

HEMOSTAZA ENDOSCOPICĂ CU ADEZIV FIBRINIC ÎN MANAGEMENTUL HEMORAGIILOR VARICEALE CIROGENE

Gheorghe ANGHELICI¹, Oleg SAVIN³, Viorel MORARU¹,
Sergiu PISARENCO¹, Ion PANIC³, Galina PAVLIUC¹,
Tatiana ZUGRAV³, Marina CEBAN², Sava CERNEI¹

¹Catedra de chirurgie nr. 2, IP USMF Nicolae Testemițanu

²Laboratorul Hepatochirurgie, IP USMF Nicolae Testemițanu

³IMSP SCM Sfânta Treime, Chișinău

[https://doi.org/10.52556/2587-3873.2025.2\(104\).01](https://doi.org/10.52556/2587-3873.2025.2(104).01)

Rezumat

Hemoragiile variceale reprezintă complicația fatală a cirozei hepatice soldată cu o mortalitate înaltă, astfel hemostaza endoscopică eficientă are importanță primordială. Scopul studiului a constituit aprecierea eficacității hemostazei endoscopice prin plombare cu adeziv fibrinic în hemoragiile variceale la pacienții cu ciroză hepatică în funcție de timpul de la debutul hemoragiei și rezervele hepatice funcționale. Studiul a inclus 463 de pacienți cirofici cu hemoragii variceale, supuși hemostazei endoscopice prin plombare cu adeziv fibrinic, preparat „ex tempore”. În funcție de timpul de la debutul hemoragiei pacienții au fost repartizați în două grupe: hemostaza realizată în mai puțin de 6 ore de la debut (104 pacienți) și în mai mult de 6 ore (359 de pacienți). Controlul hemoragiei variceale a fost realizat în 460 de cazuri (99,4%). În primul grup, au decedat de șoc hemoragic 10 pacienți (9,6%), indiferent de gradul de disfuncție hepatică. În al doilea grup au decedat 62 de pacienți (17,3%) prin insuficiența hepatică, stabilindu-se o corelație cu disfuncția hepatică. Hemostaza endoscopică cu adeziv fibrinic este o metodă eficientă de control al hemoragiei variceale la cirofici. Supraviețuirea pacienților în primele 6 ore de la debutul hemoragiei corelează direct cu viteza efectuării hemostazei, oferind o șansă de supraviețuire chiar și pacienților cu rezerve hepatice minime.

Cuvinte-cheie: ciroză hepatică, hemoragii variceale, hemostază endoscopică, adeziv fibrinic

Summary

Endoscopic hemostasis with fibrin glue in the management of cirrhotic variceal bleeding

Variceal bleeding is a life-threatening complication of liver cirrhosis, associated with high mortality; therefore, effective endoscopic hemostasis is of paramount importance. The aim of the study was to evaluate the efficacy of endoscopic hemostasis using fibrin glue in variceal bleeding among patients with liver cirrhosis, depending on the time from bleeding onset and the level of hepatic functional reserve. The study included 463 cirrhotic patients with variceal bleeding who underwent endoscopic hemostasis using extemporaneously prepared fibrin adhesive. Based on the time from bleeding onset, patients were divided into two groups: hemostasis performed within less than 6 hours (104 patients) and more than 6 hours (359 patients) from the onset. Variceal bleeding was successfully controlled in 460 cases (99.4%). In the first group, 10 patients (9.6%) died from hemorrhagic shock, regardless of the degree of liver dysfunction. In the second group, 62 patients (17.3%) died from liver failure, with a correlation found between mortality and hepatic dysfunction. Endoscopic hemostasis using fibrin glue is an effective method for controlling variceal bleeding in cirrhotic patients. Patient survival within the

first 6 hours after the onset of bleeding directly correlates with the speed of hemostasis, offering a chance of survival even for those with minimal hepatic reserve.

Keywords: liver cirrhosis, variceal bleeding, endoscopic hemostasis, fibrin glue

Резюме

Эндоскопический гемостаз с использованием фибринового клея в лечении цирротических варикозных кровотечений

Варикозные кровотечения являются смертельным осложнением цирроза печени и сопровождаются высокой летальностью, поэтому эффективный эндоскопический гемостаз имеет первостепенное значение. Целью исследования была оценка эффективности эндоскопического гемостаза путем пломбирования фибриновым клеем при варикозных кровотечениях у пациентов с циррозом печени в зависимости от времени, прошедшего с начала кровотечения, и функциональных резервов печени. В исследование были включены 463 пациента с циррозом печени и варикозными кровотечениями, которым был выполнен эндоскопический гемостаз с использованием фибринового клея, приготовленного ex tempore. В зависимости от времени с начала кровотечения пациенты были разделены на две группы: гемостаз выполнен менее чем через 6 часов от начала (104 пациента) и более чем через 6 часов (359 пациентов). Контроль кровотечения был достигнут в 460 случаях (99,4%). В первой группе от геморрагического шока умерли 10 пациентов (9,6%), независимо от степени печёночной дисфункции. Во второй группе умерли 62 пациента (17,3%) от печёночной недостаточности, установлена корреляция с печёночной дисфункцией. Эндоскопический гемостаз с применением фибринового клея является эффективным методом контроля варикозного кровотечения у пациентов с циррозом. Выживаемость пациентов в первые 6 часов с начала кровотечения напрямую зависит от времени выполнения гемостаза, предоставляя шанс на выживание даже пациентам с минимальными печёночными резервами.

Ключевые слова: цирроз печени, варикозные кровотечения, эндоскопический гемостаз, фибриновый клей

Introducere

Hemoragia variceală (HV) constituie una dintre cele mai severe complicații ale hipertensiunii portale la pacienții cu ciroză hepatică, având o incidență anuală de aproximativ 10–15% și o rată de mortalitate de până la 20–25% în primele 6 săptămâni de la debut [1-3].

Riscul de sângerare crește proporțional cu dimensiunea varicelor, prezența semnelor de rup-tură variceală iminentă și severitatea disfuncției hepatice [4].

Prognosticul HV este sumbru la pacienții ciro-tici cu rezerve hepatice funcționale reduse. Proba-bilitatea supraviețuirii în perioada critică de 6 luni după hemoragie la bolnavii Child „A” constituie 80%, la pacienții clasei funcționale „B” – 50-60%, compa-rativ cu 15 la sută cazuri la bolnavii categoriei „C” [5].

Ameliorarea rezultatelor poate fi obținută prin hemostaza precoce eficientă și prevenirea recidive-lor hemoragice [6]. Aceasta constituie standardul terapeutic de primă linie, iar momentul efectuării sale poate influența semnificativ prognosticul. Importanța intervenției precoce este majoră, de-oarece mortalitatea este cea mai mare în primele 6 săptămâni de la debutul sângerării acute, interval considerat „fereastra critică” pentru supraviețuire [7].

În pofida progreselor terapeutice, momentul optim pentru efectuarea endoscopiei rămâne controversat. Ghidurile europene și americane re-comandă efectuarea acesteia în primele 12 ore de la internare [8], în timp ce ghidurile chineze sugerează o fereastră mai extinsă, de 12–24 de ore [9]. Totuși, dovezile care susțin aceste recomandări sunt limitate, majoritatea studiilor fiind retrospective și prezentând rezultate contradictorii, iar concluziile se bazează doar pe „opinia experților”, în lipsa unor dovezi bine argumentate [10-15].

Astfel, unele studii au arătat că momentul he-mostazei endoscopice nu este asociat cu mortalita-tea sau rata resângerărilor la pacienții cu hemoragii variceale [11, 14, 15]. În mod contrar, alți autori consideră că hemostaza endoscopică non-urgentă (> 12 ore) reprezintă un factor de risc independent de mortalitate în HV [12, 13].

O astfel de inconsecvență între rezultatele cercetărilor a ridicat întrebări cu privire la momentul optim al hemostazei endoscopice. Realizarea unui studiu clinic randomizat controlat ar fi cea mai bună modalitate de a determina momentul optim al endoscopiei, dar ar fi dificilă din cauza dificultăților etice evidente.

În concluzie, putem constata faptul că până în prezent nu a fost stabilit în mod clar un standard de aur care să recomande momentul oportun al hemostazei endoscopice la pacienții ciro-tici cu hemoragie variceală.

Scopul cercetării a constatat în aprecierea eficacității hemostazei endoscopice prin plom-bare cu adeziv fibrinic în hemoragiile variceale la pacienții cu ciroză hepatică în funcție de timpul de la debutul hemoragiei și rezervele hepatice funcționale.

Materiale și metode

Prezentul studiu a inclus 463 de pacienți (bărbați/femei 257/206) cu ciroză hepatică și he-moragii variceale tratați în clinică în anii 2021-2024, supuși hemostazei endoscopice prin plombare cu adeziv fibrinic, preparat „ex tempore”.

Rezervele hepatice funcționale au fost apreciate conform clasificării Child-Pugh, bolnavii fiind incluși în categoriile Child A/B/C – 21/310/132.

Varicele esofago-gastrice au fost repartizate conform clasificării Societății Japoneze de Cerce-tare pentru Hipertensiune Portală: **F1**: varice mici, rectilinii, compresibile; **F2**: varice de calibru mediu, tortuoase, care ocupă < 50% din lumenul esofagian; **F3**: varice mari, care ocupă > 50% din lumen, cu semne de rup-tură iminentă.

În funcție de debutul HV și efectuarea hemosta-zei endoscopice cu adeziv fibrinic, pacienții au fost repartizați în două grupe: I – hemostaza realizată în mai puțin de 6 ore de la debut (hemostaza urgentă – 104 pacienți) și II – hemostaza realizată în timp de peste 6 ore (hemostaza precoce – 359 de pacienți).

Controlul eficient al HV a fost catalogat ca absența sângerării active în decurs de 72 de ore după intervenția endoscopică. Resângerarea a fost definită ca hematemază, hematochezie sau melenă însoțite de modificări ale indicilor de laborator sau ale semnelor vitale (scăderea tensiunii arteriale sis-tolice sub 90 mmHg, creșterea frecvenței cardiace peste 100 bătăi/min.) și confirmată endoscopic. Rata de resângerare și mortalitatea au fost analizate în termen de 30 de zile din momentul sângerării variceale.

Datele au fost analizate statistic prin utilizarea pachetului software SPSS, versiunea 20. Rezultatele au fost exprimate ca procente pentru variabilele ca-tegorice și ca medie ± deviație standard (SD) pentru cele continue. Analiza variabilelor a fost realizată fo-losind statistici descriptive. $P < 0,05$ a fost considerat statistic semnificativ.

Rezultate

Caracteristicile de bază ale lotului analizat din cei 463 de pacienți incluși în studiu sunt prezentate în tabelul 1.

Analiza rezultatelor obținute denotă că majori-tatea pacienților cu HV au prezentat varice grad F3 ($n = 156, 33,7\%$) și rezerve hepatice decompensate (Child C: 81 pacienți, > 50%). Varicele F2 au fost cele mai frecvent întâlnite (78,2% din cazuri) la pacienții cu funcții hepatice subcompensate (Child B: 186 de cazuri). Această distribuție a permis o analiză core-lativă între severitatea varicelor, disfuncția hepatică și prognosticul post-intervenție.

Repartizarea pacienților în funcție de gradul varicelor și rezervele hepatice funcționale

Grad varice / Scor Child	Child A	Child B	Child C	Total
F1	8	52	9	69
F2	10	186	42	238
F3	3	72	81	156
Total	21	310	132	463

Astfel, distribuția gradelor de varice a fost diferită în raport cu severitatea disfuncției hepatice, iar pacienții Child C au o probabilitate de peste 5 ori mai mare de a prezenta varice hemoragice de grad F3 comparativ cu cei din clasele Child A + B (OR= 5.22, Interval de încredere 95%: [3.37 – 8.08]). Totodată, pacienții Child C au un risc de peste 3 ori mai mare de deces în termen de 30 zile comparativ cu pacienții din clasele A și B (OR= 3.06, Interval de încredere 95%: [1.62 – 5.79]).

Controlul hemoragiei variceale a fost realizat în 460 din cele 463 de cazuri (99,4%). Recidiva hemoragiei a evoluat în lotul general în 37 de cazuri, ce au constituit 8% din observații. În funcție de gradul varicelor, pacienții cu recidivă hemoragică au fost repartizați astfel: varice F1 – 0 recidive (0%), varice F2 – 12 (5%), varice F3 – 25 (16,0%) de cazuri. În conexiune cu rezervele hepatice funcționale recidiva hemoragică a evoluat în Child A – I din 21 de pacienți (4,8%), Child B – 13 din 310 (4,2%) și Child C – 23 din 132 (17,4%).

Analiza acestor rezultate relevă că progresia severității disfuncției hepatice, reflectată prin scorul Child-Pugh, este puternic asociată cu HV în varice de grad F3. Riscul crește semnificativ în clasa Child C, ceea ce susține utilizarea acestui scor nu doar pentru prognostic hepatic, ci și pentru stratificarea riscului de hemoragii variceale majore.

În funcție de termenul de realizare a hemostazei endoscopice, am consemnat o diferență semnificativă – în grupa 1 (< 6 h) au evoluat 4 recidive din 104 pacienți (3,9%), pe când în grupa 2 (> 6 h) am constatat 33 de recidive din 359 de pacienți (9,2%).

În acest context remarcăm importanța hemostazei endoscopice efectuate precoce, în special în primele 6 ore de la debutul hemoragiei variceale, cu impact favorabil asupra controlului sângerării și prognosticului general, fără a crește semnificativ riscul de mortalitate. Strategiile terapeutice trebuie să includă evaluarea rapidă a severității hemoragiei și a disfuncției hepatice, pentru a orienta intervenția endoscopică într-un interval de timp optim.

Mortalitatea în lotul general în termen de 30 de zile a constituit 15,6%, din cei 463 de pacienți au supraviețuit 391 de pacienți (84,4%). În primul grup, au decedat de șoc hemoragic 10 pacienți (9,6%), indiferent de gradul de disfuncție hepatică. În al doilea grup au decedat 62 de pacienți (17,3%) prin insuficiență hepatică, aici s-a observat o corelație cu rezervele hepatice funcționale: Child A/B/C/ – 14/255/90 de pacienți, dintre care au decedat în Child A – 1 (7,1%), Child B – 37 (14,5%) și Child C – 24 (26,7%) de pacienți.

Discuții

Hipertensiunea portală determină evoluția unor complicații dramatice, iar hemoragia variceală impune o intervenție medicală promptă și coordonată, al cărei element central este reprezentat de hemostaza endoscopică [16].

Actualmente rămâne discutabil termenul optim al hemostazei endoscopice în HV, iar datele literaturii de specialitate adesea sunt contradictorii [8,10,17]. Rezultatele studiilor analizate evidențiază faptul că timpul scurs de la debutul hemoragiei până la intervenția endoscopică influențează în mod semnificativ prognosticul pacientului, însă nu într-o manieră uniformă [9, 15, 18, 19].

Studiul retrospectiv realizat de Yan et al. (2022) arată că efectuarea hemostazei endoscopice în primele 6 ore de la internare (urgent-endoscopy) nu a fost asociată cu o reducere semnificativă a mortalității la 6 săptămâni sau a ratei de resângerare, comparativ cu intervențiile efectuate între 6–24 de ore (early-endoscopy). Cu toate acestea, un timp scurt între debutul hemoragiei și hemostază (< 12 h) s-a asociat cu o reducere semnificativă a mortalității, sugerând că momentul real al debutului sângerării este mai relevant decât ora internării propriu-zise [20].

În contrast, studiul lui Wu et al. (2022) evidențiază un aspect contraintuitiv: pacienții care au beneficiat de hemostază endoscopică în primele 12 ore au avut o rată semnificativ mai mare de resângerare la 30 de zile comparativ cu cei tratați după acest

interval (15% vs 6.8%), fără diferențe semnificative în ceea ce privește mortalitatea la 30 de zile (3% vs 3,8%) [17]. Acest rezultat poate fi explicat printr-un posibil dezechilibru în pregătirea pacientului sau prin interferențe cu stabilizarea hemodinamică, cum a fost sugerat și în alte cercetări [12, 14, 19, 20, 21].

O meta-analiză cuprinzând mai multe studii clinice a confirmat faptul că hemostaza endoscopică urgentă (realizată în ≤ 12 ore) nu influențează semnificativ rata mortalității sau rata recidivei hemoragice, dar poate contribui la reducerea duratei spitalizării și la stabilizarea rapidă a pacientului [18].

Un alt studiu de cohortă (Cho et al., 2022) a evidențiat o corelație directă între timpul scurs de la debutul hemoragiei și mortalitatea la 6 săptămâni. Autorii subliniază că hemostaza endoscopică realizată în primele 6–12 ore oferă beneficii clinice importante, în special la pacienții compensați [3].

Studiul nostru oferă o perspectivă suplimentară prin utilizarea unei metode mai puțin uzuale – hemostaza endoscopică cu adeziv fibrinic. Acesta a demonstrat o eficiență ridicată în oprirea sângerărilor (99,4%) și o reducere semnificativă a mortalității atunci când intervenția a fost efectuată în primele 6 ore. Mortalitatea în grupul cu hemostază urgentă (< 6 h) a fost de 9,6%, comparativ cu 17,3% în cea precoce, ceea ce subliniază potențialul benefic al acestei metode, mai ales în rândul pacienților cu rezerve hepatice minime. De asemenea, severitatea disfuncției hepatice și gradul varicelor s-au dovedit a fi factori predictivi importanți pentru recidivă și mortalitate.

În sumar, datele disponibile sugerează următoarele: - momentul optim al hemostazei endoscopice trebuie raportat la debutul real al sângerării, nu doar la ora internării; - efectuarea precoce a hemostazei (< 6 h) poate reduce semnificativ mortalitatea, chiar și la pacienții cu funcție hepatică compromisă; - intervenția prea rapidă fără stabilizarea adecvată a pacientului poate crește riscul de complicații și resângerări.

Astfel, este necesară o abordare personalizată, care să țină cont de statusul clinic al pacientului, resursele disponibile și metodele specifice de hemostază, pentru a asigura un echilibru optim între eficiență și siguranță.

Concluzii

Hemostaza endoscopică cu adeziv fibrinic este o metodă eficientă de control al hemoragiei variceale la cirofici.

Supraviețuirea pacienților în primele 6 ore de la debutul hemoragiei corelează direct cu viteza efectuării hemostazei, oferind o șansă la supraviețuire chiar și pacienților cu rezerve hepatice minime.

Declarație de conflict de interese

Autorii declară lipsa conflictului de interese.

Bibliografie

- GARCIA-TSAO, G., ABRALDES, J., BERZIGOTTI, A., BOSCH, J. Portal Hypertension and Variceal Bleeding- Unresolved Issues. In: *Liver International*, 2017, vol. 37(Suppl 1), pp. 53–61. <https://doi.org/10.1111/liv.13302>
- de FRANCHIS, R., BOSCH, J., GARCIA-TSAO, G. et al. Baveno VII - Renewing consensus in portal hypertension. In: *J Hepatol*, 2022, nr. 76(4), pp. 959–974. <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2021.12.022>
- CHO, Y., JEONG, S., LEE, D. et al. Timing of endoscopy in patients with acute variceal bleeding: impact on six-week mortality. In: *Clin Mol Hepatol*, 2022, nr. 28(1), pp. 76–85.
- D'AMICO, G., GARCIA-TSAO, G., PAGLIARO, L. (2006). Natural history and prognostic indicators of survival in cirrhosis: a systematic review of 118 studies. In: *J Hepatol*, 2006, nr. 44(1), pp. 217–231. <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2005.10.013>
- GARCIA-TSAO, G., ABRALDES, J., BERZIGOTTI, A., BOSCH, J. Portal Hypertension and Variceal Bleeding in Cirrhosis: Risk Stratification, Diagnosis, and Management. In: *Hepatology*, 2017, nr. 65(1), pp. 310–335. doi:10.1002/hep.28906
- ANGHELICI, Gh., MORARU, V., CAZACOV, V., ȚÎBÎRNĂ, C., HOTINEANU, V. Orientări în managementul hemoragiilor digestive superioare la bolnavul cirotic (revista literaturii). In: *Arta Medica*, 2008, nr. 2(29), pp. 25–29. ISSN 1810-1852.
- LAU, J., YU, Y., TANG, R. et al. Timing of endoscopy for acute upper gastrointestinal bleeding. In: *N Engl J Med*, 2020, nr. 382(14), pp. 1299–1308.
- de FRANCHIS, R. Expanding consensus in portal hypertension: report of the Baveno VI Consensus Workshop: stratifying risk and individualizing care for portal hypertension. In: *J Hepatol*, 2015, nr. 63(3), pp. 743–752.
- CHINESE SOCIETY OF HEPATOLOGY CMACSO. Guidelines for the diagnosis and treatment of esophageal and gastric variceal bleeding in cirrhotic portal hypertension. În: *Clinical journal of gastrointestinal endoscopy*, 2015, nr. 2(004), pp. 1–21.
- REVERTER, E., TANDON, P., AUGUSTIN, S., TURON, F. et al. A MELD-based model to determine risk of mortality among patients with acute variceal bleeding. In: *Gastroenterology*, 2014, nr. 146(2), pp. 412–419.e413.
- CHEUNG, J., SOO, I., BASTIAMPILLAI, R., ZHU, Q., MA, M. Urgent vs. non-urgent endoscopy in stable acute variceal bleeding. In: *Am J Gastroenterol*, 2009, nr. 104(5), pp. 1125–1129. doi: 10.1038/ajg.2009.78.
- HSU, Y., CHUNG, C., TSENG, C., LIN, T. et al. Delayed endoscopy as a risk factor for in-hospital mortality in cirrhotic patients with acute variceal hemorrhage. In: *J Gastroenterol Hepatol*, 2009, nr. 24(7), pp. 1294–1299. doi: 10.1111/j.1440-1746.2009.05903.x.

13. CHEN, P., CHEN, W., HOU, M., LIU, T. et al. Delayed endoscopy increases rebleeding and mortality in patients with hematemesis and active esophageal variceal bleeding: a cohort study. In: *J Hepatol*, 2012, nr. 57(6), pp. 1207-1213. doi: 10.1016/j.jhep.2012.07.038.
14. YOO, J., CHANG, Y., CHO, E., MOON, J. et al. Timing of upper gastrointestinal endoscopy does not influence short-term outcomes in patients with acute variceal bleeding. In: *World J Gastroenterol*, 2018, nr. 24(44), pp. 5025-5033. doi: 10.3748/wjg.v24.i44.5025.
15. HUN, C., KIM, J., JUNG, D., YANG, J. et al. Optimal endoscopy timing according to the severity of underlying liver disease in patients with acute variceal bleeding. In: *Dig Liver Dis*, 2019, nr. 51(7), pp. 993-998.
16. ANGHELICI, Gh., MORARU, V., CAZACOV, V., ȚÎBÎRNĂ, C., HOTINEANU V. Aspecte ale patogeniei hipertensiunii portale. Modificări ale hemocirculației portale la bolnavul cirotic (Revista literaturii). In: *Arta Medica*, 2008, nr. 1(28), pp. 53-58. ISSN 1810-1852.
17. WU, Z., YU, Y., CHEN, Q. et al. Urgent versus non-urgent endoscopy for acute variceal bleeding: a propensity-score matched analysis. In: *BMC Gastroenterol*, 2022, nr. 22(1), pp. 239-247.
18. BAI, Y., WANG, Y., WANG, X. et al. Urgent endoscopy versus non-urgent endoscopy for acute upper gastrointestinal bleeding: a systematic review and meta-analysis. In: *PLoS ONE*, 2021, nr. 16(4), e0250033.
19. JUNG, D., HUH, C., KIM, N., KIM, B. Optimal endoscopy timing in patients with acute variceal bleeding: A systematic review and meta-analysis. În: *Sci Rep*, 2020, nr. 10(1), pp. 4046. doi: 10.1038/s41598-020-60866-x.
20. YAN, X., LENG, Z., XU, Q. et al. The influences of timing of urgent endoscopy in patients with acute variceal bleeding: a cohort study. In: *BMC Gastroenterol*, 2022, vol. 22, pp. 506-514. <https://doi.org/10.1186/s12876-022-02595-1>
21. MISHIN, I., TSYBIRNE, C., ANGHELICI, Gh., PANICI, I., MORARU, V. Fibrin tissue sealant in the endoscopic embolization of esophageal and gastric varices. A pilot study. In: *World Congress of Surgery: Acapulco (Mexico)*, Ed. 37, 24-30 august 1997, Acapulco. Acapulco, Mexico: International Society of Surgery, 1997, Ediția 37, p. 139.

Autor corespondent:

Marina Ceban, cercetător științific stagiar,
Laboratorul de Hepatochirurgie,
IP USMF Nicolae Testemițanu,
tel.+37368728722
e-mail: cebanmarina95@gmail.com