

© CC BY Коллектив авторов, 2021
УДК 616.441-008.61-02-08 : 615.065]-089.87
DOI: 10.24884/0042-4625-2021-180-2-42-49

ТИРЕОИДЭКТОМИЯ У ПАЦИЕНТОВ С АМИОДАРОН-ИНДУЦИРОВАННЫМ ТИРЕОТОКСИКОЗОМ

У. А. Цой*, А. А. Шеховцова, Е. В. Иваниха, М. А. Салов, И. Н. Данилов,
Т. В. Андрейченко, А. Б. Далматова, Л. В. Белоусова, Е. Н. Гринева

Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр имени В. А. Алмазова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Санкт-Петербург, Россия

Поступила в редакцию 23.11.2020 г.; принята к печати 28.04.2021 г.

ЦЕЛЬ. Проанализировать собственный опыт выполнения тиреоидэктомии (ТЭ) у больных амиодарон-индуцированным тиреотоксикозом (АМИТ).

МЕТОДЫ И МАТЕРИАЛЫ. В исследование включили 12 пациентов с АМИТ, которым была выполнена ТЭ. Были проанализированы терапевтические истории болезней для оценки особенностей течения АМИТ и показаний к ТЭ. Кроме этого, были изучены протоколы оперативного вмешательства и данные послеоперационного наблюдения. Оценивали интраоперационные, ранние и отдаленные послеоперационные осложнения. Отдаленные результаты ТЭ оценивали с использованием эхокардиографии по динамике фракции выброса левого желудочка (ФВ ЛЖ).

РЕЗУЛЬТАТЫ. Основными показаниями к ТЭ были резистентность тиреотоксикоза к медикаментозной терапии и ухудшение течения кардиальной патологии. Ни у одного пациента во время операции не отмечалось нарастания явлений тиреотоксикоза или развития тиреотоксического криза. У 1 больного развился парез голосовой связки с восстановлением ее подвижности через год. Кровопотеря во всех случаях была минимальной. В раннем послеоперационном периоде летальных исходов не было. У 1 пациентки с аритмогенной дисплазией правого желудочка наблюдался короткий пароксизм фибрилляции предсердий, который купировался самостоятельно. Через 39 дней после операции умер 1 пациент, причиной смерти стала массивная тромбоземболия ветвей легочной артерии на фоне бивентрикулярной хронической сердечной недостаточности высокого функционального класса. Отдаленные результаты ТЭ были оценены у 8 пациентов. У 4 из 5 больных со сниженной исходно ФВ ЛЖ она увеличилась. У 3 пациентов с нормальной на момент ТЭ ФВ ЛЖ она не изменилась.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ. Тиреоидэктомия является эффективным и безопасным методом лечения АМИТ, включая пациентов с персистирующим тиреотоксикозом и тяжелой кардиальной патологией. Подготовка больных к операции и выполнение данного вмешательства должны осуществляться командой специалистов, обладающих опытом лечения таких пациентов.

Ключевые слова: Амиодарон, щитовидная железа, тиреотоксикоз, амиодарон-индуцированный тиреотоксикоз, тиреоидэктомия

Для цитирования: Цой У. А., Шеховцова А. А., Иваниха Е. В., Салов М. А., Данилов И. Н., Андрейченко Т. В., Далматова А. Б., Белоусова Л. В., Гринева Е. Н. Тиреоидэктомия у пациентов с амиодарон-индуцированным тиреотоксикозом. *Вестник хирургии имени И. И. Грекова.* 2021;180(2):42–49. DOI: 10.24884/0042-4625-2021-180-2-42-49.

Автор для связи: Ульяна Александровна Цой, ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр имени В. А. Алмазова» Минздрава России, 194156, Россия, Санкт-Петербург, пр. Пархоменко, д. 15. E-mail: utsoi@mail.ru.

THYROIDECTOMY IN PATIENTS WITH AMIODARONE-INDUCED THYROTOXICOSIS

Uliana A. Tsoy*, Anna A. Shekhovtsova, Elena V. Ivanikha, Maxim A. Salov,
Ivan N. Danilov, Tatjana V. Andrejchenko, Anna B. Dalmatova, Lidia V. Belousova,
Elena N. Grineva

Almazov National Medical Research Centre, Saint Petersburg, Russia

Received 23.11.2020; accepted 28.04.2021

The OBJECTIVE of the study was to analyze the experience of performing thyroidectomy (TE) in patients with amiodarone-induced thyrotoxicosis (AmIT) at our centre.

METHODS AND MATERIALS. The study included 12 patients with AmIT who underwent TE. Medical records were analyzed to assess the features of the AmIT and indications for TE. We also studied the operation protocols and postoperative

follow-up data. Intraoperative, early and long-term postoperative complications were recorded. The long-term TE results were evaluated by the dynamics of the left ventricular ejection fraction (LVEF) based on the echocardiography data.

RESULTS. The main indications for TE included the resistance of thyrotoxicosis to medication and worsening of the cardiac pathology. No cases of thyrotoxicosis progression or thyrotoxic crisis were registered during the operation. The vocal cord paresis developed in one case, completely restored in a year. Blood loss was minimal in all cases. Other intraoperative complications were absent. Not a single death was registered in the early postoperative period. At this period, a short paroxysm of atrial fibrillation resolved on its own was registered in patient with arrhythmogenic right ventricular dysplasia. A patient with biventricular chronic heart failure of a high functional class died 39 days after the operation due to a massive pulmonary thromboembolism. The long-term results of TE were evaluated in eight patients. In four out of five patients with initially reduced LVEF, it increased. In three patients with initially normal LVEF, it did not change.

CONCLUSION. Thyroidectomy is an effective and safe treatment in patients with AmIT, including those with the persistent thyrotoxicosis and severe cardiac pathology. The success is possible when the preparation of patients for the intervention is carried out by a team of specialists experienced in treating of such patients.

Keywords: *amiodarone, thyroid, thyrotoxicosis, amiodarone-induced thyrotoxicosis, thyroidectomy*

For citation: Tsoy U. A., Shekhovtsova A. A., Ivanikha E. V., Salov M. A., Danilov I. N., Andrejchenko T. V., Dalmatova A. B., Belousova L. V., Grineva E. N. Thyroidectomy in patients with amiodarone-induced thyrotoxicosis. *Grekov's Bulletin of Surgery*. 2021;180(2):42–49. (In Russ.). DOI: 10.24884/0042-4625-2021-180-2-42-49.

* **Corresponding author:** Uliana A. Tsoy, Almazov National Medical Research Centre, 15, Parkhomenko pr., Saint Petersburg, 194156, Russia. E-mail: utsoi@mail.ru.

Введение. Амидарон является антиаритмическим препаратом III класса, который используют для лечения тахикардий, таких как трепетание и фибрилляция предсердий, желудочковая тахикардия и фибрилляция желудочков [1]. Особенностью химической структуры Амидарона является то, что каждая его молекула содержит два атома йода [2]. Хроническое поступление йода приводит к изменениям функционального статуса щитовидной железы, кроме этого, сам Амидарон оказывает влияние на синтез ее гормонов [3, 4]. Все это приводит к тому, что у 15–20 % пациентов, получающих терапию Амидароном, развиваются нарушения функции щитовидной железы: амидарон-индуцированный тиреотоксикоз (АМИТ) и амидарон-индуцированный гипотиреоз (АМИГ) [2]. Диагностика и лечение АМИГ, как правило, не вызывают затруднений [5]. В отличие от АМИГ, амидарон-индуцированный тиреотоксикоз представляет собой сложную диагностическую и лечебную задачу. Выделяют два основных типа заболевания. АМИТ 1-го типа – это гипертиреоз, обусловленный избыточным, неконтролируемым синтезом и высвобождением тиреоидных гормонов вследствие поступления большого количества йода [6], наиболее часто его причиной является диффузный токсический зоб (болезнь Грейвса), реже – автономные узлы щитовидной железы [4, 6, 7]. АМИТ 2-го типа является следствием деструктивного тиреоидита [2, 7]. Довольно часто у пациентов выявляются признаки обоих типов АМИТ, в этих случаях устанавливают диагноз смешанного АМИТ [8]. Выбор лечебной тактики зависит от типа АМИТ. При АМИТ 1-го типа обычно рекомендуют отмену Амидарона и назначают тиреостатики [9]. При АМИТ 2-го типа, как правило, используют терапию глюкокортикоидами. При смешанных формах заболевания лечение начинают с тиреостатиков, а при их неэффективности добавляют глюкокортикоиды

[5]. Ведение пациентов с АМИТ осложняется тем, что заболевание часто развивается на фоне тяжелой сердечно-сосудистой патологии, что объяснимо, учитывая спектр показаний к назначению Амидарона. Избыток тиреоидных гормонов усугубляет ее течение, и быстрое восстановление эутиреоза чрезвычайно важно для таких больных [5]. Однако нередко достичь этого с помощью медикаментозной терапии оказывается невозможно, и для нормализации тиреоидного статуса требуется от нескольких недель до нескольких месяцев [5, 10]. Известно, что рефрактерные формы АМИТ ассоциированы с повышенной смертностью, особенно у больных со сниженной фракцией выброса левого желудочка [11–13]. В этих случаях летальность может достигать 30–50 % [11, 12]. Важным условием, необходимым для улучшения прогноза, является раннее купирование тиреотоксикоза. Тиреоидэктомия (ТЭ) является оптимальным и эффективным способом достижения этой цели. Согласно рекомендациям Европейской тиреологической ассоциации, тиреоидэктомию следует выполнять в максимально короткие сроки больным АМИТ с ухудшением сердечной функции или тяжелой сопутствующей кардиологической патологией, у которых неэффективна медикаментозная терапия, а также в тех случаях, когда необходимо продолжение приема Амидарона или имеет место непереносимость медикаментозной антитиреоидной терапии [5]. Несмотря на высокую эффективность такого подхода к лечению тяжелых форм АМИТ, в литературе, начиная с 1985 г., когда был впервые представлен опыт применения ТЭ у больных АМИТ [14], опубликовано не более 300 случаев хирургического лечения АМИТ. Нередко применение ТЭ ограничивается опасениями высокого риска интраоперационной смерти, развития тиреотоксического криза и других угрожающих жизни осложнений. Вместе с тем опыт применения этого метода лечения подтвердил его безопасность [14–19].

Целью исследования было проанализировать собственный опыт применения тиреоидэктомии у больных амиодарон-индуцированным тиреотоксикозом, а именно – показания к хирургическому лечению и его результаты.

Методы и материалы. *Дизайн исследования.* В рамках наблюдательного ретроспективного когортного исследования были проанализированы истории болезни пациентов с АМИТ, которые обследовались в ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр им. В. А. Алмазова» и которым была выполнена ТЭ в период с января 2015 г. по февраль 2020 г.

В рамках исследования были оценены спектр сердечно-сосудистой патологии у пациентов, показания к назначению Амиодарона, тактика лечения АМИТ до проведения хирургического лечения, а также показания к выполнению ТЭ. Были проанализированы протоколы оперативного вмешательства и данные послеоперационного наблюдения. Изучены результаты оценки физического статуса пациентов перед операцией по классификации Американского общества анестезиологов (ASA), длительность оперативного вмешательства, наличие интраоперационных, ранних (развившихся во время пребывания в хирургическом стационаре) и отдаленных (развившихся в течение 60 дней после хирургического вмешательства) послеоперационных осложнений. Отдаленные результаты ТЭ оценивали по динамике фракции выброса левого желудочка (ФВ ЛЖ) согласно данным эхокардиографии (Эхо-КГ).

Диагностика амиодарон-индуцированного тиреотоксикоза. Согласно медицинской документации, диагноз АМИТ устанавливали на основании наличия клинических проявлений тиреотоксикоза и (или) лабораторных данных (супрессия тиреотропного гормона (ТТГ), повышение уровней свободного Т4 и (или) свободного Т3 в сыворотке). В рамках настоящего исследования пациенты были разделены на две группы: с АМИТ 1-го типа (группа 1) и с АМИТ не 1-го типа (группа 2). В группу 1 включили пациентов, у которых уровень антител к рецептору ТТГ (атТТГ-рец.) был выше, чем 1,75 МЕ/л. При нормальных показателях атТТГ-рец. пациентов включали в группу 2.

Оценка показателей функции щитовидной железы. Уровни ТТГ и гормонов щитовидной железы оценивали методом электрохемилюминесцентного анализа с использованием реактивов и калибраторов для анализатора Cobas e 411 (Roche, Германия). Референсные значения были следующими: для ТТГ – 0,35–4,94 мМЕ/л, для свободного Т4 – 9–19 пмоль/л и для свободного Т3 – 2,63–5,69 пмоль/л, для антител к рецептору ТТГ < 1,75 МЕ/л.

Статистический анализ. Статистический анализ был проведен с использованием программы «SPSS» версии 17,0 для Windows. Количественные данные представлены в виде медианы, минимального и максимального значений. Для межгруппового сравнения количественных данных оценку достоверности различий производили с помощью U-критерия Манна – Уитни, для качественных данных – с помощью критерия χ^2 Пирсона с поправкой Йетса. Значимость различий считали достоверной при $p < 0,05$.

Результаты. В период с января 2015 г. по февраль 2020 г. в ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» тиреоидэктомия была выполнена 12 пациентам. Среди них было 10 мужчин и 2 женщины, медиана возраста составила 60 лет (21–74).

Характеристика сердечно-сосудистой патологии. Распределение пациентов в зависимости от кардиологической патологии приведено в *табл. 1*.

Во всех случаях течение кардиологических заболеваний было осложнено развитием тяжелых нарушений ритма, рефрактерных к терапии антиаритмическими препаратами за исключением Амиодарона. Показаниями для назначения Амиодарона были фибрилляция предсердий у 4 пациентов, пароксизмальная желудочковая тахикардия у 3 больных, сочетание фибрилляции предсердий и пароксизмальной желудочковой тахикардии у 4 пациентов, трепетание и фибрилляция предсердий у 1 больного. Медиана фракции выброса левого желудочка перед операцией составила 41 % (19–66). У 4 пациентов систолическая функция левого желудочка была в норме (ФВ ЛЖ ≥ 50 %), у 2 больных она была легко снижена (40 % \leq ФВ ЛЖ < 50 %). У 6 пациентов отмечалось нарушение систолической функции левого желудочка средней и тяжелой степени (ФВ ЛЖ ≤ 40 %), у 4 из них ФВ ЛЖ была ниже 30 %. Тяжелая застойная хроническая сердечная недостаточность (ХСН) имела место в 4 случаях. Из них у 2 пациентов было имплантировано устройство ресинхронизирующей терапии с функцией кардиовертера-дефибриллятора – CRT-D, оба пациента были в листе ожидания на трансплантацию сердца (ЛОТС).

Характеристика патологии щитовидной железы. В 9 случаях АМИТ развился на фоне имевшейся патологии щитовидной железы (ЩЖ). Среди них многоузловой нетоксический зоб (МУНЗ) был у 7 пациентов, болезнь Грейвса в ремиссии – у 2 пациентов. Ни в одном случае не было получено данных за наличие автономных узлов в щитовидной железе. У 3 больных из 12 до развития АМИТ патологии ЩЖ не было.

В группу 1 были включены 5 пациентов, в том числе больные с ремиссией болезни Грейвса в анамнезе, а в группу 2 – 7 пациентов. Результаты гормонального обследования больных из обеих групп приведены в *табл. 2*.

Лечение амиодарон-индуцированного тиреотоксикоза. После диагностики тиреотоксикоза всем пациентам из группы 1 была назначена терапия Тирозолом. Амиодарон был отменен у 3 из 5 больных. Причиной продолжения терапии Амиодароном у 2 пациентов было наличие жизнеугрожающих желудочковых нарушений ритма, рефрактерных к другой антиаритмической терапии. Назначение Тирозола не привело к восстановлению эутиреоза у 3 пациентов. Из них у 2 к терапии был добавлен Преднизолон без положительного результата, а 1 было проведено 3 сеанса плазмафереза также без эффекта.

В группе 2 терапия Амиодароном была прекращена в 6 случаях из 7, в 1 она была продолжена с целью предотвращения пароксизмов неустойчивой желудочковой тахикардии. Пять пациентов получали комбинированную терапию Тирозолом и Преднизолоном. Двум больным была назначена монотерапия Преднизолоном. Нормализация св.Т4

Таблица 1

Распределение пациентов в зависимости от кардиологической патологии

Table 1

Distribution of patients depending on cardiological pathology

Структура кардиологической патологии	Число пациентов, n
Гипертоническая болезнь + ишемическая болезнь сердца	7
Дилатационная кардиомиопатия	2
Аритмогенная дисплазия правого желудочка	2
Гипертоническая болезнь	1

Таблица 2

Результаты гормонального обследования в группах 1 и 2

Table 2

Results of hormone testing in groups 1 and 2

Исследование	Группа 1 (n=5)	Группа 2 (n=7)	P
ТТГ, мМЕ/л	0,01 (0,001–0,017)	0,03 (0,0001–0,15)	P=0,53
Св. Т4, пмоль/л	37,1 (29,95–55,94)	38,6 (24,67–272)	P=0,92
Св. Т3, пмоль/л	6,99 (4,46–18,16)	5,34 (2,53–13,94)	P=0,52
Св.Т4/св.Т3	6 (2,3–7,2)	6,52 (4,6–19,5)	P=0,41
Титр антител к рецептору ТТГ, МЕ/л	5,16 (2–42)	0,48 (0–1,36)	P=0,006

Примечание: ТТГ– тиреотропный гормон; св.Т4 – свободный тироксин; св.Т3 – свободный трийодтиронин.

и св.Т3 произошла только у 2 пациентов, у остальных сохранялся тиреотоксикоз. С целью достижения эутиреоза в одном случае дополнительно был назначен короткий курс карбоната лития без положительной динамики со стороны тиреоидных гормонов, а в 1 было проведено 2 сеанса плазмафереза, также без эффекта.

Показания к тиреоидэктомии. Показания для ТЭ у пациентов в группе 1 были следующими: необходимость продолжения терапии Амиодароном у 2 больных; неэффективность медикаментозной терапии АмИТ у 1 пациента с тяжелой ХСН; рецидивы тиреотоксикоза после отмены тиреостатиков в 1 случае; непереносимость тиреостатиков у 1 больного. В группе 2 в 5 случаях из 7 показанием к ТЭ было увеличение частоты гемодинамически значимых пароксизмов фибрилляции предсердий и прогрессирование явлений ХСН на фоне персистирующего тиреотоксикоза. Один из этих пациентов был кандидатом на трансплантацию сердца, но наличие тиреотоксикоза препятствовало включению его в ЛОТС. Двум пациентам из группы 2 ТЭ была рекомендована, несмотря на нормализацию св.Т4 и св.Т3 на фоне медикаментозной терапии. У 1 из этих пациентов после прекращения лечения развился рецидив тиреотоксикоза, сопровождавшийся возникновением желудочковых нарушений ритма. У второго пациента с низкой фракцией выброса и тяжелой ХСН были показания к возобновлению терапии Амиодароном для профилактики угрожающих жизни желудочковых нарушений ритма, число которых увеличивалось на фоне АмИТ.

Тиреоидэктомия и ранний послеоперационный период. Физический статус пациентов перед опе-

рацией оценивали согласно классификации Американского общества анестезиологов (ASA) [20]. Из 12 пациентов 8 были отнесены к классу 3 по шкале ASA (ASA III). Физический статус у 4 пациентов соответствовал классу 4 (ASA IV), все они были в группе 2. Во всех случаях ТЭ выполнялась под общей анестезией. Медиана продолжительности ТЭ составила 111 мин (70–265). Ни у одного пациента во время операции не отмечалось развитие тиреотоксического криза. Кровопотеря во всех случаях была минимальной. У 1 пациента был диагностирован парез голосовой связки с восстановлением ее подвижности через год. Других интраоперационных осложнений не было. Развития гипопаратиреоза не было ни в одном случае. В раннем послеоперационном периоде у 1 пациентки с аритмогенной дисплазией правого желудочка (АДПЖ) наблюдался короткий пароксизм ФП, который купировался самостоятельно. У 1 больного на следующий день после операции наблюдалось срабатывание имплантируемого кардиовертера-дефибриллятора 5 раз за сутки, по жизненным показаниям ему была возобновлена терапия Амиодароном. В раннем послеоперационном периоде не было ни одного летального исхода. Медиана пребывания в хирургическом стационаре после операции составила 6 дней (4–14). В течение 60 дней после операции умер 1 пациент. Он находился в ЛОТС, тяжесть его состояния определялась наличием АДПЖ с клиникой бивентрикулярной ХСН высокого функционального класса с преобладанием недостаточности правого желудочка. После ТЭ больной был переведен в кардиологическое отделение, где ему проводили обследование по протоколу

подготовки к трансплантации сердца. Однако через 39 дней после ТЭ у пациента развилась массивная тромбоэмболия ветвей легочной артерии (ТЭЛА), которая стала причиной смерти.

Отдаленные результаты ТЭ были оценены у 8 из 11 больных. Один пациент был прооперирован за 2 месяца до настоящего анализа, информацию о 2 иногородних пациентах собрать не удалось. Медиана наблюдения составила 24 месяца (6–42). Все пациенты получали заместительную терапию Тироксином. У 3 пациентов, у которых ФВ ЛЖ перед ТЭ не была снижена, она не изменилась. У 2 пациентов с легким снижением ФВ ЛЖ (была 43 и 45 %) она нормализовалась (стала 54 и 68 % соответственно). ФВ ЛЖ до операции была меньше 30 % у 2 больных, 1 из них через 5 месяцев после ТЭ по жизненным показаниям была выполнена трансплантация сердца. Второму через 24 месяца после ТЭ было имплантировано устройство для модуляции сокращения сердца «Оптимайзер». На момент анализа (через 36 месяцев после операции) оказалось, что ФВ ЛЖ у него увеличилась с 26 % (до ТЭ) до 33 %. У 1 пациента с ФВ ЛЖ менее 40 % она не изменилась (была 39 %, стала 37 %). Из 3 пациентов, которым была выполнена ТЭ в связи с невозможностью отмены Амиодарона из-за рефрактерных желудочковых нарушений ритма, все на момент анализа продолжали принимать препарат с положительным эффектом.

Обсуждение. В настоящем исследовании мы проанализировали собственный опыт выполнения ТЭ у больных с АмИТ. Показания к ТЭ отличались у пациентов с различными типами АмИТ. Традиционно выделяют два типа АмИТ (АмИТ 1-го типа и АмИТ 2-го типа), однако немалую долю пациентов составляют больные со смешанным АмИТ [5–7]. Дифференциальная диагностика типов АмИТ является важной задачей, так как тип заболевания определяет тактику лечения [5]. Вместе с тем ни один из предложенных сегодня диагностических критериев не позволяет с достаточной точностью дифференцировать все типы заболевания, в первую очередь, смешанный АмИТ [5]. В связи с этим, а также учитывая небольшой размер выборки, мы разделили пациентов на две группы, используя критерий, позволяющий с высокой степенью достоверности диагностировать болезнь Грейвса (диффузный токсический зоб), а именно – уровень антител к рецептору ТТГ. Таким образом, учитывая то, что среди наших пациентов не было больных с автономными узлами, группу 1 составили пациенты с АмИТ 1-го типа, а группу 2 – пациенты с АмИТ 2-го типа и со смешанным типом АмИТ. В нашей выборке у большинства пациентов, а именно – в 7 из 12 случаев, показанием к ТЭ были резистентность к медикаментозной терапии и ухудшение течения кардиальной патологии, 6 из

них были в группе 2, т. е. имели преимущественно деструктивный тиреотоксикоз. В группе 1 в основном показания к хирургическому лечению были сходными с показаниями к ТЭ при болезни Грейвса, развивающейся не на фоне терапии Амиодароном, а именно – рецидив тиреотоксикоза после отмены тиреостатиков, побочные эффекты тиреостатиков, а также необходимость продолжения приема йодсодержащего препарата (Амиодарона). Только у 1 из пациентов в группе 1 показаниями к ТЭ были неэффективность медикаментозной терапии АмИТ и нарастание проявлений ХСН.

По нашим данным, в резистентных случаях добавление к стандартным назначениям (тиреостатики и глюкокортикоиды) дополнительных методов лечения не позволило достичь эутиреоза. Отсутствие эффекта от добавления карбоната лития у пациента из группы 2 обусловлено тем, что у него, вероятно, был преимущественно деструктивный тиреотоксикоз. Карбонат лития в этом случае не имел точки приложения, так как преимущественно его действие при тиреотоксикозе реализуется через подавление протеолиза тиреоглобулина в фолликулах щитовидной железы [21]. В 2 случаях (по 1 в группах 1 и 2) для быстрого снижения св.Т4 и св.Т3 с целью подготовки к ТЭ использовали плазмаферез, но он оказался неэффективным в обоих случаях. По данным литературы [14, 22–25], плазмаферез может быть использован для подготовки к операции, однако опыт его применения у больных АмИТ ограничивается единичными случаями и не всегда он оказывался эффективным. Так, по данным R. M. Kaderli et al. [14], из 3 пациентов, которым был выполнен плазмаферез перед ТЭ, эутиреоз был достигнут только в 1 случае.

Физический статус пациентов перед операцией, оцененный по шкале ASA, указывал на высокий интраоперационный риск. Из 12 пациентов 7 были отнесены к классу ASA III, 5 пациентов – к классу ASA IV, и все они были в группе 2. Согласно данным других авторов [14, 16, 17], тяжесть состояния пациентов с АмИТ, направленных на ТЭ, была сопоставима с нашей выборкой. Так, по данным R. M. Kaderli et al. [14], из 11 пациентов, прооперированных по поводу АмИТ, 5 соответствовали классу ASA III, а 6 – классу ASA IV. Во всех случаях хирургическое вмешательство осуществлялось под общей анестезией, и медиана длительности операции (111 мин) не отличалась от данных других исследователей [14, 17]. Несмотря на то, что все пациенты относились к высокому и очень высокому риску, ни в одном случае во время операции не отмечалось развитие кардиологических осложнений. Хотя у 8 пациентов из 12 перед ТЭ не удалось достичь нормализации периферических гормонов щитовидной железы, нарастания явлений тиреотоксикоза и развития тиреотоксического криза интраоперационно не было ни у одного больного. В на-

шей выборке в раннем послеоперационном периоде не было ни одного летального исхода, а частота и спектр осложнений не отличались от данных литературы [10, 14–19]. Таким образом, анализ интраоперационного и раннего послеоперационного периодов позволил подтвердить безопасность выполнения ТЭ у больных с АМИТ даже в условиях сохранения тиреотоксикоза и наличия тяжелой патологии сердца. Результаты других исследователей также подтверждают представление о безопасности этого метода. Среди работ, опубликованных в течение последних десятилетий [10, 14–19, 26–28], не описано случаев развития тиреотоксического криза и интраоперационной гибели пациента, летальные исходы в раннем послеоперационном периоде были описаны только в двух публикациях и составили 5,9 % (1 пациент из 17) [16] и 9 % (3 пациента из 34) [17]. Во всех случаях причиной смерти были сердечно-сосудистые осложнения [16, 17]. Таким образом, прогноз пациентов в послеоперационном периоде определяет тяжесть кардиоваскулярной патологии. Наши данные также это подтверждают: причиной смерти пациента на 39-й день после ТЭ стала ТЭЛА, развившаяся на фоне АДПЖ с тяжелой бивентрикулярной ХСН.

Отдаленные результаты ТЭ были оценены у 8 пациентов. Из 3 пациентов, кому ТЭ была выполнена в связи с необходимостью терапии Амидароном, все получали его с положительным эффектом. Из 5 пациентов с исходно сниженной ФВ ЛЖ у 4 произошло ее увеличение, включая 2 больных с ФВ ЛЖ ≤ 40 %. Своевременное выполнение ТЭ при тяжелых формах АМИТ позволяет уменьшить смертность у пациентов с низкой фракцией выброса левого желудочка [19]. Это было показано в исследовании D. Cappellani et al. [19]. Они сравнили отдаленные результаты тиреоидэктомии и медикаментозной терапии АМИТ. Установлено, что смертность через 10 лет наблюдения оказалась ниже в группе пациентов, которым была выполнена ТЭ, но только среди тех, у кого до операции отмечалось снижение ФВ ЛЖ средней и тяжелой степени (≤ 40 %) [19].

К недостаткам нашего исследования можно отнести ретроспективный характер и относительно небольшую выборку пациентов. Вместе с тем это одно из первых в Российской Федерации исследований, посвященных изучению результатов ТЭ у больных АМИТ, в котором проанализировано сопоставимое с большинством зарубежных источников число случаев и показаны эффективность и безопасность этого метода лечения.

Выводы. 1. Тиреоидэктомия является эффективным и безопасным методом лечения амидарон-индуцированного тиреотоксикоза, включая пациентов с резистентными к медикаментозной терапии формами заболевания и тяжелой кардиальной патологией.

2. Для достижения хороших результатов подготовка больных к операции и выполнение вмешательства должны осуществляться в специализированных центрах командой специалистов, обладающих опытом лечения таких пациентов.

Конфликт интересов

Авторы заявили об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interest

The authors declare no conflict of interest.

Соответствие нормам этики

Авторы подтверждают, что соблюдены права людей, принимавших участие в исследовании, включая получение информированного согласия в тех случаях, когда оно необходимо, и правила обращения с животными в случаях их использования в работе. Подробная информация содержится в Правилах для авторов.

Compliance with ethical principles

The authors confirm that they respect the rights of the people participated in the study, including obtaining informed consent when it is necessary, and the rules of treatment of animals when they are used in the study. Author Guidelines contains the detailed information.

ЛИТЕРАТУРА

- Vassallo P., Trohman R. G. Prescribing amiodarone : an evidence based review of clinical indications // JAMA. 2007. Vol. 298. P. 1312–1322. Doi: 10.1001/jama.298.11.1312.
- The effects of amiodarone on the thyroid / E. Martino, L. Bartalena, F. Bogazzi, L. E. Braverman // Endocrine Reviews. 2001. Vol. 22. P. 240–254. Doi: 10.1210/edrv.22.2.0427.
- Zipes D. P., Prystowsky E. N., Heger J. J. Amiodarone : electrophysiologic actions, pharmacokinetics and clinical effects // Journal of the American College of Cardiology. 1984. Vol. 3. P. 1059–1071. Doi: 10.1016/s0735-1097(84)80367-8.
- Платонова Н. М., Бирюкова Е. В. Амидарон-индуцированный тиреотоксикоз : подходы к диагностике и лечению // Эффективная фармакотерапия. 2017. № 39. С. 58–63.
- Bartalena L., Bogazzi F., Chiovato L. et al. 2018 European Thyroid Association (ETA) Guidelines for the Management of Amiodarone-Associated Thyroid Dysfunction // European Thyroid Journal. 2018. Vol. 7. P. 55–66. Doi: 10.1159/000486957.
- Daniels G. H. Amiodarone-induced thyrotoxicosis // The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism. 2001. Vol. 86. P. 3–8. Doi: 10.1210/jcem.86.1.7119.
- Bogazzi F., Bartalena L., Martino E. Approach to the patient with amiodarone-induced thyrotoxicosis // The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism. 2010. Vol. 95. P. 2529–2535. Doi: 10.1210/jc.2010-0180.
- Bogazzi F., Bartalena L., Gasperi M. et al. The various effects of amiodarone on thyroid function // Thyroid. 2001. Vol. 11. P. 511–519. Doi: 10.1089/105072501300176471.
- Tanda M. L., Piantanida E., Lai A. et al. Diagnosis and management of amiodarone-induced thyrotoxicosis : similarities and differences between North American and European thyroidologists // Clinical Endocrinology (Oxf). 2008. Vol. 69. P. 812–818. Doi: 10.1111/j.1365-2265.2008.03268.x.
- Gough J., Gough I. R. Total Thyroidectomy for Amiodarone-associated Thyrotoxicosis in Patients with Severe Cardiac Disease // World Journal of Surgery. 2006. Vol. 30. P. 1957–1961. Doi: 10.1007/s00268-005-0673-x.
- Yiu K. H., Jim M. H., Siu C. W. et al. Amiodarone-induced thyrotoxicosis is a predictor of adverse cardiovascular outcome // The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism. 2009. Vol. 94. P. 109–114. Doi: 10.1210/jc.2008-1907.
- O'Sullivan A. J., Lewis M., Diamond T. Amiodarone-induced thyrotoxicosis : left ventricular dysfunction is associated with increased mortality // European Journal of Endocrinology. 2006. Vol. 154. P. 533–536. Doi: 10.1530/eje.1.02122.

13. Wang T. J., Evans J. C., Benjamin E. J. et al. Natural history of asymptomatic left ventricular systolic dysfunction in the community // *Circulation*. 2003. Vol. 108. P. 977–982. Doi: 10.1161/01.CIR.0000085166.44904.79.
14. Kaderli R. M., Fahrner R., Christ E. R. et al. Total thyroidectomy for amiodarone-induced thyrotoxicosis in the hyperthyroid state // *Experimental and Clinical Endocrinology and Diabetes*. 2016. Vol. 124. P. 45–48. Doi: 10.1055/s-0035-1565094.
15. Tomisti L., Materazzi G., Bartalena L. et al. Total thyroidectomy in patients with amiodarone-induced thyrotoxicosis and severe left ventricular systolic dysfunction // *The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*. 2012. Vol. 97, № 10. P. 3515–3521. Doi: 10.1210/jc.2012-1797.
16. Kotwal A., Clark J., Lyden M. et al. Thyroidectomy for amiodarone-induced thyrotoxicosis: Mayo Clinic experience // *Journal of the Endocrine Society*. 2018. Vol. 2, № 11. P. 1226–1235. Doi: 10.1210/je.2018-00259.
17. Houghton S. G., Farley D. R., Brennan M. D. et al. Surgical management of amiodarone-associated thyrotoxicosis: Mayo Clinic experience // *World Journal of Surgery*. 2004. Vol. 28. P. 1083–1087. Doi: 10.1007/s00268-004-7599-6.
18. Pierret C., Tourtier J.-P., Pons Y. et al. Total thyroidectomy for amiodarone-associated thyrotoxicosis: should surgery always be delayed for pre-operative medical preparation? // *The Journal of Laryngology & Otology*. 2012. Vol. 126. P. 701–705. Doi: 10.1017/S0022215112000722.
19. Cappellani D., Papini P., Pingitore A. et al. Comparison between total thyroidectomy and medical therapy for amiodarone-induced thyrotoxicosis // *The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*. 2020. Vol. 105, № 1. Doi: 10.1210/clinem/dgz041.
20. Прогнозирование и профилактика кардиальных осложнений внесердечных хирургических вмешательств: Национальные рекомендации // *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2011. Т. 6, № 3.
21. Papi G., Corsello S. M., Pontecorvi A. Clinical concepts on thyroid emergencies // *Frontiers in Endocrinology (Lausanne)*. 2014. Vol. 5. Doi: 10.3389/fendo.2014.00102.
22. Diamond T., Rajagopal R., Ganda K. Plasmapheresis as a potential treatment option for amiodarone-induced thyrotoxicosis // *Internal Medicine Journal*. 2004. Vol. 34. P. 369–370. Doi: 10.1111/j.1444-0903.2004.00600.x.
23. Zhu L., Zainudin S., Kaushik M. et al. Plasma exchange in the treatment of thyroid storm secondary to type II amiodarone-induced thyrotoxicosis // *Endocrinology, diabetes and metabolism. Case reports*. 2016. July. Doi: 10.1530/EDM-16-0039.
24. Tonnelier A., de Filette J., Ann De Becker et al. Successful pretreatment using plasma exchange before thyroidectomy in a patient with amiodarone-induced thyrotoxicosis // *European Thyroid Journal*. 2017. Vol. 6. P. 108–112. Doi: 10.1159/000453578.
25. Tańska K., Leszczyńska D., Glinicki P. et al. Therapeutic plasma exchange with albumin as a valuable method of preparing thyrotoxic patients for a life-saving thyroidectomy // *J. Clin. Apher.* 2020. Doi: 10.1002/jca.21866.
26. El-Asmar J. M., Naja A. S., Al-Halab E. Surgical Treatment of Amiodarone-Induced Thyrotoxicosis in an Adult with Congenital Heart Disease: An Anesthetists Perspective // *Am. J. Case Rep.* 2020. Vol. 21. P. e917350. Doi: 10.12659/AJCR.917350.
27. Isaacs M., Costin M., Bova R., Barrett H. L. et al. Management of Amiodarone-Induced Thyrotoxicosis at a Cardiac Transplantation Centre // *Frontiers in Endocrinology*. 2018. Vol. 9, № 482. Doi: 10.3389/fendo.2018.00482.
28. Dickfos M., Franz R. Тематическое контролируемое исследование безопасности тотальной тиреоидэктомии для лечения амиодарон-индуцированного тиреотоксикоза // *Эндокринная хир.* 2017. Т. 11, № 3. С. 124–135. Doi: 10.14341/serg20173124-135.
29. Platonova N.M., Biryukova Y.V. Amiodarone-induced thyrotoxicosis: approaches to diagnosis and treatment // *Effective pharmacotherapy*. 2017;(39):58–63. (In Russ.).
30. Bartalena L., Bogazzi F., Chiovato L., Hubalewska-Dydejczyk A., Links T. P., Vanderpump M. 2018 European Thyroid Association (ETA) Guidelines for the Management of Amiodarone-Associated Thyroid Dysfunction // *European Thyroid Journal*. 2018;(7):55–66. Doi: 10.1159/000486957.
31. Daniels G. H. Amiodarone-induced thyrotoxicosis. *The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*. 2001;(86):3–8. Doi: 10.1210/jcem.86.1.7119.
32. Bogazzi F., Bartalena L., Martino E. Approach to the patient with amiodarone-induced thyrotoxicosis // *The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*. 2010;(95):2529–2535. Doi: 10.1210/jc.2010-0180.
33. Bogazzi F., Bartalena L., Gasperi M., Braverman L. E., Martino E. The various effects of amiodarone on thyroid function // *Thyroid*. 2001;(11):511–519. Doi: 10.1089/105072501300176471.
34. Tanda M. L., Piantanida E., Lai A., Liparulo L., Sassi L. et al. Diagnosis and management of amiodarone-induced thyrotoxicosis: similarities and differences between North American and European thyroidologists // *Clinical Endocrinology (Oxf)*. 2008;(69):812–818. Doi: 10.1111/j.1365-2265.2008.03268.x.
35. Gough J., Gough I. R. Total Thyroidectomy for Amiodarone-associated Thyrotoxicosis in Patients with Severe Cardiac Disease // *World Journal of Surgery*. 2006;(30):1957–1961. Doi: 10.1007/s00268-005-0673-x.
36. Yiu K. H., Jim M. H., Siu C. W., Lee C. H., Yuen M. et al. Amiodarone-induced thyrotoxicosis is a predictor of adverse cardiovascular outcome // *The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*. 2009;(94):109–114. Doi: 10.1210/jc.2008-1907.
37. O'Sullivan A. J., Lewis M., Diamond T. Amiodarone-induced thyrotoxicosis: left ventricular dysfunction is associated with increased mortality // *European Journal of Endocrinology*. 2006;(154):533–536. Doi: 10.1530/eje.1.02122.
38. Wang T. J., Evans J. C., Benjamin E. J., Levy D., LeRoy E. C., Vasan R. S. Natural history of asymptomatic left ventricular systolic dysfunction in the community // *Circulation*. 2003;(108): 977–982. Doi: 10.1161/01.CIR.0000085166.44904.79.
39. Kaderli R. M., Fahrner R., Christ E. R., Stettler C., Fuhrer J., Martinelli M. et al. Total thyroidectomy for amiodarone-induced thyrotoxicosis in the hyperthyroid state // *Experimental and Clinical Endocrinology and Diabetes*. 2016;(124):45–48. Doi: 10.1055/s-0035-1565094.
40. Tomisti L., Materazzi G., Bartalena L., Rossi G., Marchello A., Moretti M. et al. Total thyroidectomy in patients with amiodarone-induced thyrotoxicosis and severe left ventricular systolic dysfunction // *The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*. 2012;97(10):3515–3521. Doi: 10.1210/jc.2012-1797.
41. Kotwal A., Clark J., Lyden M., McKenzie T., Thompson G., Stan M. N. Thyroidectomy for amiodarone-induced thyrotoxicosis: Mayo Clinic experience // *Journal of the Endocrine Society*. 2018;2(11):1226–1235. Doi: 10.1210/je.2018-00259.
42. Houghton S. G., Farley D. R., Brennan M. D., von Heerden J. A., Thompson G. B., Grant C. S. Surgical management of amiodarone-associated thyrotoxicosis: Mayo Clinic experience // *World Journal of Surgery*. 2004;(28):1083–1087. Doi: 10.1007/s00268-004-7599-6.
43. Pierret C., Tourtier J.-P., Pons Y., Merat S., Duverger V., Perrier E. Total thyroidectomy for amiodarone-associated thyrotoxicosis: should surgery always be delayed for pre-operative medical preparation? // *The Journal of Laryngology & Otology*. 2012;(126):701–705. Doi: 10.1017/S0022215112000722.
44. Cappellani D., Papini P., Pingitore A., Tomisti L., Mantuano M., Di Cerro A. M. et al. Comparison between total thyroidectomy and medical therapy for amiodarone-induced thyrotoxicosis // *The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*. 2020;105(1). Doi: 10.1210/clinem/dgz041.
45. Prediction and prevention of cardiac complications of extracardiac surgery. National recommendations // *Cardiovascular therapy and prevention*. 2011:6. (In Russ.).
46. Papi G., Corsello S. M., Pontecorvi A. Clinical concepts on thyroid emergencies // *Frontiers in Endocrinology (Lausanne)*. 2014;(5):102. Doi: 10.3389/fendo.2014.00102.
47. Diamond T., Rajagopal R., Ganda K. Plasmapheresis as a potential treatment option for amiodarone-induced thyrotoxicosis // *Internal Medicine Journal*. 2004;(34):369–370. Doi: 10.1111/j.1444-0903.2004.00600.x.
48. Zhu L., Zainudin S., Kaushik M., Khor L., Chng C. Plasma exchange in the treatment of thyroid storm secondary to type II amiodarone-induced

REFERENCES

1. Vassallo P., Trohman R. G. Prescribing amiodarone: an evidence based review of clinical indications // *JAMA*. 2007;(298):1312–1322. Doi: 10.1001/jama.298.11.1312.
2. Martino E., Bartalena L., Bogazzi F., Braverman L. E. The effects of amiodarone on the thyroid // *Endocrine Reviews*. 2001;(22):240–254. Doi: 10.1210/edrv.22.2.0427.
3. Zipes D. P., Prystowsky E. N., Heger J. J. Amiodarone: electrophysiologic actions, pharmacokinetics and clinical effects // *Journal of the American College of Cardiology*. 1984;(3):1059–1071. Doi: 10.1016/s0735-1097(84)80367-8.

- thyrotoxicosis // *Endocrinology, diabetes and metabolism. Case reports*. 2016. Doi: 10.1530/EDM-16-0039
24. Tonnelier A., J. de Filette., Ann De Becker, Deweer S., Velkeniers B. Successful pretreatment using plasma exchange before thyroidectomy in a patient with amiodarone-induced thyrotoxicosis // *European Thyroid Journal*. 2017;(6):108–112. Doi: 10.1159/000453578.
25. Tańska K., Leszczyńska D., Gliński P., Kapuścińska R., Szczepkowski M., Dedecjus M., Stachlewska-Nasfeter E., Brym I., Żelek T., Daniewska D., Gietka-Czernel M. Therapeutic plasma exchange with albumin as a valuable method of preparing thyrotoxic patients for a life-saving thyroidectomy // *J Clin Apher*. 2020. Doi: 10.1002/jca.21866.
26. El-Asmar J. M., Naja A. S., Al-Halab E. Surgical Treatment of Amiodarone-Induced Thyrotoxicosis in an Adult with Congenital Heart Disease: An Anesthetists Perspective // *Am J Case Rep*. 2020;(21):E917350. Doi: 10.12659/AJCR.917350.
27. Isaacs M., Costin M., Bova R., Barrett H. L., Heffernan D., Samaras K., Greenfield J. R. Management of Amiodarone-Induced Thyrotoxicosis at a Cardiac Transplantation Centre// *Frontiers in Endocrinology*. 2018; (9):482. Doi: 10.3389/fendo.2018.00482.
28. Dickfos M., Franz R. Case-control study of the safety of total thyroidectomy for amiodarone-induced thyroiditis// *Endocrine Surgery*. 2017; 11(3):124–135. Doi: 10.14341/serg20173124-135.

Информация об авторах:

Цой Ульяна Александровна, кандидат медицинских наук, ведущий научный сотрудник Института эндокринологии, Национальный медицинский исследовательский центр им. В. А. Алмазова (Санкт-Петербург, Россия), ORCID: 0000-0003-4013-4831; **Шеховцова Анна Анатольевна**, младший научный сотрудник Института эндокринологии, Национальный медицинский исследовательский центр им. В. А. Алмазова (Санкт-Петербург, Россия), ORCID: 0000-0003-0324-787X; **Иваниха Елена Владимировна**, кандидат медицинских наук, врач-хирург отделения хирургических методов лечения онкологических больных, Национальный медицинский исследовательский центр им. В. А. Алмазова (Санкт-Петербург, Россия), ORCID: 0000-0002-9575-6921; **Салов Максим Алексеевич**, врач-хирург отделения хирургических методов лечения онкологических больных, Национальный медицинский исследовательский центр им. В. А. Алмазова (Санкт-Петербург, Россия), ORCID: 0000-0002-9530-3447; **Данилов Иван Николаевич**, кандидат медицинских наук, зав. отделением хирургических методов лечения онкологических больных, Национальный медицинский исследовательский центр им. В. А. Алмазова (Санкт-Петербург, Россия), ORCID: 0000-0001-9540-7812; **Андрейченко Татьяна Викторовна**, врач-эндокринолог 2-го эндокринологического отделения, Национальный медицинский исследовательский центр им. В. А. Алмазова (Санкт-Петербург, Россия), ORCID: 0000-0002-7952-7010; **Далматова Анна Борисовна**, кандидат медицинских наук, зав. 1-м эндокринологическим отделением, Национальный медицинский исследовательский центр им. В. А. Алмазова (Санкт-Петербург, Россия), ORCID: 0000-0001-6077-7477; **Белоусова Лидия Викторовна**, зав. 1-м эндокринологическим отделением, Национальный медицинский исследовательский центр им. В. А. Алмазова (Санкт-Петербург, Россия), ORCID: 0000-0002-8616-1790; **Гринева Елена Николаевна**, доктор медицинских наук, профессор, директор Института эндокринологии, Национальный медицинский исследовательский центр им. В. А. Алмазова (Санкт-Петербург, Россия), ORCID: 0000-0003-0042-7680.

Information about authors:

Tsoy Uliana A., Cand. of Sci. (Med.), Leading Research Fellow of Endocrinology Institute, Almazov National Medical Research Centre (Saint Petersburg, Russia), ORCID: 0000-0003-4013-4831; **Shekhovtsova Anna A.**, Junior Research Fellow of Endocrinology Institute, Almazov National Medical Research Centre (Saint Petersburg, Russia), ORCID: 0000-0003-0324-787X; **Ivanikha Elena V.**, Cand. of Sci. (Med.), Surgeon of the Department of Surgical Methods of Treatment of Cancer Patients, Almazov National Medical Research Centre (Saint Petersburg, Russia), ORCID: 0000-0002-9575-6921; **Salov Maxim A.**, Surgeon of the Department of Surgical Methods of Treatment of Cancer Patients, Almazov National Medical Research Centre (Saint Petersburg, Russia), ORCID: 0000-0002-9530-3447; **Danilov Ivan N.**, Cand. of Sci. (Med.), Head of the Department of Surgical Methods of Treatment of Cancer patients, Almazov National Medical Research Centre, (Saint Petersburg, Russia), ORCID: 0000-0001-9540-7812; **Andrejchenko Tatjana V.**, Endocrinologist of the 2nd Endocrinology Department, Almazov National Medical Research Centre (Saint Petersburg, Russia), ORCID: 0000-0002-7952-7010; **Dalmatova Anna B.**, Cand. of Sci. (Med.), Head of the 1st Endocrinology Department, Almazov National Medical Research Centre (Saint Petersburg, Russia), ORCID: 0000-0001-6077-7477; **Belousova Lidia V.**, Head of the 2nd Endocrinology Department, Almazov National Medical Research Centre (Saint Petersburg, Russia), ORCID: 0000-0002-8616-1790; **Grineva Elena N.**, Dr. of Sci. (Med.), Professor, Director of Endocrinology Institute, Almazov National Medical Research Centre (Saint Petersburg, Russia), ORCID: 0000-0003-0042-7680.