

Т. А. Митюкова¹, И. Н. Мороз², Т. А. Леонова³, Ж. А. Безлер², С. Б. Кохан¹

¹Институт физиологии НАН Беларуси, Минск, Республика Беларусь

²Белорусский государственный медицинский университет, Минск, Республика Беларусь

³Минский городской клинический онкодиспансер, Минск, Республика Беларусь

ПРОГНОЗ НАДЖЕЛУДОЧКОВОЙ ТАХИКАРДИИ У ПАЦИЕНТОВ, ПОЛУЧАЮЩИХ СУПРЕССИВНУЮ ТЕРАПИЮ L-ТИРОКСИНОМ

Аннотация. Известно, что лечение пациентов с тиреоидным раком включает проведение супрессивной терапии L-тироксина. Наиболее частыми осложнениями субклинического гипертиреоза, возникающего при лечении, являются нарушения сердечного ритма и, в частности, тахикардия.

Цель исследования – разработать прогностическую модель расчета развития наджелудочковой тахикардии у молодых пациентов (20–44 года), длительное время (более 5 лет) получающих супрессивную терапию L-тироксина.

Предложена логит-регрессионная модель, описывающая индивидуальный прогноз развития наджелудочковой тахикардии в зависимости от пола, показателей вариабельности сердечного ритма (CV, SI) и уровня свободного тироксина. Расчетное значение прогностического показателя Y позволяет выявлять пациентов, имеющих высокую вероятность развития заболевания, и проводить снижение дозы L-тироксина, учитывая целевые значения тиреотропного гормона. В работе проводится анализ контролируемых показателей у пациентов как с благоприятным, так и с неблагоприятным прогнозом развития заболевания.

Ключевые слова: супрессивная терапия L-тироксина, прогноз наджелудочковой тахикардии, вариабельность сердечного ритма, уровень свободного тироксина в крови

Для цитирования: Прогноз наджелудочковой тахикардии у пациентов, получающих супрессивную терапию L-тироксина / Т. А. Митюкова [и др.] // Вест. Нац. акад. наук Беларусі. Сер. мед. навук. – 2017. – №4. – С. 17–23.

T. A. Mityukova¹, I. N. Moroz², T. A. Leonova³, J. A. Bezler², S. B. Kohan¹

¹Institute of Physiology of the National Academy of Sciences of Belarus, Minsk, Republic of Belarus

²Belarusian State Medical University, Minsk, Republic of Belarus

³Minsk City Clinical Oncological Dispensary, Minsk, Republic of Belarus

PREDICTION OF SUPRAVENTRICULAR TACHYCARDIA IN PATIENTS UNDERWENT L-THYROXINE SUPPRESSIVE THERAPY

Abstract. It is known that the treatment of patients with thyroid cancer includes a need for suppressive therapy with L-thyroxine. The most frequent complications of subclinical hyperthyroidism arising during treatment are cardiac arrhythmias and, in particular tachycardia.

The goal is to develop a prognostic model for calculating the development of supraventricular tachycardia in young patients (20–44 years) who were subjected to L-thyroxine suppressive therapy for a long time (more than 5 years).

A logit-regression model is proposed for description of an individual prognosis of development of supraventricular tachycardia depending on sex, heart rate variability (CV, SI) and a free thyroxine level. The estimated value of the prognostic indicator Y allows one to identify patients with a high probability of developing a disease and to reduce a dose of L-thyroxine, taking into account the target values of the thyroid-stimulating hormone. The work analyzes the monitored indicators related to a favorable or unfavorable prognosis of development of the disease.

Keywords: suppressive therapy with L-thyroxine, prognosis of supraventricular tachycardia, heart rate variability, free thyroxine level in blood

For citation: Mityukova T. A., Moroz I. N., Leonova T. A., Bezler J. A., Kohan S. B. Prediction of supraventricular tachycardia in patients underwent to L-thyroxine suppressive therapy. *Vesti Natsyyanal'nai akademii navuk Belarusi. Seriya meditsinskikh navuk* = *Proceedings of the National Academy of Sciences of Belarus. Medical series*, 2017, no. 4, pp. 17–23 (in Russian).

Введение. Пациенты, прооперированные по поводу высококодифференцированного рака щитовидной железы (ВДРЩЖ), сохраняют риск возобновления опухолевого роста, поэтому должны принимать L-тироксин в течение 10 лет (до полной ремиссии) с целью подавления (супрессии) уровня тиреотропного гормона гипофиза (ТТГ < 0,5 мЕ/л) в сыворотке крови и снижения риска прогрессии тиреоидного рака [1–4].

При адекватном лечении ВДРЦЖ вероятность развития рецидивов основного заболевания сводится к минимуму, при этом на первый план выходят побочные эффекты длительного воздействия супрессивных доз L-тироксина, к которым в первую очередь относятся нарушения со стороны сердечно-сосудистой системы [3–5]. Даже при субклинических формах гипертиреоза (сниженный уровень ТТГ до субнормальных значений и нормальные уровни тиреоидных гормонов в сыворотке крови) с повышенной частотой выявляется тахикардия, предсердная экстрасистолия, гипертрофия миокарда левого желудочка, наблюдается снижение толерантности к физической нагрузке, а в пожилом возрасте – мерцательная аритмия [5, 6]. На заместительную терапию L-тироксином переходят только при наличии болезней системы кровообращения (БСК), угрожающих жизни пациента [4], при этом проблема выявления ранних симптомов формирующейся патологии остается актуальной.

При обследовании молодых пациентов (возраст 20–44 года) с ВДРЦЖ (радиоиндуцированный рак ЩЖ), получающих комплексное лечение более 3–5 лет, на ЭКГ были зарегистрированы отклонения, включая повышенную частоту синдрома ранней реполяризации желудочков, на ЭхоКГ – нарастание массы миокарда левого желудочка по отношению к таковой в группе контроля (как правило, не выходящее за пределы нормативных значений), а также изменения variability сердечно-го ритма и частоты сердечных сокращений по данным холтеровского мониторирования [7, 8].

На сегодняшний день молодые пациенты с ВДРЦЖ, безусловно, являются группой повышенного риска по развитию БСК, что требует привлечения простых, доступных и чувствительных методов для выявления донологических признаков формирующейся патологии. Одним из таковых является кардиоинтервалография – изучение variability сердечно-го ритма, что позволяет выявлять тонкие изменения регуляторных процессов в ответ на внешние воздействия, включая ятрогенные факторы [8–10]. Известно, что наиболее частыми осложнениями гипертиреоза являются тахикардия и другие виды аритмий (в частности, у молодых пациентов с ВДРЦЖ отмечается наджелудочковая тахикардия [3–6]). Однако до сих пор не разработаны методы индивидуального прогнозирования наиболее вероятных БСК.

Цель исследования – разработать прогностическую модель расчета развития наджелудочковой тахикардии у молодых пациентов с высокодифференцированным раком щитовидной железы, получающих супрессивную терапию L-тироксином более 5 лет, и апробировать ее использование при мониторинге этой группы пациентов.

Материалы и методы исследования. Процедура обследования включала информированное согласие, осмотр врачом-эндокринологом, измерение частоты сердечных сокращений (ЧСС) и артериального давления (АД) (Microlife, Швейцария). Интервалы нормы: ЧСС – 60–80 уд/мин, АД – от 100/60 до 130/85 мм рт. ст. Лица с установленными БСК и другими видами сопутствующей патологии были исключены из дальнейшего обследования.

Целевая группа состояла из 93 человек (73 женщин, 20 мужчин), у которых сохранялся стабильный уровень супрессии ТТГ ($< 0,5$ мЕ/л) на протяжении 5 лет и более. Возрастной интервал – 20–44 года, средний возраст – $30,99 \pm 0,49$ года. Пациенты получали супрессивную терапию L-тироксином в средней дозе $2,66$ мкг/кг массы тела. Продолжительность комплексного лечения ВДРЦЖ – $15,9 \pm 0,76$ года.

С помощью прибора «Варикард» (ООО «Медицинские Компьютерные системы», Россия) проведена оценка variability сердечно-го ритма (BCP), основанная на анализе длительности R–R-интервалов ЭКГ за 5-минутный интервал времени с оценкой таких временных и спектральных показателей, как стандартное отклонение полного массива кардиоинтервалов, показатель суммарной мощности вегетативной регуляции (SDNN, мс), квадратный корень из суммы разностей последовательного ряда кардиоинтервалов, показатель активности парасимпатического отдела регуляции (RMSSD, мс), коэффициент вариации общего массива кардиоинтервалов (CV), стресс-индекс, показатель преобладания центральных механизмов регуляции над автономными (SI), мощность высокочастотной составляющей, показатель парасимпатической активности (HF, %), мощность низкочастотной составляющей, показатель симпатической активности (LF, %), показатель симпато-парасимпатического баланса (LF/HF), мощность очень медленных волн, показатель гормонально-метаболической активности (VLF, %), индекс централизации (IC) [9, 10].

В утреннее время натощак (до приема лекарственных препаратов) производили забор крови из вены для определения уровней гормонов тиреоидного статуса (ТТГ) и свободного тироксина (св. Т4), интервал нормы – 0,8–2,0 нг/дл, с использованием наборов фирмы DRG (США).

Статистическую обработку результатов проводили с помощью пакета прикладных программ Statistica (v. 6.0), результаты оценивали с использованием непараметрических методов. Основные результаты представлены в виде медианы (Me), нижних и верхних процентилей ([25; 75]). Достоверность различий между группами определяли с помощью критерия Манна–Уитни. При сравнении долей использовали критерий хи-квадрат.

Проведен регрессионный анализ, основанный на модели бинарных откликов, который позволил построить логит-регрессионную модель, описывающую прогноз развития наджелудочковой тахикардии в зависимости от пола, показателей variability сердечного ритма (CV, SI) и уровня св. Т4 у пациентов.

Результаты и их обсуждение. Логистический регрессионный анализ полученных данных показал, что построенная логит-регрессионная модель вполне адекватна и статистически значима, так как итоговые потери, оцененные с помощью функции максимального правдоподобия, составляют 47,3, а уровень значимости Chi-square – 23,6, $p = 0,0000923$. Уравнение логит-регрессионной модели развития наджелудочковой тахикардии, описывающей прогноз заболевания в зависимости от пола, показателей variability сердечного ритма (CV, SI) и уровня св. Т4 у пациентов целевой группы, имеющих супрессированный уровень ТТГ (<0,5 мЕ/л), принимает следующий вид:

$$Y = \frac{\exp(9,14 - 1,64\text{Пол} - 0,05\text{CV} - 0,006\text{SI} - 1,89\text{св. Т4})}{1 + \exp(9,14 - 1,64\text{Пол} - 0,05\text{CV} - 0,006\text{SI} - 1,89\text{св. Т4})}$$

Подставив числовые значения переменных: пол (цифра «1» в уравнении – мужской пол, цифра «2» – женский); коэффициент вариации кардиоинтервалов (CV); стресс-индекс (SI, степень преобладания центральных механизмов над автономными); св. Т4 (нг/мл), получаем прогнозное значение Y. Величина Y в интервале [0,5–1,0] оценивается как благоприятный прогноз, а в интервале [0,0–0,5] – как неблагоприятный прогноз, свидетельствующий о высокой вероятности развития наджелудочковой тахикардии у пациента. В связи с тем что в модуле не предусмотрена возможность расчета для произвольного наблюдения по значениям предикторов, для определения прогноза развития наджелудочковой тахикардии у пациента использовали программу Microsoft Excel.

На рис. 1 представлен рабочий лист Microsoft Excel с программой для расчета показателя Y.

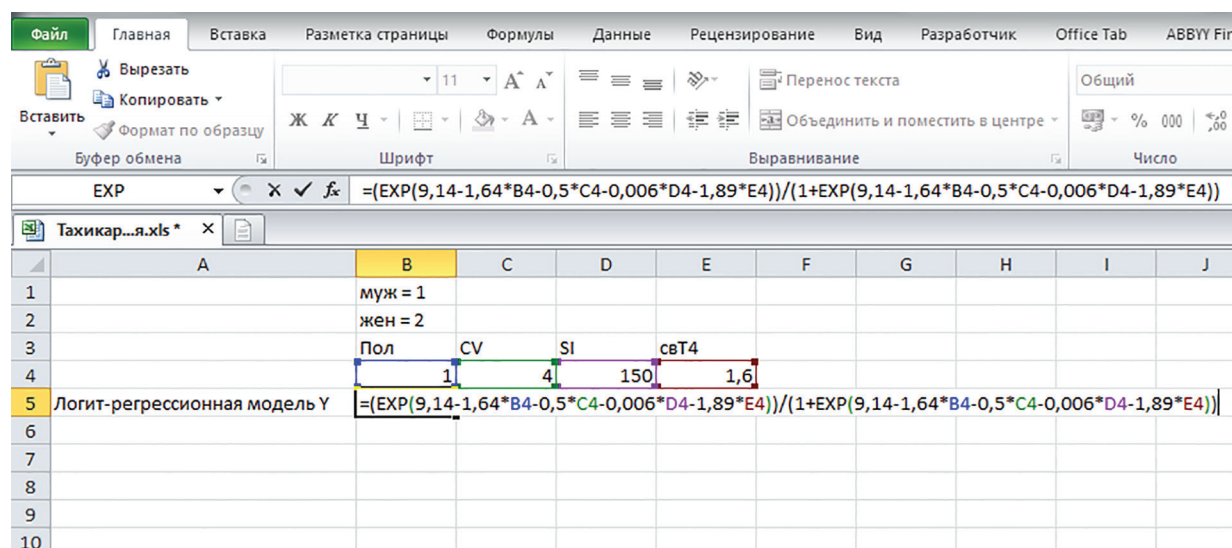


Рис. 1. Рабочий лист Microsoft Excel для расчета показателя Y

Fig. 1. Microsoft Excel worksheet for Y calculation

Использование формулы, приведенной на рис. 1, для расчета прогностического показателя позволяет выявлять пациентов с повышенным риском развития наджелудочковой тахикардии ($Y < 0,5$; рис. 2).

	A	B	C	D	E	F	G
1		муж = 1					
2		жен = 2					
3		Пол	CV	SI	свТ4	Результат	
4	Пациент 1	1	4	150	1,6	0,83	
5	Пациент 2	1	44,8	16	2,52	0,00	
6							

Рис. 2. Пример расчета прогнозного значения Y для двух пациентов

Fig. 2. Example of calculation of a predicted value of Y for two patients

Выявленные у 38 пациентов прогнозные значения $Y < 0,5$ свидетельствовали о высокой (74,2 %) вероятности развития наджелудочковой тахикардии.

Большинство пациентов подгруппы I ($n = 22$) с неблагоприятным прогнозом ($Y < 0,5$) имели повышенный уровень св. Т4, выходящий за пределы нормы. Это указывало на необходимость снижения дозы L-тироксина с целью нормализации уровня св. Т4. Однако снижение дозы L-тироксина необходимо проводить под контролем ТТГ, не допуская повышения его уровня за пределы целевых значений (ТТГ $< 0,5$ мЕ/л).

Лица подгруппы II ($n = 16$) с исходно неблагоприятным прогнозом ($Y < 0,5$) имели нормальный уровень св. Т4, но, несмотря на это, у них отмечались отклонения показателей ВСР (CV и SI) за пределы нормы. Последнее не находило однозначного объяснения. Поэтому представляло интерес оценить все контролируемые показатели в этих двух подгруппах и сравнить их с таковыми у пациентов подгруппы III с исходно благоприятным прогнозом ($Y > 0,5$).

Полученные данные представлены в таблице (в первой части – в виде медиан и 25–75 перцентилей, во второй – как отклонения изучаемых показателей от интервалов нормы).

В подгруппе I пациентов с неблагоприятным прогнозом ($Y < 0,5$) отмечалось достоверное повышение медианы уровня св. Т4 по сравнению с таковым у лиц подгрупп II и III. Доза L-тироксина превышала аналогичную величину в подгруппе с благоприятным прогнозом (III). Выявленные отличия указывали на явные проявления субклинического гипертиреоза у лиц подгруппы I. В подгруппе I удельный вес пациентов с CV $>$ нормы (N) и сочетанием отклонений CV $>$ N и SI $<$ N составлял 31,8 % (7/22), что достоверно отличалось от показателей в подгруппе III, где данного отклонения и сочетания отклонений не установлено (0/18; хи-квадрат – 4,91; $p < 0,05$). Удельный вес пациентов с отклонением SI $>$ N составлял в I подгруппе 27 %, а в III – 56 %, однако достоверных различий не выявлено.

Поскольку снижение дозы L-тироксина проводилось под контролем ТТГ (не более 0,5 мЕ/л), важно было оценить исходные индивидуальные значения уровня гормона в данной подгруппе. Значения ТТГ у 59,1 % пациентов I подгруппы были менее 0,1 мЕ/л, у остальных не превышали 0,3 мЕ/л. Это позволило провести снижение дозы L-тироксина на 10–25 %, не выходя за границу целевого уровня гормона ($< 0,5$ мЕ/л), что привело к нормализации всех контролируемых показателей.

**Контролируемые показатели у пациентов, получающих супрессивную терапию L-тироксинам
(ТТГ < 0,5 мЕ/л), в зависимости от прогноза развития наджелудочковой тахикардии**
**Controlled indices in patients subjected to suppressive therapy with L-thyroxine (TSH < 0.5 mE / L) depending
on the prognosis of supraventricular tachycardia**

Показатель	Подгруппа пациентов		
	I. Неблагоприятный прогноз (n = 22)	II. Неблагоприятный прогноз (n = 16)	III. Благоприятный прогноз (n = 18)
Св. Т4, нг/дл	2,25 [2,15–2,39]	1,65 [1,59–1,69]*	1,64 [1,56–1,71]*
CV	5,75 [4,50–18,80]	5,55 [4,60–19,45]	4,60 [3,80–5,70]
SI	71,0 [26,0–157,0]	62,0 [22,0–162,5]	156,0 [68,0–236,0]
ТТГ, мЕ/л	0,05 [0,015–0,015]	0,10 [0,085–0,074]	0,08 [0,055–0,22]
Доза L-Т4, мкг/кг	2,39 [2,16–2,78]	2,29 [1,92–2,71]	1,95 [1,90–2,00]*
Критерий Манна–Уитни		Св. Т4: I–II U = 0,0000, p = 0,000000	Св. Т4: I–III U = 0,0000, p = 0,000000; Доза L–Т4: I–III U = 94,0, p = 0,004693
<i>Удельный вес пациентов с отклонениями контролируемых показателей</i>			
CV > N	7/22 (31,8 %)	5/16 (31,3 %)	0/18 (0 %)**
SI < N	8/22 (36,4)	5/16 (31,3 %)	2/18 (11,1 %)
Сочетание: CV > N, SI < N	7/22 (31,8 %)	5/16 (31,3 %)	0/18 (0 %)**
SI > N	6/22 (27,3 %)	4/16 (25,0 %)	10/18 (55,6 %)
ТТГ < 0,1 мЕ/л	13/22 (59,1 %)	13/16 (81,3 %)	10/18 (55,6 %)
Сочетание: ТТГ < 0,1 мЕ/л, CV > N, SI < N	2/22 (9,1 %)	4/16 (25,0 %)	0/18 (0 %)
Критерий хи-квадрат			CV > N: I–III – 4,91, II–III – 4,34; p < 0,05; Сочетание: CV > N, SI < N: I–III – 4,91, II–III – 4,34; p < 0,05

Примечание. Достоверные отличия (p < 0,05): * – от группы I, ** – от группы II.

Во II подгруппу пациентов с неблагоприятным прогнозом (Y < 0,5) вошли лица с нормальным уровнем св. Т4. Исходя из данных литературы, проявления субклинического гипертиреоза могут встречаться даже при нормальном уровне свободных фракций тиреоидных гормонов, если значение ТТГ составляет менее 0,4 мЕ/л. У 81,3 % лиц этой подгруппы значения ТТГ были менее 0,1 мЕ/л, т. е. регистрировался субклинический гипертиреоз. Изменения вариабельности сердечного ритма были идентичны таковым в подгруппе I. Удельный вес пациентов с характерным сочетанием отклонений (CV > N и SI < N) составлял 31,3 %, а с SI > N – 25 %. По-видимому, у лиц этой подгруппы отмечалась повышенная чувствительность к стандартным супрессивным дозам L-тироксина. Снижение дозы L-тироксина на 10–25 % под контролем уровня ТТГ (в пределах 0,5 мЕ/л) привело к нормализации показателей вариабельности сердечного ритма и нормализации Y.

Пациенты с благоприятным прогнозом (Y > 0,5) подгруппы III получали достоверно более низкие дозы L-тироксина, чем пациенты подгруппы I. Все значения св. Т4 находились в пределах нормы. Однако средний уровень ТТГ был сопоставим с таковым в подгруппах I и II, при этом у 55,6 % лиц значения ТТГ были ниже 0,1 мЕ/л, что также было сопоставимо с показателями в подгруппах I и II. Главной отличительной особенностью показателей у этих пациентов было отсутствие отклонений CV за пределы нормы, тогда как у показателя SI проявлялась тенденция к повышению его значений. Сниженные значения SI не регистрировались, а повышенные отмечались у 55,6 % лиц. По-видимому, у пациентов этой подгруппы отмечалась индивидуальная устойчивость параметров сердечного ритма даже в условиях субклинического гипертиреоза, а возрастание роли центрального контура регуляции (SI > N) сдерживало размах вариабельности сердечного ритма. Лица этой подгруппы не нуждались в коррекции дозы L-тироксина.

Следует отметить один интересный случай, когда на фоне повышенного св. Т4 (2,4 нг/дл) и глубокой супрессии ТТГ (0,03 мЕ/л) было выявлено значение $Y > 0,5$, т. е. пациент имел благоприятный прогноз на фоне гипертиреоза. У этого пациента показатели ВСР были в норме (CV – 5,3, SI – 89). Очевидно, этот пример тоже отражает индивидуальную чувствительность, в данном случае – высокую устойчивость организма к влиянию супрессивных доз L-тироксина.

Оценивая характерные для неблагоприятного прогноза ($Y < 0,5$) сдвиги показателей ВСР – повышение CV на фоне снижения SI, следует отметить, что нарастание вариабельности сердечного ритма в ответ на субклинический гипертиреоз, по-видимому, является вариантом срыва адаптации в условиях избыточного поступления L-тироксина в организм. При этом снижение роли центрального контура регуляции ($SI < N$) увеличивает вероятность развития тахикардии и других нарушений сердечного ритма.

Выводы

1. При проведении медицинского осмотра молодых пациентов с ВДРЦЖ, получающих супрессивную терапию L-тироксином более 5 лет и имеющих супрессированный уровень ТТГ ($< 0,5$ мЕ/л), рекомендуется оценить прогноз развития наджелудочковой тахикардии по формуле

$$Y = \frac{\exp(9,14 - 1,64\text{Пол} - 0,05\text{CV} - 0,006\text{SI} - 1,89\text{св. Т4})}{1 + \exp(9,14 - 1,64\text{Пол} - 0,05\text{CV} - 0,006\text{SI} - 1,89\text{св. Т4})}$$

2. Значение Y в интервале $[0,5-1,0]$ оценивается как норма, а в интервале $[0,0-0,5]$ – как высокая вероятность развития наджелудочковой тахикардии. Во втором случае рекомендуется проводить снижение дозы L-тироксина (в рамках целевых значений ТТГ).

3. Снижение ежедневной дозы L-тироксина на 10–25 % под контролем уровней св. Т4 и ТТГ приводит к нормализации контролируемых показателей (св. Т4, CV, SI, включая величину Y) и тем самым предупреждает развитие наджелудочковой тахикардии у большинства пациентов. При отсутствии положительного результата необходима консультация врача-кардиолога.

4. У пациентов, у которых отмечается устойчивость к воздействию супрафизиологических доз L-тироксина, установлены нормальный уровень показателя CV и нормальное либо повышенное значение показателя SI на фоне супрессированных значений ТТГ (менее 0,5 мЕ/л).

5. Для пациентов с повышенной чувствительностью к стандартным супрессивным дозам L-тироксина характерны сдвиги вариабельности сердечного ритма ($CV > N$ и $SI < N$), что является основой для развития наджелудочковой тахикардии.

6. Проведение медицинского осмотра с определением вышеперечисленных показателей и расчетом прогноза наджелудочковой тахикардии (Y) позволяет предупредить развитие наиболее частого побочного эффекта супрессивной терапии, а также выявить пациентов, которым необходима консультация врача-кардиолога.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Список использованных источников

1. Revised management guidelines for patients with thyroid nodules and differentiated thyroid cancer / D.S. Cooper [et al.] // *Thyroid*. – 2009. – Vol. 19, N 11. – P. 1167–1214.
2. European consensus for the management of patients with differentiated thyroid carcinoma of the follicular epithelium / F. Pacini [et al.] // *Eur. J. Endocrinol.* – 2006. – Vol. 54, N 6. – P. 787–803.
3. Румянцев, П. О. Современные принципы терапии L-тироксином после операции у больных высокодифференцированным раком щитовидной железы / П. О. Румянцев, С. В. Корнев, У. В. Румянцева // *Опухоли головы и шеи*. – 2013. – № 2. – С. 5–8.
4. Алгоритмы диагностики и лечения злокачественных новообразований / под ред. О. Г. Суконко, С. А. Красно-го. – Минск : Проф. изд., 2012. – С. 440–451.
5. Biondi, B. Benefits of thyrotropin suppression versus the risks of adverse effects in differentiated thyroid cancer / B. Biondi, D. S. Cooper // *Thyroid*. – 2010. – Vol. 20, N 2. – P. 135–145.
6. Бокерия, О. Л. Фибрилляция предсердий при субклинической форме гипертиреоза (патогенез, клиника, лечение, прогноз) / О. Л. Бокерия, И. В. Волковская // *Анналы аритмологии*. – 2013. – Т. 10, № 4. – С. 201–209.
7. Влияние тироксина на сердечно-сосудистую систему и рецепцию трийодтиронина у пациентов с карциномой щитовидной железы / Т. А. Митюкова [и др.] // *Вес. Нац. акад. наук Беларусі. Сер. мед. навук*. – 2010. – № 1. – С. 92–98.

8. Мрочек, А. Г. Избранные аспекты состояния сердечно-сосудистой системы на фоне субклинического гипертиреоза / А. Г. Мрочек, С. Н. Артишевский // Мед. панорама. – 2003. – №2. – С. 7–9.
9. Анализ вариабельности сердечного ритма при использовании различных электрокардиографических систем / Р. М. Баевский [и др.] // Вестн. аритмологии. – 2001. – №24. – С. 65–87.
10. Фролов, А. В. Контроль механизмов адаптации сердечной деятельности в клинике и спорте. – Минск : Полипринт, 2011. – 216 с.

References

1. Cooper D. S., Doherty G. M., Haugen B. R., Kloos R. T., Lee S. L., Mandel S. J., Mazzaferri E. L., Melver B., Pacini F., Schlumberger M., Sherman S. I., Steward D. L., Tuttle R. M. Revised management guidelines for patients with thyroid nodules and differentiated thyroid cancer. *Thyroid*, 2009, vol. 19, no. 11, pp. 1167–1214.
2. Pacini F., Schlumberger M., Dralle H., Elisei R., Smit J. W. A., Wiersinga W. European consensus for the management of patients with differentiated thyroid carcinoma of the follicular epithelium. *European Journal of Endocrinology*, 2006, vol. 54, no. 6, pp. 787–803. DOI: 10.1530/eje.1.02158
3. Rumiantsev P. O., Korenev S. V., Rumiantseva U. V. The modern principles of therapy the levotiroksiny ambassador of operation at patients with the high-differentiated cancer of a thyroid gland. *Opukholi golovy i shei* [Head and Neck Tumors], 2013, no. 2, pp. 5–8 (in Russian).
4. *Algorithms of diagnostics and treatment of malignant new growths*, in Sukonko O. G., Krasny S. A. (ed.). Minsk, Professional'nye izdaniya Publ., 2012, pp. 440–451 (in Russian).
5. Biondi B., Cooper D. S. Benefits of thyrotropin suppression versus the risks of adverse effects in differentiated thyroid cancer. *Thyroid*, 2010, vol. 20, no. 2, pp. 135–145. DOI: 10.1089/thy.2009.0311
6. Bokeriia O. L., Volkovskaia I. V. Fibrillation of auricles at a subclinical form of a gipertireoz (pathogenesis, clinic, treatment, forecast). *Annaly aritmologii* [Annals of Arrhythmology], 2013, vol. 10, no. 4, pp. 201–209 (in Russian).
7. Mitiukova T. A., Drozd V. M., Leonova T. A., Platonova T. Iu., Bezler Zh. A., Tuzova A. A., Lushchik M. L. Influence of a thyroksine on cardiovascular system and reception of a triyodothironine at patients with a carcinoma of a thyroid gland. *Vestsi Natsyianal'nai akademii navuk Belarusi. Seriya medytsynskikh navuk = Proceedings of the National Academy of Sciences of Belarus. Medicine series*, 2010, no. 1, pp. 92–98 (in Russian).
8. Mrochek A. G., Artishevskii S. N. The chosen aspects of a condition of cardiovascular system against the background of a subclinical gipertireoz. *Meditinskaja panorama* [Medical Panorama], 2003, no. 2, pp. 7–9 (in Russian).
9. Baevskii R. M., Ivanov G. I., Chireikin L. V., Gavrilushkin A. P., Dovgalevskii P. Ia., Kukushkin Iu. A., Mironova T. F., Prilutskii D. A., Semenonov Iu. N., Fedorov V. F., Fleishman A. N., Medvedev M. M. The analysis of variability of heart rhythm when using various electrocardiographic systems. *Vestnik aritmologii* [Messenger of Aritmology], 2001, no. 24, pp. 65–87 (in Russian).
10. Frolov A. V. *Control of mechanisms of adaptation of heart activity in clinic and sport*. Minsk, Poliprint Publ., 2011. 216 p. (in Russian).

Информация об авторах

Митюкова Татьяна Алексеевна – канд. биол. наук, вед. науч. сотрудник. Институт физиологии НАН Беларуси (ул. Академическая, 28, 220072, г. Минск, Республика Беларусь). E-mail: mityukovat@gmail.com.

Мороз Ирина Николаевна – д-р мед. наук, доцент, декан. Белорусский государственный медицинский университет (пр. Дзержинского, 83, 220116, г. Минск, Республика Беларусь).

Леонова Татьяна Авинировна – канд. мед. наук, заведующий отделением. Минский городской клинический онкологический диспансер (ул. Академическая, 2, 220072, г. Минск, Республика Беларусь). E-mail: avinir@mail.ru.

Безлер Жанна Анатольевна – канд. мед. наук, доцент. Белорусский государственный медицинский университет (пр. Дзержинского, 83, 220116, г. Минск, Республика Беларусь). E-mail: bezler@tut.by.

Кохан Светлана Болеславовна – науч. сотрудник. Институт физиологии НАН Беларуси (ул. Академическая, 28, 220072, г. Минск, Республика Беларусь). E-mail: Skohan@yandex.ru.

Information about the authors

Tatyana A. Mityukova – Ph. D. (Biol.), Leading researcher. Institute of Physiology of the National Academy of Sciences of Belarus (28, Akademicheskaya Str., 220072, Minsk, Republic of Belarus). E-mail: mityukovat@gmail.com.

Irina N. Moroz – D. Sc. (Med.), Assistant Professor, Dean. Belarusian State Medical University (83, Dzerzhynskiy Ave., 220116, Minsk, Republic of Belarus).

Tatyana A. Leonova – Ph. D. (Med.), Head of the Department. Minsk City Clinical Oncologic Dispensary (2, Akademicheskaya Str., 220072, Minsk, Republic of Belarus). E-mail: avinir@mail.ru.

Zhanna A. Bezler – Ph. D. (Med.), Assistant Professor. Belarusian State Medical University (83, Dzerzhynskiy Ave., 220116, Minsk, Republic of Belarus). E-mail: bezler@tut.by.

Svetlana B. Kohan – Researcher. Institute of Physiology of the National Academy of Sciences of Belarus (28, Akademicheskaya Str., 220072, Minsk, Republic of Belarus). E-mail: Skohan@yandex.ru.