

Г.І. Макуріна, А.О. Чернеда
Запорізький державний медичний університет

Алгоритм використання топічного окисника в лікуванні себорейного кератозу на підставі ультразвукових та патоморфологічних характеристик

Мета роботи — розробити алгоритм використання топічного окисника (водню пероксиду) в лікуванні себорейного кератозу (СК) з урахуванням даних ультразвукового (УЗ) і патоморфологічного методів дослідження та за допомогою статистичних моделей.

Матеріали та методи. На базі навчально-наукового медичного центру «Університетська клініка» Запорізького державного медичного університету обстежено 35 пацієнтів віком від 35 до 75 років (32 (91,4 %) жінки та 3 (8,6 %) чоловіків) із себорейними кератомами. З діагностичною метою використано клінічний, дерматоскопічний та патоморфологічний методи дослідження. Для визначення товщини кератозу проведено УЗ-сканування.

Результати та обговорення. На вогнища СК 35 пацієнтів місцево наносили топічний адапален протягом 2 тиж двічі на день. Після застосування ретиноїду товщина більшої частини вогнищ зменшилась ($n = 26$; 74,3 %), але інші не зазнали суттєвих змін ($n = 9$; 25,7 %). З метою хімічної деструкції було рекомендовано використати топічний окисник у формі 30 % розчину водню пероксиду. До 1-ї групи (нанесення топічного окисника протягом одного циклу) було включено 20 пацієнтів, які використовували засіб протягом 5–6 днів. Тривалість лікування впродовж ≥ 7 –10 днів була рекомендована 15 пацієнтам 2-ї групи. При порівнянні товщини кератом у пацієнтів обох груп з різною тривалістю використання окисника виявлено статистично достовірну різницю між підгрупами ($U = 88,500$; $p < 0,05$). Чим більша товщина кератоми, тим вищою була потреба в додатковому нанесенні водню пероксиду. Враховуючи патоморфологічні та УЗ-ознаки, проведено дискримінантний аналіз між групами пацієнтів із 1- та 2-цикловим нанесенням водню пероксиду. За показника менше 0 рекомендували проведення більш тривалої терапії.

Висновки. Схема з використанням топічного окисника є перспективним напрямом лікування пацієнтів із СК і потребує подальшого вивчення. Застосування статистичних методів дало змогу виділити основні перемінні ознаки (патоморфологічний варіант та товщина кератоми), які визначають вибір тривалості нанесення водню пероксиду.

Ключові слова

Себорейний кератоз, ультразвукове сканування, патоморфологічна діагностика, топічний окисник.

Себорейний кератоз (СК) належить до групи доброякісних неоплазій шкіри, які є досить поширеними в популяції [1, 7]. У більшості випадків дані новоутворення не супроводжуються суб'єктивними відчуттями, пацієнтів зазвичай турбує зовнішній вигляд кератом. Лікарі своєю чергою не приділяють належної уваги веденню таких пацієнтів, оскільки злоякісне переродження СК спостерігається досить рідко. На противагу цій поширеній думці є не менш переконливі аргументи.

У класичному розумінні вогнища СК представлені гіперкератотичними папулами на шкірі тулуба, кінцівок, обличчя. Єдина класифікація

СК відсутня, проте виділяють такі клінічні варіанти: чорний папульозний дерматоз, штукатурний кератоз, інвертний фолікулярний кератоз, крупноклітинна акантома, ліхеноїдний кератоз, плоска та типова себорейна кератома [17]. Клінічна варіабельність має насторожувати не лише стосовно визначення майбутнього перебігу СК, а й щодо диференційної діагностики інших, більш агресивних новоутворень шкіри або формування колізій [6, 22]. Важливо диференціювати кератоми і плоскоклітинний рак шкіри, базальноклітинну карциному, іноді — меланому [9, 13].

Значну допомогу в діагностиці СК надають такі неінвазивні методики, як дерматоскопія та

ультразвукове (УЗ) сканування шкіри, які забезпечують візуалізацію якісних та кількісних характеристик новоутворення. Отже, важливо визначити класичні патерни для СК, а також її товщини [2, 8, 20]. Фінальним етапом у діагностичному алгоритмі є патоморфологічне дослідження новоутворень. За даними ВООЗ (2018), патогістологічно визначають акантотичний, кератотичний, ретикулярний, клональний, іригантний, пігментний та макулярний типи [12].

Знання клінічних особливостей та методів діагностики СК розширюються і потребують більш детального розгляду на кожному рівні.

Варіабельність клініко-дерматоскопічно-патоморфологічних даних стосується також і вибору лікувальної тактики. Найпоширенішим методом лікування СК залишається видалення новоутворень із застосуванням кріохірургії, коагуляції та лазерного втручання. Також варто враховувати наслідки таких маніпуляцій, а саме виникнення вторинних змін на шкірі у вигляді дисхромії (гіпер-, гіпопігментації) та рубцювання. Особливо це стосується локалізації вогнищ СК на відкритих ділянках тіла, що спричиняє розвиток косметичного та психологічного дискомфорту.

Враховуючи викладене вище, виникає нагальна проблема у використанні більш щадних топічних методик лікування.

Одним із перших були дослідження, проведені М. V. Klaus та співавт. із застосуванням 12 % лосьйону амонію (Lac-Hydrin). Встановлено, що 12 % лосьйон Lac-Hydrin сприяв значному зменшенню товщини СК, а два новоутворення повністю регресували [15]. У 2017 р. F. Lacarrubba та співавт. дослідили 50 вогнищ ураження у 15 пацієнтів з множинним СК, на які наносили водний розчин, що містить азотну кислоту, солі цинку та міді, а також органічні кислоти (оцтову, молочну та щавлеву) [16].

Нітрицинк комплекс (Nitrizinc Complex), який використовували у дослідженні M. J. Tribo та співавт. (32 пацієнти, 59 уражень), містить органічні кислоти (оцтову, молочну та щавлеву), неорганічну (азотну) кислоту, солі міді та цинку. Дискомфорт у вигляді болю та свербіж/печіння був мінімальним. Випадків рецидивів не спостерігали протягом року після лікування [21].

Н. Aktas та співавт. повідомили про позитивний досвід використання 3 % гелю диклофенаку двічі на день протягом 1 міс у пацієнта віком 73 років із вогнищем СК у ділянці обличчя [3]. А. Cuevas та співавт. відзначили терапевтичний ефект при використанні крему з добезилатом протягом 6 міс [10]. У пацієнта з множинними вогнищами СК у ділянці геніталій L. Pizzini та

співавт. використовували для місцевого лікування поліфенон Е 10 % та екстракт зеленого чаю, що містить головний активний компонент епігалокатехіну галат (EGCG) [18].

Новим напрямом у лікуванні СК є використання топічних ретиноїдів. Відомо, що саме деривати ретиноевої кислоти впливають на процеси нормалізації диференціації та проліферації кератиноцитів [5]. Місцеве нанесення тазаротену двічі на день у дослідженні, проведеному M. D. Herzon та співавт., протягом 16 тиж сприяло клінічному одужанню 7 з 15 пацієнтів [14]. Враховуючи що ретиноїди справляють вплив на процес диференціювання кератиноцитів, застосування цих лікарських засобів є досить перспективним напрямом лікування.

Справжнім проривом та новою віхою у використанні топічного лікування став 40 % розчин водню пероксиду. Ця методика у 2017 р. була схвалена FDA як перший та єдиний офіційно затверджений засіб для лікування СК. І дійсно, результати його застосування демонструють позитивну динаміку — відзначено регрес новоутворень з мінімальними суб'єктивними виявами та вторинними змінами на шкірі [4, 11, 19]. Значною перевагою є також можливість самостійного застосування засобу в домашніх умовах, що зменшує кількість візитів до лікарні, особливо в період пандемії. Контроль за терапевтичними етапами у режимі онлайн розширює межі телемедичної практики.

Отже, використання топічних засобів лікування збагачує арсенал допомоги пацієнтам і забезпечує високий профіль ефективності та безпеки.

Мета роботи — розробити алгоритм використання топічного окисника (водню пероксиду) в лікуванні хворих на СК з урахуванням даних УЗ і патоморфологічного методів досліджень, а також за допомогою статистичних моделей.

Матеріали та методи

На базі навчально-наукового медичного центру «Університетська клініка» Запорізького державного медичного університету обстежено 35 пацієнтів із СК (32 (91,4%) жінки і 3 (8,6%) чоловіків) віком від 35 до 75 років.

Критерії включення в дослідження:

- згода на участь у дослідженні згідно з морально-етичними нормами відповідно до правил IGH/GCP, Гельсінської декларації (1964 з доповненнями 1975, 1983, 1989, 1996, 2000 р.), Конвенції Ради Європи про права людини і біомедицини та законодавства України;
- діагноз СК;
- вік > 18 років.

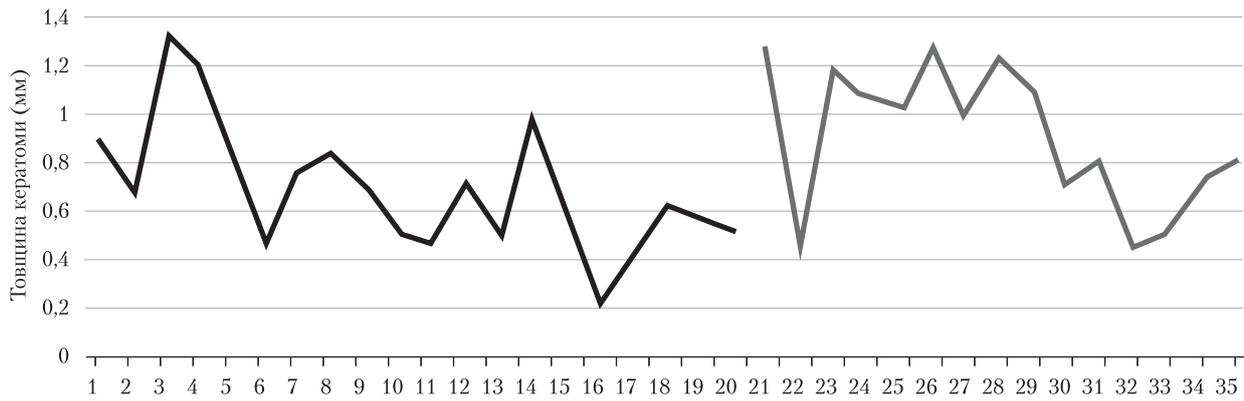


Рис. 1. Кількість циклів нанесення окисника залежно від товщини новоутворення, мм

Критерії виключення з дослідження:

- тяжка соматична патологія в стадії декомпенсації;
- інша супутня дерматологічна патологія;
- новоутворення шкіри іншого генезу (базальноклітинна карцинома, плоскоклітинна карцинома, кератоакантома, актинічний кератоз, кератопапіломи тощо);
- вік < 18 років;
- відсутність згоди пацієнта на включення в дослідження.

Окрім візуального клінічного огляду, верифікацію вогнищ як СК проводили із застосуванням додаткових методик. Дерматоскопія була наступним етапом у підтвердженні діагнозу. Визначенням специфічних для кератом патернів у поляризованому/неполяризованому режимах відбувалось із використанням Foto Finder body studio ATBM (Німеччина). Товщину новоутворення фіксували за допомогою УЗ-сканера DubCutis 33 MHz (Німеччина). УЗД-сканограми вогнищ із акцентуацією на товщину СК порівнювали з ділянками здорової шкіри.

З метою виявлення гістологічних особливостей дерматозу кожному з пацієнтів було проведено shave-біопсію частини новоутворення з подальшим дослідженням матеріалу на базі лабораторії патогістологічної та імуногістохімічної діагностики ННМЦ «Університетська клініка» ЗДМУ.

Статистичну обробку отриманих результатів проводили на персональному комп'ютері в програмі Statistica® for Windows 13.0 (StatSoft Inc., license No JP Z804I382130ARCN10-J).

Результати та обговорення

Згідно із запропонованою схемою на першому етапі лікування усі 35 пацієнтів місцево на вогнища СК наносили топічний адапален протягом 2 тиж двічі на день. Після нанесення ретиноїду товщина більшої частини вогнищ ($n = 26$; 74,3 %) зменшилася, а інші ($n = 9$; 25,7 %) не зазнали суттєвих змін. На другому етапі з метою хімічної деструкції було рекомендовано використовувати топічний окисник у формі 30 % розчину водню пероксиду. Пацієнтів розділили на дві групи. До 1-ї групи (нанесення топічного окисника протягом одного циклу) було включено 20 (57,1 %) пацієнтів, які використовували засіб протягом 5–6 днів. Тривалість лікування впродовж ≥ 7 –10 днів була рекомендована 15 (42,3 %) пацієнтам 2-ї груп. Діаграма наглядно вказує на те, що пацієнти із більш товстими СК потребували додаткового циклу нанесення водню пероксиду (рис. 1).

Порівнюючи товщину кератом у пацієнтів двох груп з різною тривалістю використання 30 % розчину окисника, виявлено статистично достовірну різницю між підгрупами (U-критерій Манна–Уїтні для двох незалежних груп — $U = 88,500$; $p < 0,05$) (рис. 2).

Середня товщина кератом, які потребували додаткового застосування розчину, становила

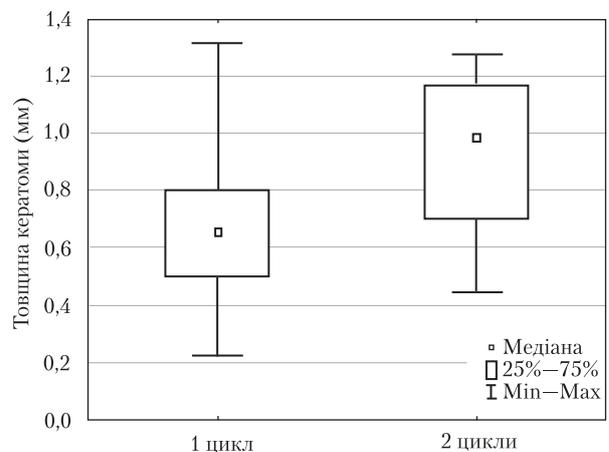


Рис. 2. Показники медіани товщини СК серед хворих, які використовували окисник протягом одного або двох циклів

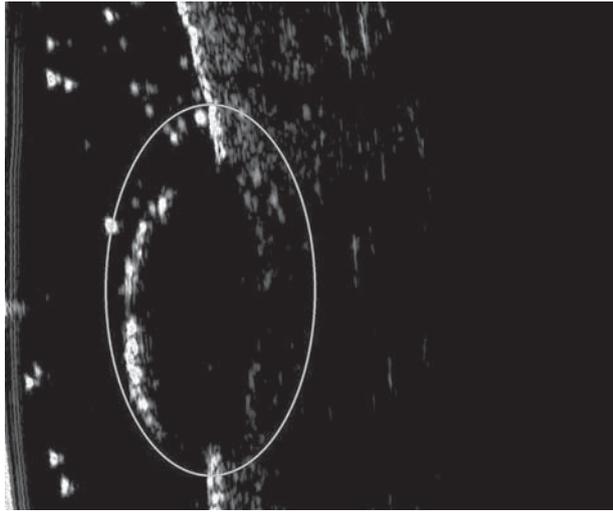


Рис. 3. УЗД-сканограма СК, датчик 33 МГц.
Товщина — 1,313 мм

(0,901 ± 0,289) мм, тоді як для 5–6-денного нанесення окисника було достатньо (0,683 ± ± 0,265) мм СК. На УЗ-скані вогнище кератозу представлено анехогенною ділянкою за рахунок феномену «акустичної тіні» внаслідок гіперкератотичних нашарувань (рис. 3).

На основі отриманих даних було визначено логістичну регресійну модель, що описує ймовірність проведення лікування СК тільки із застосуванням одного або двох циклів нанесення окисника та товщини кератоми (в мм) за даними УЗД. Модель має вигляд:

$$y = \frac{1}{1 + e^{-2,54 + 2,86x}}$$

де, x — товщина кератоми (мм), y — ймовірність.

Чутливість — 47 %.

Специфічність — 85 %.

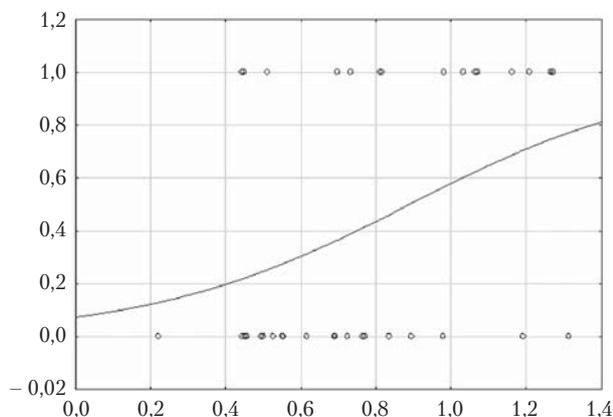


Рис. 4. Логіт-регресія при визначенні залежності товщини новоутворень від кількості циклів нанесення окисника

Можна зробити висновок, що від значення товщини кератоми залежить тривалість терапії — що більша товщина СК, то вища ймовірність додаткового нанесення окисника протягом другого циклу лікування (рис. 4).

Проводячи паралель між товщиною новоутворень та гістологічним варіантом, показовим є те, що середня товщина кератоми, представленої папіломатозним варіантом, становила (1,024 ± ± 0,202) мм, що переважає над акантотичним, ретикулярним та подразненим типами у 1,56; 2,14 та 2,31 разу відповідно.

Враховуючи патоморфологічні та УЗ-ознаки, було проведено дискримінантний аналіз між пацієнтами двох груп з СК, яких лікували з використанням одного або двох циклів нанесення окисника. Перемінними ознаками виступали гістологічний варіант (0 — акантотичний, 1 — папіломатозний, 2 — ретикулярний) та товщина СК (мм). За допомогою пакета Statistica визначено, що коефіцієнтами для перемінних стали -2,06 та -2,44 відповідно до попереднього розподілу перемінних, де перемінна 1 — гістологічний варіант, а перемінна 2 — товщина СК. Константа відповідає значенню 2,99.

Таким чином, можна вирахувати оцінку дискримінантної функції для кожного пацієнта обох груп: вибір терапії = 2,99 - 2,06 × гістологічний варіант × 2,44 × товщину СК.

Чутливість — 95 %.

Специфічність — 100 %.

Точність — 97 %.

Якщо показник більше константи, слід обрати 2-циклову терапію, що передбачає додаткове нанесення окисника, збільшує тривалість лікування в межах від 7 до 10 днів застосування водню пероксиду. Якщо показник менше константи, достатнім є проведення одного циклу нанесення окисника протягом 5–6 днів.

Клінічний випадок. Пацієнтка М., 55 років, звернулася зі скаргами на наявність вогнища ураження на шкірі тулуба, розмір якого останнім часом почав збільшуватися, а поверхня стала цупкою та товстою. Встановлено клініко-дерматоскопічний діагноз «себорейна кератома». Дані УЗД: товщина СК — 1,163 мм. Патоморфологічне заключення: «себорейний кератоз, папіломатозний варіант (ICD-O код 8052/0) з ділянками гіперкератозу та наявністю множинних кератинових кіст».

Враховуючи запропоновану вище модель, $y = -1,91$. Цей результат є меншим за 0 та відповідає групі 2-циклового нанесення окисника.

Ця теоретична модель підтверджує практичні спостереження. Пацієнтці М. необхідно було 8 днів для лікування СК з використанням топічного окисника.

Висновки

1. Сучасні додаткові методи дерматоскопічної та УЗ-діагностики СК допомагають клініцистам у розробці алгоритму терапевтичного лікування пацієнтів із такими новоутвореннями.

2. Збільшення товщини новоутворення, приналежність до папіломатозного та частково акан-

тотичного гістологічних варіантів має прогностичне значення щодо визначення активності терапії.

3. Застосування схеми із топічним окисником є перспективним напрямом лікування пацієнтів із СК та потребує подальшого дослідження механізмів його дії.

Список літератури

1. Александрова А.К., Смольяникова В.А., Филатова В.А. Себорейный кератоз как неизменный спутник старения. Современный взгляд на этиологию и патогенез // *Пространство и Время*.— 2018.— № 1—2 (31—32).— С. 295—301. doi:10.24411/2226-7271-2018-11101.
2. Сергеева И.Г., Микаилова Д.А., Сорокина Е.Д. Высоко-частотное ультразвуковое исследование кожи в практике дерматовенеролога.— Новосибир. гос. ун-т.— Новосибирск: ИПЦ НГУ, 2020.— 266 с.
3. Aktaş H., Ergin C., Keseroğlu H.Ö. Diclofenac gel may be a new treatment option for seborrheic keratosis // *Indian Dermatol Online J.*— 2016.— Vol. 3.— P. 211—212. doi: 10.4103/2229-5178.182363.
4. Baumann L.S., Blauvelt A., Draelos Z.D. et al. Safety and Efficacy of Hydrogen Peroxide Topical Solution, 40 % (W/W), in Patients With Seborrheic Keratoses: Results From 2 Identical, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Phase 3 Studies (A-101-SEBK-301/302) // *J. Am. Acad. Dermatol.*— 2018.— Vol. 79, N 5.— P. 869—877. doi: 10.1016/j.jaad.2018.05.044.
5. Beckenbach L., Baron J.M., Merk H.F. et al. Retinoid Treatment of Skin Diseases // *Eur. J. Dermatol.*— 2015.— Vol. 25, N 5.— P. 384—3891. doi: 10.1684/ejd.2015.2544.
6. Bedir R., Yurdakul C., Güçer H., Sehitoglu I. Basal Cell Carcinoma Arising within Seborrheic Keratosis // *J. Clin. Diagn. Res.*— 2014.— Vol. 8, N 7.— YD06-7. doi: 10.7860/JCDR/2014/8665.4604.
7. Bickers D.R., Lim H.W., Margolis D. et al. The burden of skin diseases: 2004 a joint project of the American Academy of Dermatology Association and the Society for Investigative Dermatology // *J. Am. Acad. Dermatol.*— 2006.— Vol. 55, N 3.— P. 490—500. doi: 10.1016/j.jaad.2006.05.048.
8. Bowling J. *Diagnostic Dermoscopy: the Illustrated Guide.*— John Wiley & Sons AND Sons LTD, 2011.— P. 156.
9. Carrera C., Segura S., Aguilera P. et al. Dermoscopic Clues for Diagnosing Melanomas That Resemble Seborrheic Keratosis // *JAMA Dermatol.*— 2017.— Vol. 153, N 6.— P. 544—551. doi: 10.1001/jamadermatol.2017.0129.
10. Cuevas P., Angulo J., Salguero I. Clearance of Seborrheic Keratoses With Topical Dobesilate // *BMJ Case Rep.*— 2012.— bcr 0120125628. doi: 10.1136/bcr.01.2012.5628.
11. DuBois J.C., Jarratt M., Beger B.B. et al. A-101, a Proprietary Topical Formulation of High-Concentration Hydrogen Peroxide Solution: A Randomized, Double-Blind, Vehicle-Controlled, Parallel Group Study of the Dose-Response Profile in Subjects With Seborrheic Keratosis of the Face // *Dermatol. Surg.*— 2018.— Vol. 44, N 3.— P. 330—340. doi: 10.1097/DSS.0000000000001302.
12. Elder D., Massi D., Scolyer R., Willemze R. *WHO classification of skin tumours.*— 4th ed. Lyon Cedex: IARC, 2018.— P. 26—46.
13. Gao Y.Y., An X.J., Yang J. et al. Seborrheic keratosis mimicking basal cell carcinoma under dermoscopy: a case report // *Chin. Med. J. (Engl.)*.— 2020.— Vol. 133, N 17.— P. 2139—2140. doi: 10.1097/CM9.0000000000001010.
14. Herron M.D., Bowen A.R., Krueger G.G. Seborrheic Keratoses: A Study Comparing the Standard Cryosurgery With Topical Calcipotriene, Topical Tazarotene, and Topical Imiquimod // *Int. J. Dermatol.*— 2004.— Vol. 43, N 4.— P. 300—302. doi: 10.1111/j.1365-4632.2004.02282.x.
15. Klaus M.V., Wehr R.F., Rogers R.S. et al. Evaluation of Ammonium Lactate in the Treatment of Seborrheic Keratoses // *J. Am. Acad. Dermatol.*— 1990.— Vol. 22 (2 Pt 1).— P. 199—203.
16. Lacarrubba F., Nasca M.R., Verzi A.E., Micali G. A Novel Topical Agent in the Treatment of Seborrheic Keratoses: A Proof of Concept Study by Clinical and Dermoscopic Evaluation // *Dermatol. Ther.*— 2017.— Vol. 30, N 5. doi: 10.1111/dth.12526.
17. Nobiles K. Are All Seborrheic Keratoses Benign? Review of the Typical Lesion and Its Variants // *Journal of Cutaneous Medicine and Surgery.*— 2008.— Vol. 12, N 5.— P. 203—210. doi: 10.2310/7750.2008.07096.
18. Pizzini L., Luca G.D., Milani M. Efficacy and Tolerability of Topical Polyphenon E in Multiple «Seborrheic Keratosis-Like» Lesions of the Groin in an Immunocompetent 26-Year-Old Man // *Case Rep. Dermatol.*— 2019.— Vol. 11, N 3.— P. 310—316. doi: 10.1159/000503989.
19. Smith S.R., Xu S., Estes E., Shanler S.D. Anatomic Site-Specific Treatment Response With 40% Hydrogen Peroxide (W/W) Topical Formulation for Raised Seborrheic Keratoses: Pooled Analysis of Data From Two Phase 3 Studies // *J. Drugs Dermatol.*— 2018.— Vol. 17, N 10.— P. 1092—1098.
20. Soyer H. Peter, Argenziano G., Hofmann-Wellenhof R., Zalaudek I. *Dermoscopy. The Essential.* Second edition.— Elsevier Saunders, 2012.— P. 232.
21. Tribó M.J., Aladren S., Garre A., Granger C. A Novel Nitric Complex® Solution for Topical Treatment of Seborrheic Keratosis: An Interventional Clinical Study // *Eur. J. Dermatol.*— 2019.— Vol. 29, N 2.— P. 203—208. doi: 10.1684/ejd.2019.3525.
22. Vun Y., De'Ambrosis B., Spelman L. et al. Seborrheic keratosis and malignancy: collision tumour or malignant transformation? // *Australas J. Dermatol.*— 2006.— Vol. 47, N 2.— P. 106—108. doi: 10.1111/j.1440-0960.2006.00242.x.

G.I. Makurina, L.O. Cherneda

Zaporizhzhia State Medical University

Algorithm of topical oxidant application in the treatment of seborrheic keratosis based on ultrasound and pathomorphological features

Objective — to develop an algorithm for the use of a topical oxidizing agent (hydrogen peroxide) in the treatment of seborrheic keratosis (SK), taking into account the ultrasound (US) and pathomorphological data and using statistical models.

Materials and methods. 35 patients aged 35 to 75 (32 (91.4 %) women and 3 (8.6 %) men) with seborrheic keratomas were examined on the basis of «University Clinic» Medical Educational and Scientific Center of Zaporizhzhia State Medical University. Clinical, dermatoscopic and pathomorphological research methods were used for diagnostic purposes. To determine the thickness of keratosis, an ultrasound scan was performed.

Results and discussion. Topical adapalene was applied locally to SK foci for 2 weeks, 2 times a day in 35 patients. After retinoid administration, the thickness of most foci decreased ($n = 26$; 74.3 %), but some of them did not change significantly ($n = 9$; 25.7 %). For the purpose of chemical destruction, it was recommended to use a topical oxidant — 30 % solution of hydrogen peroxide. Group 1 (application of topical oxidant in one cycle) included 20 patients who used the remedy for 5–6 days. The duration of treatment for ≥ 7 –10 days was recommended for 15 patients of group 2. A comparison of keratoma thickness in patients of both groups with different duration of oxidant use revealed a statistically significant difference between subgroups ($U = 88.500$; $p < 0.05$). The greater the thickness of the keratoma was, the more it needed additional application of hydrogen peroxide. Taking into account the pathomorphological and ultrasound signs, a discriminant analysis was performed between groups of patients with 1 and 2 cycles of hydrogen peroxide application. In case of less than 0 index, longer therapy was recommended.

Conclusions. The scheme using topical oxidant is a promising area of treatment for patients with SK and requires further study. The application of statistical methods made it possible to identify the main variable features (pathomorphological variant and keratoma thickness), which determine the choice of the duration of hydrogen peroxide application.

Keywords: seborrheic keratosis, ultrasound skanning, pathomorphological investigation, topical oxidant.

Дані про авторів:

Макурина Галина Іванівна, д. мед. н., проф., зав. кафедри дерматовенерології та косметології з курсом дерматовенерології і естетичної медицини
<https://orcid.org/0000-0002-3293-2748>

E-mail: makurinagalina1@gmail.com

Чернеда Лілія Олексіївна, аспірант кафедри дерматовенерології та косметології з курсом дерматовенерології і естетичної медицини

<https://orcid.org/0000-0002-3057-8685>

E-mail: lillia271212@gmail.com