

DOI: <https://doi.org/10.25276/2410-1257-2021-3-91-95>

Эндотелиальная кератопластика вчера и сегодня (обзор литературы)

М.М. Бикбов, Л.Р. Марванова

ГБУ «Уфимский НИИ глазных болезней АН РБ», Уфа

РЕФЕРАТ

В статье представлен обзор литературы, посвященной истории и развитию одного из вариантов пересадки роговицы – эндотелиальной кератопластики. Она включает в себя различные хирургические методики (задняя послойная кератопластика, с круговым удалением десцеметовой мембраны, глубокая послойная эндотелиальная кератопластика, задняя автоматизированная послойная кератопластика и др.), которые применяются для лечения пациентов с патологией эн-

дотелия и характеризуются заменой его трансплантатом задних слоев донорской роговицы. Офтальмохирургическая практика убедительно показала значимое преимущество современных методик эндотелиальной кератопластики в сравнении с классической сквозной кератопластикой, являющейся многолетним стандартом в лечении роговичной патологии.

Ключевые слова: эндотелиальная кератопластика, патология эндотелия роговицы, пересадка роговицы, задняя послойная кератопластика, глубокая послойная эндотелиальная кератопластика. ■

Точка зрения. Восток – Запад. 2021;3: 91–95.

ABSTRACT

Endothelial Keratoplasty: Yesterday and Today (literature review)

M.M. Bikbov, L.R. Marvanova

Ufa Eye Research Institute, Ufa

The article presents the literature review on the history and development of endothelial keratoplasty, which is one of the options for corneal transplantation. It includes different surgical techniques (posterior lamellar keratoplasty, with removal of the a circular section of the Descemet's membrane, deep lamellar endothelial keratoplasty, posterior lamellar keratoplasty (automated), etc.) used for the treatment of patients with pathology of the corneal endothelium and is characterized by replacement of it with corneal back layers of the donor

graft. Ophthalmic surgical practice has convincingly shown a significant advantage of modern methods of endothelial keratoplasty in comparison with classical penetrating keratoplasty, which is a long-term standard in the treatment of corneal pathology.

Key word: endothelial keratoplasty, the pathology of the corneal endothelium, corneal transplantation, posterior lamellar keratoplasty, deep lamellar endothelial keratoplasty. ■

Point of View. East – West. 2021;3: 91–95.

В последние годы продолжительность жизни человека возросла. Ученые по всему миру ищут способы продлить молодость и сохранить высокое качество жизни, в связи с этим появляются новые способы борьбы с болезнями, обусловленными старением организма.

Снижение плотности эндотелиальных клеток (ПЭК) роговицы является одним из таких естественных процессов старения организма и глазного яблока, в частности. Ко 2-му месяцу жизни ребенка ПЭК составляет 5000 клеток/мм², в пер-

вое десятилетие жизни – 3400–3975 клеток/мм², начиная с 3-го десятилетия наблюдается относительная стабильность – 2600–3000 клеток/мм². В пожилом возрасте (70–89 лет) количество эндотелиоцитов варьирует от 1400 до 3500 клеток/мм². Взрослый человек в год теряет 0,39–0,7% эндотелиальных клеток.

При дисфункции эндотелия роговицы единственным эффективным методом лечения является кератопластика. Со второй половины 90-х годов XX века начался новый этап эволюции различных модификаций эндотелиальной или задней

послойной кератопластики (ЗПК), которые до этого периода не находили широкого применения среди офтальмохирургов. Развитие эндотелиальной кератопластики обусловлено внедрением современных микрокератомов, которые начали применяться в рефракционной хирургии, а также усовершенствованием микрохирургической техники, что позволило выборочно замещать только пораженные слои роговицы на новом качественном уровне.

Термин «эндотелиальная кератопластика» объединяет все хирургические методики, направленные на

селективную замену пораженного эндотелия трансплантатом задних слоев донорской роговицы [1].

В 1951 году Jose Barraquer предложил в глазах с «ранним отеком роговой оболочки» выполнять ламеллярную трансплантацию задних слоев роговицы. Процедура выкраивания поверхностного прямоугольного лоскута роговицы «на ножке» проводилась мануально. Операция получила название «queratoplastia laminar posterior» или задней послойной кератопластики (ЗПК). Позднее была проведена операция с использованием разработанного им микрокератома для выкраивания лоскута и проведением тампонады передней камеры воздухом [2]. «Открытый» характер операции, наличие швов на передней поверхности роговицы, вертикальный рубец требовали дальнейшего совершенствования техники операции.

Целенаправленную послойную замену задних слоев роговицы разработал Charles Tillet в 1956 г. [3]. Автором доказана принципиальная возможность восстановления роговицы реципиента после пересадки. Сложность хирургической методики и большой объем оперативного вмешательства свидетельствовали о необходимости дальнейшего совершенствования ее технологии.

Первая публикация в отечественной литературе в 1976 г., посвященная ЗПК, принадлежит В.В. Волкову и М.М. Дронову [4].

В 1978 году А.В. Бойко детально разработал этапы операции, необходимый инструментарий, показания и противопоказания к выполнению задней кератопластики при посттравматических изменениях роговицы и переднего отрезка глаза [5]. Т.Д. Тоцкая для лучшей герметизации предложила формирование сквозного отверстия задних слоев роговицы на 2 мм меньше площади расслаивания, причем без наложения внутренних швов [6].

В разработке метода ЗПК в нашей стране принимали активное участие З.И. Мороз, Т.У. Горгилдзе. Однако предлагаемые методики проведения ЗПК не нашли широкого применения среди хирургов, т.к. были трудоемки, технически сложно выполнимы и нередко вызывали осложнения, связанные с наложением швов в глу-

боких слоях роговицы и на ее передней поверхности, врастанием эпителия, первичной несостоятельностью трансплантата [7, 8].

Технология трансплантации эндотелия роговицы «внутренним доступом» в эксперименте была представлена в 1993 г. на заседании Ассоциации по офтальмологии и исследованию зрения – ARVO [9].

В 1998 г. G. Melles et al. «реанимировали» методику ЗПК, предложенную еще С. Tillet. Позже авторы сообщили о проведении данного вмешательства пациентке с буллезной кератопатией. В США ЗПК была популяризована как глубокая послойная эндотелиальная кератопластика – «Deep Lamellar Endothelial Keratoplasty» (DLEK) [10].

При совершенствовании DLEK G. Melles et al. уменьшили операционный доступ до 5,0 мм, имплантировали роговичный трансплантат 8,5 мм в виде дубликатуры. Через год после операции сферический эквивалент составил $0,04 \pm 1,2$ дптр, индуцированный астигматизм – $1,76 \pm 1,69$ дптр, однако оставалась высокой потеря эндотелиальных клеток, которая составляла 34–45% [11].

Доктор Mark Terry (2004) разработал технику установки корнеосклерального лоскута в заполненную вискоэластиком искусственную переднюю камеру при ручном выкраивании ламеллярного кармана. Однако процедура, по-прежнему, оставалась технически сложно выполнимой [12].

Недостатками DLEK являются сложность методики проведения операции, имеющийся риск перфорации роговицы реципиента, необходимость в специальных диссекторах для стромы, высокая частота образования помутнения в интерфейсе. Кроме того, по данным ряда авторов, существует возможность дислокации трансплантата в переднюю камеру глаза (в 13,6% случаев), скопления жидкости в зоне интерфейса (в 18,2%), несостоятельности трансплантата (в 4,5%), его отторжения (2,3%) и повышения офтальмотонуса (в 22,7%) [13].

G. Melles et al. предложили методике эндотелиальной кератопластики с круговым удалением десцеметовой мембраны реципиента – десцеметорексисом – «Descemet stripping

endothelial keratoplasty» (DSEK). После десцеметорексиса послойный кератотрансплантат, выкроенный мануально, состоящий из задних слоев стромы роговицы донора, десцеметовой мембраны (ДМ) и эндотелия, фиксировали воздухом к строме реципиента [14].

В отличие от DLEK операция с выполнением десцеметорексиса оказалась более простой в техническом плане. Интактная передняя поверхность роговицы, тоннельный разрез и отсутствие швов обусловили низкий послеоперационный астигматизм после проведения DSEK и большую субъективную удовлетворенность пациентов результатами операции по сравнению со сквозной кератопластикой (СКП). Основные осложнения DSEK: дислокация трансплантата (14% случаев), отторжение трансплантата (10%), вторичная глаукома (3%) [15].

M.S. Gorovoy предложил при проведении DSEK использовать микрокератом «Moria» для выкраивания трансплантата из корнеосклерального диска в искусственной передней камере. Операция получила название «Descemet Stripping Automated Endothelial Keratoplasty» (DSAEK) или задняя автоматизированная послойная кератопластика (ЗАПК) с удалением десцеметовой мембраны. Технически сложный, травматичный процесс мануальной диссекции трансплантата задних слоев донорской роговицы существенно упростился и стал контролируемым. Финальная толщина трансплантата составляла в среднем 250 мкм [16].

По данным Американской ассоциации глазных банков в 2017 г. было выполнено 48763 кератопластик, из них доля ЗАПК составила 73,7% [17].

В научной литературе описана возможность выполнения операции с сохранением ДМ реципиента при проведении эндотелиальной кератопластики – «Non-Descemet Stripping Automated Endothelial Keratoplasty». Проведенные электронно-микроскопические исследования показали более выраженные изменения, наблюдающиеся при данной операции в интерфейсе роговицы, т.е. между тканью донора и реципиента, в отличие от DSAEK [18].

Одной из причин перехода на автоматизированное формирование трансплантата явилось издание постоянно действующей комиссии по тканевым и глазным банкам при Парламенте Европейского Союза в 2003 г. специальной директивы 2004/23/ЕС, согласно которой трансплантация нативных роговиц перестала осуществляться. Этот факт стал решающим для обязательного использования кератома в эндотелиальной хирургии.

В настоящее время для формирования трансплантата применяются микрокератомы и фемтосекундный лазер. Операцию с применением фемтосекундного лазера называют «Femtosecond Laser-Assisted Corneal Endothelium Keratoplasty» (FS-DSEK или FLEK). Технология фемтосекундной лазерной диссекции стромы роговицы для выкраивания эндотелиального диска для ЗПК широко вошла в практику, способствуя получению более высоких функциональных результатов.

Предполагается, что современные, коммерчески доступные лазеры превосходят микрокератомы по качеству среза в передних слоях роговицы, но уступают им в глубоких. Вероятно, это связано с рассеиванием пятна и ослаблением лазерной энергии в глубоких слоях стромы роговицы [19].

Учитывая тот факт, что наибольшая гибель эндотелиальных клеток происходит на этапах формирования трансплантата и его имплантации, в настоящее время продолжают отрабатываться нюансы диссекции роговичной ткани в уже известных устройствах, внедряются новые глайды, инжекторы, предлагаются способы введения трансплантата в переднюю камеру, в частности, с помощью шовной нити, пинцета, иглы 30G [20-22]. Исследования показывают, что при использовании различных способов имплантации потеря эндотелиоцитов через 12 месяцев после операции может составлять от 22% до 62% [23].

Для профилактики дислокаций трансплантата исследователи предлагают использование биологического клея, швов, создание неровностей на задней поверхности стромы для улучшения адгезии трансплантата, длительное заполнение пе-

редней камеры воздухом, поглаживание поверхности роговицы для удаления избытка жидкости между трансплантатом и стромой роговицы, длительное положение больного на спине или «лицом вниз», выполнение парацентеза роговицы в области интерфейса для выпуска лишней жидкости, введение сульфур гексафторида вместо воздуха, новые методики формирования трансплантата [24].

Снизить потери ПЭК и риск развития интраоперационных осложнений при выкраивании керато-трансплантата представляется возможным, если данную манипуляцию проводить специально обученным персоналом глазного банка в ежедневном режиме [25].

Послеоперационная потеря эндотелиальных клеток выше при ЗАПК, выполненной при болезни трансплантата после СКП. Сравнение ПЭК после проведения ЗАПК и СКП показало, что в первом случае гибель клеток происходит интенсивнее, однако выживаемость трансплантата выше [26].

В настоящее время эндотелиальная кератопластика в модификации DSAEK является наиболее распространенной. Это связано, с одной стороны, со стандартизацией способа выкраивания трансплантата, с другой – с безопасностью и тиражируемостью самой операции, а также возможностью достичь достаточно высокой остроты зрения.

Задняя автоматизированная сплошная кератопластика успешно проводится при болезни сквозного кератотрансплантата [27]; хорошие результаты получены при выполнении вмешательства на глазах с оперированной глаукомой, буфтальмом, в детской практике, при иридокорнеальном синдроме, буллезной кератопатии [28-31].

На остроту зрения после DSAEK больше влияет нерегулярность передней поверхности роговицы, чем задней. При повторной операции у части пациентов зрение снижается из-за аббераций высокого порядка [32].

Наиболее частыми осложнениями, характерными для ЗАПК, являются: дислокация трансплантата (в 14-22% случаев), первичная несостоятельность (5-10%) и отторже-

ние трансплантата (10%), а также вторичная глаукома (0-15%) [33].

По данным литературы, частота отторжения трансплантата при DSAEK варьирует от 0 до 45% и разливается в период от 3 месяцев до 2 лет [34].

К редким осложнениям DSAEK в послеоперационном периоде относят инфекционный кератит. Кроме того, иногда отмечают помутнение в интерфейсе между тканями реципиента и донора, связанное с наличием остатков клеток крови, эпителия, фрагментов ДМ, микрочастиц от микрокератома, а также нарушение прозрачности ИОЛ [34].

В 2009 году М. Busin на заседании Общества хирургии роговицы в г. Сан-Франциско (США) предложил применение «ультратонких» трансплантатов для выполнения DSAEK. Операция получила название «Ultrathin Descemet's stripping automated endothelial keratoplasty» (ut-DSAEK) – ультратонкая автоматизированная эндотелиальная кератопластика с удалением десцеметовой мембраны [35]. Полученные данные продемонстрировали, что ультратонкие трансплантаты для DSAEK, толщина которых меньше 131 мкм, позволяют получить остроту зрения 1,0 у большего числа пациентов, чем при большей толщине.

По данным С.В. Труфанова и соавт., для проведения ЗАПК оптимальной признается толщина трансплантата, которая на момент выкраивания составляет 100–150 мкм [36].

Ультратонким трансплантатом считается роговичный лоскут толщиной менее 100 мкм, однако при этом отмечается высокий риск его перфорации при проведении двух срезов во время изготовления. Существует также методика обезвоживания донорской ткани для получения «микротонкого» трансплантата толщиной 106 мкм [37].

Большинство исследователей соглашаются с тем, что уменьшение толщины роговицы в центре трансплантата увеличивает оптический результат операции и быструю реабилитацию пациентов. Логическим развитием эндотелиальной хирургии стала трансплантация изолированной ДМ с эндотелием. Впервые методика трансплантации изолированной ДМ была выполнена на

модели кадаверного глаза и получила название «Descemet's Membrane Endothelial Keratoplasty» (DMEK) – или трансплантация десметовой мембраны с эндотелием [38-39].

Данная методика позволяет получить наилучшие функциональные результаты, однако применение ее имеет свои ограничения. Прежде всего, эта операция рассчитана на пациентов без сопутствующей патологии глаза. Сложность этапов формирования, имплантации, фиксации трансплантата, продолжительность вмешательства, наличие ряда противопоказаний (мелкая или плохо визуализируемая передняя камера, сообщения между передней камерой и стекловидным телом) не позволяют DMEK стать лидирующей операцией. Кроме того, высок риск повреждения трансплантата – до 60%. Тем не менее, при соблюдении ряда условий, результаты DMEK характеризуются высокой остротой зрения, достигающей 0,8 у 63% пациентов или 0,5 – у 94% пациентов [40].

DMAEK – это гибрид DSAEK и DMEK, при котором сохраняется центральная толщина, как при DMEK, в сочетании с более тонким внешним кольцом стромы роговицы. При этом манипуляции с трансплантатом упрощаются, хотя остается высокий риск перфорации ДМ.

Описана еще одна операция – «Pre-descemet's endothelial keratoplasty» (PDEK) или преддесметовая эндотелиальная кератопластика. По сути, она соответствует ЗАПК с ультраотонким трансплантатом. Однако данный вид вмешательства еще требует дальнейшего изучения и накопления клинического опыта.

Таким образом, в настоящее время интенсивное развитие методик задней послойной кератопластики, как патогенетически ориентированного метода лечения патологии роговицы, связанной с дисфункцией ее эндотелиального слоя, проводится в разных направлениях. Каждая из существующих в настоящее время методик имеет свои плюсы и минусы. Операции DSAEK и DMEK получили более широкое распространение и являются операциями выбора. Дальнейшая разработка и совершенствование данных методик, более широкое внедрение их в клини-

ческую практику остается одним из наиболее актуальных и перспективных направлений трансплантации роговицы.

ЛИТЕРАТУРА

1. Малюгин Б.Э., Мороз З.И., Дроздов И.В. Эндотелиальная кератопластика. Офтальмохирургия. 2013; 1: 66–72.
2. Barraquer J., Rutlan J. The technique for penetrating keratoplasty Microsurgery of the Cornea. 1984; 15: 89–294.
3. Tillett C. Posterior lamellar keratoplasty. Am. J. Ophthalmol. 1956; 41: 530–533.
4. Волков В.В., Дронов М.М. К разработке хирургического метода лечения эндотелиально-эпителиальной дистрофии роговицы. I съезд офтальмологов республик Закавказья. Сухуми, 1976: 55.
5. Бойко А.В. Задняя частичная послойная кератопластика при посттравматических изменениях переднего отрезка: автореф. дисс. ... канд. мед. М., 1978. 135 с.
6. Тоцкая Т.Д. Лечение вторичной эндотелиально-эпителиальной дистрофии роговицы методами сквозной и задней послойной кератопластики: автореферат дисс. ... канд. мед. наук. М.; 1991. 22 с.
7. Горгиладзе Т.У. Хирургическое лечение вторичных дистрофий роговицы. Материалы VIII съезда офтальмологов УССР. Одесса; 1990: 299–300.
8. Мороз З.И., Тахчиди, Калинин Ю.Ю., Борзенко С.А. Современные аспекты кератопластики. Новые технологии в лечении заболеваний роговицы. М.; 2004: 280–288.
9. Ko W., Frueh B., Shields C. Experimental posterior lamellar transplantation of the rabbit cornea. Invest. Ophthalmol. Vis. Sci. 1993; 34(4): 1102–1109.
10. Melles G., Eggink F., Lander F. A Surgical Technique for Posterior Lamellar Keratoplasty 1998; 17 (6): 618–625.
11. Melles G., Lander F., Nieuwendaal C. Sutureless posterior lamellar keratoplasty. Cornea. 2002; 21: 325–327.
12. Terry M. Deep Lamellar Endothelial Keratoplasty A new surgical cure for bullous keratopathy following cataract surgery. Cataract & Refractive Surgery. 2004; 1: 20–24.
13. Hyams M., Segev F., Yepes N. Early postoperative complications of deep lamellar endothelial keratoplasty. Cornea. 2007; 26(6): 650–653.
14. Melles G., Wijdh R., Nieuwendaal C.A. Technique to Excise the Descemet Membrane From a Recipient Cornea (Descemetorhexis). Cornea. 2004; 23 (3): 286–288.
15. Lee W., Jacobs D., Musch D. Descemet's Stripping Endothelial Keratoplasty: Safety and Outcomes: A Report by the American Academy of Ophthalmology. Ophthalmology. 2009; 116(2): 1818–1830.
16. Gorovoy M. Descemet–Stripping Automated Endothelial Keratoplasty. Cornea. 2006; 25 (8): 886–889.
17. Малюгин Б.Э., Шилова Н.Ф., Анисимова Н.С. Трансплантация эндотелия и десметовой мембраны. Вестник офтальмологии. 2019; 1: 98–103.
18. Hatanaka H., Koizumi N., Okumura N. A Study of Host Corneal Endothelial Cells After Non–Descemet Stripping Automated Endothelial Keratoplasty. Cornea. 2013; 32(1): 76–80.
19. Труфанов С.В., Кобзова М.В. Оценка состояния роговицы у больных буллезной кератопатией до- и после эндотелиальной кератопластики. Вестник офтальмологии. 2015; 131(1): 12–17.
20. Soma T., Koh S., Maeda N. New Graft Insertion Device for Descemet Stripping Automated Endothelial Keratoplasty. Cornea. 2017; 36(11): 1432–1436.
21. Бикбов М.М., Марванова Л.Р. Новый метод формирования трансплантатов для эндотелиальной кератопластики. Медицинский вестник Башкортостана. 2018. Т. 13. № 6 (78). С. 41–46.
22. Бикбов М.М., Марванова З.Р., Марванова Л.Р. Усовершенствованная техника автоматизированной эндотелиальной кератопластики. Ерошевские чтения. 2012. С. 251–253.
23. Nakatani S., Murakami A. Descemet stripping automated endothelial keratoplasty using corneas from elderly donors. Graefes Archive for Clinical and Experimental Ophthalmology. 2016; 254 (6): 1135–1140.
24. Soleimani M., Tabatabaei S.A., Mirshahi R. A New User–Friendly and Affordable Method in Descemet Stripping Endothelial Keratoplasty. Open. Ophthalmol. 2018; 12: 242–246.
25. Дементьев Д.Д., Золоторевский А.В., Гаевская Е.В. и др. Лечение эндотелиальной дисфункции роговицы с использованием подогретого «материала для восстановления роговицы» глазного банка «айлаб». Практическая медицина. 2016; 6: 23–26.
26. Feng M., Price F., Price M. Air reinjection and endothelial cell density in descemet membrane endothelial keratoplasty: five–year follow–up. Journal of cataract & refractive surgery. 2014; 40(7): 1116–1121.
27. Khairallah A., Rotenberg, M., Lewis D., More C.E. Descemet stripping automated endothelial keratoplasty (DSAEK) versus repeat penetrating keratoplasty (PKP) to manage eyes with failed corneal graft. Ann. Saud. Med. 2018; 38(1): 36–41.
28. Rotenberg M., Yamaguchi T., Dogru M. Graft Survival After Penetrating and Endothelial Keratoplasty in Iridocorneal Endothelial Syndrome. Cornea. 2020; 39(1): 18–22.
29. Yazu H. Decreased Visual Acuity by an Irregular Corneal Posterior Surface After Repeat Descemet Stripping Automated Endothelial Keratoplasty. Eye Contact. Lens. 2018; 1: 249–254.
30. Бикбов М.М., Марванова З.Р., Марванова Л.Р. Автоматизированная эндотелиальная кератопластика с ультраотонким трансплантатом в лечении буллезной кератопатии. Практическая медицина. 2012. № 4-1 (59). С. 83–84.
31. Бикбов М.М., Марванова Л.Р. Хирургическое лечение эпителиально-эндотелиальной дистрофии роговицы методом задней автоматизированной послойной

кератопластики. Точка зрения. Восток – Запад. 2019; № 1. С. 57-59.

32. Titiyal J.S., Tinwala S.I., Shekhar H. Sutureless clear corneal DSAEK with a modified approach for preventing pupillary block and graft dislocation: Case series with retrospective comparative analysis. *Int. Ophthalmol.* 2015; 35: 233-240.

33. Sharma N., Maharana P.K., Singhi S. Descemet stripping automated endothelial keratoplasty. *Indian. J. Ophthalmol.* 2017; 65(3): 198–209.

34. Mian S. Incidence and Outcomes of Positive Donor Rim Cultures and Infections in the Cornea Preservation Time Study. *Cornea.* 2018; 37(9): 1102–1109.

35. Busin M., Patel A.K., Scorgia V., Ponzin D. Micrikeratome-assisted preparation of ultra-thin grafts for descemet stripping automated endothelial keratoplasty (DSAEK). *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.* 2012; 53(1): 521-524.

36. Труфанов С., Маложен С. и др. Современные возможности терапии тканевой несовместимости после кератопластики. *РМЖ. Клиническая офтальмология.* 2017; 3: 175–179.

37. Thomas P., Mukherjee A., O'Donovan D. et al. Preconditioned Donor Corneal Thickness for Microthin Endothelial Keratoplasty. *Cornea.* 2013; 32(7): 173-178.

38. Melles G.A., Melles G., Eggink F, Lander F. et al. Surgical Technique for Posterior Lamellar Keratoplasty. *Cornea.* 1998; 17(6): 618-626.

39. Демьянченко С.К., Терещенко А.В., Трифаненкова И.Г. Микроинвазивная автоматизированная задняя послойная фемтокератопластика ультратонким трансплантатом 70 мкм. *Современные технологии в офтальмологии.* 2017; 5: 10-13.

40. Bachmann B., Schaub F, Cursiefen C. Treatment of corneal endothelial disorders by DMEK and UT–DSAEK: Indications, complications, results and follow–up. *Ophthalmologe.* 2016; 113(3): 196–203.