

Е.В. Нефедова, Т.Е. Курильская, А.А. Рунович

РОЛЬ СИСТЕМНЫХ КОМПОНЕНТОВ В НАРУШЕНИИ КОГНИТИВНЫХ ФУНКЦИЙ У БОЛЬНЫХ С РАЗЛИЧНЫМИ ФОРМАМИ ГИПОТИРЕОЗА

ГУ НЦ РВХ ВСНЦ СО РАМН (Иркутск)

Подробно изучены изменения липидного обмена, которые в целом характеризуются как атерогенные и наблюдаются у подавляющего большинства пациентов с гипофункцией щитовидной железы. Установлено, что выраженность нарушений липидного обмена является предиктором отклонений психоэмоциональных и когнитивных функций, при этом эти изменения обнаруживаются уже при субклиническом гипотиреозе.

Ключевые слова: когнитивные функции, гипотиреоз

THE ROLE OF SYSTEM COMPONENTS IN DISTURBANCE OF COGNITIVE FUNCTIONS IN PATIENTS WITH VARIOUS TYPES OF HYPOTHYROIDISM

E.V. Nefiodova, T.E. Kuril'skaya, A.A. Runovich

SC RRS ESSC SB RAMS, Irkutsk

There was detailed investigation of lipidic metabolism changes which are on the whole characterized as atherogenic and are observed in the majority of patients with hypofunction of thyroid. It has been established that intensity of lipidic metabolism disturbances is a predictor of deviations of psycho-emotional and cognitive functions, at that these changes are found already at subclinical hypothyroidism.

Key words: cognitive functions, hypothyroidism

Роль дефицита тиреоидных гормонов в развитии неврологической патологии сложно переоценить. Рядом авторов [2, 9, 11] показано, что расстройства в психоэмоциональной и когнитивной сферах у больных с первичной недостаточностью щитовидной железы могут быть связаны не только с гипотиреоидным состоянием, но и с другими патогенными факторами, особенно у лиц в возрасте после 40 – 50 и старше.

Известно также неблагоприятное влияние тиреоидной недостаточности на липидный обмен [3, 7, 8]. По данным В.Л. Воронцова [1], практически у 90 % больных гипотиреозом в возрасте старше 50 лет обнаруживаются признаки, характерные для дислипидемии.

Кроме того, показано, что у женщин в постменопаузе повышение уровня ТТГ на 1 мЕд/л сопровождается повышением уровня ОХС на 0,09 ммоль/л [10]. Аналогичная корреляция была обнаружена и для мужчин [3]. При изучении взаимосвязи между нарушениями функции щитовидной железы (ЩЖ) и уровнем ОХС в популяции людей пожилого возраста было показано, что при ТТГ более 5,5 мЕд/л уровень ОХС был на 0,23 ммоль/л выше, чем среди лиц с нормальным уровнем ТТГ [2].

Наряду с гиперхолестеринемией при гипотиреозе часто развивается гипохромная железодифицитная анемия. Например, по данным L.H. Duntas et al. [5] гипохромная анемия была обнаружена в 15,7 – 29,8 % случаев у больных с гипотиреозом. Появление клинических признаков анемии при гипотиреозе может быть связано с аутоиммун-

ным гастритом, нарушением всасывания железа в желудочно-кишечном тракте, а также с угнетением эритропоэза.

Вместе с тем, по мнению многих авторов, субклинический гипотиреоз не является причиной развития депрессии, но он может снижать порог развития депрессивных состояний [4, 6].

ЦЕЛЬ РАБОТЫ

Изучить степень взаимосвязи между психоэмоциональными и когнитивными нарушениями и системными патогенными факторами у больных гипотиреозом различной этиологии и степени выраженности.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Представлены результаты проспективного клинического наблюдения, комплексного обследования и лечения 120 пациенток в возрасте от 15 до 65 лет с хроническим аутоиммунным тиреоидитом (ХАТ) и гипотиреозом (ГТ).

Все пациентки были распределены в 3 подгруппы согласно типу аутоиммунного тиреоидита по А.Р. Weetman, а также функциональному состоянию щитовидной железы: подгруппа I ($n = 50$) – гипертрофический тиреоидит, фаза субклинического гипотиреоза (СГ); подгруппа II ($n = 30$) – гипертрофический тиреоидит, гипотиреоидная фаза (Г); подгруппа III ($n = 40$) – атрофический тиреоидит, манифестный гипотиреоз (МГ).

Группа сравнения состояла из 2 подгрупп: подгруппа А – 30 женщин в возрасте от 17 до 56 лет с диффузным нетоксическим зобом (ДНЗ) в эутире-

оидной фазе; подгруппа Б – 25 женщин в возрасте от 33 до 65 лет с послеоперационным гипотиреозом (ПГ) вследствие перенесенного оперативного вмешательства на щитовидной железе по поводу узловых новообразований.

Диагноз основного заболевания щитовидной железы (ЩЖ) устанавливался врачом-эндокринологом на основании критериев диагностики аутоиммунных заболеваний щитовидной железы (Дедов И.И. и соавт., 1995) и был верифицирован данными эхонографии ЩЖ и иммунологического исследования – наличия (при ХАТ) или отсутствия (при ДНЗ) в сыворотке крови аутоантител к тиреоглобулину и/или тиреоидной пероксидазе.

Функциональное состояние ЩЖ оценивалось по результатам гормонального исследования: определения содержания в сыворотке крови тиреотропного гормона гипофиза (ТТГ) и гормонов щитовидной железы – тироксина (Т4) и трийодтиронина (Т3). Исследование проводилось с помощью радиоиммунологического метода с использованием тест-наборов: RIA-gnost hTSH, RIA-gnost Т3 фирмы CIS Biointernational (Франция); RIA-T4-CT фирмы ХОП БОХ (Белоруссия). Нормальные величины для применяемых методик составляли: ТТГ – 0,5–5,0 мкЕд/мл; Т3 – 1,2–2,8 пмоль/л; Т4 – 60–160 пмоль/л.

Лабораторные исследования проводились по общепринятой методике и включали: общеклинический анализ периферической крови (эритроциты, гемоглобин, лейкоциты, лимфоциты, СОЭ), биохимическое исследование крови (глюкоза, общий холестерин, общий билирубин).

Экспериментально-психологическое исследование (оценка когнитивных функций и нарушений в эмоционально-волевой сфере), проводилось с использованием нейропсихологических методик:

- краткая шкала оценки психического статуса (Mini-Mental State Examination, или MMSE, по Folstein M. et al., 1975);

- тест повторения цифр (Digit Span по Wechsler D., 1945; Wade D., 2000);

- шкала тревоги Спилберга (State-Trait Anxiety Inventory) по Spielberger C.D. et al., 1970 в модификации Ю.Л. Ханина, 1978);

- госпитальная шкала тревоги и депрессии (Hospital Anxiety and Depression Scale по Zigmond A.S., Snaith R.P., 1983; Wade D., 1993).

Статистическая обработка полученных данных проводилась с использованием пакета статистических программ «Statistica 6,0 for Windows». Результаты обрабатывались с помощью дескриптивной статистики, многомерного дискриминантного и многофакторного регрессионного анализа, корреляционного анализа и метода канонической корреляции.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Для того чтобы оценить вклад системных показателей в корреляционные отношения с изучаемыми параметрами (без учета уровня ТТГ), использовали метод канонической корреляции, ко-

торый позволяет исследовать зависимость между двумя множественными переменными. С математической точки зрения этот метод оценивает зависимость между взвешенными суммами (или каноническими величинами) переменных из каждого множества.

Как показали расчеты, системные факторы имели существенную связь со всеми изучаемыми параметрами психоэмоциональной сферы больных гипотиреозом, и даже дополнительное включение ТТГ во множество независимых переменных практически не изменило общей картины в целом. Лишь у пациенток с ДНЗ и ХАТ с СГ это привело к увеличению коэффициента канонической корреляции всего на 2 % (табл. 1). Наиболее выраженная зависимость наблюдалась у больных ХАТ с ГТ, а наименьший коэффициент канонической корреляции ($R = 0,52$) определялся у больных атрофическим тиреоидитом и МГ.

Для последней группы больных было характерно отсутствие взаимосвязи показателей когнитивных функций мозга с изучаемыми системными параметрами ($p < 0,1$). Только включение в уравнение значения ТТГ способствовало установлению тесной канонической корреляции с этими функциями ($R = 0,64$, $p < 0,05$). У остальных пациенток (кроме больных ХАТ с ГТ) эти параметры самостоятельно определяли значительную связь с когнитивными функциями («память» и «внимание»).

У больных атрофическим тиреоидитом с МГ изменения в неврологическом статусе были связаны только с колебаниями уровня ТТГ. У больных ХАТ с ГТ степень выраженности неврологических нарушений была связана как с уровнем ТТГ, так и с другими параметрами, входящими в независимое множество. Тем не менее, эти системные факторы (без ТТГ) самостоятельно обеспечивали достаточно высокий коэффициент канонической корреляции ($R = 0,56$), равно как и в остальных группах.

Таким образом, полученные данные свидетельствуют о существенной роли системных факторов «нетиреоидного происхождения» в формировании нарушений психоэмоционального и когнитивного статуса больных гипотиреозом.

В целях выявления роли отдельных компонентов в формировании психо-эмоциональных и когнитивных нарушений был проведен множественный регрессионный анализ сопряженности изучаемых явлений.

В качестве зависимых переменных регрессионных уравнений были выбраны: «депрессия» (Д), «личностная тревога» (ЛТ), «внимание» (В) и «память» (П). Анализу их зависимости от других факторов были подвергнуты все группы обследованных больных гипотиреозом. Исключение составили пациенты с ДНЗ и ХАТ с СГ, в связи с практическим отсутствием у них этих нарушений. Во всех случаях использования множественной регрессии применялся метод пошагового анализа, который позволял включать в уравнения только статистически значимые независимые переменные.

Таблица 1

Уровень канонической корреляции между множествами переменных психоэмоциональной сферы, когнитивных функций, невропатий и системных факторов у больных с различной формой недостаточности щитовидной железы

Функции	Canon. R	χ^2	p
<i>Диффузный нетоксический зоб</i>			
психоэмоциональные	0,62 (0,64)	21,31	0,01
когнитивные	0,64 (0)	16,39	0,009
невропатии	0,75 (0)	21,08	0,0008
<i>ХАТ + Субклинический гипотиреоз</i>			
психоэмоциональные	0,63 (0,65)	27,86	0,001
когнитивные	0,62 (0,63)	22,98	0,0008
невропатии	0,39 (0)	7,72	0,005
<i>ХАТ + Манифестный гипотиреоз</i>			
психоэмоциональные.	0,75 (0)	32,69	0,005
когнитивные	0,71 (0,76)	24,70	0,002
невропатии	0,56 (0,65)	10,09	0,006
<i>Послеоперационный гипотиреоз</i>			
психоэмоциональные	0,73 (0)	34,97	0,01
когнитивные	0,78 (0)	20,93	0,02
невропатии	0,88 (0)	29,42	0,0001
<i>Атрофический тиреоидит</i>			
психоэмоциональные	0,52 (0)	11,63	0,003
когнитивные	0,56 (0,64)	13,26 (18,4)	0,1 (0,05)
невропатии	0 (0,48)	0 (9,88)	0 (0,002)

Примечание: в скобках – уровень канонической корреляции при одновременном включении в уравнение канонических величин ТТГ, нулевой показатель отражает отсутствие дополнительного эффекта.

При исследовании влияния системных компонентов на уровень изучаемых показателей у пациенток с диффузным нетоксическим зобом и эутиреозом были получены следующие результаты.

Коэффициент множественной детерминации (R^2), который определяет общую согласованность изменений показателей и суммарный вклад тех переменных, которые вошли в уравнение регрессии, был наиболее высоким у пациенток с нарушенной функцией внимания. Причем наибольшее влияние на эту функцию оказывало повышенное содержание билирубина (23,2 %), а наименьшее – лимфоцитов (11,8 %). Второй по степени влияния на характер данной функции была вегетативно-сосудистая дистония (13 %), выраженность которой, играла существенную роль в формировании немотивированной личностной тревоги (22,5 %). Самый низкий коэффициент множественной детерминации был выявлен при исследовании функции памяти, что свидетельствовало об очень слабой связи независимых показателей с этой функцией у пациенток с ДНЗ.

Изучаемые функции у пациенток с ХАТ и субклиническим гипотиреозом обнаружили следующие регрессионные зависимости.

Доказана роль вегетативного компонента и связанной с ним вегетативно-сосудистой дистонии в формировании тревожного состояния и наруше-

нии когнитивных процессов. Более всего это отражалось на уровне личностной тревоги, где выраженность вегетативно-сосудистой дистонии играла первостепенную роль (33,5 %). В то же время нарушение памяти в большей степени обуславливалось высоким тономусом парасимпатической нервной системы (21,9 %).

Самая разнообразная регрессионная зависимость переменных определялась у больных ХАТ с манифестным гипотиреозом.

Обращает на себя внимание достаточно высокий процент согласованности степени депрессивных расстройств, который в равной мере был обусловлен уровнем билирубина крови (20,7 %) и лейкоцитарной реакцией (21,3 %). При этом клиническая выраженность депрессии была связана с высоким уровнем билирубина. Важно, что у больных ХАТ с МГ показатели когнитивных функций были сопряжены не только с уровнем ТТГ («внимание» – 21,8 %), но и систолическим артериальным давлением. Наиболее сильно эта зависимость отражалась на состоянии функции памяти (30 %): чем выше было систолическое артериальное давление, тем более выраженным у таких больных было ухудшение памяти. В то же время высокое диастолическое давление соответствовало снижению уровня внимания.

Наиболее низкие коэффициенты множественной детерминации были установлены у больных атрофическим тиреоидитом, что указывает на меньшую зависимость изучаемых функций от системных факторов. Тем не менее, нарушение когнитивных функций у больных данной группы было в большей степени обусловлено повышенным тонусом парасимпатической нервной системы (20,4 % и 27,2 %). Интересен также тот факт, что гипергликемия у этих больных могла, с одной стороны, соответствовать более низкому уровню личностной тревоги (20 %), а с другой – способствовать развитию депрессивного состояния, хотя и не столь существенно (10 %).

Таким образом, результаты проведенного анализа указывают на то, что при гипотиреозе различной этиологии и степени выраженности формируются собственные предикторы, способствующие возникновению депрессии и тревожного состояния, нарушению когнитивных функций мозга. На фоне этих частных особенностей выявились и общие закономерности, сущность которых заключалась в потенцирующем влиянии вегетативных дисрегуляторных процессов на измененные психоэмоциональные и когнитивные функции мозга у больных гипотиреозом.

По нашим данным, повышение уровня общего холестерина (свыше 5,0 ммоль/л) наблюдалось у пациенток с ХАТ и СГ (38 %) и больных послеоперационным (72 %) гипотиреозом, гипертрофическим (80 %) и атрофическим (95 %) тиреоидитом. Уровень гемоглобина в периферической крови был снижен (меньше 125 г/л) у больных ХАТ с субклиническим гипотиреозом (54 %), гипотиреозом, обусловленным гипертрофическим тиреоидитом (56,6 %) и атрофическим тиреоидитом (65 % случаев), а также больных послеоперационным гипотиреозом (64 %).

При изучении взаимосвязи этих параметров с уровнем ТТГ выяснилось, что, за исключением пациенток с диффузным нетоксическим зобом, изменение уровня общего холестерина и гемоглобина у больных ХАТ не было связано с содержанием ТТГ. Такая закономерность была обнаружена при исследовании, как парной, так и канонической корреляции между этими параметрами (табл. 2 и 3). Отсутствие такой связи не было обусловлено узким диапазоном переменных или различным типом их распределения, поскольку и непараметрический метод корреляционного анализа (с помощью вычисления коэффициента Спирмена) выявил ту же закономерность (табл. 2).

Таким образом, проведенный анализ данных позволил выявить важный факт: повышение уровня общего холестерина и снижение содержания гемоглобина у обследованных больных гипотиреозом не были связаны с уровнем ТТГ и изменялись, вероятно, относительно независимо от степени выраженности гипофункции щитовидной железы.

Эта выявленная закономерность дала нам основание оценить роль гиперхолестеринемии и анемии в нарушении психоэмоциональных и когнитивных функций у больных гипотиреозом в качестве достаточно самостоятельных предикторов.

С этой целью был проведен анализ частоты совпадения выявленных нарушений психоэмоциональных и когнитивных функций при повышенном уровне ТТГ с частотой этих отклонений при гиперхолестеринемии и анемии. При независимости этих переменных от уровня ТТГ вероятность их влияния на изучаемую функцию будет тем выше, чем существеннее совпадут частоты возникновения эффекта, связанного как с повышенным уровнем ТТГ, так и гиперхолестеринемией или анемией. Это даст возможность понять, в каких ситуациях психоэмоциональные и когнитивные

Таблица 2

Уровень парных корреляционных связей между содержанием тиреотропного гормона и показателями общего холестерина и гемоглобина в крови у больных гипотиреозом различной этиологии и степени выраженности (параметрический/непараметрический – методы)

Параметры	ДНЗ (1,3 – 3,7)	ХАТ + СГ (5,7 – 8,8)	ХАТ + МГ (12 – 48,3)	АТ (20 – 50)	ПГ (15 – 42)
холестерин	0,44/0,41 (3,5 – 4,8)	0,25/0,23 (3,8 – 5,9)	–,04/–,07 (4,6 – 7,1)	0,16/0,22 (5,4 – 8,3)	,02/–,01 (4,5–6,9)
гемоглобин	0,49/0,43 (125–136)	–,04/–,09 (110–138)	0,06/0,16 (104–132)	–,12/–,15 (102–133)	–,19/–,14 (102–143)

Примечание: выделенные коэффициенты Пирсона (r) / Спирмена (R) – $p < 0,05$, остальные – $p > 0,05$. В скобках – диапазон переменных в процентилях (10 % – 90 %), в верхней строке – диапазон ТТГ.

Таблица 3

Каноническая корреляция между уровнем тиреотропного гормона и совокупностью двух переменных (холестерин + гемоглобин) у больных с разной формой недостаточности щитовидной железы

Группы больных	Канон. R	χ^2	p
диффузный нетоксический зоб (ДНЗ)	0,61	12,89	0,001
субклинический гипотиреоз (ХАТ+СГ)	0,25	3,08	0,21
гипертрофический тиреоидит (ХАТ+МГ)	0,07	0,13	0,93
атрофический тиреоидит	0,16	1,06	0,58
послеоперационный гипотиреоз	0,19	0,83	0,66

Таблица 4

Вероятность совпадений частоты нарушений в психоэмоциональной сфере, когнитивных функций и периферической невропатии при повышенном уровне общего холестерина (свыше 5,0 ммоль/л) у больных с различной формой недостаточности щитовидной железы

Функции	Баллы	ХАТ + СГ			ХАТ + МГ			атрофический тиреоидит			послеоперационный гипотиреоз		
		всего n = 50	ОХС	p	всего n = 30	ОХС	p	всего n = 40	ОХС	p	всего n = 25	ОХС	p
невропатии	3 - 4	0	0		13	11	0,91	13	12	0,95	6	1	0,17
	> 4	0	0		5	5		27	26	0,94	17	16	0,92
депрессия	8 - 10	3	1		12	9	0,75	19	18	0,94	18	13	0,63
	> 11	0	0		1	0		21	20	0,94	4	4	
тревога	8 - 10	17	6	0,06	9	8	0,95	0	0		4	2	
	> 11	31	12	0,02	21	16	0,66	40	38	0,99	21	16	0,68
лич. тревога	31 - 45	37	12	0,005	21	17	0,76	34	32	0,98	24	17	0,54
	> 45	10	6	0,51	9	7	0,87	5	5		1	1	
внимание	5 - 4	42	16	0,009	2	2		12	10	0,89	17	12	0,61
	< 4	7	3		28	22	0,66	28	22	0,63	7	6	0,94
память	5 - 4	50	19	0,006	6	4		10	9	0,96	12	7	0,47
	< 4	0	0		23	20	0,88	30	29	0,94	13	11	0,93

Примечание: представленные данные – количество больных с нарушениями изучаемых функций. Расчеты (по таблицам сопряженности 2x2) производились при наличии эффекта не менее чем у 1/5 больных в группе на фоне повышенного ТТГ (свыше 4,0 мЕд/л). n – число больных, p – вероятность совпадения частоты эффекта по результатам вычисления χ^2 – Пирсона с поправкой Йетса.

Таблица 5

Вероятность совпадений частоты нарушений в психоэмоциональной сфере, когнитивных функций и степени выраженности невропатии при пониженном содержании гемоглобина (менее 125 г/л) у больных с различной формой недостаточности щитовидной железы

функции	баллы	ХАТ + СГ			ХАТ + МГ			атрофический тиреоидит			послеоперационный гипотиреоз		
		всего n = 50	Hb	p	всего n = 30	Hb	p	всего n = 40	Hb	p	всего n = 25	Hb	p
невропатии	3 - 4	0	0		14	9	0,52	13	10	0,75	6	5	
	> 4	0	0		5	1		27	16	0,24	17	10	0,32
депрессия	8 - 10	3	3		12	5	0,21	19	15	0,71	18	12	0,63
	> 11	0	0		1	1		21	11	0,19	4	2	
тревога	8 - 10	17	11	0,42	9	4	0,34	0	0		4	3	
	> 11	31	14	0,05	21	13	0,37	40	26	0,26	21	13	0,49
личностная тревога	31 - 45	37	18	0,05	21	9	0,11	34	21	0,23	24	17	0,78
	> 45	10	6	0,51	9	8	0,95	5	4		1	0	
внимание	5 - 4	42	22	0,07	2	1		12	5	0,20	17	12	0,61
	< 4	7	4		28	16	0,23	28	21	0,54	7	4	
память	5 - 4	50	27	0,06	6	5	0,95	10	8	0,86	12	11	0,93
	< 4	0	0		23	12	0,20	30	18	0,23	13	6	0,26

Примечание: представленные данные – количество больных с нарушениями изучаемых функций. Расчеты (по таблицам сопряженности 2x2) производились при наличии эффекта не менее чем у 1/5 больных в группе на фоне пониженного содержания гемоглобина (менее 125 г/л) n – число больных. p – вероятность совпадения частоты эффекта по результатам вычисления χ^2 – Пирсона с поправкой Йетса.

расстройства будут зависимы не только от недостаточности тиреоидных гормонов, но и от атерогенного или анемического состояния.

Из представленных в таблице 4 результатов видно, что самая высокая вероятность влияния гиперхолестеринемии на психоэмоциональные и

когнитивные расстройства была обнаружена у больных атрофическим тиреоидитом с МГ, а самая низкая у пациенток с ХАТ и субклиническим гипотиреозом. Причем у последней группы пациенток это влияние было умеренно сопряжено только с клинически выраженной личностной трево-

гой. Относительно промежуточное положение в этом плане занимали больные с гипертрофическим тиреоидитом и МГ и пациентки с послеоперационным гипотиреозом. Показано, что гиперхолестеринемия у больных с ГТ, обусловленным гипертрофическим тиреоидитом, является достаточно важным фактором, способствующим развитию нарушений изучаемых функций мозга, особенно в субклинической стадии. Что касается пациенток с послеоперационным гипотиреозом, то гиперхолестеринемия у них наиболее существенно потенцировала расстройства памяти и внимания.

Не столь выразительной оказалась связь между психоэмоциональными и когнитивными расстройствами и снижением содержания гемоглобина в периферической крови. Тем не менее, анемическое состояние с достаточно высокой степенью вероятности отразилось на формировании умеренно выраженной депрессии у больных атрофическим тиреоидитом с МГ, личностной тревоги у больных гипертрофическим тиреоидитом с ГТ и пациенток с послеоперационным гипотиреозом, а также ухудшение функции памяти во всех перечисленных группах больных (табл. 5).

Таким образом, все вышеизложенное свидетельствует о том, что нарушение функций головного мозга в виде расстройств в психоэмоциональной и когнитивной сфере у больных с приобретенной недостаточностью щитовидной железы тесно связано не только с пониженным содержанием тиреоидных гормонов, но и развитием этих нарушений в результате негативного влияния на метаболические процессы в мозге вторичных патогенных факторов. Среди них, в качестве ведущих могут выступать те факторы, которые провоцируют развитие ишемии и гипоксии головного мозга.

ЛИТЕРАТУРА

1. Воронцов В.Л. Первичный гипотиреоз как фактор риска развития атеросклероза: Дис. ... канд. мед. наук. — М., 1997.

2. Association between thyroid dysfunction and total cholesterol level in an older biracial population: the health, aging and body composition study / A.M. Kanaya, F. Harris, S. Volpato et al. // *Arch Intern Med.* — 2002. — Vol. 162. — P. 773–779.

3. Duntas L.H. Thyroid disease and lipids / L.H. Duntas // *Thyroid.* — 2002. — Vol. 12. — P. 287–293.

4. Howland R.H. Thyroid dysfunction in refractory depression: implications for pathophysiology and treatment / R.H. Howland // *J. Clin. Psychiatry.* — 1993. — Vol. 54, N 2. — P. 47–54.

5. Incidence of sideropenia and effects of iron repletion treatment in women with subclinical hypothyroidism / L.H. Duntas, L. Papanastasiou, E. Mantzou, D.A. Koutras // *Exp. Clin. Endocrinol. Diabetes.* — 1999. — Vol. 107, N 6. — P. 356–360.

6. Joffe R.T. Major depression and subclinical (grade 2) hypothyroidism / R.T. Joffe, A.J. Levitt // *Psychoneuroendocrinology.* — 1992. — Vol. 17, N 2–3. — P. 215–221.

7. Kahaly G.J. Cardiovascular and atherogenic aspects of subclinical hypothyroidism / G.J. Kahaly // *Thyroid.* — 2000. — Vol. 10. — P. 665–679.

8. Pucci E. Thyroid and lipid metabolism / E. Pucci, L. Chiovato, A. Pinchera // *Int. J. Obes. Relat. Metab. Disord.* — 2000. — Suppl. 2. — P. 109–112.

9. Subclinical hypothyroidism: a review of neuropsychiatric aspects / J. Haggerty, J.C. Garbult, D.L. Evans et al. // *Int. J. Psychiatry Med.* — 1990. — Vol. 20, N 2. — P. 193–208.

10. The prevalence of subclinical hypothyroidism at different total plasma cholesterol levels in middle aged men and women: a need for case finding / A.J. Bindels, R.G. Westendorp, M. Frolich et al. // *Clin. Endocrinol.* — 1999. — Vol. 50. — P. 217–220.

11. Tremont G. Neurobehavioral functioning in thyroid disorders / G. Tremont, R.A. Stern, H.J. Westervelt // *Med. Health. R. I.* — 2003. — Vol. 86, N 10. — P. 318–322.