

МАРКАЗИЙ СЕРОЗ ХОРИОРЕТИНОПАТИЯ КАСАЛЛИГИНИ ДАВОЛАШДА ЗАМОНАВИЙ УСУЛЛАР БИЛАН ЁНДАШУВ

Джамалова Ш.А.¹, Ибодуллаева Д.Ч.¹, Актамов А.Ш.²

Республика ихтисослашган кўз микрохирургияси илмий-амалий тиббиёт
маркази¹

МЧЖ “SIHAT KO’Z” клиникаси²

Аннотация

Марказий сероз хориоретинопатия (МСХР) кўриш қобилятига жиддий таъсир кўрсатувчи касаллик бўлиб, унинг клиник кўринишлари ва шакллари ўзгарувчан. Диагностика учун асосий усуллар сифатида оптик когерент томография ва флуоресцент ангиография текширув усуллари ҳисобланади. Даволашда консерватив терапия, тўр парданинг фокал лазер коагуляцияси, фотодинамик терапия ва замонавий микроимпульс лазер технологиялари кенг қўлланилади. Шунингдек, касалликнинг турли шакллари учун янги терапевтик ёндашувларни ишлаб чиқиш заруриятини тўғдиради. МСХР диагностика қилиш ва даволашда замонавий методларни қўллаш долзарб аҳамиятга эга.

Калит сўзлар: марказий сероз хориоретинопатия, тўр парда нейроэпителий (НЭ), пигмент эпителий (ПЭ), фильтрация нуқтаси (ФН).

APPLICATION OF MODERN METHODS IN THE TREATMENT OF CENTRAL SEROUS CHORIORETINOPATHY

Djamalova Sh.A.¹, Ibodullaeva D.Ch.¹, Aktamov A.Sh.²

Republic specialized eye microsurgery scientific-practical medical center¹
“SIHAT KO’Z” LLC clinic²

Abstract

Central serous chorioretinopathy (CSCR) is a disease that significantly affects visual ability and has variable clinical manifestations and forms. The primary diagnostic methods are optical coherence tomography and fluorescein angiography. Treatment widely includes conservative therapy, focal laser coagulation of the retina, photodynamic therapy, and modern micro-pulse laser technologies. Additionally, there is a need to develop new therapeutic approaches for different forms of the disease. The application of modern methods in the diagnosis and treatment of CSCR is of great importance.

Keywords: central serous chorioretinopathy, retinal neuroepithelium (NE), pigment epithelium (PE), filtration point (FP).

ПРИМЕНЕНИЕ СОВРЕМЕННЫХ МЕТОДОВ В ЛЕЧЕНИИ ЦЕНТРАЛЬНОЙ СЕРОЗНОЙ ХОРИОРЕТИНОПАТИИ

Джамалова Ш.А.¹, Ибодуллаева Д.Ч.¹, Актамов А.Ш.²

Республиканский специализированный научно-практический медицинский
центр микрохирургии глаза¹
ООО клиника “SINAT KO’Z”²

Аннотация

Центральная серозная хориоретинопатия (ЦСХР) — это заболевание, оказывающее серьезное влияние на зрительную способность, с изменчивыми клиническими проявлениями и формами течения. Основными методами диагностики являются оптическая когерентная томография и флуоресцентная ангиография. В лечении широко применяются консервативная терапия, фокальная лазерная коагуляция сетчатки, фотодинамическая терапия и современные микроимпульсные лазерные технологии. Кроме того, существует необходимость разработки новых терапевтических подходов для различных форм заболевания. Применение современных методов диагностики и лечения ЦСХР имеет актуальное значение.

Ключевые слова: центральная серозная хориоретинопатия, нейроэпителий сетчатки (НЭ), пигментный эпителий (ПЭ), фильтрационная точка (ФТ).

Марказий сероз хориоретинопатия (МСХР) – бу макула соҳасида тўр парда нейроэпителий (НЭ) қаватининг ёки пигмент эпителийнинг (ПЭ) сероз ажралиши билан тавсифланадиган синдромал касаллик ҳисобланади. Касалликнинг симптомлари, клиник кўринишлари, касалликнинг кечиши бўйича жуда ўзгарувчан. Патологик жараён бир томонлама ёки икки томонлама бўлиши, ўтқир ёки сурункали шаклда кечиши мумкин. Ҳозирги вақтда МСХР нинг этиологияси ва патофизиологияси ҳақида умумий тан олинган концепция мавжуд эмас, касаллик идиопатик ва спорадик деб ҳисобланади. Бироқ, МСХР турли омиллар (глюкокортикостероидлар билан даволаниш, психоэмоционал стресс, алкоголь истеъмоли, эндоген минералокортикоидлар алмашинувининг бузилиши, эндоген кортизол ва катехоламинлар даражасининг юқори бўлиши) билан боғлиқлиги аниқланган [2, 7].

Ушбу касаллик асосан ёш ва ўрта ёшдаги эркаклар, ҳомиладор аёллар, осий ирқ вакиллари, орган трансплантацияси ўтказган беморлар, Кушинг синдроми, артериал гипертония, тизимли қизил югурук касаллиги билан

оғриганлар, А турдаги шахслар (тез қўзғалувчан) ва уйқу бузилишлари мавжуд бўлган беморларда кўпроқ учрайди. Шунингдек, *Helicobacter pylori* инфекцияси билан боғлиқлик ҳам аниқланган [1, 3, 18].

МСХРнинг икки асосий типик (классик, ўткир), сурункали (диффуз ретинал эпителиопатия) шакли мавжуд. Бундан ташқари, баъзи атипик синдромлар ҳам кузатилиши мумкин. Марказий сероз хориоретинопатиянинг типик (классик, ўткир) шаклида макула соҳасида НЭ қаватининг буллёз сероз ажралиши билан клиник намоён бўлади. Бу ҳолда, "фильтрация нуқтаси" (ФН) ёки нуқталари, пигмент эпителийнинг (ПЭ) локал дефекти кузатилади, яъни ташқи гематоретинал тўсиқ бузилган бўлади [28, 31, 32]. Функционал жиҳатдан ушбу шакл кўришнинг енгил хиралашиши, рефракциянинг гиперметропия томонга сурилиши, метаморфопсия, микропсия, макропсия ва дисхроматопсия каби симптомлар, контраст сезувчанликнинг пасайиши, марказий мусбат нисбий скотома билан намоён бўлади. Кўриш ўткирлиги одатда яхши сақланиб қолади. Баъзи ҳолатларда, экстрафовеал локализацияда симптомсиз бўлиши мумкин. Табиий ҳолатда ўткир ЦСХР субретинал суюқлик 3–6 ой ичида қайта сўрилиши, кўриш ўткирлиги тўлиқ ёки деярли тўлиқ тикланиши билан яқунланади [30, 31].

Сурункали шакли диффуз пигмент эпителий ўзгаришлари билан характерланади (пигмент эпителиопатия). У кўпинча НЭ қаватининг паст (теккис) ажралиши, пигмент эпителийнинг атрофияси, фоторецепторларнинг зарарланиши ва салбий функционал натижалар билан боғлиқ. Субретинал соҳада фибрин йиғилиши ва кейинчалик субретинал фиброз пайдо бўлиши мумкин, бу кўриш қобилятини тикланмасдан йўқотиш хавфини келтириб чиқаради [4, 10].

Диагностика учун асосий методлар оптик когерент томография (ОКТ), Флуоресцент ангиография (ФАГ) ҳисобланади. Ушбу усуллар субретинал суюқлик тўпланиши ва пигмент эпителийнинг ажралиш соҳаларини аниқлашга имкон беради [29, 31].

Марказий сероз хориоретинопатияни даволаш. Ҳозирги кунда офтальмологлар орасида МСХР этиологияси ва патогенизи бўйича аниқ фактларга асосланган маълумотлар бўлмаганлиги каби, уни даволашга доир маълумотлар ҳам адабиётларда турлича келтирилади. Шундай бўлишига қарамасдан даволаш тамойили субретинал ёки ПЭ ости бўшлиқдаги сероз суюқликни бартараф этишига қаратилган.

Консерватив терапия. МСХР комплекс даволашда кенг қўлланилиб, капиллярлар ўтказувчанлигини нормаллаштирадиган ва қон томирларни кенгайтирувчи ангиопротекторлар, транквилизаторлар, ностероид яллиғланишга қарши препаратлар, диуретиклар, антигистаминлар,

карбонгидраза ингибиторлари, антиагригантлар, антиоксидантлар каби турли гуруҳга мансуб препаратларни ўз ичига олади [27].

Яқин вақтларгача МСХР гормонал терапия нисбатан кенг тарқалган метод бўлиб ҳисобланар эди. Қўплаб ўтказилган таҳлиллар шуни курсатдики стероидлар қулланилиши касаллик рецидивланишини камида 2 марта ошишига ва хориоидиал неоваскулеризация пайдо бўлишига олиб келаркан [27].

Карбоангидраза ингибиторларини орал қўлланиш МСХР симптомларини пасайтиришга хизмат қилади. Масалан, дорзоламиднинг маҳаллий қўлланилиши субретинал суюқликни тез пасайтиришда самарали бўлган. Бир қатор муаллифлар карбонгидраза ингибиторларининг эффиктивлигини пигмент этителий хужайраларидаги карбонгидраза ферментини блоклашини текширишдаги натижалари орқали исботлашган [1].

Минералокортикоид рецептор антагонистлари спиронолактон ва эплеренон каби дорилардан фойдаланиш субретинал суюқликни резорбция қилишга ёрдам берган. Бироқ, уларнинг ножўя таъсирлари ва терапия мониторинги мураккаб бўлиши мумкин [14, 24].

Тўр парда лазер коагуляцияси. Бир неча ўн йиллар давомида, бир неча кўз туби патологияларида ўтказиб келинаётган устувор ва эффектив метод ҳисобланади. Кузатув давомида фильтрация нуқтасининг (ФН) беркилиши ва субретинал суюқликнинг сўрилиши содир бўлмаса, актив фильтрация нуқтасининг фокал лазер коагуляцияси ўтказилади [3, 9, 17]. Фильтрация соҳаси жойлашган ПЭ дефекти фокал лазер коагуляцияси бевосита амалиётдан олдин ўтказиладиган ФАГ методи назорати остида бажарилади [8]. Лазер коагуляция зонасида ПЭ, НЭ фоторецепторлари ва хориокапиллярларда куйиш жараёни содир бўлиб чандиқ тўқима ривожланади. Бу ҳолат лазер коагуляциянинг фильтрация нуқтаси тўр парда аваскуляр соҳасида учраган ҳолатда ўтказишга қарши кўрсатма ҳисобланади. Р. Leaver ва С. Williams 1979-йилда текширишлар натижасида келтирилган малумотларда ФН лазер коагуляциясидан кийин 1-5% ҳолларда субретинал неоваскулиризация шакиллиган ва бу ҳолат коагуляция вақтида Брух мембранасининг жароҳатланиши билан тушунтирилади [8, 17].

Бўсаға ости микроимпульс лазер таъсири ҳозирги кунда замонавий офтальмологияда актив қулланилмоқда. Бу метод узининг тежамкорлиги, келтириб чиқариши мумкун бўлган асоратлар фоизининг пастлиги билан ананавий фильтрация нуқтасининг бўсаға усти лазер коагуляциясидан афзал ҳисобланади [20, 25]. Бу ҳолат лазер микроимпульс режимида, қайталанувчи, паст энергияли, давомийлиги ўта даражада қисқа бўлган импульслар чиқариши ва бу импульслар ПЭ хужайраларида фақатгина иссиқлиф эффектини келтириб чиқариб, ён атроф тўқималарда куйиш келтириб чиқармаслиги билан

ифодаланади [20, 21]. Баъзи ҳолатларда субпорог микропулс лазер терапиясининг такрорий сеанслари ўтказилиши мумкин. Ушбу усулнинг камчиликлари қаторига лазер таъсирининг мос параметрларини танлашдаги қийинчиликлар ва такрорий сеанслар зарурати киради [6, 19].

Транспупилляр термотерапия (ТТТ) касалликнинг сурункали шакли учун яна бир даволаш усули бу — транспупилляр термотерапия (ТТТ). Гиудисе Г. L. ва ҳамкорлари 2011 йилда ПЭ қўчган соҳага тўғридан-тўғри ТТТ таъсирини кўрсатишни таклиф қилганлар. Транспупилляр термотерапия — инфрақизил бўсаға ости лазер таъсири усулидир, бунда катта майдонли нуқта, паст энергия ва узок давом этадиган нурланиш таъсири қўлланилади. ТТТ таъсири остидаги ҳудуддаги ҳарорат тахминан 4-9 °C гача ошади. Бу коагулятнинг пайдо бўлишига олиб келмайди, аммо бу, вазодилатацион эффектни ва ПЭ фагоцитоз фаоллигини оширишга етарли бўлиб, нейрорецепторларнинг парчаланиш маҳсулотларини олиб ташлашга ёрдам беради, микроциркуляция жараёнларини рағбатлантиради ва антиоксидант фаоллигини оширади. Бундан ташқари, ТТТ даги гипертермия термик стрессни келтириб чиқаради ва қиздириш оқсиллари (shock proteins) ишлаб чиқаришни рағбатлантиради, бу еса гипоксия ҳолатида тўр парда ганглиёз ҳужайраларини ҳимоя қилишда муҳим рол ўйнайди [11, 16].

Фотодинамик терапия (ФДТ) МСХР сурункали формасини даволашда, консерватив терапия билан бир қаторда Визудин препарати ёрдамида фотодинамик терапиянинг (ФДТ) қўлланилиши кўплаб адабиётларда келтирилган [26]. Бу янги ва ўрганилишда давом этилаётган метод бўлиб, охириги вақтда бир қанча янги фотосенсибилизаторларнинг амалиётга киритиб бошланаётгани сабабли аҳамияти ортиб бормоқда. Амалиёт бемор венасига фотосенсибилизатор юборишдан бошланади ва препарат нишон ҳужайраларда тўпланиш хусусиятига эга. Нурланиш остида нишон тўқимада кумуляцияланган препарат активланади (фотосенсибилизатор электронлари активланиб қўзғалиш ҳолатига ўтади) ва тўқимани жароҳатлаб, апоптоз ёни некроз ҳолатини чақиради. ФДТ ўтказилгандан сўнг тромбосан, гистамин, ўсимта некроз омили ва бошқа шу каби ферментлар ажралиши кучайиб тўқималарда жойлашган қон томирлар окклюзияси содир бўлади [23].

Анти-VEGF терапияси. Анти-VEGF (бевацизумаб, ранибизумаб) препаратлари хориоид томирлари ўтказувчанлигини пасайтиради. Тадқиқотларда анти-VEGF терапия субретинал суюқликни 80% ҳолларда самарали ҳал қилган. Бироқ, ушбу дориларнинг ЦСХ учун қўлланилиши ҳали стандартизация қилинмаган. Адабиётларда МСХР ўткир ҳамда сурункали формаларида хориоидал қон томирлари ўтказувчанлигини камайтириш мақсадида ангиогениз ингибиторларнинг яни анти-VEGF (Vascular Endothelial

Growth Factor) препаратларининг (Луцентис, Эйлеа ва бош) қўлланилаётгани хақида маълумотлар топиш мумкун [12, 22]. Дастлаб бу препаратлар хориодиял неоваскуляризация жараёнини тўхтатишига қаратилган касалликларда қўлланилиб бошланган. Кийинчалик уларнинг юқоридагидан ташқари, тўр пардадаги шишни камайтириш хусусиятлари аниқланди ва ҳозирда амалиётда даволашнинг алтернатив тури сифатида қўлланилмоқда. МСХР сурункали формаларини даволашларда келтирилган маълумотларда, анти-VEGF препаратлар нейроретинарий қўчишини инъекциядан кийинги яқин вақт ичида камайтирган. Лекин узок муддатли, доимий эффект бера олишмаган. Анти-VEGF препаратларнинг қисқа ва кам эффективлиги, муолажадан кийинги асоратлар хавфи юқорилиги сабабли МСХР даволашда мақсадга мувофиқлиги кам ҳисобланади [5, 13].

Хулоса. ЦСХРнинг ўткир шакли бўйича даволаш алгоритмлари яхши ишлаб чиқилган бўлсада, сурункали шакл учун самарали терапияни ишлаб чиқиш ҳали ҳам долзарб масала бўлиб қолмоқда. Умуман олганда, МСХРни даволашда замонавий технологияларнинг интеграция қилиниши, индивидуал ёндашув ва доимий тадқиқотлар орқали юқори натижаларга эришиш мумкин.

Фойдаланилган адабиётлар:

1. Cotticelli L., Borrelli M., D'Alessio A.C., [et al.] Central serous chorioretinopathy and Helicobacter pylori // Eur J Ophthalmol. – 2006. – № 16 (2). – P. 274–278.
2. Chatziralli I., Kabanarou S.A., Parikakis E., Chatzirallis A., Xirou T., Mitropoulos P. Risk factors for central serous chorioretinopathy: multivariate approach in a case-control study. Current Eye Research. 2017;42(7):1069–1073. DOI: 10.1080/02713683.2016.127619
3. Chhablani J. Outcomes of treatment of choroidal neovascularization associated with central serous chorioretinopathy with intravitreal antiangiogenic agents. Retina. 2015;35(12):2489–2497. DOI: 10.1097/IAE.0000000000000655
4. Ceke M.Y., Elgin U., P. Nalcacioglu-Yuksekkaya [et al.] // Comparison of autofluorescence and optical coherence tomography findings in acute and chronic central serous chorioretinopathy / Int. J. Ophthalmol. – 2014. – Vol. 7. – P. 350-354.
5. Daruich A., Central serous chorioretinopathy: Recent findings and new pathophysiology hypothesis / A. Daruich, A. Matet, A. Diran [et al.]. – Text: immediate // Prog. Retin. Eye Res. – 2015. – Vol. 48. – P. 82-118.

6. Dijk E.H.C. Half-dose photodynamic therapy versus high-density subthreshold micropulse laser treatment in patients with chronic central serous chorioretinopathy: the place trial. *Ophthalmology*. 2018;125(10):1547–1555.
7. Haimovici R., Koh S., Gagnon D.R., Lehrfeld T., Wellik S. Risk factors for central serous chorioretinopathy: a case-control study. *Ophthalmology*. 2004;111:244–249. DOI: 10.1016/j.opthta.2003.09.024.
8. Heimann H., Kellner U., Foerster M. N. Атлас по ангиографии глазного дна; перевод с английского / под ред. Ю. С. Астахова, М.: МЕДпресс-информ, 2008.197 с.
9. Iacono P., Toto L., Costanzo E., Varano M., Parravano M.C. Pharmacotherapy of Central Serous Chorioretinopathy: A Review of the Current Treatments. *Curr Pharm Des*. 2018;24(41):4864–4873.
10. Imamura, Y. Fundus autofluorescence and visual acuity in central serous chorioretinopathy / Y. Imamura, T. Fujiwara, R.F. Spaide // *Ophthalmol.* – 2011. – Vol. 118. – P. 700-705.
11. Lahousen T., Painold A., Luxenberger W., Schienle A., Kapfhammer H.P., Ille R. Psychological factors associated with acute and chronic central serous chorioretinopathy. *Nord J Psychiatry*. 2016; 70(1):24–30. DOI: 10.3109/08039488.2015.1041156.
12. Margolis, R. A pilot study of enhanced depth imaging optical coherence tomography of the choroid in normal eyes / R. Margolis, R.F. Spaide // *Am. J. Ophthalmol.* – 2009. – Vol. 147. – P. 811-815.
13. Mori, R. Factors predicting 2-year treatment results of ranibizumab therapy for polypoidal choroidal vasculopathy in eyes with good baseline visual acuity / R. Mori, K. Tanaka, M. Yuzawa. – Text: electronic // *Medicine*. – 2018. DOI:10.1097/MD.00000000000011188.
14. Pichi F., Carrai P., Ciardella A., Behar-Cohen F., Nucci P., Central Serous Chorioretinopathy Study Group. Comparison of two mineralcorticosteroids receptor antagonists for the treatment of central serous chorioretinopathy. *Int Ophthalmol*. 2017;37(5):1115–1125. DOI: 10.1007/s10792-016-0377-2.
15. Pikkil J., Beiran I., Ophir A., Miller B. Acetazolamide for central serous retinopathy. *Ophthalmology*. 2002;109(9):1723-1725.
16. Rasoulinejad S.A. Central Serous Chorioretinopathy: Epidemiology in Northern Part of Iran. *World Applied Sciences Journal*. 2015; 33(5):843–845. DOI: 10.5829/idosi.wasj.2015.33.05.307.
17. Rijssen T.J. Central serous chorioretinopathy: Towards an evidence-based treatment guideline. *Prog Retin Eye Res*. 2019;73:100770. DOI: 10.1016/j.preteyeres.2019.07.003.

18. Rhatziralli I., Kabanarou S.A., Parikakis E. [et al.] Risk factors for central serous chorioretinopathy: multivariate approach in a case-control study // Current Eye Research. – 2017. – № 42 (7). – P. 1069-1073. doi:10.1080/02713683.2016.1276196.
19. Scholz P., Altay L., Fauser S. A review of subthreshold micropulse laser for treatment of macular disorders. Adv. Ther. 2017;34(7):1528–1555.
20. Sivaprasad S., Elagouz M., McHugh D., Shona O., Dorin G. Micropulsed diode laser therapy: evolution and clinical applications. Surv Ophthalmol. 2010;55(6):516–530.
21. Sramek C., Mackanos M., Spitler R., Leung L.S., Nomoto H., Contag C.H., Palanker D. Non-damaging retinal phototherapy: dynamic range of heat shock protein expression. Investig Ophthalmol Vis Sci. 2011;52(3):1780–1787
22. Staurenghi, G. On behalf of the PROMETHEUS Study Group. Efficacy and safety of ranibizumab 0.5 mg for the treatment of macular edema resulting from uncommon causes. Twelve-month findings from PROMETHEUS / G. Staurenghi, T.Y.Y. Lai, P. Mitchell [et al.]. – Text: immediate // Ophthalmology. – 2018. – Vol. 125. – P. 850-862.
23. Taban M., Boyer D. S., Thomas E. L. Chronic central serous chorioretinopathy: Photodynamic therapy // Am. J. Ophthalmol. 2004. V. 137. P. 1073
24. Астахов Ю.С., Бутин Е.В., Морозова Н.В., Соколов В.О., Ракицкий А.В., Флоренцева С.С. Лечение центральной серозной хориоретинопатии местным ингибитором карбоангидразы «Трусопт». Офтальмологические ведомости. 2010;3(1):63–66. [Astakhov Yu.S., Butin E.V., Morozova N.V., Sokolov V.O., Rakitskiy A.V., Florentseva S.S. The local carbonic anhydrase inhibitor Trusopt treatment of central serous chorioretinopathy. Ophthalmology journal = Oftal'mologicheskie vedomosti. 2010;3(1):63–66 (In Russ.)].
25. Балашевич Л. И., Гацу М. В., Искендерова Н. Г. Эффективность диодной субпороговой микроимпульсной лазеркоагуляции при лечении различных форм центральной серозной ретинопатии. IV Всероссийский семинар «круглый стол» «Макула 2010»: Сб. науч. трудов. Ростов-на-Дону, 2011. С. 416-418.
26. Гацу М. В. Фотодинамическая терапия метод выбора при лечении хронических форм центральной серозной ретинопатии. IV Всероссийский семинар «круглый стол» «Макула 2010»: Сб. научн. трудов. Ростов-на-Дону, 2010. С. 427-429.
27. Гацу М. В., Искендерова Н. Г. Влияние стероидной терапии на развитие и течение центральной серозной хориоретинопатии. III Всероссийский семинар «круглый стол» «Макула 2008»: Сб. научн. трудов. Ростов-на-Дону, 2008. С. 90-92.

28. Коскас Г. Комплексная диагностика патологии глазного дна. М.: Практическая медицина; 2007, 495 с
29. Мальцев Д.С, Куликов А.Н., Чхаблани Д., Кутик Д.С., Арсенов Н.В. Оптическая когерентная томография в диагностике и лечении центральной серозной хориоретинопатии. Вестник офтальмологии. 2018;134(6):15–24.
30. Мальцев Д.С, Фомин А.В., Куликов А.Н., Васильев А.С. Оценка статуса хориокапилляриса с помощью высокоскоростной спектральной оптической когерентной томографии с функцией ангиографии и технологии усреднения изображений. Вестник офтальмологии. 2021;137(3):76–84.
31. Стоюхина А.С., Будзинская М.В., Стоюхин С.Г., Асламазова А.Э. Оптическая когерентная томография-ангиография в офтальмоонкологии. Вестник офтальмологии. 2019;135(1):104–111.
32. Щеголева, И.В. Этиология и патогенез центральной серозной хориоретинопатии / И.В. Щеголева, М.В. Будзинская // Вестник офтальмологии. – 2010. – № 3. – С. 55-58.