат, а следовательно и сердечный выброс определяются разностью между средним циркуляторным давлением (MCFP, 8–10 мм рт. ст.) и ЦВД. **Диспропорциональное повышение ЦВД (не сопровождающееся симметричным ростом  $P_{ms}$ ) может сопровождаться снижением СВ.**

## Острое повреждение почек

**ЦВД — гемодинамический показатель, независимо предсказывающий ОПП при всех значениях выше 4 мм рт. ст. (при ЦВД > 15 мм рт. ст. на фоне сепсиса риск ОПП 80%)!**

Повышение ЦВД и **субкапсулярного давления** в ткани почек ведет к снижению почечного кровотока, СКФ и нарушению лимфооттока.

## Застой в печени и спланхническом регионе

**Выраженные нарушения микроциркуляции (MFI) при ЦВД > 12 мм рт. ст.** В связи с резким падением давления на уровне резистивных артериол, систему микроциркуляции следует рассматривать как систему низкого давления. Любой рост давления оттока (ЦВД!) нарушает состояние этой области.



# Инфузионная терапия при ОПП

Отеки, ЦВД и риск повреждения почек...

## Peripheral Edema, Central Venous Pressure, and Risk of AKI in Critical Illness <sup>5</sup> Article

Kenneth P. Chen,\* Susan Cavender,<sup>†</sup> Joon Lee,<sup>†\*</sup> Mengling Feng,<sup>†\*</sup> Roger G. Mark,<sup>†</sup> Leo Anthony Celi,<sup>\*,†</sup>  
Kenneth J. Mukamal,\* and John Danziger\*

*Clin J Am Soc Nephrol* 11: ●●●-●●●, 2016. doi: 10.2215/CJN.08080715

Table 4. Admission central venous pressure and subsequent risk of AKI

Risk	≤7 cm/H <sub>2</sub> O	>7 to ≤10 cm/H <sub>2</sub> O	>10 to ≤13 cm/H <sub>2</sub> O	>13 cm/H <sub>2</sub> O	Per 1 cm H <sub>2</sub> O positive
N, % AKI	275 (21)	275 (22)	227 (23)	312 (26)	—
Odds ratio	Ref	1.06	1.08	1.18	1.02
95% CI		0.86 to 1.29	0.87 to 1.29	0.96 to 1.33	1.00 to 1.03
P value		0.57	0.46	0.09	0.02

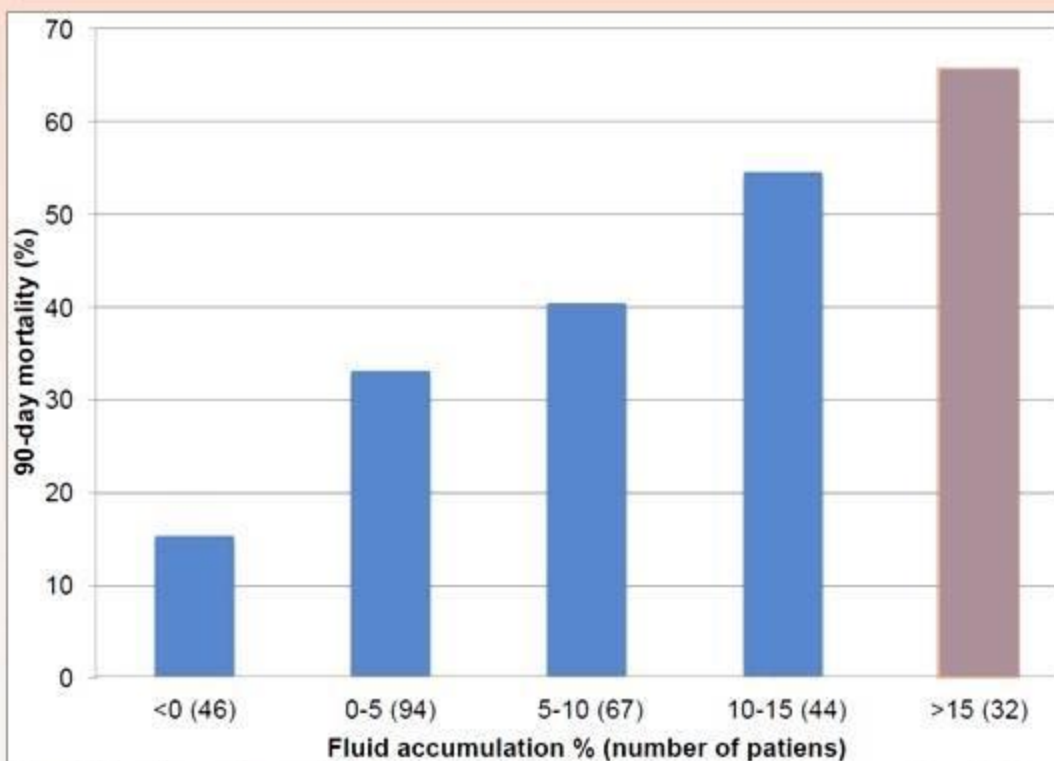
Within quartile incidence (%) of AKI provided. Odds ratio adjusted for age, gender, race, intensive care unit type, sequential organ failure assessment, history of diabetes, congestive heart failure, hypertension, chronic pulmonary disease, peripheral vascular disease, and 24 additional Elixhauser comorbidities, admission vitals (systolic and diastolic BP, heart rate, temperature), admission creatinine, preillness medication usage (angiotensin inhibitor converting enzyme-inhibitor, angiotensin receptor blocker, statin, calcium channel blocker, and diuretics), and pulmonary edema. 95% CI, 95% confidence interval.

RESEARCH

Open Access

## Fluid overload is associated with an increased risk for 90-day mortality in critically ill patients with renal replacement therapy: data from the prospective FINNAKI study

Suvi T Vaara<sup>1\*</sup>, Anna-Majja Korhonen<sup>1</sup>, Kirsi-Majja Kaukonen<sup>1</sup>, Sara Nisula<sup>1</sup>, Outi Inkinen<sup>2</sup>, Sanna Hoppu<sup>3</sup>, Jouko J Laurila<sup>4</sup>, Leena Mårdh<sup>1</sup>, Matti Reinikainen<sup>5</sup>, Vesa Lund<sup>6</sup>, Ilkka Parviainen<sup>7</sup> and Ville Pettilä<sup>1,8</sup>, for The FINNAKI study group



**Figure 3** Ninety-day mortality according to the percentage of fluid accumulation prior to renal replacement therapy initiation. \*Comparison across groups  $P < 0.001$ .

**У пациентов с гипергидратацией, требующих заместительной почечной терапии летальность была в два раза выше, чем без таковой.**

*При наборе более 10% от исходной массы тела летальность превышала 50%!*

# Инфузионная терапия при ОПП

## Увеличивает ли инфузия диурез?

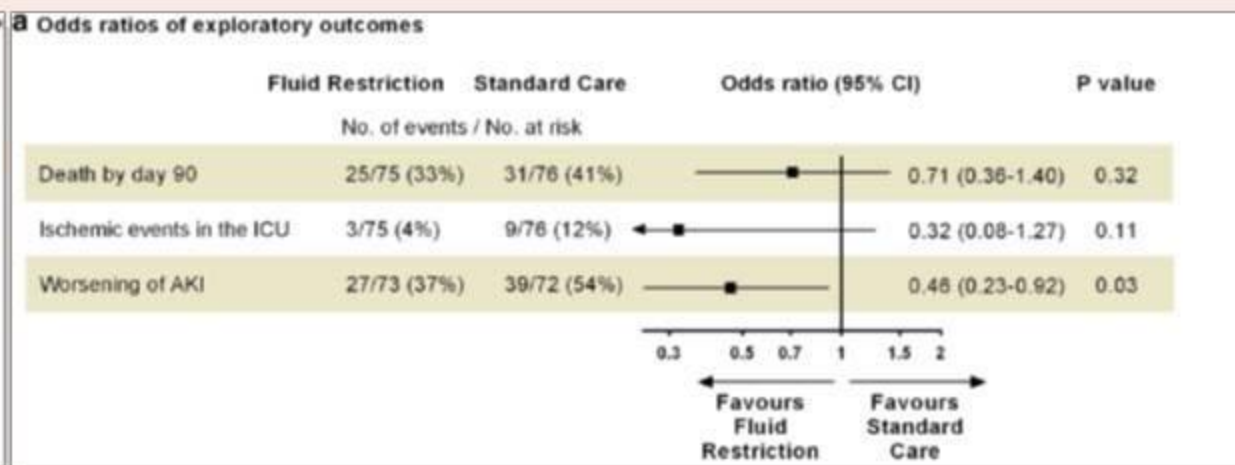
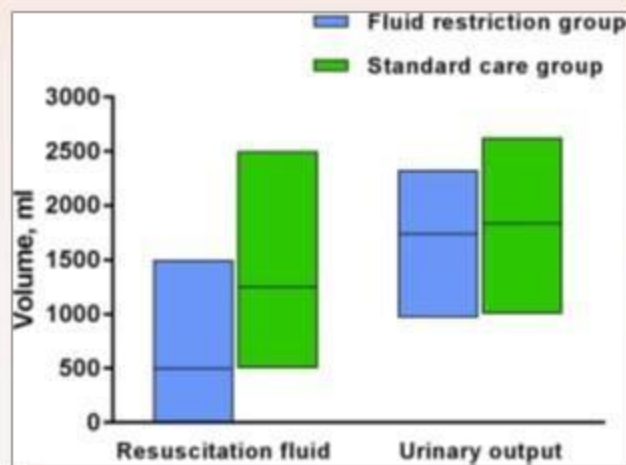
Hjortrup PB *et al. Intensive Care Med* 2016; 42: 1695–1705.

### SEVEN-DAY PROFILE PUBLICATION



## Restricting volumes of resuscitation fluid in adults with septic shock after initial management: the CLASSIC randomised, parallel-group, multicentre feasibility trial

Peter B. Hjortrup<sup>1</sup>, Nicolai Haase<sup>1</sup>, Helle Bundgaard<sup>2</sup>, Simon L. Thomsen<sup>3</sup>, Robert Winding<sup>4</sup>, Ville Pettilä<sup>5</sup>, Anne Aaen<sup>6</sup>, David Lodahl<sup>7</sup>, Rasmus E. Berthelsen<sup>8</sup>, Henrik Christensen<sup>9</sup>, Martin B. Madsen<sup>1</sup>, Per Winkel<sup>10</sup>, Jørn Wetterslev<sup>10</sup>, Anders Perner<sup>1,11\*</sup>, The CLASSIC Trial Group, The Scandinavian Critical Care Trials Group



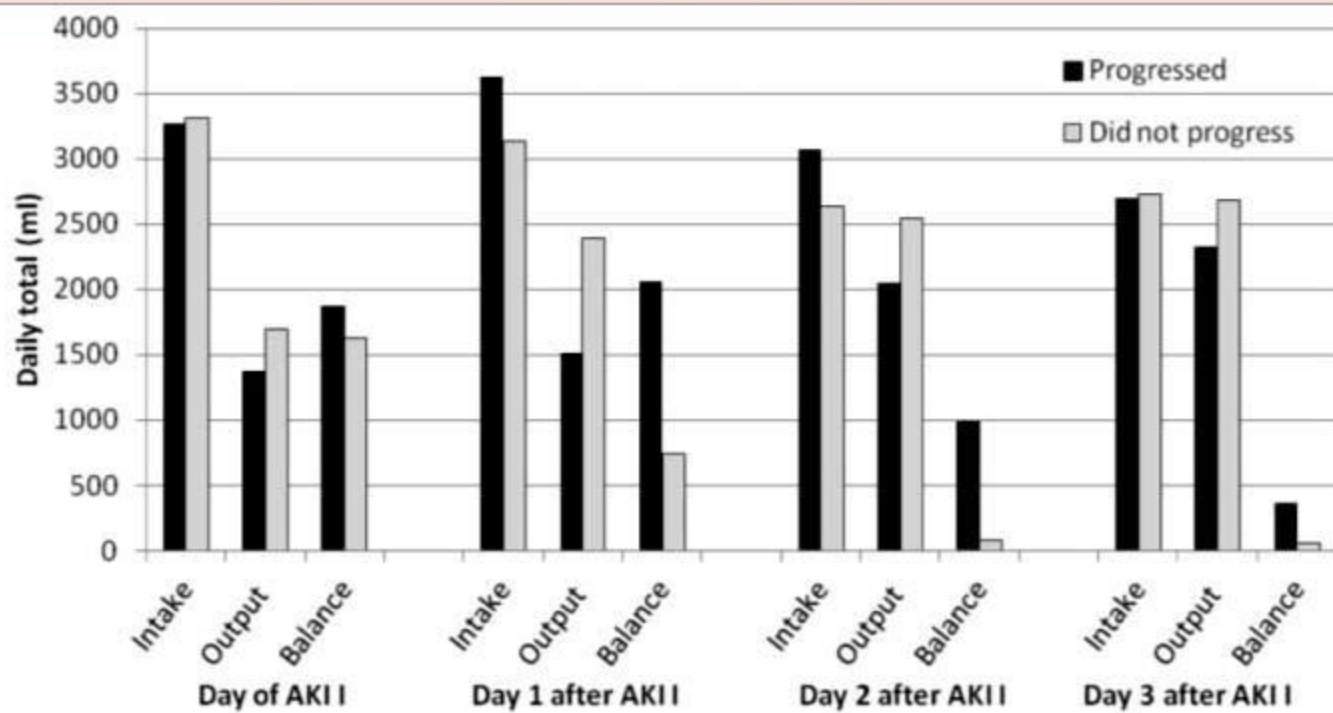
# Инфузионная терапия при ОПП

И это еще не все! Рапарация после ОПП!

## INCREASED FLUID ADMINISTRATION AFTER EARLY ACUTE KIDNEY INJURY IS ASSOCIATED WITH LESS RENAL RECOVERY

*SHOCK*, Vol. 44, No. 5, pp. 431–437, 2015

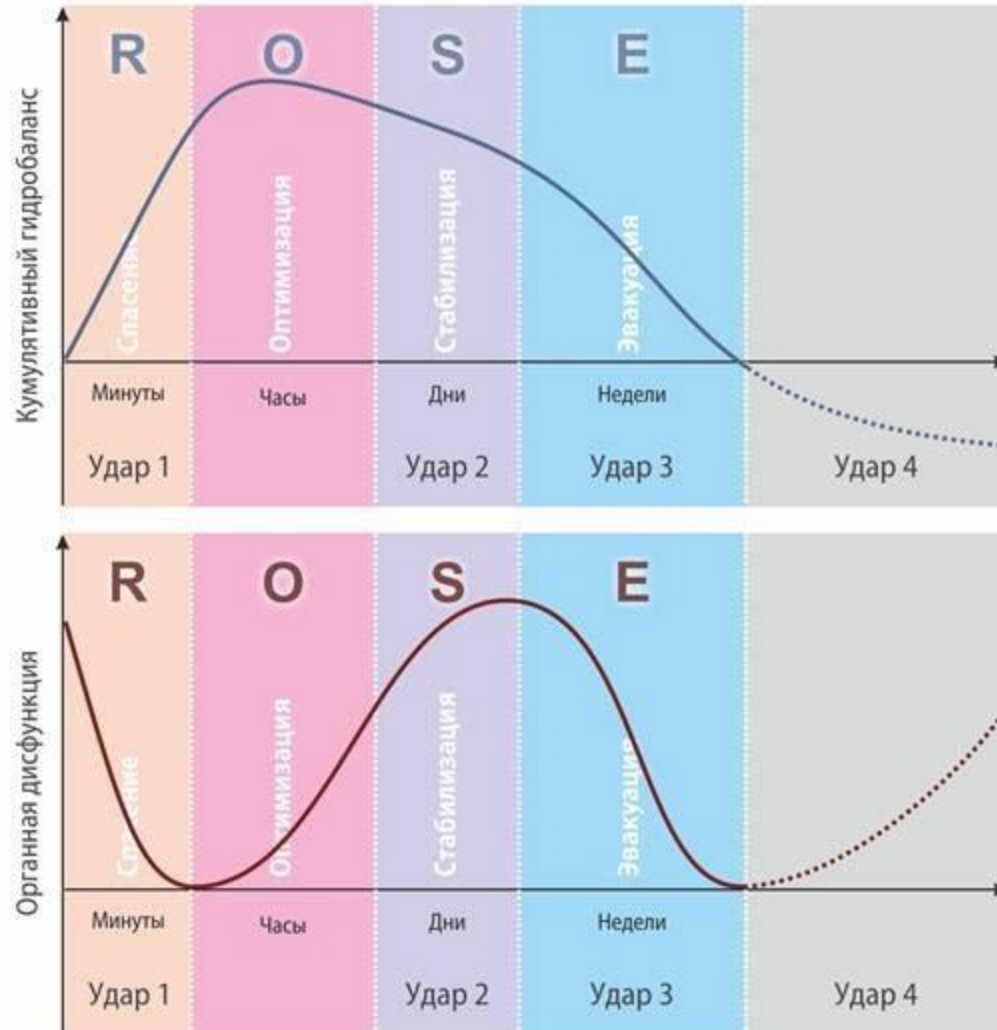
Mario Raimundo,<sup>†</sup> Siobhan Crichton,<sup>‡</sup> John R. Martin,<sup>§</sup> Yadullah Syed,<sup>\*</sup>  
Matt Varrier,<sup>\*†</sup> Duncan Wyncoll,<sup>\*†</sup> and Marlies Ostermann<sup>\*†</sup>



# Инфузионная терапия при ОПП

## Фазовый подход к шоку: ROSE (ROSD)

Malbrain MGL *et al.*, 2014



**R. O. S. E. — четыре фазы волеми и органной дисфункции:**

1. Спасение (**R**escue).
2. Оптимизация (**O**ptimization).
3. Стабилизация (**S**tabilization).
4. Эвакуация (**E**vacuation).

*Дезэскалация (De-escalation)*



# Инфузионная терапия при ОПП

## Фазовый подход к мониторингу при шоке. Диурез...

Hoste EA *et al.*, BJA 2014; Кузьков В.В., Киров М.Ю. 2015 г.

Параметры	Стадия			
	Спасение	Оптимизация	Стабилизация	Деэскалация
<b>Минимальный объем мониторинга</b>				
Артериальное давление	→			
ЧСС	→			
Лактат, газы крови	→			
Пульс и симптом «пятна»	→			
Ментальный статус	→			
<b>Диурез</b>		→		
Гидробаланс		→		
<b>Оптимальный объем мониторинга</b>				
ЭхоКГ / Допплер	→			
ЦВД / ДОЛА		→		
ScvO <sub>2</sub> / SvO <sub>2</sub>		→		
СВ / УО		→		
ИГКДО		→		
ИВСВЛ			→	

# Инфузионная терапия при ОПП

## Фазовый подход к инфузии при шоке

Hoste EA *et al.*, BJA 2014, Кузьков В.В., Киров М.Ю., 2015 г.

Характеристика	Стадия			
	[R] Спасение (Rescue)	[O] Оптимизация (Optimization)	[S] Стабилизация (Stabilization)	[D] Деэскалация (De-escalation)
Принципы	Спасение жизни	Спасение органной функции	Поддержка органной функции	Восстановление органов
Цели	Коррекция шока	Оптимизация и поддержание перфузии	Нулевой или отрицательный гидробаланс	Мобилизация жидкости
Время (обычно)	Минуты	Часы	Дни	Дни и недели
Проявления	Тяжелый шок	Нестабилен	Стабилен	Восстановление
Инфузионная терапия	Быстро, болюсно	Титрование, функциональные тесты	Минимальное поддержание <sup>1</sup>	Избегать в/в введения <sup>2</sup>
Типичный сценарий	Септический шок, тяжелая сочет. травма	Интраоперационная ЦНТ, ожоги, диабетический кетоацидоз	После операции <sup>1</sup> , панкреатит	Полное ЭП <sup>3</sup> , восстановление после ОКН
Количество	Рекомендации: септический шок (SSC) <sup>18</sup> , панкреатит (AGA) <sup>24</sup> , травма (ATLS)			

# Инфузионная терапия при ОПП

## Фазы инфузионной терапии

Hoste EA *et al.*, BJA 2014

BJA

Four phases of intravenous fluid therapy: a conceptual model

E. A. Hoste<sup>1,2</sup>, K. Moitland<sup>3,4</sup>, C. S. Brudney<sup>5</sup>, R. Mehta<sup>6</sup>, J.-L. Vincent<sup>7</sup>, D. Yates<sup>8</sup>, J. A. Kellum<sup>9</sup>, M. G. Mythen<sup>10</sup> and A. D. Show<sup>11</sup> for the ADQI XII Investigators Group

BJA Advance Access published September 9, 2014

Стадия	Тактика	Комментарии / определения
Ресусцитация («спасение»)	Введение жидкости для устранения угрожающего жизни состояния, сопровождающегося нарушениями перфузии	<b>Болюс</b> — быстрое введение 500 мл среды (15 минут). <b>Проба с инфузионной нагрузкой</b> — ведение 100–200 мл жидкости за 5–10 минут с последующей оценкой эффекта (оптимизация перфузии тканей)
Титрование (оптимизация и стабилизация)	Осознанный выбор типа инфузионной среды, объема и скорости введения. Цель — оптимизация перфузии тканей	<b>Инфузия.</b> Продленная инфузия для замещения потерь и предупреждения повреждения органов (например, прегидратация перед вмешательством или введением рентген-контрастного препарата). <b>Поддержание.</b> Введение жидкости для коррекции потерь, не восполняемых <i>per os</i> . Титруется по потребности и подразумевает замещение продолжающихся потерь (вероятно, не более 1–2 мл/кг/час)
Деэскалация (дересусцитация, эвакуация)	Свертывание (минимизация) инфузионной терапии. Оптимизация гидробаланса за счет мобилизации внесосудистой жидкости	<b>Суточный гидробаланс</b> — разность поступившей и выделенной за сутки жидкости. <b>Кумулятивный гидробаланс</b> — разность объема поступившей жидкости и потерь за ограниченный период времени (например, за 5 суток). <b>Перегрузка жидкостью</b> — соотношение кумулятивного гидробаланса к исходному весу тела > 10%. Сопровождается ухудшением исходов.



# Инфузионная терапия при ОПП

## Проблема коллоидов...

### Может ли назначение коллоидов уменьшить объемы ИТ по сравнению с кристаллоидами?

- *Скорее всего нет, особенно у пациентов с сепсис-индуцированным ОПП, самым частым вариантом...*
- «Жидкость-сберегающий» эффект весьма умеренный...
- **Гидроксиэтилкрахмалы запрещены.** Обратной дороги скорее всего уже нет... (Европейская комиссия (EMA), FDA, SSC2016).

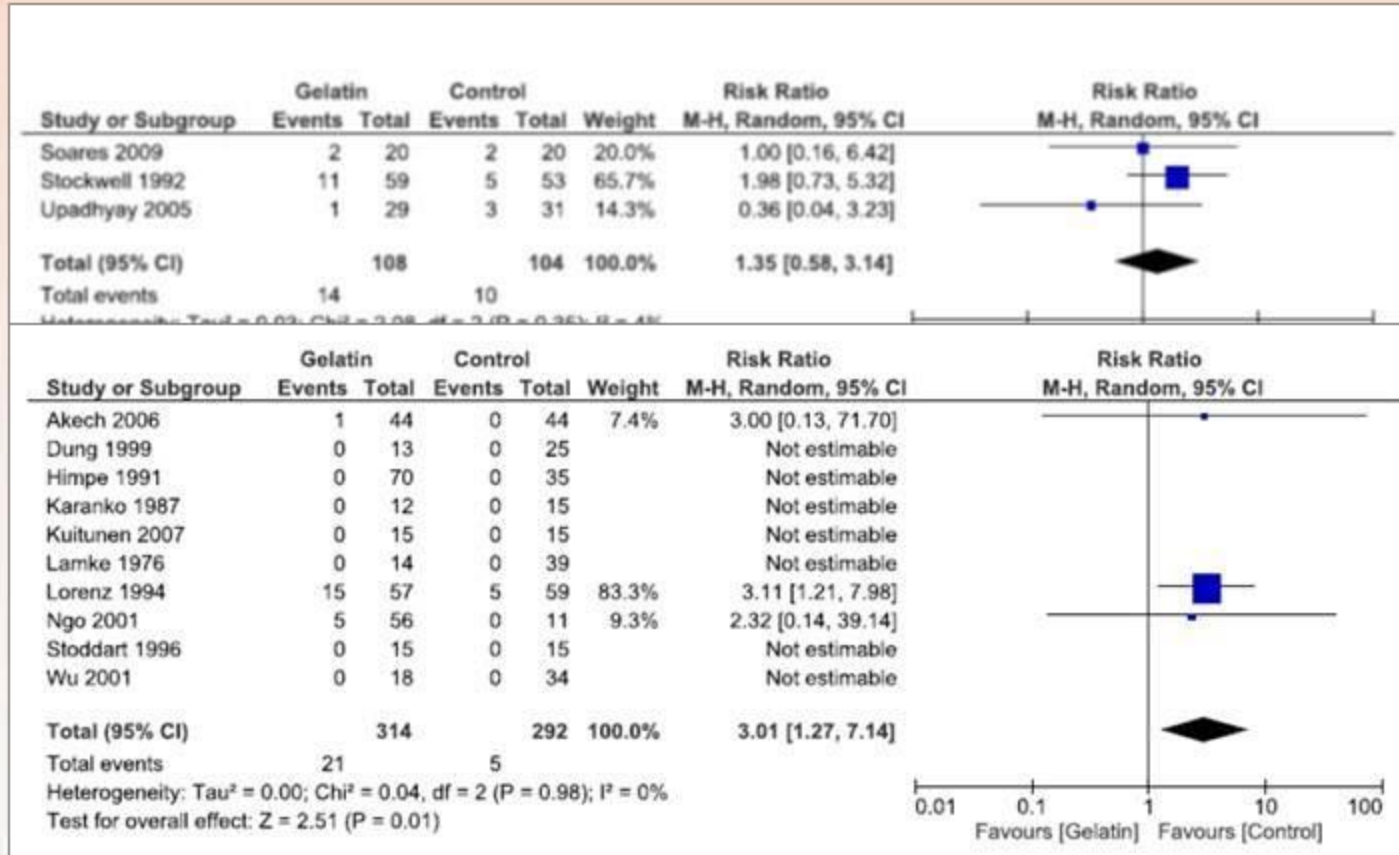
Trial	Patients	Patient no.	Colloid	Crystalloid	Ratio
SAFE	ICU	6997	Albumin 4%	Saline	1.0:1.4
Crystmas	Sepsis in ICU	196	HES 6%	Saline	1.0:1.1
6S	Sepsis in ICU	798	HES 6%	Ringer's	1.0:1.1
Chest	ICU	7000	HES 6%	Saline	1.0:1.2

# Инфузионная терапия при ОПП

## Проблема коллоидов... Желатины...

Moeller C, Fleischmann C, Thomas-Rueddel D *et al. J Crit Care* 2016; 35: 75–83.

**Данные весьма скудны, повышение риска ОПП и анафилаксии возможно, но окончательно не доказано.**



# Инфузионная терапия при ОПП

## Альбумин?...

THE NEW ENGLAND JOURNAL of MEDICINE

ORIGINAL ARTICLE

### A Comparison of Albumin and Saline for Fluid Resuscitation in the Intensive Care Unit

The SAFE Study Investigators<sup>®</sup>

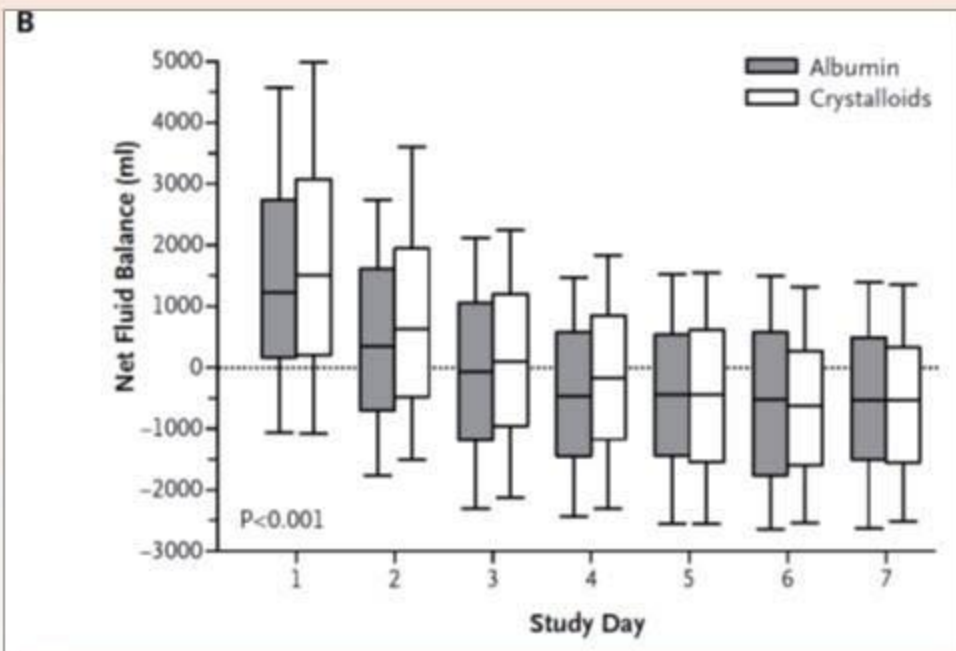
THE NEW ENGLAND JOURNAL of MEDICINE

ORIGINAL ARTICLE

### Albumin Replacement in Patients with Severe Sepsis or Septic Shock

Pietro Caironi, M.D., Gianni Tognoni, M.D., Serge Masson, Ph.D., Roberto Fumagalli, M.D., Antonio Pesenti, M.D., Marilena Romero, Ph.D., Caterina Fanizza, M.Stat., Luisa Caspani, M.D., Stefano Faenza, M.D., Giacomo Grasselli, M.D., Gaetano Iapichino, M.D., Massimo Antonelli, M.D., Vieri Parrini, M.D., Gilberto Fiore, M.D., Roberto Latini, M.D., and Luciano Gattinoni, M.D., for the ALBIOS Study Investigators<sup>®</sup>

- **Альбумин.** По-видимому не дает преимуществ. Не влияет на частоту ОПП и ЗПТ. Баланс несколько меньше, но на исходы не влияет.
- **«РАЛ-терапия»? Диуретики?!**



# Инфузионная терапия при ОПП

## Кристаллоиды?...

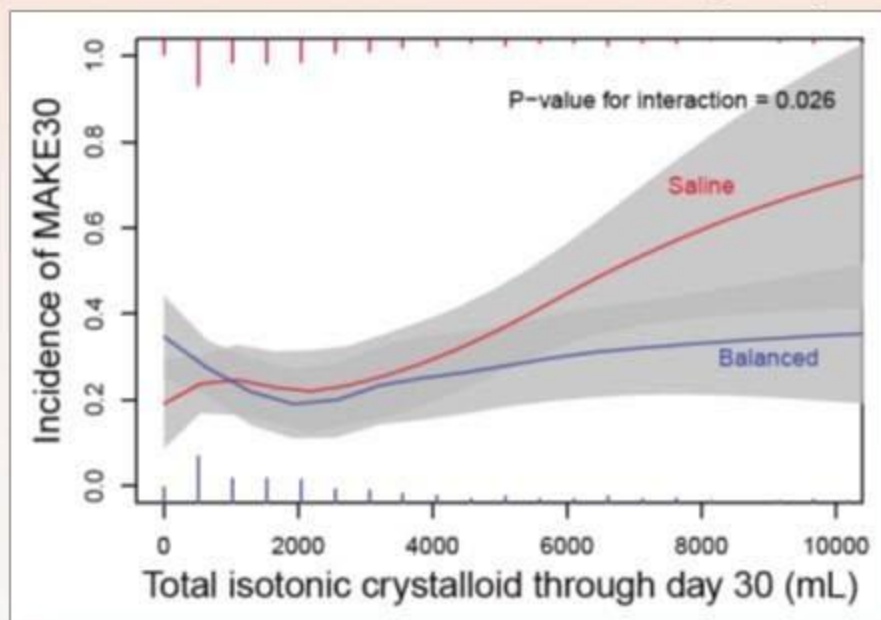
- **Выбор кристаллоида у пациента ОИТ с ОПП остается нерешенной проблемой...**
- Повышенное содержание **хлоридов** ведет к гломерулярной вазоконстрикции и падению СКФ (животные и здоровые добровольцы?).
- **Исследования SPLIT и SALT** — низкие объемы терапии (1,5–2,0 л) и низкая тяжесть состояния!!!

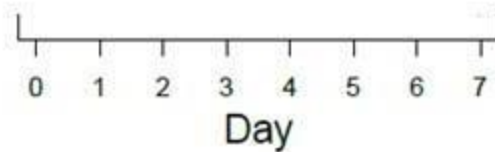
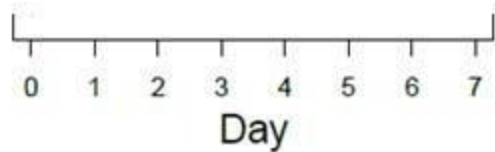
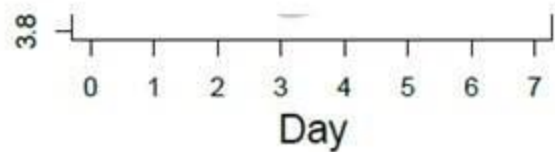
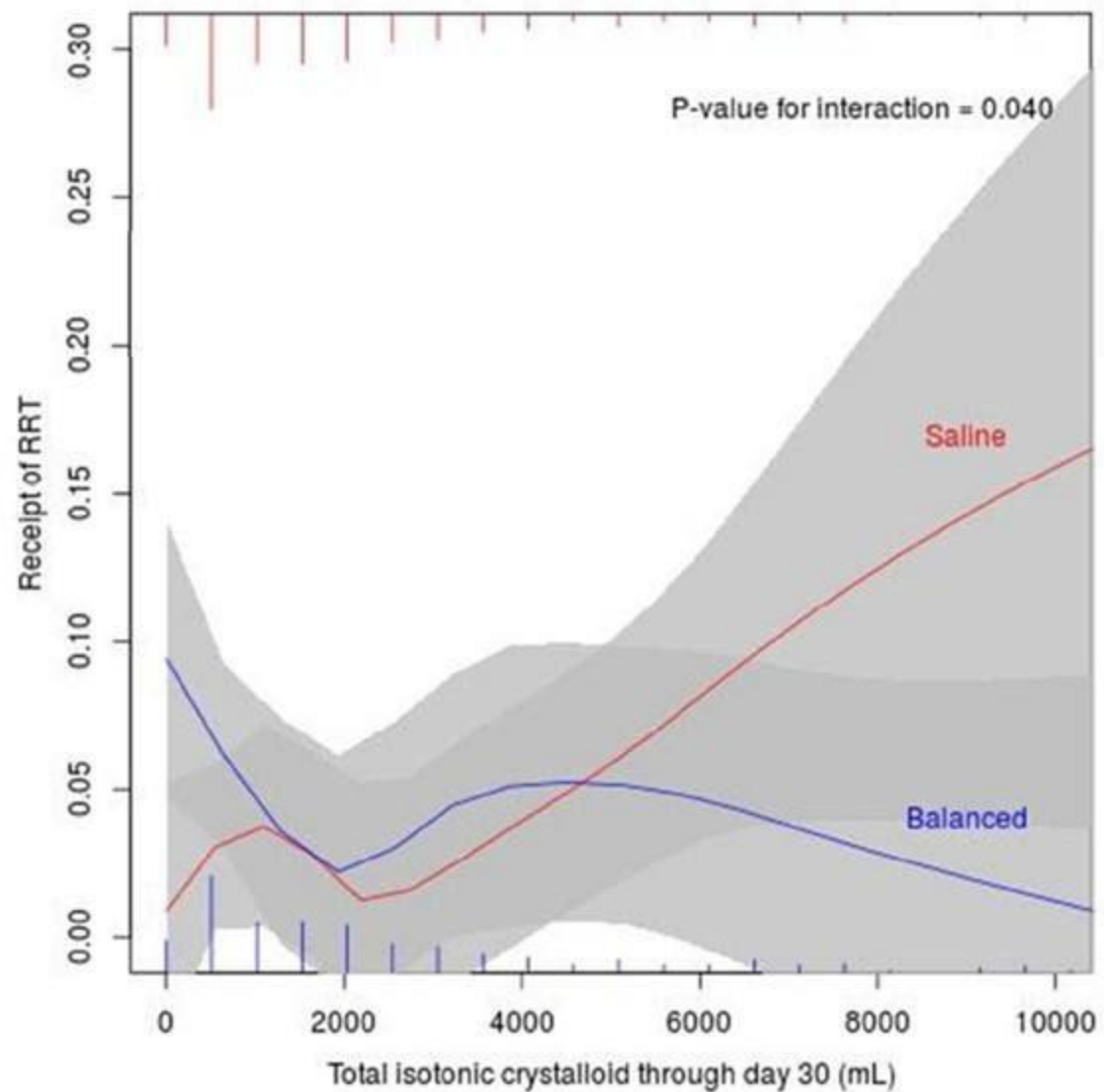
Original Investigation | CARING FOR THE CRITICALLY ILL PATIENT

### Effect of a Buffered Crystalloid Solution vs Saline on Acute Kidney Injury Among Patients in the Intensive Care Unit The SPLIT Randomized Clinical Trial

Paul Young, FCICM; Michael Bailey, PhD; Richard Beasley, DSc; Seton Henderson, FCICM; Diane Mackle, MN; Colin McArthur, FCICM; Shay McGuinness, FANZCA; Jan Mehrrens, RN; John Myburgh, PhD; Alex Psarides, FCICM; Sumet Reddy, MBChB; Rinaldo Bellomo, FCICM; for the SPLIT investigators and the ANZICS CTG

### *Balanced Crystalloids versus Saline in the Intensive Care Unit: The SALT Randomized Trial (2016)*





# Инфузионная терапия при ОПП

## Проблема несбалансированных растворов?

- **Гиперхлоремия:** в норме 105 ммоль/л, в NaCl 0,9% — 154 ммоль/л! «Перегрузка электролитами!»
- Нет резерва щелочности — гиперхлоремический дилуционный ацидоз!
- **Касается и кристаллоидов и коллоидов!**
- Почечная вазоконстрикция и **острое повреждение почек** — особенно на фоне гиповолемии (как в случае с рентген-контрастом и НСПВС!).
- Уменьшение выработки ренина и системная вазодилатация!
- **Любой анион, лишь бы не хлорид!** (лактат, ацетат, малат и пр.). Метаболическая нагрузка и потребление кислорода почками?

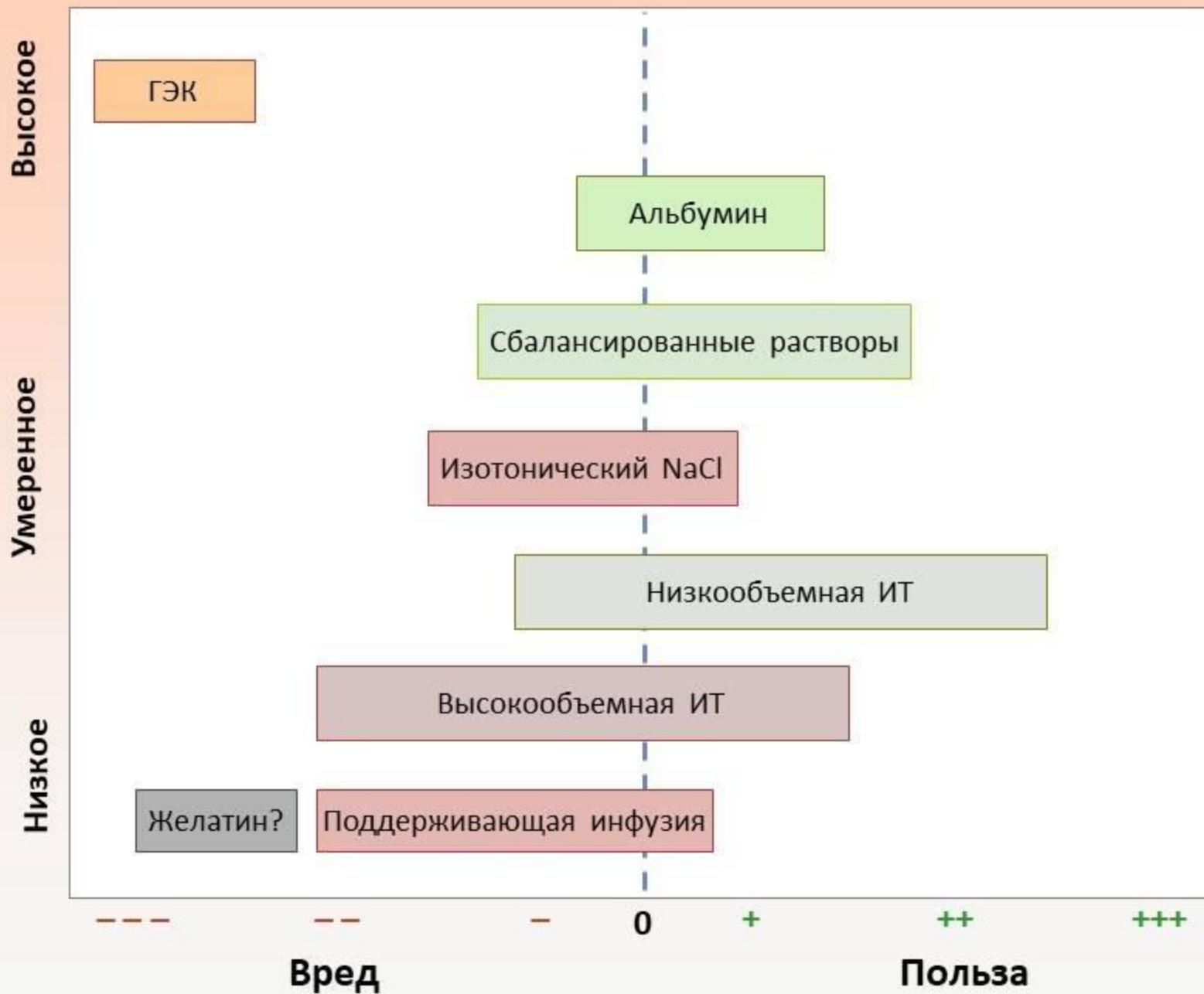


# Инфузионная терапия при ОПП

Сбалансированные инфузионные растворы...

Препарат сравнения	Состав, ммоль/л (г/л)									
	Na <sup>+</sup>	K <sup>+</sup>	Ca <sup>++</sup>	Mg <sup>++</sup>	Cl <sup>-</sup>	HCO <sub>3</sub> <sup>-</sup>	Ацетат	Лактат	Прочее	Осмолярность
Плазма крови	135-145	3,5-5,5	2,4-2,6	0,75-1,1	96-105	26-30	–	–	–	280-290
Натрия хлорид 0,9%	154	–	–	–	158	–	–	–	–	308
Раствор Рингера (без лактата!)	154	0,3 г/л	0,25 г/л	–	158	–	–	–	pH 4-7?	307
Раствор Дарроу	121	36	Нет!	нет	104	–				
Стерофундин изотонический	140	4	2,5	1	127	–	24	–	Малат – 5	304

**Наше доверие результатам исследований!**





# Инфузионная терапия при ОПП

## Инфузионная терапия и почки: риск и польза



### Активная ИТТ малоцелесообразна:

- Сепсис.
- Нефротоксичность.
- Поздняя фаза.
- Ранняя фаза при исходной гипергидратации
- ГЭК — все пациенты!
- Повышенное содержание  $\text{Na}^+$  и/или  $\text{Cl}^-$  (тяжелые, шок, исходное повышение, либеральная ИТТ)

### Можно «благосклонно» посмотреть на активную ИТТ:

- Рентген-контраст.
- Рабдомиолиз.
- Ранняя фаза (под контролем почечного ответа!)
- Альбумин.
- Сбалансированные кристаллоиды...

# Инфузионная терапия при ОПП

Оптимизация доставки кислорода не решает проблемы...



# Инфузионная терапия при ОПП

Персонализированный подход в гемодинамической терапии!



# Инфузионная терапия при ОПП

## Дересусцитация и репарация почек...



# Инфузионная терапия при ОПП

## Заключение (1)

- **Олигурия** не всегда говорит о целесообразности ИТ и может быть компенсаторной реакцией.
- **Контролируемая ранняя** инфузионная терапия может восстанавливать ОЦК и нормализовать почечную перфузию, **предупреждая дисфункцию почек.**
- Многие пациенты **не отвечают** диурезом на инфузионную терапию. (50% пациентов ОРИТ — «почечные нереспондеры»)...
- **Избыточная ИТ может служить триггером или усугублять ОПП**, что сопровождается потребностью в диализе!
- Избыточная ИТ может **замедлять функциональное восстановление почек** после перенесенного ОПП.

# Инфузионная терапия при ОПП

## Заключение (2)

- **Гемодилюция — плоха для почек!?** Переливание эритроцитарной массы может улучшать доставку кислорода!
- **Сбалансированные инфузионные растворы и альбумин** могут быть наиболее безопасными средами.
- **«Нормохлоремия»** может быть особенно необходима при потребности в либеральной терапии, высокой тяжести состояния и исходной гиперхлоремии ( $> 100-110$  ммоль/л).
- У пациента с риском ОПП необходим **персонализированный подход** к оценке таких факторов, как ЦВД, среднее АД, внутрибрюшное давление, и **скорость клубочковой фильтрации.**