

УДК: 616.12-002.78:616.12-008.46:616-07

РОЛЬ ВИХІДНОГО N-ТЕРМІНАЛЬНОГО НАТРІЙУРЕТИЧНОГО ПЕПТИДУ В-ТИПУ В РАНЬОМУ ПІСЛЯОПЕРАЦІЙНОМУ ПЕРІОДІ У ПАЦІЄНТІВ З ІНФЕКЦІЙНИМ ЕНДОКАРДИТОМ

Колтунова Г.Б., Чиж К.П.

ДУ «Національний інститут серцево-судинної хірургії імені М.М. Амосова НАМН України», Київ, Україна

Біологічні маркери, які вказують на різні патофізіологічні стадії Гострої Серцевої Недостатності (ГСН), залишаються важливими, як потужний інструмент діагностики, стратифікації пацієнтів з високим ризиком розвитку та прогресування Серцевої Недостатності (СН). Незважаючи на те, що одним з основних напрямків лікування ГСН при Інфекційному Ендокардиті (ІЕ) є тактика раннього кардіохірургічного втручання, зберігається високий рівень госпітальної летальності. В одноцентрове ретроспективне когортне дослідження були включені клінічні дані пацієнтів з активним ІЕ, які пройшли кардіохірургічне лікування в Державній установі «Національний інститут серцево-судинної хірургії імені М.М. Амосова Національної академії медичних наук України» в період з 2019 до 2023 року. Діагноз ІЕ був встановлений у відповідності з критеріями Duke. Всі пацієнти були прооперовані в умовах помірної гіпотермії (30°C) з використанням кардіopleгічного кристалоїдного розчину. Були зібрані дані, що характеризують передопераційну функцію серця, сироватковий креатинін, гемоглобін, прокальцитонін, тропонін, N-термінальний натрійуретичний пептид В-типу. Всі пацієнти були розподілені на групи відповідно до ступеня передопераційної серцевої недостатності за класифікацією New York Heart Association Functional Classification. Для кожної групи були визначені граничні значення NT-proBNP. Проаналізовано предиктори ГСН, а також оцінено та порівняно клінічні результати пацієнтів з ІЕ. У ранньому післяопераційному періоді оцінювали тривалість терапії добутамином і норадреналіном, тривалість штучної вентиляції легень і тривалість перебування у Відділенні Реанімації та Інтенсивної Терапії (ВРІТ). Пацієнти з вищими значеннями NT-pro-BNP мали ознаки гострої серцевої недостатності (кінцевий діастолічний індекс ($p < 0,05$), кінцевий систолічний індекс ($p < 0,001$)); характеризувалися гострим пошкодженням нирок (креатинін сироватки ($p < 0,01$)), анемією (еритроцити ($p < 0,01$)). Статистичної різниці в рівнях прокальцитоніну і тропоніну між групами не було. Виявлено достовірний позитивний зв'язок між вихідним рівнем N-термінального натрійуретичного пептиду В-типу з тривалістю інфузії добутаміна ($r^2 = 0,156$; $p < 0,001$), норадреналіна ($r^2 = 0,224$; $p = 0,019$), штучної вентиляції легень ($r^2 = 0,073$; $p = 0,006$) та тривалості перебування у відділенні реанімації та інтенсивної терапії ($r^2 = 0,086$; $p = 0,004$).

Ключові слова: маркери серцевої недостатності, тропонін, прокальцитонін, кардіохірургія, маркери інфекції, сепсис.



Цитуйте українською: Колтунова ГБ, Чиж КП. Роль вихідного N-термінального натрійуретичного пептиду В-типу в ранньому післяопераційному періоді у пацієнтів з інфекційним ендокардитом. Експериментальна і клінічна медицина. 2024;93(4):55-64. <https://doi.org/10.35339/ekm.2024.93.4.kch>

Cite in English: Koltunova HB, Chyzh KP. The role of baseline N-terminal B-type natriuretic peptide in the early postoperative period in patients with infective endocarditis. Experimental and Clinical Medicine. 2024;93(4):55-64. <https://doi.org/10.35339/ekm.2024.93.4.kch> [in Ukrainian].

Відповідальний автор: Колтунова Г.Б.
✉ Україна, 02000, м. Київ,
вул. Миколи Амосова, 6.
E-mail: koltunova2007@gmail.com

Corresponding author: Koltunova H.B.
✉ Ukraine, 02000, Kyiv,
Mykoly Amosova str., 6.
E-mail: koltunova2007@gmail.com

Вступ

Кардіохірургія є єдиним варіантом вилучення інфікованих тканин серця та реконструкції або заміни дисфункціональних чи інфікованих клапанів. Оперативне втручання в умовах штучного кровообігу може спровокувати раптовий викид медіаторів запалення, таких як цитокіни та вазоактивні пептиди в кровообіг, а маніпуляції з інфікованими серцевими тканинами під час операції можуть посилити цю запальну реакцію [1]. Пацієнти старшої вікової групи мають більше супутніх захворювань, а отже, мають вищий передопераційний профіль ризику та низьку 1-річну виживаність [2; 3]. До-, інтра- та післяопераційний догляд за такими пацієнтами є фундаментальною частиною ведення пацієнтів. Також важливі досвід і знання анестезіологів та хірургів [4].

N-термінальний натрійуретичний пептид про-В типу (NT-proBNP) – це гормон, який синтезується і секретується переважно кардіоміоцитами шлуночків у відповідь на підвищене розтягнення міокарда та перевантаження об'ємом. Дослідження Wei X.B. et al. (2017) [5] продемонстрували, що сироватковий NT-proBNP є прогностичним маркером багатьох захворювань, у тому числі серцевої недостатності, контрастної нефропа-

тії, атеросклерозу, гострого коронарного синдрому, та захворювань пацієнтів, які перенесли серйозні хірургічні втручання. Лише три дослідження оцінювали роль NT-proBNP для прогнозування несприятливих наслідків у пацієнтів з ІЕ, з певними обмеженнями.

Метою нашого дослідження була оцінка впливу вихідних значень N-термінального натрійуретичного пептиду В-типу на перебіг раннього післяопераційного періоду.

Матеріали та методи

В одноцентрове ретроспективне когортне дослідження були включені клінічні дані пацієнтів з активним ІЕ, які пройшли кардіохірургічне лікування в Державній установі «Національний інститут серцево-судинної хірургії імені Миколи Михайловича Амосова Національної академії медичних наук України» (далі – ДУ «Національний інститут серцево-судинної хірургії імені М.М. Амосова НАМН України») в період з 2019 по 2023 рік. Діагноз ІЕ був встановлений у відповідності з критеріями Duke.

Всі пацієнти були прооперовані в умовах помірної гіпотермії (30°C) з використанням кардіоплегічного кристалоїдного розчину. Були зібрані дані, що характеризують передопераційну функцію

серця, сироватковий креатинін, гемоглобін, прокальцитонін, тропонін, NT-pro-BNP. Всі пацієнти були розподілені на групи відповідно до ступеня передопераційної серцевої недостатності за функціональною класифікацією Нью-Йоркської Асоціації Кардіологів (New York Heart Association Functional Classification, NYHA).

ЕхоКардіоГрафічні дослідження серця (ЕхоКГ) виконувалися за стандартною методикою на апараті SSA-380A ("Toshiba", Японія). Штучна вентиляція легень проводилась за допомогою апарату Atlan A300/A300 XL ("Dräger", Німеччина). Дослідження газів крові та електролітів проводилось за допомогою Rapid Point 500 ("Siemens", Німеччина). Біохімічний аналіз крові здійснювався на апараті Selectra ProM ("Vital Scientific B.V.", Нідерланди). Моніторинг параметрів гемодинамічного профілю здійснювався на моніторі реанімаційно-хірургічному ЮМ-300 («ЮТАС», Україна). Забезпечення штучного кровообігу здійснювалось за допомогою апарату TERUMO SARNIS APS-1.

Оперативне втручання проводилось в умовах гіпотермії 30°C з фармако-холодовою кардіopleгією розчином «Кустодіол» (Німеччина) з анте- та ретроградною перфузією.

В післяопераційному періоді був проведений аналіз зв'язку вихідних значень NT-proBNP з тривалістю інотропної підтримки, штучної вентиляції легень (ШВЛ) та перебуванням у відділенні інтенсивної терапії.

Це дослідження було схвалено етичною комісією ДУ «Національний інститут серцево-судинної хірургії імені М.М. Амосова НАМН України» та відповідає Гельсінській декларації.

Гостра серцева недостатність визначалась, як раптове виникнення або погіршення симптомів СН. Це життєво-грозливий стан, що вимагав невідкладного лікування та екстреної госпіталіза-

ції (Рекомендації Європейського товариства кардіологів 2023, European Society of Cardiology, ESC 2023).

Інфекційний ендокардит – це запалення ендокарда, внутрішньої оболонки серця, а також клапанів, які відокремлюють кожну з чотирьох камер серця бактеріальної етіології (ESC 2023).

Статистичний аналіз проводили з використанням критеріїв χ^2 та Стьюдента, статистично значущим вважали $p < 0,05$. Результати представлені у вигляді середнього значення (стандартне відхилення) та відсотка випадків до відповідного показника.

Для первинної підготовки таблиць та проміжних розрахунків використовувался пакет Excel 2023 (Microsoft, USA). Математична обробка проводилась за допомогою стандартного пакета SPSS Statistics ver. 22.0 (IBM, USA).

Результати

В одноцентрове ретроспективне дослідження були включені клінічні дані 100 пацієнтів з ІЕ. Середній вік пацієнтів становив $(47,9 \pm 0,8)$ років.

Для визначення ступеня СН на доопераційному етапі усі хворі були розподілені на 4 групи за класифікацією NYHA. Частка хворих на ІЕ, віднесених до I функціонального класу, склала 23 випадки. До групи хворих II функціонального класу було віднесено 21 випадок. Найбільшу кількість пацієнтів становила група пацієнтів III функціонального класу – 31 випадок. Пацієнти, які були віднесені до IV функціонального класу, склали 25 випадків (рис. 1).

Для кожної виокремленої групи пацієнтів з ІЕ було проведено визначення значень NT-proBNP. До I групи були віднесені 23 пацієнти з доопераційним рівнем NT-proBNP до 300 пг/мл. У II групу було включено 21 пацієнта з значеннями NT-proBNP (301–1500) пг/мл. В III групі рівень NT-proBNP становив (1501 до 6500) пг/мл; група включала 31 пацієнта. IV групу склали 25 пацієнтів із

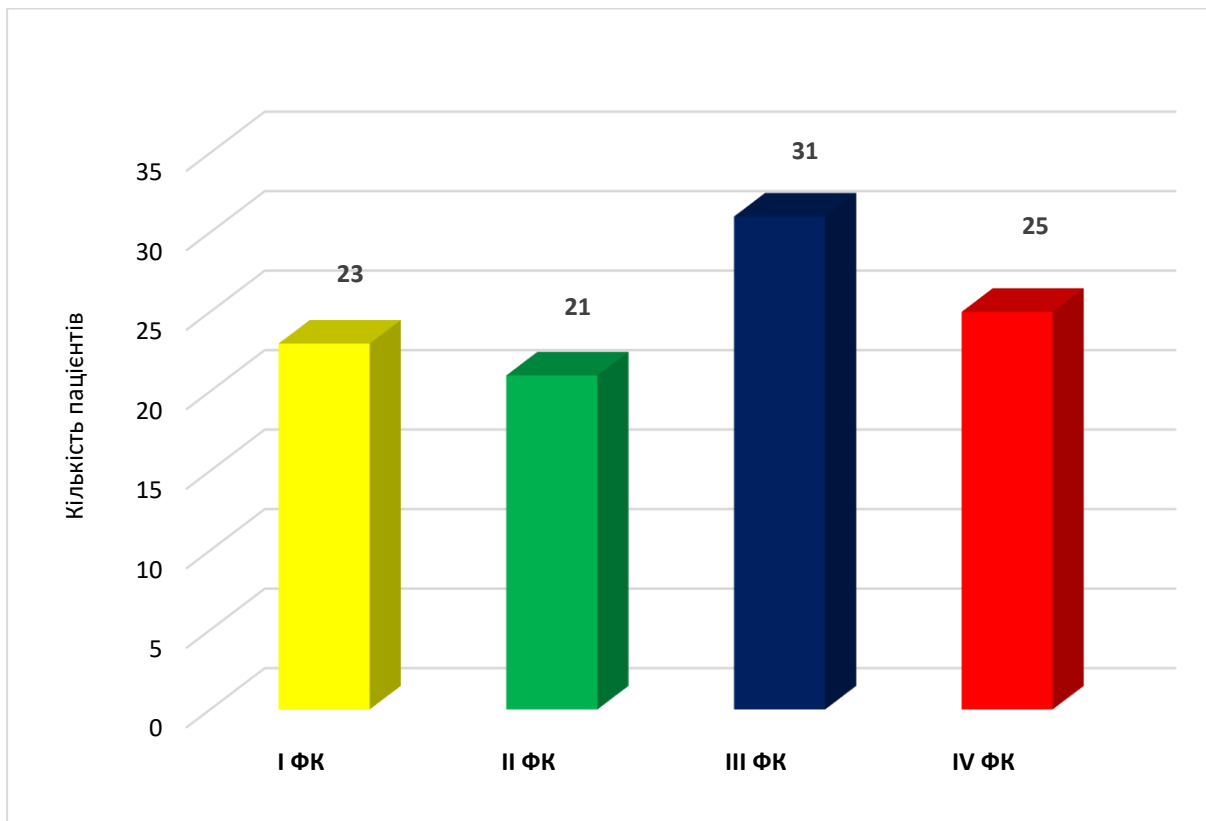


Рис. 1. Розподіл пацієнтів за функціональними класами Нью-Йоркської Асоціації Кардіологів (NYHA).

Примітка: ФК – функціональний клас.

значеннями NT-proBNP більше 6500 пг/мл на доопераційному етапі.

На передопераційному етапі була проведена оцінка клінічних та лабораторних показників у пацієнтів з ІЕ. Проведено порівняльний аналіз отриманих результатів та визначені достовірні відмінності між групами. Пацієнти з вищими значеннями NT-pro-BNP мали ознаки гострої серцевої недостатності (кінцевий діастолічний індекс ($p < 0,05$), кінцевий систолічний індекс ($p < 0,001$)); характеризувалися гострим ураженням нирок (креатинін сироватки ($p < 0,01$)), анемією (еритроцити ($p < 0,01$)). Статистичної різниці в рівнях прокальцитоніну і тропоніну між групами не було (табл. 1).

Для ідентифікації факторів ризику виникнення ГСН у хворих на ІЕ було

проведено однофакторний та багатофакторний аналіз (табл. 2).

Оцінка показників післяопераційного періоду була використана для проведення дисперсійного аналізу. Основним завданням на цьому етапі було визначення взаємозв'язку вихідних значень NT-pro BNP з тривалістю інотропної та вазопресорної підтримки, а також з тривалістю штучної вентиляції легень та перебуванням у ВРІТ.

З високим рівнем достовірності виявлений позитивний зв'язок NT-pro BNP з тривалістю інфузії добутаміна ($r^2 = 0,156$; $p < 0,001$), норадреналіна ($r^2 = 0,224$; $p = 0,019$), штучної вентиляції легень ($r^2 = 0,073$; $p = 0,006$) та тривалості перебування у ВРІТ ($r^2 = 0,086$; $p = 0,004$) (рисунки 2–5).

Таблиця 1. Клінічні та лабораторні показники пацієнтів з ІЕ

Показники	I ФК	II ФК	III ФК	IV ФК
КДІ, мл/м ²	70,5±3,3	83,3±5,7	95,4±5,7	114,1±6,9*
КСІ, мл/м ²	25,4±1,8	31,5±3,0	38,1±2,3	56,5±5,1***
Креатинін, мкмоль/мл	94,9±3,8	110,8±9,3	120,3±12,0	178,3±18,6**
Еритроцити, ×10 ¹² /л	4,0±0,1	3,6±0,2	3,3±0,1	3,2±0,1**
Прокальцитонін, нг/мл	0,25±0,08	0,28±0,10	0,26±0,30	0,29±0,26
Тропонін, нг/мл	0,12±0,02	0,12±0,01	0,13±0,02	0,13±0,02

Примітки: ФК – функціональний клас; КДІ – кінцево-діастолічний індекс;
КСІ – кінцево-систоличний індекс; * – p<0,05; ** – p<0,01; *** – p<0,001.

Таблиця 2. Фактори ризику виникнення ГСН у хворих на ІЕ

Показники	Однофакторний аналіз			Багатофакторний аналіз		
	ВШ	ДІ	p	ВШ	ДІ	p
Нозокоміальний ІЕ	2,83	1,46–5,39	0,017	2,14	0,83–4,37	0,049
ІЕ протезованого клапана	1,05	1,01–1,10	0,025	1,15	1,00–1,10	0,036
Запальна патологія легень	2,59	1,35–4,62	<0,001	3,37	1,55–7,11	0,003
Гостре пошкодження нирок	2,63	1,52–5,14	<0,001	0,98	0,93–1,62	0,308
ІЕ аортального клапана	2,61	1,34–4,72	0,040	2,97	1,57–6,91	0,003
Ванкоміцин-резистентність	1,15	1,01–1,10	0,017	2,25	1,13–4,74	0,032
Лінезолід-резистентність	2,70	1,13–3,98	0,008	2,34	1,07–4,26	0,026

Примітки: ГСН – Гостра Серцева Недостатність;
ІЕ – Інфекційний Ендокардит; ВШ – Відношення Шансів; ДІ – Довірчий Інтервал.

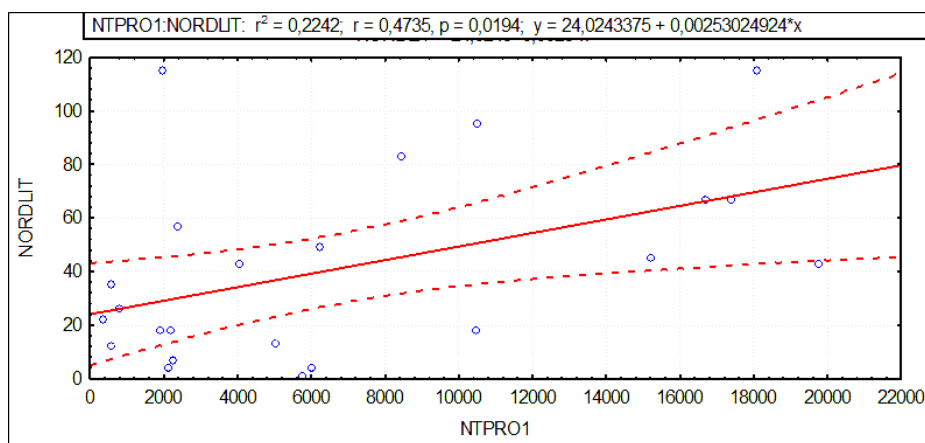


Рис. 2. Крива розсіювання. Взаємозв'язок тривалості інфузії норадреналіна та рівнів N-термінального натрійуретичного пептиду B-типу.

Примітки: NORDLIT – тривалість інфузії норадреналіну;
NTPRO1 – рівень N-термінального натрійуретичного пептиду B-типу.

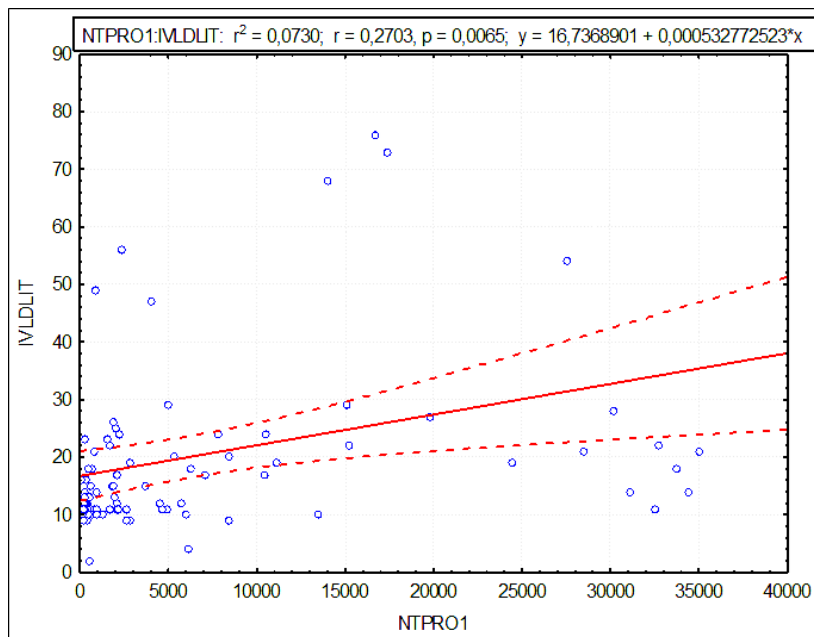


Рис. 3. Крива розсіювання. Взаємозв'язок тривалості штучної вентиляції легень та рівнів N-термінального натрійуретичного пептиду В-типу.

Примітки: IVLDLIT – тривалість штучної вентиляції легень;
 NTPRO1 – рівень N-термінального натрійуретичного пептиду В-типу.

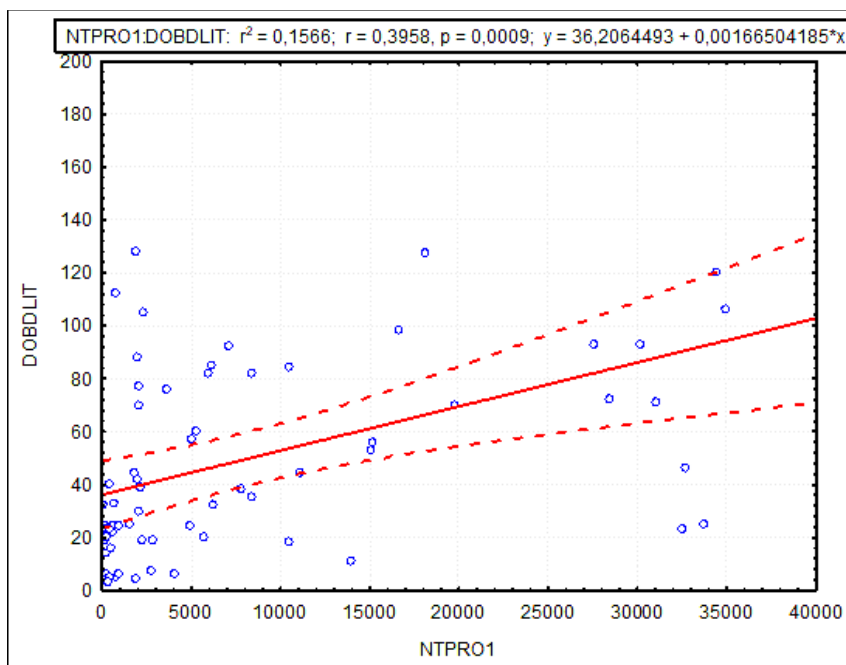


Рис. 4. Крива розсіювання. Взаємозв'язок тривалості інфузії добутаміна та рівнів N-термінального натрійуретичного пептиду В-типу.

Примітки: DOBDLIT – тривалість інфузії добутаміна;
 NTPRO1 – рівень N-термінального натрійуретичного пептиду В-типу.

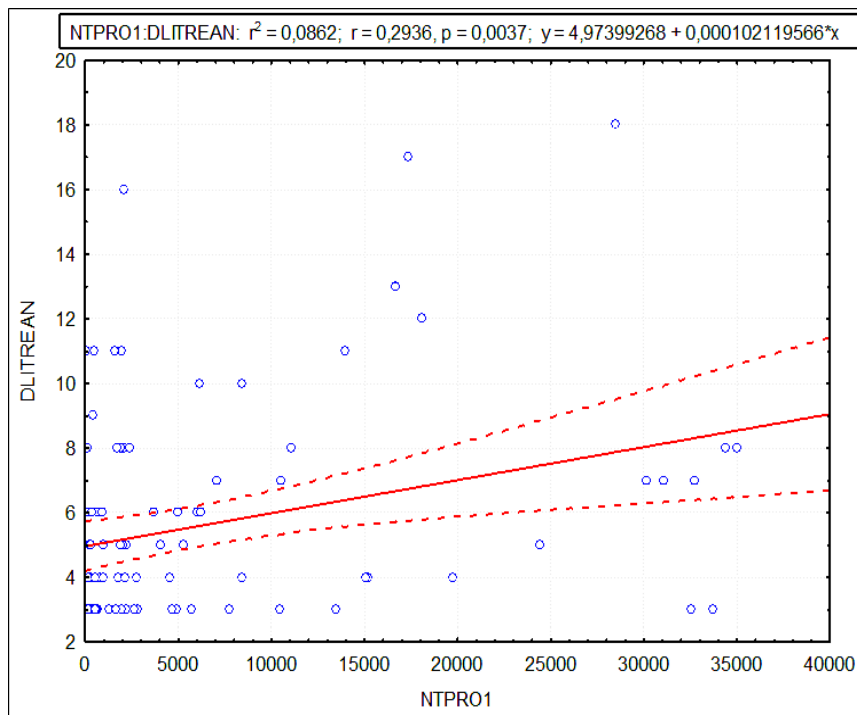


Рис. 5. Крива розсіювання. Взаємозв'язок перебування у відділенні інтенсивної терапії та реанімації та рівнів N-термінального натрійуретичного пептиду В-типу.

Примітки: DLITREAN – тривалість перебування у відділенні інтенсивної терапії та реанімації; NTPRO1 – рівень N-термінального натрійуретичного пептиду В-типу.

Обговорення

Швидка та достовірна ідентифікація хворих на ІЕ, які відносяться до групи високого ризику ускладнень та летального наслідку, може дати можливість змінити схему лікування та покращити прогноз. На жаль, раннє і точне прогнозування ризику залишається невирішеною клінічною потребою.

Дослідження Wei X.B. et al. [5] з великим розміром вибірки продемонструвало, що підвищений рівень NT-proBNP при госпіталізації незалежно асоціюється з несприятливими госпітальними наслідками у пацієнтів з ІЕ. Крім того, рівень NT-proBNP понад 2260 пг/мл був достовірно добрим предиктором підвищеного ризику госпітальної смерті.

Важливо, що підвищений рівень NT-proBNP може бути пов'язаний з кількома органами, у тому числі з нирковою

та серцевою дисфункцією. На сьогоднішній день було проведено лише три попередні дослідження для оцінки впливу BNP або NT-proBNP на госпітальні результати у пацієнтів з ІЕ. Kahveci G. et al. [6] включили 45 пацієнтів з ІЕ і виявили, що NT-proBNP асоціюється зі збільшенням первинних кінцевих точок, у тому числі раннім хірургічним втручанням або госпітальною смертю. Поріг понад 1500 пг/мл для NT-proBNP мав чутливість 97 % і специфічність 92 % для прогнозування раннього хірургічного втручання або госпітальної смерті. Згодом Shiue A.B. et al. [7] залучили 45 пацієнтів та продемонструвати, що підвищений рівень BNP був значною мірою пов'язаний з комбінованим результатом, а не лише зі смертністю. Крім того, Siciliano R.F. et al. [8] розширили попередні пілотні дослідження та дове-

ли, що BNP був незалежним предиктором госпітальної смертності у 104 пацієнтів з ІЕ. Однак невеликий розмір вибірки і відсутність довготривалого спостереження обмежили доказовість NT-proBNP для прогнозування несприятливих наслідків у пацієнтів з ІЕ.

Проведене нами дослідження свідчить про сильний зв'язок між початковими значеннями NT-pro-BNP та тривалістю інотропної і вазопресорної терапії, тривалістю штучної вентиляції легень, а також тривалістю перебування у відділенні інтенсивної терапії при хірургічному лікуванні ІЕ. Ми вважаємо, що підвищення рівнів маркерів пошкодження міокарда на передопераційному етапі у хворих на ІЕ, незалежно від наявності клінічних ознак ГСН, свідчить про інтенсивність запального процесу, по-

силення органної дисфункції, серцево-судинного стресу.

Таким чином, залишається актуальною ідентифікація пацієнтів з ІЕ з високим ризиком несприятливого результату. Пошук нових біомаркерів, відмінних від факторів, які раніше асоціювалися з підвищеним ризиком смертності та захворюваності, був би корисним для стратифікації ризиків в цій групі пацієнтів.

Висновки

Таким чином, проведене нами дослідження свідчить про сильний зв'язок між початковими значеннями NT-pro-BNP та інтенсивністю інотропної і вазопресорної терапії, а також тривалістю перебування у відділенні інтенсивної терапії при хірургічному лікуванні ІЕ.

Конфлікт інтересів відсутній.

Література

1. Diab M, Lehmann T, Bothe W, Akhyari P, Platzer S, Wendt D, et al.; REMOVE Trial Investigators. Cytokine Hemoadsorption During Cardiac Surgery Versus Standard Surgical Care for Infective Endocarditis (REMOVE): Results from a Multicenter Randomized Controlled Trial. *Circulation*. 2022;145(13):959-68. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.121.056940. PMID: 35213213.
2. Carino D, Fernandez-Cisneros A, Hernandez-Meneses M, Sandoval E, Llopis J, Falces C, et al.; Grup d'Estudi d'Endocarditis Infeciosa de l'Hospital Clínic de Barcelona [Infective Endocarditis Study Group of the Hospital Clínic de Barcelona]. The fate of active left-side infective endocarditis with operative indication in absence of valve surgery. *J Card Surg*. 2020; 35(11):3034-40. DOI: 10.1111/jocs.14967. PMID: 32827161.
3. Van Hemelrijck M, Sromicki J, Frank M, Greutmann M, Ledergerber B, Epprecht J, et al. Dismal prognosis of patients with operative indication without surgical intervention in active left-sided infective endocarditis. *Front Cardiovasc Med*. 2023;10:1223878. DOI: 10.3389/fcvm.2023.1223878. PMID: 37692048.
4. Hermanns H, Eberl S, Terwindt LE, Mastenbroek TCB, Bauer WO, van der Vaart TW, Preckel B. Anesthesia Considerations in Infective Endocarditis. *Anesthesiology*. 2022;136(4): 633-56. DOI: 10.1097/ALN.0000000000004130. PMID: 35120196.
5. Wei XB, Liu YH, He PC, Yu DQ, Zhou YL, Tan N, Chen JY. Prognostic value of N-terminal prohormone brain natriuretic peptide for in-hospital and long-term outcomes in patients with infective endocarditis. *Eur J Prev Cardiol*. 2017;24(7):676-84. DOI: 10.1177/2047487316686436. PMID: 28067531.
6. Kahveci G, Bayrak F, Mutlu B, Bitigen A, Karahmet T, Sonmez K, et al. Prognostic value of N-terminal pro-B-type natriuretic peptide in patients with active infective endocarditis. *Am J Cardiol*. 2007;99(10):1429-33. DOI: 10.1016/j.amjcard.2006.12.071. PMID: 17493474.

7. Shiue AB, Stancoven AB, Purcell JB, Pinkston K, Wang A, Khera A, et al. Relation of level of B-type natriuretic peptide with outcomes in patients with infective endocarditis. *Am J Cardiol.* 2010;106(7):1011-5. DOI: 10.1016/j.amjcard.2010.05.034. PMID: 20854966.

8. Siciliano RF, Gualandro DM, Mueller C, Seguro LF, Goldstein PG, Strabelli TM, et al. Incremental value of B-type natriuretic peptide for early risk prediction of infective endocarditis. *Int J Infect Dis.* 2014;29:120-4. DOI: 10.1016/j.ijid.2014.08.017. PMID: 25461241.

Koltunova H.B., Chyzh K.P.

THE ROLE OF BASELINE N-TERMINAL B-TYPE NATRIURETIC PEPTIDE IN THE EARLY POSTOPERATIVE PERIOD IN PATIENTS WITH INFECTIVE ENDOCARDITIS

Biomarkers indicating various pathophysiological stages of Acute Heart Failure (AHF) remain crucial as a powerful tool for diagnosing and stratifying high-risk patients susceptible to heart failure progression. Although early cardiac surgical intervention is a primary treatment approach for AHF in Infective Endocarditis (IE), hospital mortality rates remain high. This single-center retrospective cohort study included clinical data of patients with active IE who underwent cardiac surgery at the Amosov National Institute of Cardiovascular Surgery of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine from 2019 to 2021. The diagnosis of IE was established according to the Duke criteria. All patients underwent surgery under moderate hypothermia (30°C) with the use of a crystalloid cardioplegic solution. Data on preoperative heart function, serum creatinine, hemoglobin, procalcitonin, troponin, and NT-pro-BNP were collected. Patients were grouped according to the degree of preoperative heart failure based on the New York Heart Association Functional Classification, and NT-proBNP cutoff values were determined for each group. Predictors of AHF were analyzed, and clinical outcomes in patients with IE were assessed and compared. In the early postoperative period, the duration of dobutamine and norepinephrine therapy, mechanical ventilation, and length of stay in the Intensive Care Unit (ICU) were evaluated. Patients with higher NT-pro-BNP levels exhibited signs of acute heart failure (end-diastolic index ($p < 0.05$), end-systolic index ($p < 0.001$)) and were characterized by acute kidney injury (serum creatinine ($p < 0.01$)) and anemia (erythrocytes ($p < 0.01$)). No statistical difference in procalcitonin and troponin levels was observed between the groups. A significant positive correlation was found between baseline NT-proBNP level and the duration of dobutamine infusion ($r^2 = 0.156$; $p < 0.001$), norepinephrine infusion ($r^2 = 0.224$; $p = 0.019$), mechanical ventilation ($r^2 = 0.073$; $p = 0.006$), and ICU stay ($r^2 = 0.086$; $p = 0.004$).

Keywords: heart failure markers, troponin, procalcitonin, cardiac surgery, sepsis.

Надійшла до редакції 26.10.2024

Відомості про авторів

Колтунова Ганна Борисівна – кандидат медичних наук, ДУ «Національний інститут серцево-судинної хірургії імені М.М. Амосова НАМН України», Київ, Україна.

Поштова адреса: Україна, 02000, м. Київ, вул. Миколи Амосова, 6.

E-mail: koltunova2007@gmail.com

ORCID: 0000-0002-9409-7346.

Чиж Костянтин Петрович – лікар-анестезіолог відділення анестезіології, ДУ «Національний інститут серцево-судинної хірургії імені М.М. Амосова НАМН України».

Поштова адреса: Україна, 02000, м. Київ, вул. Миколи Амосова, 6.

E-mail: chyzh.kostiantyn@gmail.com

ORCID: 0000-0003-2479-3685.