

ԵՐԵՒԱՆԵՐԻ ՇՐՋԱՆՈՒՄ ԲՆԱԾԻՆ ՀԻՊՈԹԻՐԵՈԶԻ ՄՇՏԱԴԻՏԱՐԿՄԱՆ, ԱԽՏՈՐՈՇՄԱՆ և ԲՈՒԺՄԱՆ ԿԼԻՆԻԿԱԿԱՆ ՈՒՂԵՑՈՒՅՑ

Ամփոփում

Նպատակ

Ուղեցույցը տրամադրում է բնածին հիպոթիրեոզ ունեցող երեխաների արդի միջազգային գիտաբժշկական տեղեկատվության վրա հիմնված բուժական և կազմակերպչական գործառույթների համալիր: Փաստաթղթի նպատակն է բարելավել բնածին հիպոթիրեոզով երեխաների բուժման արդյունքները:

Մեթոդաբանություն

Սույն ուղեցույցը մշակվել է Մանկական էնդոկրինոլոգների Հայկական Ասոցիացիայի անդամների կողմից: Փաստաթղթի հիմքն են հանդիսացել Մանկական էնդոկրինոլոգիայի Եվրոպական Ասոցիացիայի կողմից (European Society for Pediatric Endocrinology, EASD) 2014թ. հրատարակված «Մանկական էնդոկրինոլոգիայի կոնսենսուսային ուղեցույցը բնածին հիպոթիրեոզի մշտադիտարկման, ակտորոշման և բուժման համար» (EASD Clinical Practice Consensus Guidelines 2014 Compendium, Screening, diagnosis and management of congenital hypothyroidism), ինչպես նաև Cochrane library և UpToDate էլեկտրոնային շտեմարանների տվյալները: Տեղեկատվության որակը գնահատելիս և ցուցումների ուժը որոշելիս հիմք է ընդունվել Եվրոպական էնդոկրինոլոգիայի ասոցիացիայի կողմից Ցուցումների ուսումնասիրման և գնահատման համալիրի (GRADE) ձևափոխված տարբերակը (տես՝ Հավելված 1.): Տեղայնացման/ ադապտացիայի աշխատանքները կատարվել են ADAPTE մեթոդաբանության հիման վրա: Պատասխանատու համակարգողը և աշխատանքային խմբի անդամները հայտարարագրել են իրենց շահերի բախման վերաբերյալ տեղեկատվությունը: Ուղեցույցի բոլոր դրույթները քննարկվել և հավանության են արժանացել Մանկական էնդոկրինոլոգների Հայկական Ասոցիացիայի կողմից: Ուղեցույցը նախատեսված է մանկական էնդոկրինոլոգների, էնդոկրինոլոգների, մանկաբույժների, թերապևտների, ինչպես նաև առողջապահության կազմակերպիչների համար: Փաստաթուղթը ենթակա է պարբերական թարմացումների և/կամ խմբագրման յուրաքանչյուր 5 տարին մեկ կամ ավելի հաճախակի՝ կախված տվյալ ոլորտում նոր գիտագործնական տեղեկատվության ի հայտ գալուց:

Արդյունքներ

Հիմնվելով վերոնշյալ ապացուցողական մեթոդաբանության վրա ուղեցուցում լուսաբանվել են բնածին հիպոթիրեոզի նորածնային մշտադիտարկումը, վերլուծական մեթոդաբանությունը, արդյունավետության և բնածին հիպոթիրեոզի մշտադիտարկման ռազմավարության արդյունավետությունը, նորածինների բնածին հիպոթիրեոզի ռիսկի հատուկ խմբերի մշտադիտարկումը, ախտորոշման չափորոշիչները, նորածնային մշտադիտարկմամբ TSH բարձր կոնցենտրացիայի արդյունքների տեղեկացումը ընտանիքին, ընտանեկան բժշկին և տեղամասային մանկաբույժին, կապը ընտանեկան բժշկի, տեղամասային մանկաբույժի կամ կրթողների հետ, բնածին հիպոթիրեոզի ծանրության գնահատման չափանիշները կլինիկական, կենսաքիմիական և ռադիոլոգիական հատկանիշների տեսանկյունից, նկարների տեխնիկաների վայրը-սցինտիգրաֆիա պերքորատի դուրս գրման թեստով կամ առանց դրա և ՈւՁՀ բնածին հիպոթիրեոզ ախտորոշելիս, բնածին մալֆորմացիաներ և համախտանիշներ, բնածին հիպոթիրեոզի բուժումը և մոնիտորինգը, բուժման և անբարենպաստ ելքերի մոնիտորինգ, չափորոշիչներ վերագնահատելու համար վահանաձև գեղձը, տարբերակել մշտական և անցողիկ բնածին հիպոթիրեոզը TSH կոնցենտրացիայով և նորմալ տեղակայված վահանաձև գեղձով երեխաների բուժումը, բնածին հիպոթիրեոզով հղի կանանց բուժումը և մոնիտորինգը, բուժված պացիենտների ելքերը, աճ, սեռական հասունացում և ծնելիություն, ոսկրի առողջություն, մետաբոլիկ և սիրտ-անոթային առողջություն, գենետիկ խորհրդատվության չափորոշիչները, մոլեկուլյար կենսաբանությունը բնածին հիպոթիրեոզի ախտորոշման և բուժման մեջ, պոտենցիալ ցուցումներ անտենատալ ախտորոշման համար, մշտադիտարկման մեթոդները պտղի հիպոթիրեոզի համար, պտղի բուժման վարումը և չափորոշիչները արգանդում:

Հեղևություններ

Միջազգային փորձագետների մեծաքանակ խումբ եկել է համաձայնության բնածին հիպոթիրեոզի վարման բազմաթիվ կարևոր սկզբունքների վերաբերյալ: Չնայած այն փաստին, որ շատ խորհուրդներ ունեն թույլ ապացուցողական ուժ, այնուամենայնիվ, այս մեթոդաբանությամբ մշակված տեղեկատվությունը՝ դա պացիենտների բուժման արդյունքների բարելավման հիմքն է:

Բանալի բառեր

Բնածին հիպոթիրեոզ, նորածիններ, մրավոր հեղամնացություն, մշտադիտարկում, լևոթիրոքսին, վահանաձև գեղձ

Պատասխանատու համակարգող

Աղաջանովա Ե.Մ, բ.գ.դ., պրոֆեսոր, ԵՊԲՀ էնդոկրինոլոգիայի ամբիոնի վարիչ, «Մուրացան» համալսարանական հիվանդանոցի էնդոկրինոլոգիական կլինիկայի ղեկավար, ՀՀ ԱՆ գլխավոր մանկական էնդոկրինոլոգ

Աշխատանքային խմբի անդամներ

- Ն.Հ. Զոհրաբյան, ԵՊԲՀ էնդոկրինոլոգիայի ամբիոնի ասիստենտ
- Լ.Գ. Քալանթարյան, ԵՊԲՀ էնդոկրինոլոգիայի ամբիոնի դասախոս, «Մուրացան» համալսարանական հիվանդանոցի էնդոկրինոլոգիայի կլինիկայի բժիշկ-էնդոկրինոլոգ
- Գ.Մ.Բայբուրդյան- ԵՊԲՀ էնդոկրինոլոգիայի ամբիոնի դասախոս, «Մուրացան» համալսարանական հիվանդանոցի էնդոկրինոլոգիայի կլինիկայի բժիշկ-էնդոկրինոլոգ
- Ռ.Լ.Մարկոսյան- բ.գ.թ., ԵՊԲՀ էնդոկրինոլոգիայի ամբիոնի դոցենտ, «Մուրացան» համալսարանական հիվանդանոցի էնդոկրինոլոգիայի կլինիկայի բժիշկ-էնդոկրինոլոգ
- Լ.Վ.Նավասարդյան-բ.գ.թ., ԵՊԲՀ էնդոկրինոլոգիայի ամբիոնի դոցենտ, «Մուրացան» համալսարանական հիվանդանոցի էնդոկրինոլոգիայի կլինիկայի բժիշկ-էնդոկրինոլոգ

Շահերի բախման հայտարարագիր և ֆինանսավորման աղբյուրներ

Պատասխանատու համակարգողը և աշխատանքային խմբի անդամները շահերի բախում չեն նշում: Սույն փաստաթղթի մշակման աշխատանքները չեն ֆինանսավորվել:

Շնորհակալական խոսք

Պատասխանատու համակարգողը իր երախտագիտությունն է հայտնում աշխատանքային խմբի բոլոր անդամներին, ինչպես նաև սույն ուղեցույցի մշակման

աշխատանքներին իրենց աջակցությունը, խորհրդատվությունը և մասնագիտական գիտելիքները տրամադրած գործընկերներին:

Ուղեցույցը չի կարող փոխարինել բժշկի որոշումներ ընդունելու հմտություններին անհատ պացիենտի վարման դեպքում և տվյալ կլինիկական իրավիճակի պայմաններում:

Բովանդակություն

Նախաբան

Տեղեկատվության որոնման և գնահատման մեթոդաբանություն

Նորածնային մշտադիտարկում

Վերլուծական մեթոդաբանություն, արդյունավետություն և բնածին հիպոթիրեոզի մշտադիտարկման ռազմավարության արդյունավետությունը

Նորածինների բնածին հիպոթիրեոզի ռիսկի հատուկ խմբերի մշտադիտարկում

Ախտորոշման չափորոշիչները

Նորածնային մշտադիտարկմամբ TSH բարձր կոնցենտրացիայի արդյունքների տեղեկացումը ընտանիքին, ընտանեկան բժշկին և տեղամասային մանկաբույժին
Կապը ընտանեկան բժշկի, տեղամասային մանկաբույժի կամ կրթողների հետ

Բնածին հիպոթիրեոզի ծանրության գնահատման չափանիշները կլինիկական, կենսաքիմիական և ռադիոլոգիական հատկանիշների տեսանկյունից

Նկարների տեխնիկաների վայրը- սցինտիգրաֆիա պերքլորատի դուրս գրման թեստով կամ առանց դրա և ՈւՁՀ բնածին հիպոթիրեոզ ախտորոշելիս

Բնածին մալֆորմացիաներ և համախտանիշներ, որոնք պետք է սիստեմատիկորեն փնտրել բնածին հիպոթիրեոզով երեխաների շրջանում

Բնածին հիպոթիրեոզի բուժումը և մոնիտորինգը

Բուժման և անբարենպաստ ելքերի մոնիտորինգ

Չափորոշիչներ վերագնահատելու համար վահանաձև գեղձը, տարբերակել մշտական և անցողիկ բնածին հիպոթիրեոզը TSH կոնցենտրացիայով և նորմալ տեղակայված վահանաձև գեղձով երեխաների բուժումը

Բնածին հիպոթիրեոզով հղի կանանց բուժումը և մոնիտորինգը

Բուժված պացիենտների ելքերը

Աճ, սեռական հասունացում և ծնելիություն

Ոսկրի առողջություն

Մետաբոլիկ և սիրտ-անոթային առողջություն

Գենետիկ խորհրդատվության չափորոշիչները

Մոլեկուլյար կենսաբանությունը բնածին հիպոթիրեոզի ախտորոշման և բուժման մեջ

Պոտենցիալ ցուցումներ անտենատալ ախտորոշման համար, մշտադիտարկման

մեթոդները պտղի հիպոթիրեոզի համար, պտղի բուժման վարումը և չափորոշիչները

արգանդում

Ներդրման հնարավորություններ և աուդիտի ցուցանիշներ

Գրականության ցանկ

Հավելված 1. Ապացույցների դասակարգման համալիր

Հավելված 2. Ուղեցույցի առանցքային խորհուրդների ամփոփում

Հապավումներ

ՎԳ՝ վահանագեղձ

CCH (central CH)՝ կենտրոնական բնածին հիպոթիրեոզ

CH (congenital hypothyroidism)՝ բնածին հիպոթիրեոզ

DBS (dried blood spot)՝ չորացած արյան կաթիլ

HrQOL (health-related quality of life)՝ առողջություն-կապված կյանքի որակի հետ

FT4 (free T4)՝ ազատ T4

TSH՝ թիրեոտրոպ խթանող հորմոն

GA (gestational age)՝ հեստացիոն տարիք

LBW (low birth weight)՝ ցածր քաշով ծնված

L-T4 (levothyroxine)՝ լևոթիրոքսին

T4 (thyroxine)՝ թիրոքսին

TFT (thyroid function test)՝ ՎԳ ֆունկցիայի թեստ

TT4 (total T4)՝ ընդհանուր T4

VLBW (very low birth weight)՝ շատ ցածր քաշով ծնված

NICU (neonatal intensive care units)՝ նորածնային վերակենդանացման բաժանմունք
NIS (sodium/iodide symporter)՝ նատրիում/յոդ համակցիչ

Նախաբան

ՎԳ-ի հորմոնները կարևոր դեր են խաղում վաղ նեյրոզարգացման հարցում: Բնածին հիպոթիրեոզը մտավոր հետամնացության ամենատարածված կանխարգելիչ պատճառներից է: Մշտադիտարկման ծրագրերը վերջին 30 տարիների ընթացքում կիրառվել են ամենազարգացած երկրներում, հանգեցրել են հաջողությունների նորածինների մոտ բնածին հիպոթիրեոզի վաղ հայտնաբերման և բուժման հարցում և վերացվել են ծանր նեյրոզարգացման դեֆիցիտները ուշ ախտորոշման արդյունքում: Բնածին հիպոթիրեոզով պացիենտների շրջանում ճանաչողական գործառույթի ուսումնասիրությունը, որոնք բուժվել են վաղ ծնվելուց հետո, ցույց է տվել, որ զարգացման կարող են հասնել պացիենտների մեծամասնության մոտ, չնայած որոշները կարող են ունենալ թեթև նեյրոճանաչողական դեֆիցիտ [1]:

Բնածին հիպոթիրեոզի տարածվածության գնահատումները տարբեր են ըստ որոշման մեթոդի.մոտավորապես 1:2000-3000 կենդանի ծնունդներ նեոնատալ մշտադիտարկմամբ երկրներում և մոտավորապես 1:6700 կենդանի ծնունդներ մինչ մշտադիտարկման դարաշրջանը [1]: Վերջին զեկույցները ցույց են տվել, որ որոշ երկրներում կարող է աճել առաջնային բնածին հիպոթիրեոզի տարածվածությունը, հատկապես նորմալ տեղակայված ՎԳ և մեղմ դիսֆունկցիայի դեպքերում: Պատճառները մնում են անորոշ [2], սակայն կարող են վերաբերել մշտադիտարկման շեմերի փոփոխություններին [3,4]:

Նորածնային մշտադիտարկման ծրագրերից ստացված արդյունքները նույնպես օգնել են բացահայտել լայն սպեկտրի ՎԳ դիսֆունկցիաները տարբեր ախտաձագումներով: Բնածին հիպոթիրեոզը կարող է դասակարգվել ըստ տեղակայման՝ առաջնային (ՎԳ) կամ երկրորդային/կենտրոնական (հիպոֆիզ և/կամ հիպոթալամուս), ըստ ծանրության՝ FT4 մակարդակը տարիքային նորմայի սահմանում (կոմպենսացված) կամ սուբկոմպենսացված (դեկոմպենսացված) և

սկսած տարիքը: Բնածին հիպոթիրեոզի ամենատարածված ձևն առաջնային հիպոթիրեոզն է բարձր TSH մակարդակով, արտացոլելով տարբեր տեսակների ոչ նորմալ ՎԳ զարգացում կամ դիսհորմոնոգենեզ: Երկրորդային հիպոթիրեոզը ավելի քիչ է հանդիպում, նույնիսկ մեկուսացված TSH անբավարարությամբ, շնորհիվ TSH բետտա- subunit ոչ ակտիվ մուտացիաների, TRH ընկալիչների կամ IGSF 1 (Immuno Globulin Super Family member 1)- (Իմունոգլոբուլին սուպեր ընտանիքի անդամ 1), կամ ավելի տարածված TSH անբավարարություն կապված այլ հիպոֆիզի հորմոնների անբավարարության հետ:

ՎԳ հորմոնների արտադրության խանգարումը կարող է նույնպես լինել ժամանակավոր կամ մշտական, ավելի ուշ պահանջելով բուժում ողջ կյանքի ընթացքում և ՎԳ դիսֆունկցիան կարող է փոփոխվել տվյալ անձի մոտ աճի և զարգացման փուլերով [5]: Անցողիկ առաջնային բնածին հիպոթիրեոզը կարելի է սահմանել բարձր TSH մակարդակով նորածնային շրջանի ընթացքում, նորմալ ՎԳ թեստի արդյունքներ ունենալով հետաձգված բուժման հետագա փուլում: Զուտ նկարագրական տերմինը «հիպերթիրեոտրոպինեմիա» վերաբերում է կոմպենսացված բնածին հիպոթիրեոզի մի ձևին, որի ժամանակ առկա է TSH կոնցենտրացիայի թեթև բարձրացում (օր.6-20mU/L) նորմալ ՎԳ հորմոնի կոնցենտրացիայով: Այն նույնպես կարող է լինել անցողիկ կամ մշտական:

Տեղեկատվության որոնման և գնահատման մեթոդաբանություն

Սույն Ուղեցույցը մշակվել է Մանկական Էնդոկրինոլոգների Հայկական Ասոցիացիայի անդամների կողմից: Տեղեկատվության հավաքագրման մարտավարությունը ընդգրկել է բանալի բառերի օգնությամբ իրականացվող բազմաբնագավառ որոնում MEDLINE, PubMed, Cochrane library, National Guideline Clearinghouse և UpToDate շտեմարաններում: Որոնման ժամանակային շրջանակն է՝ 2010 – 2017թթ.: Փաստաթղթերի նկատմամբ կիրառվել են հետևյալ տեսակավորման ցուցանիշները՝ ապացուցողական բնույթ (համակարգված ամփոփ տեսություն, պատահական բաշխմամբ վերահսկվող փորձարկում, ցանկացած

խոհուրդի վերաբերյալ հստակ հղումների առկայություն, ապացույցների ուժի և որակի գնահատականներ և այլ), ազգային կամ համաշխարհային ամփոփումների կարգավիճակ, անգլերեն լեզու: Փաստաթղթի հիմքն է հանդիսացել Մանկական էնդոկրինոլոգիայի Եվրոպական Ասոցիացիայի կողմից (European Society for Pediatric Endocrinology, EASD) 2014թ. հրատարակված «Մանկական էնդոկրինոլոգիայի կոնսենսուսային ուղեցույցը բնածին հիպոթիրեոզի մշտադիտարկման, ախտորոշման և բուժման համար» [6], (EASD Clinical Practice Consensus Guidelines 2014 Compendium, Screening, diagnosis and management of congenital hypothyroidism), ինչպես նաև Cochrane library և UpToDate էլեկտրոնային շտեմարանների տվյալները: Տեղեկատվության որակը գնահատելիս և ցուցումների ուժը որոշելիս հիմք է ընդունվել Եվրոպական էնդոկրինոլոգիայի ասոցիացիայի կողմից Ցուցումների ուսումնասիրման և գնահատման համալիրի (GRADE) ձևափոխված տարբերակը [7] (տես՝ Հավելված 1.): Տեղայնացման/ադապտացիայի աշխատանքները կատարվել են ADAPTE մեթոդաբանության հիման վրա: Պատասխանատու համակարգողը և աշխատանքային խմբի անդամները հայտարարագրել են իրենց շահերի բախման վերաբերյալ տեղեկատվությունը: Ուղեցույցի բոլոր դրույթները քննարկվել և հավանության են արժանացել Մանկական էնդոկրինոլոգների Հայկական Ասոցիացիայի կողմից (արձանագրությունը կցվում է):

Ուղեցույցը նախատեսված է մանկական էնդոկրինոլոգների, էնդոկրինոլոգների, թերապևտների, մանկաբույժների, ինչպես նաև առողջապահության կազմակերպիչների համար: Փաստաթուղթը ենթակա է պարբերական թարմացումների և/կամ խմբագրման յուրաքանչյուր 5 տարին մեկ կամ ավելի հաճախակի՝ կախված տվյալ ոլորտում նոր գիտագործնական տեղեկատվության ի հայտ գալուց:

Նորածնային մշտադիտարկում

Խորհուրդներ

- Բնածին հիպոթիրեոզի նորածնային մշտադիտարկման ծրագրերը շատ հաջող և տնտեսապես շահավետ են վերջին 4 տասնամյակների ընթացքում: Պացիենտ երեխաները հայտնաբերվում են շատ շուտ ծնվելուց հետո, հիմնականում մինչ կլինիկական սիմպտոմների և նշանների ի հայտ գալը: Վաղ ախտորոշումը և բուժումը կանխում է հիվանդացությունը, հատկապես նեյրոզարգացման խանգարումները (1/+++):

Ապացույցներ

Բազմաթիվ հետազոտությունները ցույց են տվել բնածին հիպոթիրեոզի սկրինինգի վաղ հաջողությունը՝ կարգավորել ծանր առաջնային բնածին հիպոթիրեոզով երեխաների ճանաչողական արդյունքները [8,9] և վահանաձև գեղձի ֆունկցիայի կարգավորման ժամկետները կարող են ազդել արդյունքների վրա [10]: Երեխաների խնամքի համար խուսափած կյանքի ծախսերը, որոնց մոտ մտավոր հետամանացությունը կանխարգելվում է բնածին հիպոթիրեոզի սկրինինգի արդյունքում, գնահատվում է գերազանցելու համար մշտադիտարկման և ախտորոշման ծախսերը [11]:

Վերլուծական մեթոդաբանություն, արդյունավետություն և բնածին հիպոթիրեոզի մշտադիտարկման ռազմավարության արդյունավետությունը.

Խորհուրդներ

Առաջնային բնածին հիպոթիրեոզի մշտադիտարկումն ամբողջ աշխարհում պետք է իրականացվի հնարավորինս հիմնված ազգային ռեսուրսների վրա:

- Նեոնատալ մշտադիտարկման նպատակը պետք է լինի հայտնաբերել առաջնային բնածին հիպոթիրեոզի բոլոր ձևերի հայտնաբերումը- թեթև, միջին և ծանր, հատկապես այն պացիենտների ծանր բնածին հիպոթիրեոզով, որոնց մոտ հիվանդացությունը բարձր է: Առաջնային

**բնածին հիպոթիրեոզի որոշման ամենազգայուն թեստը TSH
կոնցենտրացիայի որոշումն է (1|+++):**

Ապացույցներ

Առավել համոզիչ արդարացումը բնածին հիպոթիրեոզի նեոնատալ մշտադիտարկման համար աշխարհի բոլոր երկրներում ամենաարդյունավետ ձևն է կանխարգելելու մտավոր հետամնացությունը և նորմալ IQ ապահովումը այս պացիենտների պոպուլյացիայում [12,13]: Բացի այդ, յոդի անբավարարությունը բնածին հիպոթիրեոզի մտավոր հետամնացության ամենատարածված կանխարգելիչ պատճառն է ամբողջ աշխարհում [8,14,15]: Բնածին հիպոթիրեոզի նեոնատալ մշտադիտարկումը կարող է օգտագործվել որպես նեոնատալ և մայրական յոդի սնուցման վիճակի կայուն ցուցանիշ [16]: Նեոնատալ սկրինինգի թեստի ընտությունը հիմնված է հայտնաբերելու բնածին հիպոթիրեոզի ավելի ծանր ձևերը այնքան շուտ, ինչքան հնարավոր է, որովհետև հաշմանդամությունն ի շնորհիվ առաջնային բնածին հիպոթիրեոզի գերակշռում է այն պացիենտների մոտ, որոնք չեն բուժվել մինչև 3 ամսեկան հասակը [8,17]: TSH մշտադիտարկումն ամենազգայուն թեստն է առաջնային բնածին հիպոթիրեոզի հայտնաբերման համար և պետք է լինի միակ ամենակարևոր թեստը որևէ սկրինինգի ծրագրում [8,17,18]: Կանխատեսելիորեն, առաջնային բնածին հիպոթիրեոզի դեպքերի աճը պակասում է, երբ TSH մակարդակն իջեցվում է [3,12,17,19,20]:

Կան մի քանի հրատարակված ապացույցներ, ենթադրում են, որ նեոնատալ մշտադիտարկումը կենտրոնական բնածին հիպոթիրեոզի համար նաև կարող է բավարարել հիվանդության մշտադիտարկման այդ չափանիշներին [21-24].

1. Կենտրոնական բնածին հիպոթիրեոզը հարաբերականորեն հաճախակի հանդիպող հիվանդություն է, համանման ֆենիլկետոնուրիային որոշ պոպուլյացիայում:
2. Մշտադիտարկման թեստերը մատչելի են և էժան
3. Բուժումը մատչելի է և արդյունավետ

4. Անբարենպաստ արդյունքի ռիսկերը հետաձգված ախտորոշման դեպքերում հայտնի են և արդյունքի ուսումնասիրությունը ցույց է տալիս, որ մշտադիտարկումը միակն է հայտնաբերման համար, չնայած կլինիկական նշանների բացակայությանը [22]:

Նորածինների բնածին հիպոթիրեոզի ռիսկի հապուկ խմբերի մշտադիտարկում

Խորհուրդներ

- **Սպեցիֆիկ բիոքիմիական կրիտերիաները պետք է կիրառվեն նորածինների անցողիկ և մշտական բնածին հիպոթիրեոզի ռիսկի հատուկ խմբերի սկրինինգի համար և նրանց մոտ, եթե առաջնային սկրինինգի թեստը չի համապատասխանում կամ ապահովել է նորմալ արդյունքներ: Երկրորդային սկրինինգը կարող է պահանջվել հետևյալ դեպքերում-վաղաժամ նորածիններ 37 շաբաթականից քիչ հետագիտն տարիքով, նմուշի հավաքում կյանքի առաջին 24 ժամվա ընթացքում, մի քանի (բազմաթիվ) ծնունդներ, հատկապես նույն սեռի զույգերի դեպքում: Կրկնակի նմուշը պետք է վերցվի մոտավորապես 2 շաբաթականում կամ առաջին սկրինինգի թեստի իրականացումից 2 շաբաթ հետո (2++0):**

Ապացույցներ

Որոշ հետազոտություններից կան տվյալներ, որ պնդում են բազմակի նմուշառման համար անհաս նորածինների հետագիտն հասակը պակաս 37 շաբաթականից, ցածր քաշով ծնված (LBW) և շատ ցածր քաշով ծնված նորածիններ, հիվանդ կամ անհաս նորածիններ, որոնք ընդունվել են նորածնային վերակենդանացման բաժանմունք, նորածիններ, որոնցից նմուշը վերցվել է կյանքի առաջին 24 ժամում, և նորածիններ բազմակի ծնունդներից, հատկապես մոնոզիգոտ զույգերի դեպքում [8,9,12,17,19,25-29]: Այս մոտեցումն արտացոլում է այն անհանգստությունը, որ առաջնային բնածին հիպոթիրեոզը

կարող է չդրսևորվել այս վիճակներում TSH ճնշման շնորհիվ դեղորայքի նշանակման [30,31], հիպոթալամ-հիպոֆիզար անբավարարության [32], բազմակի ծննդաբերություններում պտղի արյան խարնուրդի [33] և այլ ծանր նորածնային հիվանդությունների ազդեցության հետևանքով [34-36]: Այսպիսով, սա մոտեցում է շատ կենտրոններում վերանայել TSH չորացած արյալ կաթիլը (DBS) այն ռիսկի նորածինների շրջանում, որոնց փորձում են դուրս գրել հիվանդանոցից: Կրկնակի մշտադիտարկումը չի ընդունվել բոլոր մշտադիտարկման ծրագրերի կողմից, որոշ կենտրոններ պնդելով, որ մատչելի սահմանափակ տվյալները ենթադրում են, որ չնայած այն հայտնաբերել է TSH հետաձգված բարձրացումով նորածիններ, սա մեծամասամբ անցողիկ խնդիր է [27]:

Որոշ նորածնային մշտադիտարկման ծրագրեր որոշում են սկզբնական T4 միայն, մինչդեռ TSH կարող է նույնպես գնահատվել առաջին նմուշի վրա: Այնուամենայնիվ, շատ ծրագրեր սկզբնական որոշելով T4 միայն, հետագայում գնահատում են TSH կոնցենտրացիան ամենացածր T4 ցուցանիշներով նորածինների մոտ (T4 ցուցանիշի ամենացածր 10% 1 օրում): Եթե TSH կոնցենտրացիան բարձր է, նորածինն կանչում են կրկնակի հետազոտման և գնահատման համար: Կրկնակի չորացած արյան կաթիլի նմուշները հավաքվում են, եթե T4 ցուցանիշը ցածր է հետազոտի հասակի համար սահմանված ցուցանիշից [37,38]: Եթե TSH թեստի արդյունքը սկզբնական մշտադիտարկմամբ նորմալ էր, սակայն կրկնակի թեստը ցույց է տալիս TSH բարձր կոնցենտրացիա, անցողիկ (մեծամասամբ դեպքերում) կամ առաջնային բնածին հիպոթիրեոզի գնահատումը և հնարավոր բուժումը պետք է սկսել անհապաղ: Նորածինները տևական ցածր T4 կոնցենտրացիայով, չորացած արյան կաթիլի թեստով պետք է FT4 և TSH շիճուկների որոշմամբ հաստատել կամ ժխտել կենտրոնական բնածին հիպոթիրեոզը (CCH) [8,9]:

Ախտորոշման չափորոշիչները

Արյան բիոքիմիական չափորոշիչներն օգտագործվում են նորածինների սկզբնական բուժման որոշման համար, եթե առկա է TSH բարձր և/կամ FT4 ցածր կոնցենտրացիա:

Խորհուրդներ

- **Խորհուրդ է տրվում սկսել բուժումը անմիջապես TSH և FT4 որոշումից հետո, եթե TSH կոնցենտրացիան $>$ կամ $=40\text{mU/L}$ ամբողջական արյան մեջ: Եթե TSH կոնցենտրացիան $<40\text{ mU/L}$ ամբողջական արյան մեջ, բժիշկը կարող է հետաձգել բուժումը, սպասելով շիճուկների արդյունքներին 1-2 օրից (1/++o):**
- **Խորհուրդ է տրվում սկսել բուժումն անմիջապես, եթե FT4 կոնցենտրացիան ցածր է տարիքային նորմայից, անկախ TSH կոնցենտրացիայից (1/+++):**
- **Բուժումը պետք է սկսել, եթե երակային TSH կոնցենտրացիան տևական $> 20\text{mU/L}$, նույնիսկ եթե ազատ T4 կոնցենտրացիան նորմալ է (2/+oo):**
- **Երբ երակային TSH կոնցենտրացիան $6-20\text{ mU/L}$ նորմալ երեխայի մոտ և ազատ T4 կոնցենտրացիան տարիքային նորմայի սահմաններում է, խորհուրդ է տրվում ախտորոշիչ հետազոտություն վերջնական ախտորոշման համար (2/+oo):**
- **Եթե TSH կոնցենտրացիան մնում է բարձր ավելի քան 3-4 շաբաթ, խորհուրդ է տրվում (ընտանիքի հետ քննարկումից հետո) սկսել L-T4 բուժում անմիջապես կամ թեստի կրկնումից հետո բուժման ավելի ուշ փուլում կամ կրկնել 2 շաբաթ հետո առանց բուժման (2/+oo):**

Ապացույցներ

L-T4 բուժումը պետք է սկսել անմիջապես, եթե երակային ազատ T4 կամ տոտալ T4 մակարդակները ցածր են, հաշվի առնելով բնածին հիպոթիրեոզի չբուժված (դեկոմպենսացված) բացասական հետևանքները աճի և նեյրոզարգացման վրա [39]: Նախկին աշխատանքները ցույց են տվել, որ դեկոմպենսացված հիպոթիրեոզի հավանականությունը բարձր է, եթե չորացած արյան կաթիլով TSH

մակարդակը բարձր է 40 mU/L [40], հիմնավորելով անհապաղ բուժումը, եթե չորացած արյան կաթիլով TSH կոնցենտրացիան բարձր է այս ցուցանիշից: Հաշվի առնելով, որ այդ ժամանակահատվածում մինչև 3 տարեկան հասակը ճգնաժամային ժամանակահատված է նեյրոզարգացման համար, շատ բժիշկներ կողմնակից են բուժման, եթե TSH կոնցենտրացիան >20 mU/L, ուշադիր հետևելով վահանաձև գեղձի ֆունկցիային՝ խուսափելով գերդոզավորումից և կրկնել 3 տարի հետո, եթե ՎԳ նորմալ է տեղակայված [41]: Այս հարցի քննարկումը շարունակում են, երբ TSH կոնցենտրացիան բարձր է, սակայն ավելի քիչ (6-20mU/L) և FT4 մակարդակը նորմալ է [42]: Ընտանիքը պետք է տեղեկացվի, որ սա «գորշ տարածություն» է, սակայն շատ բժիշկներ պետք է խորհուրդ տան «խաղալով անվտանգ» և այս վիճակում բուժելով վաղ մանկության ընթացքում [43]:

Նորածնային մշտադիտարկմամբ TSH բարձր կոնցենտրացիայի արդյունքների տեղեկացումը ընտանիքին, ընտանեկան բժշկին և տեղամասային մանկաբույժին

Խորհուրդներ

- **Եթե հայտնաբերվել է TSH բարձր կոնցենտրացիա սկրինինգի միջոցով, պետք է կապ ստեղծել փորձառու մասնագետի հետ՝ սկրինինգի լաբորատորիայի անձնակազմի անդամի կամ մանկական էնդոկրին թիմից մեկից հետ (2/+00):**
- **Եթե առկա է TSH բարձր կոնցենտրացիա, պետք է հաղորդակցվել ընտանիքի հետ նույնիսկ հեռախոսով ինչքան շուտ, որքան հնարավոր է (2/+ 00):**
- **Եթե հնարավոր է, երեխան պետք է անցնի կլինիկական գնահատման և երակային ՎԳ ֆունկցիայի որոշման դիմելու օրը կամ հաջորդ օրը (1/+00):**
- **Կենտրոնները պետք է ունենան համապատասխան տեղեկատվական նյութեր ախտորոշման և բնածին հիպոթիրեոզի վարման վերաբերյալ իրենց համայնքի համապատասխան լեզուներով (2/+00):**

- Պացիենտների ցույց է տրվում ինչպես տալ լնոթիրոքսինի առաջին դոզան (բժշկի կամ դեղագետի կողմից) (2/+00):

Կապը ընտանեկան բժշկի, տեղամասային մանկաբույժի կամ կրթողների հետ

Խորհուրդներ

- Երեխայի ընտանեկան բժիշկը և տեղամասային մանկաբույժը պետք է տեղեկացված լինեն հեռախոսով կամ նամակով, որոշելու նախնական ախտորոշումը և վարումը (1/+00):
- Երբ երեխան հասնում է մանկապարտեզի կամ դպրոցական հասակի, կոնսենսուսի խումբը խորհուրդ է տալիս կրթողների և ուսուցիչների իրազեկումը բնածին հիպոթիրեոզ ունեցող երեխայի վերաբերյալ՝ կանխարգելելու «պիտակավորումից» (2/++0):

Ապացույցներ

ESPE ուղեցույցներն ապահովում են մի փոքր տեղեկատվություն բարձր TSH կոնցենտրացիայով նորածինների ընտանիքների հետ կոնտակտի և խորհրդատվության վերաբերյալ [44]: Բրիտանացի մանկաբույժների հարցումը 2006-2007 թթ.-ին ցույց է տվել, որ 119 մանկաբույժներից 54 հարցվածները (43%) միշտ տեսնում են նորածին հետազոտության օրը, իսկ 65 (55%) սովորաբար տեսնում են երեխային նույն օրը կամ ավելի ուշ [45]: Բուժման սկզբում 1 ամսեկան հասակի ընթացքում չկա դրսևորված մի գործոն կրթական մակարդակով ֆրանսիական մեծ հետազոտության մեջ [46], բայց կան հիմքեր L-T4 բուժումը սկսել այնքան շուտ, որքան հնարավոր է ծնվելուց հետո, կանխարգելելու անդարձելի նեյրոճանաչողական խանգարումները:

Բնածին հիպոթիրեոզի ծանրության գնահատման չափանիշները կլինիկական, կենսաքիմիական և ռադիոլոգիական հատկանիշների տեսանկյունից

Խորհուրդներ

- Բնածին հիպոթիրեոզի ծանրությունը կարելի է գնահատել կլինիկորեն- սիմպտոմատիկ հիպոթիրեոզի հիման վրա, կենսաբանորեն- ծանր, միջին կամ թեթև FT4 մակարդակի հիման (FT4<5, 5-10, 10-15 pmol/l) համապատասխանաբար (1/+++):
- Եթե թիրեոզլոբուլինի կոնցենտրացիան ցածր է հայտնաբերված շեմից, բարձր է ենթադրությունը աթիրեոզի կամ ամբողջական թիրեոզլոբուլինի սինթեզի դեֆեկտի (2/+++):

Ապացույցներ

Սիմպտոմատիկ բնածին հիպոթիրեոզի կլինիկական սիմպտոմները և նշանները ներառում են- քնկոտություն, չեն արթնանում կերակրման համար, սառը վերջույթներ, ձգձգվող նեոնատալ դեղնուկ, անտարբերություն, հիպոտոնիա, մակրոգլոսիա, չոր մաշկ, այտուցված դեմք: Հետին գաղթունի, մեց առաջային գաղթունի և լայն սագիտալ կարանի երկարատևությունը արտացոլում են ուշացած ոսկրի հասունացում, որը կարող ենք հետագայում հայտնաբերել ծնկան ռենտգենով: 1 կամ 2 ծնկան էպիֆիզների բացակայությունը ցույց է տվել կապվածությունը.

1. T4 կոնցենտրացիայի հետ ախտորոշելիս

2. IQ արդյունքի, և այսպիսով ներարգանդային հիպոթիրեոզի հուսալի ցուցանիշի հետ [47,48]: Սուբնորմալ TT4 կոնցենտրացիայի ազդեցությունը IQ վրա նույնպես ապացուցված է, սկզբնական TT4 կոնցենտրացիան ցածր 40nmol/L (համարժեք FT4-5.5pmol/L) և նորմալ TT4 կոնցենտրացիայով երեխաների միջև 10 կետով IQ տարբերության հետ [49]: 82 համար տվյալները 10 օրական նորածինների մոտ զիջում են 2,5 պերցենտիլը, միջին կամ 97,5 պերցենտիլը 1,18, 1,75 և 2,49 ng/dL արժեքներով- համարժեք են 15,2, 22,5 և 32pmol/L [50]- հնարավոր դարձնելով կազմել մի սանդղակ պլազմայի FT4 կոնցենտրացիաների՝ <5, 5-10, 10-15pmol/L կենսաքիմիական ծանրության հիման վրա: Ռիտրաձայնային հետազոտությունը կարող է ցույց տալ ծանր առաջնային բնածին հիպոթիրեոզը ՎԳ բացակայության/ծանր հիպոպլազիայի կամ հանգույցով ամբողջական օրգանիֆիկացիայի դեֆեկտի դեպքերում: Համապատասխանաբար, ՌԻՁ<

կարող է ցույց տալ ծանրության տարբեր աստիճանները էկտոպիկ գեղձի կամ նորմալ ձևի և տեղայկայված գեղձի դեպքերում: Բնածին հիպոթիրեոզի ծանրության եզրահանգման կարելի է գալ, երբ կլինիկական պատմությունը, ֆիզիկական տվյալները, սկզբնական երակային արյան կենսաքիմիական արդյունքները, ծնկան ռենտգեն հետազոտությունը և ՎԳ ՈւՁՀ արդյունքները հավաքվել են միասին:

Նկարների տեխնիկաների վայրը- սցինտիգրաֆիա պերքլորատի դուրս գրման թեստով կամ առանց դրա և ՈւՁՀ բնածին հիպոթիրեոզ ախտորոշելիս

Խորհուրդներ

- Խորհուրդ է տրվում իրականացնել նկարների ուսումնասիրությունը որոշելու սպեցիֆիկ ախտաճագումը (1/++o):
- Սցինտիգրաֆիան և ՈւՁՀ միասին պետք է իրականացնել բարձր TSH կոնցենտրացիաներով նորածինների շրջանում (2/++o):
- Նկարումը երբեք չպետք է հետաձգի սկզբնական բուժումը: Սցինտիգրաֆիան պետք է իրականացնել L-T4 բուժումը սկսելուց 7 օրվա ընթացքում (1/++o):

Ապացույցներ

Սցինտիգրաֆիա

Սցինտիգրաֆիան կարելի է իրականացնել 10-20MBq տեխնեցիում 99m-ով (99mTc) կամ 1-2MBq յոդ 123-ով (123I): 99mTc ավելի հասանելի է, քիչ թանկ և արագ կիրառելի, քան 123I: Այնուամենայնիվ, 123I վերցվում է ՎԳ կողմից և տալիս է ավելի պարզ նկար, քան 99mTc [51]: Սցինտիգրաֆիան կարող է որոշել ՎԳ աթիրեոզը, հիպոպլազիան, նորմալ կամ մեծ գեղձը տեղում: Երբ ՎԳ նորմալ դիրքում է, դուրս է գրվում 123I դոզայի >10%, երբ պերքլորատը նշանակվել է 2 ժամով, ցույց տալով օրգանիֆիկացիայի դեֆեկտ [51]: Սցինտիգրաֆիան կարող է ցույց տալ ոչ պակաս, չնայած էտոպիկ ՎԳ առկայությանը յոդի ավելցուկային ընդունման միջոցով (օր. անտիսեպտիկ պրեպարատներով), մայրական TSH

ընկալիչները արգելափակելով հակամարմինները, TSH ընկճումը L-T4 բուժումից, TSH ընկալիչների և նատրումի/յոդի համակցիչի (NIS) ոչ ակտիվ մուտացիաները [52,53]:

Ուլտրաձայնային հետազոտություն

ՎԳ մակերեսային կառուցվածք է, որը կարելի է նկարել ՌԻՁՀ բարձր հաճախականությամբ գծային փոխարկիչով (10-15 MHz): ՌԻՁՀ իրականացվում է երկայնական և առանցքային հարթություններով, կարելի է կիրառել հայտնաբերելու բացակայությունը կամ առկայությունը, չափերը, ՎԳ էխոգեն հյուսվածքը և կառուցվածքը տեղում: Այնուամենայնիվ, այն չի կարող միշտ հայտնաբերել լեզվային և ենթալեզվային ՎԳ էկտոպիան [54-56], չնայած կիրառելով գունավոր դոպլեր հայտնաբերելու ՎԳ հյուսվածքը, նկարագրելով նշվածը ուժեղացած արյան հոսքում [57]: ՌԻՁՀ բարձր դիտարկող է և հայտնաբերողները պետք է հատկապես զգուշանան չախտորոշելով ոչ ՎԳ հյուսվածքը ՎԳ-ում որպես դիսպլաստիկ ՎԳ տեղում [54,58]: ՎԳ հյուսվածքն ավելի էխոգեն է, քան մկանը, բայց ավելի քիչ էխոգեն, քան ճարպը: ՎԳ հյուսվածքի բացակայությունը նորմալ տեղակայումով, քիչ հիպերէխոգեն կառուցվածքները համարյա նույն էխոգենությամբ, ինչպիսին են ճարպերը, հայտնաբերվում են շնչափողի 2 կողմերից, շփոթելով ՎԳ առկայության հետ: Կիստաները նույնպես նկարագրվում են դատարկ ՎԳ տարածությունում [59]:

Համակցված սցինտիգրաֆիա և ուլտրաձայնային հետազոտություն

Համակցված սցինտիգրաֆիան և ՎԳ ուլտրաձայնային հետազոտությունը անհատական պացիենտի մոտ օգնում է.

1. բարելավել ախտորոշման ճշտությունը [55,60]

2. որոշել էտոպիկ գեղձը, որը կարող է լինել նորմալ, մեծացած կամ հիպոպլաստիկ

3. առաջնորդել հետագա ախտորոշիչ հետազոտություններ, ներառելով մոլեկուլյար-գենետիկ հետազոտությունները

Բնածին մալֆորմացիաներ և համախտանիշներ, որոնք պետք է սիստեմատիկորեն փնտրել բնածին հիպոթիրեոզով երեխաների շրջանում

Խորհուրդներ

- **Ֆիզիկական հետազոտությունը պետք է իրականացնել բարձր TSH բոլոր նորածիններ մոտ, հայտնաբերելու համար բնածին մալֆորմացիաները, հատկապես, որոնք ազդեցություն ունեն սրտի վրա և այն երեխաների մոտ, որոնք ունեն դիսմորֆիկ համախտանիշ կամ նեյրոզարգացման խանգարումներ (1/+++):**

Ապացույցներ

Բնածին մալֆորմացիաների, հատկապես սրտային մալֆորմացիաների տարածվածությունը, ներառելով երիկամային խնդիրներ և ռիսկը նեյրոզարգացման խանգարումների ավելի բարձր է բնածին հիպոթիրեոզով պացիենտների, քան ընդհանուր բնակչության շրջանում [61-65]: Այնուամենայնիվ, պետք է տարբերակել իսկական բնածին հիպոթիրեոզը և անցողիկը բարձր TSH կոնցենտրացիայով հիվանդ երեխաների մոտ առանց կամ հավելյալ վահանաձև գեղձի մալֆորմացիաներով, ներառելով սրտի և խոշոր անոթների դեֆեկտները [66]: Դաունի համախտանիշը կապված է թեթև TSH կոնցենտրացիայի բարձրացման հետ նորածնային շրջանում, չնայած այն սովորաբար շատ քիչ է հայտնաբերելու նորածնային մշտադիտարկմամբ [67]: Պենդրեդի համախտանիշը հանգույցով կամ առանց հանգույցի և պսևդոհիպոպարաթիրեոզը կարող են միասին առաջացնել թեթև կամ չափավոր TSH կոնցենտրացիայի բարձրացում նորածնային շրջանի ընթացքում և պետք է կիրառել ներառել բնածին հիպոթիրեոզով ՎԳ տարբերակիչ ախտորոշման համար տեղում [60]:

Բնածին հիպոթիրեոզի բուժումը և մոնիտորինգը

Առաջնային և թերապևտիկ բուժում

Խորհուրդներ

- Լևոթիրոքսինը միակն է խորհուրդ տրվում բնածին հիպոթիրեոզի բուժման ընտրության հարցում (1/++o):
- L-T4 բուժումը պետք է սկսել այնքան շուտ, ինչքան հնարավոր է և ոչ ուշ կյանքի առաջին 2 շաբաթներից կամ անմիջապես երկրորդ պլանային սկրինինգի թեստի արդյունքներից հետո: Խորհուրդ է տրվում L-T4 սկզբնական դոզան 10-15 mkg/kg օրական: Նորածինները ծանր հիվանդությամբ, շատ ցածր TT4 կամ FT4 կոնցենտրացիայով մինչ բուժումը, սկզբնական բուժումը պետք է սկսել բարձր դոզաներով, և նրանք, որոնք ունեն թեթև կամ միջին ծանրության հիպոթիրեոզ, սկսում ենք ավելի ցածր դոզաներով (1/++o):
- L-T4 նշանակվում է per os: Եթե per os նշանակումը հնարավոր չէ, կարելի է նշանակել in vitro, այդ դեպքում IV դոզան չպետք է լինի ավել քան per os դոզայի 80%: Դոզան պետք է կարգավորվի ելնելով TSH և FT4 ցուցանիշներից (1/++o):
- L-T4 նշանակվում է հաբերի ձևով: Նորածինների և մանուկների համար հաբերը կարելի է մանրացնել և տալ փոքր գդալով, եթե անհրաժեշտ է մի քանի մլ ջրով կամ կրծքի կաթով: L-T4 կարելի է նշանակել հեղուկի ձևով, եթե ֆարմակոլոգիապես արտադրված և լիցենզավորված L-T4 լուծույթները հասանելի են (1/++o):
- L-T4 կարելի է նշանակել առավոտյան կամ երեկոյան, սնունդ ընդունելուց առաջ կամ սննդի հետ, սակայն պետք է նշանակել նույն ձևով ամեն օր (1/+++):

Ապացույցներ

T3 կենսաբանորեն ակտիվ հորմոն է, սակայն չկա ապացույց, որ L-T4 և L-T3 համակցված բուժումն ավելի արդյունավետ է, քան միայն L-T4 բուժումը, հավանաբար էնդոգեն դեյոդինազայի արդյունավետության բարձր աստիճանով,

որը T4 փոխակերպում է T3 [68,69], L-T4 հասանելի է հաբերի ձևով (ամենահաճախ կիրառվող ձևը) կամ ֆարմակոլոգիապես արտադրված և լիցենզավորված հեղուկի ձևով [70-73]: Վերջին ապացույցները ենթադրում են, որ բրենդային և ջեներիկ L-T4 կենսահամարժեք չեն, և բնածին հիպոթիրեոզի համար, հատկապես ծանր դեպքերում, ավելի խելամիտ է կիրառել բրենդային պրեպարատը [74]: Per os նշանակված հորմոնն ունի կենսահասանելիության նշանակություն 50-80%, որը կարող է ազդել սննդի կամ միներալների (կալցիում, երկաթ) առկայությամբ: Բնածին հիպոթիրեոզով երեխաների շրջանում գերզգայունությունը վիտամին D նշանակման հիպերկալցեմիայով նկարագրվել է L-T4 բուժման առաջին մի քանի շաբաթների ընթացքում, հավանաբար վիտամին D կանխարգելիչ չափաբաժինների նշանակման շնորհիվ [75,76]: Մեծահասակներին L-T4 նշանակումը քնելու ժամանակ թվում է նույնիսկ ավելի արդյունավետ ՎԳ հորմոնների մակարդակի առումով, քան նշանակումը առավոտյան և այժմ ավելի արդյունավետ է առավոտյան ժամերի նշանակումը քաղցած վիճակում [77]: L-T4 վաղ սկզբնական բուժումը կյանքի առաջին 2 շաբաթների ընթացքում, ցույց է տվել նեյրոզարգացման ընդհանուր ինտելեկտուալ արդյունք երեխաների շրջանում [78-81]: Հիվանդության ծանրությունը, ինչպես որոշել են ՎԳ շատ ծանր սկզբնական մակարդակներով շնորհիվ ՎԳ բացակայության կամ գործառույթի խանգարման և ուղիղ ռադիոակտիվ տարիքի, նույնպես համարվել է կարևոր գործոն նեյրոզարգացման համար [49,82-87]: Ծանր հիվանդությամբ երեխաները պետք է սկսեն L-T4 սկզբնական բուժումը ավելի բարձր չափաբաժիններով, առաջնորդվելով ՎԳ հորմոնների մակարդակի արագ կարգավորմանը և ունենան ավելի լավ ինտելեկտուալ արդյունք [88-91]:

Բուժման և անբարենպաստ ելքերի մոնիտորինգ

Խորհուրդներ

- L-T4 բուժման մոնիտորինգը պետք է հիմնված լինի FT4 (կամ TT4) և TSH կոնցենտրացիաները շիճուկում կամ պլազմայում պարբերաբար որոշումներով: Արյան նմուշները պետք է հավաքվեն վերջին L-T4 նշանակումից 4ժ հետո (1/++o):

- Խորհուրդ է տրվում TSH պահպանել տարիքային սպեցիֆիկ միջակայքում (խուսափել պահել TSH<0,05mU/L) և TT4 կամ FT4 կոնցենտրացիաները՝ տարիքային սպեցիֆիկ միջակայքի կեսից ավելի սահմանում (1/++o): Բժիշները պետք է ծանոթ լինեն այդ նորմաներին, որոնք իրականացվում են լաբորատորիայի թեստի միջոցով (1/+oo):
- Անբարենպաստ ելքեր L-T4 բուժման ընթացքում շատ քիչ է հանդիպում: ՎԳ հորմոնների մոնիտորինգը սկզբնական և պահպանողական բուժման ընթացքում նվազեցնում է ռիսկը (1/+oo):

Ապացույցներ

ՎԳ հորմոնների մակարդակների արագ կարգավորումը (առաջին 2 շաբաթների ընթացքում սկզբնական բուժումից հետո) և հարաբերականորեն ավելի բարձր FT4 կոնցենտրացիայի պահպանումը կյանքի առաջին տարվա ընթացքում բերում է ավելի դրական ինտելեկտուալ արդյունքի [90,92,93]: TSH և FT4 մակարդակների հաճախակի մոնիտորինգը պահանջվում է կանխարգելելու սուպրաֆիզիոլոգիական ՎԳ հորմոնների մակարդակները երկարատև ժամանակաշրջանի առաջացման համար [94-96]: Բնածին հիպոթիրեոզի համապատասխան բուժումը նվազեցնում է բուժման հետ կապված անբարենպաստ ազդեցությունների ռիսկը [97-99]: Նյարդաբանական և սրտային բարդությունների վրա հիմնված, որոնք երբեմն նկարագրվում են (թեև ոչ համապատասխան T4 բուժումով պացիենտների մոտ), նման առողջական վիճակով պացիենտներին պետք է հատուկ ուշադրություն դարձնել բուժման ընթացքում [100,101]:

Չափորոշիչներ վերագնահատելու համար վահանաձև գեղձը, փարբերակել մշտական և անցողիկ բնածին հիպոթիրեոզը TSH կոնցենտրացիայով և նորմալ տեղակայված վահանաձև գեղձով երեխաների բուժումը

**Չափորոշիչներ վահանաձև գեղձի վերագնահատման համար
Խորհուրդներ**

- ՎԳ վերագնահատումը խորհուրդ է տրվում այն դեպքերում, երբ իրականացվել է ոչ ախտածագումնային ախտորոշիչ գնահատում վաղ մանկության ընթացքում և/կամ երբ բուժումը սկսվել է երեխայի հիվանդ լինելու դեպքում (օր. անհաս): Վերագնահատումը նույնպես պարտադիր է, երբ սկզբնական գնահատումը ցույց է տվել նորմալ տեղակայված գեղձը, հանգույցով կամ առանց հանգույցի, նորածինների մոտ դրական ՎԳ հակամարմիններով (1/++o):
- ՎԳ վերագնահատումը ցուցված չէ, երբ ՎԳ դիագնոստիկ հստակ ցույց է տվել նկարի վրա կամ (բացառելով DUOX2 մուտացիաները կամ Պենդրեդի համախտանիշը) երբ դիսհորմոնոգենեզը հաստատվել է մոլեկուլյար գենետիկ թեստով (1/+++):

Ապացույցներ

ՎԳ վերագնահատումը կարևոր է, եթե չկա վերջնական ախտորոշում նորածնային շրջանի ընթացքում, եթե ցույց է տվել, որ բնածին հիպոթիրեոզ ունեցող 1/3 պացիենտների մոտ նորմալ տեղակայված ՎԳ կարող են ունենալ անցողիկ դիսֆունկցիա [41,60]: Վերագնահատումն անհրաժեշտ չէ, եթե ՎԳ ՈՒՁՀ նորածնային մշտադիտարկման ժամանակ հայտնաբերել է ՎԳ էկտոպիա, ակնհայտ կամ ճշմարիտ աթիրեոզ: Վերագնահատումն էական է այն դեպքերում, երբ առկա է անհաս կամ պացիենտ նորածնային շրջանում [27]: Այլ երեխաները, որոնց մոտ սկզբնական գնահատումը հայտնաբերել է նորմալ/մի փոքր վահանաձև գեղձ ՈՒՁՀ և ոչ պակաս սցինտիգրաֆիայով, պետք է նույնպես վերագնահատվեն, որովհետև այս դեպքը ենթադրում է մայրական հակամարմինների TSH ընկալիչների կամ TSH ընկալիչների մուտացիաների արգելակում [102]: Քանի որ յոդի անբավարարությունը կարող է նմանվել դիսհորմոնոգենեզին, թեստի կրկնումը ցուցված է այն երեխաների համար, որոնք ունեն թեթև դիսհորմոնոգենեզ [103]: Անցողիկ բնածին հիպոթիրեոզը նույնպես կապված է գենետիկ դեֆեկտների հետ, ինչպիսին է հետերոզիգոտ DUOX2 մուտացիան [104,105]:

Վահանաձև գեղձի վերագնահատման ժամանակահատվածը

Խորհուրդներ

* ՎԳ վերագնահատումը, բուժման ընթացքը պետք է ճիշտ իրականացնել 3 տարեկանից հետո (1/++o): Ավելի վաղ վերագնահատումը կարող է ցուցված լինել, եթե կլինիկական անամնեզում անցողիկ TSH կոնցենտրացիայի բարձրացումը հավանական է, օր.

1. նորածինների շրջանում, որոնց մոտ ՎԳ պերօքսիդազայի կամ TSH ընկալիչների հակամարմինները հայտնաբերվել են արյան մեջ
2. երբ էտոպիկ, նորմալ չափի ՎԳ հայտնաբերվել է ուլտրաձայնային սկանավորմամբ (2/++o):

Ապացույցներ

Մագնիսառեզոնանսային նկարի ուսումնասիրությունները հայտնաբերել են, որ կենտրոնական նյարդային համակարգի միելինացիան ավարտվել է 36-40 ամսեկան հասակում [106], այդ տեսանկյունից երեխան ավելի հավանական է օպերատիվ լինելու ՎԳ նկարման համար 1-2 տարեկանում: Այնուամենայնիվ, եթե TSH կոնցենտրացիայի անցողիկ բարձրացումը հավանական է, բժիշկը կարող է ավելի վաղ բուժումը սկսել 1 տարեկան հասակից:

Վահանածև գեղձի վերագնահատման մեթոդը

Խորհուրդներ

- Եթե պահանջվում է ճշգրիտ ախտորոշում, L-T4 պետք է աստիճանաբար դուրս գա 4-6 շաբաթվա ընթացքում (կախված պահպանողական չափաբաժնից) և ամբողջական վերագնահատումն իրականացվում է այս ժամանակաշրջանի վերջում կենսաքիմիական հետազոտություններով և ՎԳ ՈՒՁՀ, եթե հիպոթիրեոզը հաստատվել է (2/++o):
- Եթե բժիշկն ուզում է հաստատել առաջնային հիպոթիրեոզի առկայությունը կամ բացակայությունը, այլ ոչ ճշգրիտ ախտորոշում ստանալու համար, L-T4 չափաբաժինը կարելի է պակասեցնել 30% 2-3 շաբաթով: Եթե TSH>10mU/L նկատվում է այս ժամանակաշրջանի ընթացքում, մշտական հիպոթիրեոզ կարելի է ենթադրել: Ի տարբերություն, եթե ՎԳ գործառույթը մնում է նորմալ, հետագայում

չափաբաժինը կարելի է պակասեցնել, հետևելով թեստի արդյունքներին (2/++o):

Ապացույցներ

ՎԳ խանգարման ծանրությունը 2-3 տարեկան հասակից կարող է ակնհայտ լինել ցածր չափաբաժնի պահանջից [41,103] կամ, եթե համապատասխանությունը բավարար չի եղել, բարձր TSH մակարդակ չնայած բուժմանը:

Բնածին հիպոթիրեոզով հղի կանաց բուժումը և մոնիտորինգը

Խորհուրդներ

- **Բնածին հիպոթիրեոզով կանաց համար, ովքեր պլանավորում են հղիություն, նույնիսկ ավելի մեծ ջանքեր պետք է գործադրվեն համոզվելու, որ մայրական վ/հ հորմոնները օպտիմալ են: Նոր հղի պացիենտներին խորհուրդ է տրվում անմիջապես բարձրացնել L-T4 չափաբաժինը 25-30% դաշտանային ցիկլի բացակայության դեպքում կամ հղիության դրական թեստից հետո (1/++o):**
- **TSH և FT4 (կամ TT4) մակարդակները պետք է գնահատվեն շուտ, երբ հղիությունը հաստատվել է, ամեն 4-6 շաբաթը հղիության ընթացքում և չափաբաժնի փոփոխումից 4 շաբաթ հետո (1/+++):**
- **Բուժման նպատակն է պահպանել TSH կոնցենտրացիան 2,5mU/L ցածր առաջին եռամսյակում և 3mU/L ցածր հղիության ավելի ուշ ժամկետում (1/++oo):**

Ապացույցներ

Չկա հատուկ ապացույց բնածին հիպոթիրեոզով հղի կանաց բուժման ժամանակացույցի համար: Առաջարկվում է Ամերիկյան Վահանաձև Գեղձի Ասոցիացիայի և Էնդոկրին Ասոցիացիայի ուղեցույցները ՎԳ հիվանդությունների բուժման վերաբերյալ հղիության ընթացքում [107,109]:

Բուժված պացիենտների ելքերը

Նեյրոզարգացման արդյունք

Նեյրոճանաչողություն, վարքագիծ, հիշողություն, պսիխոմոտոր, դպրոցական առաջընթաց, լեզվական, լսողական և տեսողական ունակություններ

Խորհուրդներ

- Պսիխոմոտոր և լեզվական զարգացումը, ինչպես նաև դպրոցական առաջընթացը պետք է դիտարկվեն և վերահսկվեն բնածին հիպոթիրեոզ ունեցող բոլոր երեխաների շրջանում (1/+++o): Բժիշկները պետք է հատուկ ուշադրություն դարձնեն զարգացման ուշացումներին կամ սովորելու դժվարություններին և ծանր բնածին հիպոթիրեոզ ունեցող երեխաների խնդիրներին (աթիրեոզ, ծնկան էպիֆիզների բացակայություն, շատ ցածր T4 կամ շատ բարձր TSH կոնցենտրացիաներ ախտորոշելիս) կամ վատ էնդոկրին հսկողություն, հատկապես առաջին տարվա ընթացքում (1/+++):
- Առաջարկվում է մոտոր զարգացման մասնագիտացված խթանում, եթե պահանջվում է և անհատական կրթական պլան, եթե դպրոցական առաջընթացի վրա ազդում է (2/+++o):
- Հիշողության խնդիրները կարելի է կարգավորել նպատակային ուսուցմամբ (2/+++o):
- Վարքագծի վերաբերյալ մտահոգությունները պետք է լուծվեն ախտորոշման պահից մինչև դպրոցական հասակը (2/+++o):
- Համապատասխան բուժումն ամբողջ մանկության շրջանում կարևոր է և գերդոզավորումից պետք է խուսափել (1/+++):

Ապացույցներ

Վաղ և համապատասխան բուժմամբ, ինտելեկտուալ խնդիրները (IQ<70) հայտնաբերվում են բնածին հիպոթիրեոզի մշտադիտարկմամբ և հիմնական գլոբալ IQ այժմ 10-30 կետերով ավելի բարձր է այս պացիենտների մոտ, քան մինչ մշտադիտարկման դարաշրջանը [1]: Որոշ պացիենտներ դեռ ունեն նեյրոճանաչողական և վարքագծային ուշացում, որը մնում է մինչև երիտասարդների և մեծահասակների շրջանում և որոնք կապված են հիվանդության ծանրության հետ [78,82,110,111]: Ճանաչողության արդյունքը կապված է բուժման և L-T4 չափաբաժնի հետ [90], դպրոցական առաջընթացը

կարող է ազդեցություն ունենալ [112]: Վարքագծի գնահատականները դպրոցնախնական ընդունման ժամանակ նորմայի սահմաններում են [89] և բնածին հիպոթիրեոզի ազդեցությունը վարքագծի վրա տարբերվում է տարիքով և տարբեր է երեխաների և իրենց ծնողների միջև [113]: Բնածին հիպոթիրեոզով պացիենտները չունեն ուշադրության պակաս-գեշարժունակության խանգարումների բարձր ռիսկ, բայց կարող են ունենալ ավելի կայուն ուշադրության խնդիրներ կապված գերդոզավորման էպիզոդների հետ [114,115] և ծանր դեպքերում, դանդաղ տեղեկատվության մշակում [116]: Թեթև և սպեցիֆիկ հիշողության դեֆիցիտները և նվազեցված հիպոկամպալ ծավալները կարելի է դիտարկել [117]: Կա նաև մոտոր խանգարումների ռիսկ [118]:

Լսողական, տեսողական, խոսքային զարգացում

Խորհուրդներ

- **Կրկնակի (ոչ միայն նորածնային) լսողական թեստերը պետք է իրականացնել մինչ դպրոցական տարիքը և ինչպես պահանջվում է (2/++o):**
- **Առաջարկվում է գնահատել պացիենտներին տեսողական խնդիրների ապացույցների համար (ոչ միայն տեսողության վատացման) (2/++oo):**
- **Խորհուրդ է տրվում մշտադիտարկում խոսքի հետաձգման դեպքում 3 տարեկան հասակից և առաջարկել խոսքի թերապիա ինչպես պահանջվում է (2/++o):**

Ապացույցներ

Պենդրեդի համախտանիշով պացիենտներին նույնիսկ բացառելուց հետո, լսողական խնդիրների տարածվածությունը ավելի բարձր է բնածին հիպոթիրեոզով պացիենտների մոտ, քան տեղեկացված բնակչության մոտ, հավանաբար անհրաժեշտություն է լինում կիրառելու լսողական ապարատներ երեխաների շրջանում: Խոսքի զարգացման վրա էական բացասական ազդեցությունները, դպրոցական խնդիրները և սոցիալական փոխազդեցությունները կարող են առաջանալ, եթե լսողական խանգարումը ախտորոշված չէ [119]: Այս խանգարմանը կարող է հանգեցնել ՎԳ հորմոնի

կողմից կոխվեար զարգացումը և լսողական գործառույթը [120,121]: Կա նաև տեսողական խնդիրների զարգացման ռիսկ [10,46]:

Առողջություն-կապված կյանքի որակի հետ (HrQOL)

Խորհուրդներ

- Բուժման համապատասխանությունը պետք է բարելավվի ողջ կյանքը (1/+++):
- HrQOL հետագա ուսումնասիրություններում «պատրանքի կենտրոնացումը» պետք է հաշվի առնել (մի ձև է, որը նման է «պիտակավորմանը» դպրոցում) (2/+oo):

Ապացույցներ

Կա ռիսկի դանդաղ նվազում, հատկապես մտավոր հետամնացության, եթե բուժումը սուբօպտիմալ է [46,122,123]:

Պացիենտի և մասնագիտացված կրթության համապատասխանությունը

Խորհուրդներ

- Բնածին հիպոթիրեոզի վերաբերյալ բժշկական ուսուցումը պետք է բարելավվի բոլոր մակարդակներով (1/+++):
- Երկուսի բժշկական ուսուցումը՝ ծնողների և պացիենտների կարևոր է, հատկապես մեծ տարիքի անցնելու և հղիության ընթացքում (1/+++):

Ապացույցներ

Բժիշկների հավատարմությունը ուղեցույցներին շատ ցածր մակարդակի է [45]:

Ոչ ճիշտ բուժման համապատասխանությունը տարածված է բոլոր տարիքներում [46,124]:

Աճ, սեռական հասունացում և ծնելիություն

Խորհուրդներ

- **Բուժման համապատասխանությունն ազդում է աճի վրա և պետք է բարելավվի (1/+++):**
- **Նորմալ աճ, սեռական հասունացում և ծնելիություն կարելի է սպասել, եթե բուժման համապատասխանությունը բավականին լավ է (1/+++):**

Ապացույցներ

Համապատասխան բուժում ստացած բնածին հիպոթիրեոզով պացիենտներն ունեն նորմալ քաշ և հասակ [125]: Պացիենտները կարող են ունենալ ավել քաշ վաղ մանկության և մեծահասակների շրջանում [46,126]: Գլխի շրջագիծը կարող է ավելի մեծ լինել, քան նորմալ, սակայն սա արտացոլում է ավելի շատ ոսկրի, քան ուղեղի զարգացումը [127]: Սեռական հասունացման, մենարխեյի տարիքի սկիզբը և դաշտանային ցիկլերը նորմալ են: Պտղաբերությունը սովորաբար նորմալ է, բացառությամբ ամենաձանր հետևանքներ ունեցող կանանց շրջանում[128,129]:

Ոսկրի առողջությունը

Խորհուրդներ

- **Բնածին հիպոթիրեոզով պացիենտները պետք է L-T4 համապատասխան բուժում ստանան, օրական 800-1200մգ կալցիումով և ավելացնեն հավելումներ, եթե բավարար չէ (2/+oo):**

Ապացույցներ

ՎԳ հորմոնները ոսկրի ձևավորման վրա ունեն մեծ ազդեցություններ: Պացիենտները, որոնք ունեն L-T4 գերդոզավորում, ոսկրային ռեզորբցիայի մակարդակն ավելի բարձր է, քան ոսկրի ձևավորումը, նպաստելով ոսկրի կորստի հարաճմանը: Բուժման նպատակն է ունենալ էութիրեոզ վիճակ TSH նորմալ կոնցենտրացիայով: Միայն մի քանի հետազոտություններ գնահատել են երկարատև L-T4 բուժման ազդեցությունը ոսկրի հանքային խտության վրա: 2 հետազոտություններ պարզել են, որ ոսկրի հանքային խտությունը բնածին հիպոթիրեոզով երեխաների և երիտասարդների շրջանում նորմայի սահմաններում է [130,131]:

Մեդաբուխիկ և սիրտ-անոթային առողջություն

Խորհուրդներ

- Խորհուրդ է տրվում կենսակերպի փոփոխություն, ներառելով սննդակարգ և ֆիզիկական վարժություններ, պետք է բարելավել բնածին հիպոթիրեոզով անհատների շրջանում (2/+00):
- Բնածին հիպոթիրեոզի օպտիմալ բուժումը կարևոր է սիրտ-անոթային առողջության համար (1/+00):

Ապացույցներ

Բնածին հիպոթիրեոզով պացիենտներն ունեն քաշի ավելցուկի և մետաբուխիկ բարդությունների ավելի բարձր ռիսկ [46]: Ունեն նաև բնածին սրտի մալֆորմացիաների բարձր ռիսկ [61,62], կա թեթև սիրտ-անոթային ռիսկի գործոնների բարձրացում բնածին հիպոթիրեոզով երիտարդների շրջանում կապված բուժման համապատասխանության հետ [132]:

Գենետիկ խորհրդատվության չափորոշիչները

Խորհուրդներ

- Գենետիկ խորհրդատվությունը պետք է ներառի բացատրելով բնածին հիպոթիրեոզի ռեցիդիվի ռիսկը «տուժած» ընտանիքի ընտանեկան պատմության և ՎԳ մորֆոլոգիայի հիման վրա: Յուրաքանչյուր ընտանիք պացիենտ երեխայով պետք է տեղեկացված լինի բնածին հիպոթիրեոզի 2 հիմնական ձևերի մասին (դիսգենեզ և դիսհորմոնոգենեզ) և եթե հնարավոր է բացատրություն ստանան իրենց ժառանգման և հաճախականության կրկնման վերաբերյալ: Գենետիկ խորհրդատվությունը պետք է լինի բավականին նպատակային, քան ընդհանուր (2/++0):

Ապացույցներ

Առաջնային բնածին հիպոթիրեոզի դեպքերի շուրջ 80% ՎԳ դիսգենեզիայի և 20% դիսհորմոնոգենեզի հետևանք են: ՎԳ դիսհորմոնոգենեզն առաջանում է

սպիտակուցները կողավորող գեների մուտացիաների կողմից, որոնք ներառված են ՎԳ հորմոնի սինթեզին. SCL5A5/NIS (յոդի տրանսպորտի դեֆեկտ, OMIM No 274400), պենդրին SCL26A4/PDS (Պենդրեդի համախտանիշ, OMIM No 274600), թիրեոգլոբուլին, TG (OMIM No 274700), կրկնակի օքսիդազա 2, DUOX2 (OMIM No 607200), կրկնակի օքսիդազայի զարգացման գործոն 2, DUOX2A (OMIM No 274900), կամ յոդթիրոզին դեյոդինազա, IYD/DEHAL1 (OMIM No 274800): Այս մուտացիաները ժառանգվում են աուտոսոմ ռեցեսիվ ձևով և կապված չեն այլ մալֆորմացիաների հետ, բացի խուլությունից Պենդրեդի համախտանիշի դեպքում [133]: Մեկուսացված ՎԳ դիագնոզը (OMIM No 218700) սովորաբար սպորադիկ հիվանդություն է: 3 դիտարկումներն առաջարկում են հնարավորինը, դեռևս անհայտ գենետիկ հիմքը.

1. Ընտանեկան դեպքերի ավելի բարձր տոկոսը (15 անգամ ավելի բարձր), քան կապասվեր միայնակ լինելու դեպքում
2. ցածր մորֆոլոգիական ՎԳ աննորմալություններ պացիենտների էութիրեոիդ առաջին աստիճանի հարազատների դեպքում ՎԳ դիագնոզիայով
3. արտավահանաձև գեղձային մալֆորմացիաների հետ կապված շատ դեպքեր [61-63,134-137]: ՎԳ դիագնոզիայի և TSH ռեզիստենտության համախտանիշային և ոչ համախտանիշային հատուկ գենետիկ ձևերը կարող են կապված լինել NK2 homeobox 1 (NKX2-1, ուղեղ-թոք-ՎԳ համախտանիշ, OMIM No 610978), Forkhead box E1 (FOXE-1, Bamforth-Lazarus համախտանիշ, OMIM No 241850), Paired box gene 8 (PAX8, OMIM No 218700), NK2 homeobox 5 (NKX2-5, OMIM No 225250), TSH ընկալիչների (TSHR, OMIM No 275200), և Gs alfa (GNAS, պսևդոհիպոպարաթիրեոզ տիպ 1A, OMIM No 103580) գեների մուտացիաների հետ [133,138]:

Մոլեկուլյար կենսաբանությունը բնածին հիպոթիրեոզի ախտորոշման և բուժման մեջ

Խորհուրդներ

- Պահանջվում է բնածին հիպոթիրեոզով պացիենտների մանրամասն ֆենոտիպային նկարագրություն (ներառելով ՎԳ մորֆոլոգիական

քննությունները) և առաջարկվում է, որ որևէ համաշտանիշի կապը պետք է ուսումնասիրել գենետիկորեն հայտնաբերելու բնածին հիպոթիրեոզի նոր գեներ և հնարավորին չափով ապահովել համապատասխան գենետիկ խորհրդատվություն: Դիագնոզիայի ընտաբեկան դեպքերի առկայությամբ դեպքում պետք է փնտրել TSHR և PAX8 գեների մուտացիաները (2/++o):

Ապացույցներ

Մոլեկուլյար կենսաբանության տեխնիկաները կարող են հայտնաբերել բնածին հիպոթիրեոզի պատճառները ընտանեկան պատմության և ՎԳ մորֆոլոգիայի հիման վրա: NKX2-1 մուտացիայի հայտնաբերումը ենթադրում է, որ պետք է հատուկ ուշադրություն դարձնել նյարդաբանական զարգացմանը և թոքերի հիվանդություններին «տուժած» երեխաների դեպքում [139,140]: FOXE-1 մուտացիայի հայտնաբերումը ենթադրում է, որ պետք է հատուկ ուշադրություն դարձնել նյարդաբանական զարգացմանը [141]: PAX8 մուտացիայի դեպքում երիկամների և միզուղիների ՌԻՁՀ պետք է իրականացնել, և երիկամների գործառույթի մոնիտորինգ, եթե հայտնաբերվել են մալֆորմացիաներ [142]: SCL26A4/PDS մուտացիաների հայտաբերման դեպքում պետք է հատուկ ուշադրություն դարձնել երեխայի լսողությանը [143]: TG կամ TPO մուտացիաների հայտնաբերումը ենթադրում է քաղցկեղի ռիսկ հանգույցով մեծահասակների շրջանում [133,144]: Դեռ պարզ չէ արդյոք ՎԳ քաղցկեղը գեն-սպեցիֆիկ է կամ կապված է հանգույցի առաջացման հետ: GNAS մուտացիայի հայտնաբերման դեպքում պետք է ուշադրություն դարձնել կապված այլ էնդոկրին և ոչ էնդոկրին խանգարումների հետ [145]:

Պոտենցիալ ցուցումներ անպենապալ ախտորոշման համար, մշտադիտարկման մեթոդները պարզի հիպոթիրեոզի համար, պարզի բուժման վարումը և չափորոշիչները արգանդում

Խորհուրդներ

- Խորհուրդ է տրվում անտենատալ ախտորոշում հանգույցի առկայության դեպքում, որը հայտնաբերվել է պարզի մոտ սիստեմատիկ ՌԻՁՀ ժամանակ,

կապված ՎԳ դիսհորմոնոգենեզի հետ (1/+++): Պտղի ՎԳ ծավալի գնահատման համար խորհուրդ է տրվում ուլտրաձայնային սկանավորում հետաացիայի 20-22 շաբաթականում հայտնաբերելու պտղի մոտ ՎԳ հիպերտրոֆիան և դիսֆունկցիան: Խորհուրդ է տրվում կորդոցենտեզ, քան ամնիոցենտեզ գնահատելու համար պտղի ՎԳ գերծառույթը (1/+++):

- Էութիրեոզով հղի կանանց մոտ պտղի մեծ հանգույցը հարաճող հիդրամնիոզով և վաղաժամ ծննդաբերության ռիսկով և/կամ վերաբերում է շնչափողային խցանմանը պտղի օգտին բուժման չափորոշիչներն են արգանդում (1/++o):
- Հիպոթիրեոզով հղի կանանց մոտ սկզբնական մոտեցումը պետք է լինի բուժել հղի կնոջը, այլ ոչ թե պտղին լութիրոքսինով (1/++o):

Ապացույցներ

Վերջին նվաճումները պտղի ՈՒՁՀ և հորմոնների վերաբերյալ հնարավորություն են տվել հայտնաբերելու պտղի մոտ ՎԳ գործառույթի խանգարումները, որոնք կարող են բուժվել արգանդում մորը դեղորայք նշանակելով: Այս մոտեցումները ընդունվել են հանրային առողջապահության կողմից բարելավելու և պակասեցնելու ռիսկերը, ինչպիսին են՝ ավելացնել յոդի ընդունումը բոլոր հղի կանանց շրջանում, իրականացնել կորդոցենտեզ հայտնաբերելու համար ՎԳ գործառույթը պտղի մոտ հանգույցով կամ կրկնել L-T4 ներամնիոտիկ ներարկումները [146-152]:

Ներդրման հնարավորություններ և աուդիտի ցուցանիշներ

Սույն ուղեցույցի Հայաստանում ներդրման հնարավոր խոչընդոտները կարելի է բաժանել ներքին (սուբյեկտիվ) և արտաքին (օբյեկտիվ) պատճառների խմբերի: Պահանջվող մասնագիտական վարքի փոփոխությունները, որոնք անխուսափելիորեն բխում են նոր կարգերից, հնարավոր է հանդիպեն կայուն դիմադրության, որի հիմքում ընկած են այնպիսի ներքին խոչընդոտներ ինչպիսիք են՝ անհատ բժիշկների գիտելիքների և հմտությունների թերությունները համակցված մասնագիտական կարծրատիպերի հետ: Ուղեցույցի Հայաստանում ներդրման արտաքին խոչընդոտներից կարելի է նշել.

- բուհական և հետբուհական բժշկական կրթության և շարունակական մասնագիտական զարգացման ծրագրերում «կլինիկական համաճարակաբանություն» և «ապացուցողական բժշկություն» ուսումնական առարկաների բացակայությունը
- գործող բժիշկների և առողջապահական ոլորտի տարբեր մակարդակների ղեկավարների տեղեկատվական գրագիտության ցածր մակարդակը
- բոլոր ներգրավված շահառուների ոչ արդյունավետ կոմունիկացիան և համագործակցությունը
- որակավորված կադրային ներուժի պակասը
- ֆինանսական բեռը

Այնուամենայնիվ, աշխատանքային խմբի համոզմամբ բոլոր վերոնշյալ խոչընդոտները հաղթահարելի են համակարգված քաղաքականության, շարունակական կրթական ծրագրերի, թիրախային միջմասնագիտական մոտեցումների և բնածին հիպոթիրեոզով պացիենտների շահերի գերակայության որդեգրման պայմաններում:

Աուդիտի ցուցանիշներ են թիրեոտրոպ հորմոնի և ազատ T4 (TSH և FT4) որոշումը արյան մեջ, ինչպես նաև երեխայի մտավոր և ֆիզիկական զարգացումը:

Գրականության ցանկ

1. Grosse SD, Van Vliet G.. Prevention of intellectual disability through screening for congenital hypothyroidism: how much and at what level? Arch Dis Child. 2011; 96: 374-379 |Pub Med|
2. Pearce MS, McNally RJ, Day J, Korada SM, Turner S, Cheetham TD. Space-time clustering of elevated thyroid stimulating hormone levels. Eur J Epidemiol. 2011;26:405-411 |Pub Med|

3. Deladoey J, Ruel J, Giguere Y, Van Vliet G. Is the incidence of congenital hypothyroidism really increasing? A 20-year retrospective population-based study in Quebec. *J Clin Endocrinol Metab.* 2011;96:2422-2429 |Pub Med|
4. Olivieri A, Corbetta C, Weber G, et al. Congenital hypothyroidism due to defects of thyroid development and mild increase of TSH at screening: data from the Italian National Registry of Infants with Congenital Hypothyroidism. *J Clin Endocrinol Metab.* 2013;98:1403-1408 |Pub Med|
5. Calaciura F, Motta RM, Miscio G, et al. Subclinical hypothyroidism in early childhood: a frequent outcome of transient neonatal hyperthyrotropinemia. *J Clin Endocrinol Metab.* 2002;87:3209-3214 |Pub Med|
6. Rapaport R. Congenital hypothyroidism: an evolving common clinical conundrum. *J Clin Endocrinol Metab.* 2010;95:4223-4225 |Pub Med|
7. Swiglo BA, Murad MH, Schunemann HJ, et al. A case for clarity, consistency, and helpfulness: state-of-the-art clinical practice guidelines in endocrinology using the grading of recommendations, assessment, development, and evaluation system. *J Clin Endocrinol Metab.* 2008;93:666-673 |Pub med|
8. Rose SR, Brown RS, Foley T, et al. Update of newborn screening and therapy for congenital hypothyroidism. *Pediatrics.* 2006;117:2290-2303 |Pub Med|
9. LaFranchi SH. Approach to the diagnosis and treatment of neonatal hypothyroidism. *J Clin Endocrinol Metab.* 2011;96:2959-2967 |Pub Med|
10. Zoeller RT, Rovet J. Timing of thyroid hormone action in the developing brain: clinical observations and experimental findings. *J Neuroendocrinol.* 2004;16:809-818 |Pub Med|
11. Geelhoed EA, Lewis B, Hounscome D, Oleary P. Economic evaluation of neonatal screening for phenylketonuria and congenital hypothyroidism. *J Paediatr Child Health.* 2005;41:575-579 |Pub Med|
12. Rastogi MV, LaFranchi SH. Congenital hypothyroidism. *Orphanet J Rare Dis.* 2010;5:17 |PMC free article| |Pub Med|
13. Gruters A, Krude H. Detection and treatment of congenital hypothyroidism. *Nat Rev Endocrinol.* 2012;8:104-113 |Pub Med|

14. Chen ZP, Hetzel BS. Cretinism revisited. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab.* 2010;24:39-50 |Pub Med|
15. Gilbert ME, Rovet J, Chen Z, Koibuchi N. Developmental thyroid hormone disruption: prevalence, environmental contaminants and neurodevelopmental consequences. *Neurotoxicology.* 2012;33:842-852 | Pub Med|
16. Zimmermann MB, Aeberli I, Torresani T, Burgi H. Increasing the iodine concentration in the Swiss iodized salt program markedly improved iodine status in pregnant women and children: a 5-y prospective national study. *Am J Clin Nutr.* 2005;82:388-392 |Pub Med|
17. LaFranchi SH. Newborn screening strategies for congenital hypothyroidism: an update. *J Inherit Metab Dis.* 2010;33:S225-S233 |Pub Med|
18. Klein AH, Agustin AV, Foley TP, Jr. Successful laboratory screening for congenital hypothyroidism. *Lancet.* 1974;2:77-79 |Pub Med|
19. Corbetta C, Weber G, Cortinovis F, et al. A 7-year experience with low blood TSH cutoff levels for neonatal screening reveals an unsuspected frequency of congenital hypothyroidism. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2009;71:739-745 |Pub Med|
20. Mengreli C, Kanaka-Gantenbein C, Girginoudis P, et al. Screening for congenital hypothyroidism: the significance of threshold limit in false-negative results. *J Clin Endocrinol Metab.* 2010;95:4283-4290 | Pub Med|
21. Van Tijn DA, de Vijlder JJ, Verbeeten B, Jr, Verkerk PH, Vulsma T. Neonatal detection of congenital hypothyroidism of central origin. *J Clin Endocrinol Metab.* 2005;90:3350-3359 |Pub Med|
22. Fisher D. Next generation newborn screening for congenital hypothyroidism? *J Clin Endocrinol Metab.* 2005;90:3797-3799 |Pub Med|
23. Lanting CI, van Tijn DA, Loeber JG, Vulsma T, de Vijlder JJ, Verkerk PH. Clinical effectiveness and cost-effectiveness of the use of the thyroxine/thyroxine-binding globulin ratio to detect congenital hypothyroidism of thyroidal and central origin in a neonatal screening program. *Pediatrics.* 2005;116:168-173 |Pub Med|
24. Nebesio TD, McKenna MP, Nabhan ZM, Eugster EA. Newborn screening results in children with central hypothyroidism. *J Pediatr.* 2010;156:990-993 |Pub Med|

25. Adams LM, Emery JR, Clark SJ, Carlton EI, Nelson JC. Reference ranges for newer thyroid function tests in premature infants. *J Pediatr.* 1995;126:122-127 |Pub Med|
26. Mitchell ML, Walraven C, Rojas DA, McIntosh KF, Hermos RJ. Screening very-low-birthweight infants for congenital hypothyroidism. *Lancet.* 1994;343:60-61 |Pub Med|
27. Woo HC, Lizarda A, Tucker R, et al. Congenital hypothyroidism with a delayed thyroid-stimulating hormone elevation in very premature infants; incidence and growth and developmental outcomes. *J Pediatr.* 2011;158:538-542 |Pub Med|
28. LaFranchi SH, Hanna CE, Krainz PL, Skeels MR, Miyahira RS, Sesser DE.. Screening for congenital hypothyroidism with specimen collection at two time periods: results of the Northeast Regional Screening Program. *Pediatrics.* 1985;76:734-740 |Pub Med|
29. Rapaport R.. Evaluation of thyroid status of infants in intensive care settings: recommended an extension of newborn screening. *J Pediatr.* 2003;143:556-558 |Pub Med|
30. Re RN, Kourides IA, Ridgway EC, Weintraub BD, Maloof F.. The effect of glucocorticoid administration on human pituitary secretion of thyrotropin and prolactin. *J Clin Endocrinol Metab.* 1976;43:338-346 |Pub Med|
31. Filippi L, Pezzati M, Poggi C, Rossi S, Cecchi A, Santro C.. Dopamine versus doputamine in very low birthweight infants: endocrine effects. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed.* 2007;92:F367-371 |Pub Med|
32. Fisher DA. Thyroid system immaturities in very low birth weight premature infants. *Semin Perinatol.* 2008;32:387-397 |Pub Med|
33. Olivieri A, Medda E, De Angelis S, et al. High risk of congenital hypothyroidism in multiple pregnancies. *J Clin Endocrinol Metab.* 2007;92:3141-3147|Pub Med|
34. Williams FL, Ogston SA, van Toor H, Visser TJ, Hume R.. Serum thyroid hormones in preterm infants: associations with postnatal illnesses and drug usage. *J Clin Endocrinol Metab.* 2005;90:5954-5963 |Pub Med|
35. Golombek SG.. Nonthyroidal illness syndrome and euthyroid sick syndrome in intensive care patients. *Semin Perinatol.* 2008;32:413-418 |Pub Med|

36. Goldsmit GS, Valdes M, Herzovich V, et al. Evaluation and clinical application of changes in thyroid hormone and TSH levels in critically ill full-term newborns. *J Perinat Med.* 2011;39:59-64|Pub Med|
37. Bongers-Schokking JJ, Schopman W. Thyroid function in healthy normal, low birthweight and preterm infants. *Eur J Pediatr.* 1984;143:117-122 |Pub Med|
38. LaFranchi S. Thyroid function in the preterm infant. *Thyroid* 1999;9:71-78|Pub Med|
39. Maenpaa J. Congenital hypothyroidism. Aetiological and clinical aspects. *Arch Dis Child.* 1972;47:914-923 |Pub Med|
40. Spencer CA, LoPresti JS, Patel A, et al. Applications of a new chemiluminometric thyrotropin assay to subnormal measurement. *J Clin Endocrinol Metab.* 1990;70:453-460 |Pub Med|
41. Eugster EA, LeMay D, Zerlin JM, Pescovitz OH. Definitive diagnosis in children with congenital hypothyroidism. *J Pediatr.* 2004;144:643-647 |Pub Med|
42. Krude H, Blankenstein O. Treating patients not numbers: the benefit and burden of lowering TSH newborn screening cut-offs. *Arch Dis Child.* 2011;96:121-122 |Pub Med|
43. Freire C, Ramos R, Amaya E, et al. Newborn TSH concentration and its association with cognitive development in healthy boys. *Eur J Endocrinol.* 2010;163:901-909|Pub Med|
44. Toublanc JE. Guidelines for neonatal screening programs for congenital hypothyroidism. Working group for neonatal screening in paediatric endocrinology of the European Society for Paediatric Endocrinology. *Acta Paediatr Suppl.* 1999;88:13-14 |Pub Med|
45. Jones JH, Donaldson MD. Audit of initial management of congenital hypothyroidism in the United Kingdom-comparison of UK practice with European and UK guidelines. *J Pediatr Endocrinol Metab* 2009;22:1017-1025|Pub Med|
46. Leger j, Ecosse E, Roussey M, Lanoe JL, Larroque B. Subtle health impairment and socioeducational attainment in young adult patients with congenital

- hypothyroidism diagnosed by neonatal screening: a longitudinal population-based cohort study. *J Clin Endocrinol Metab.* 2011;96:1771-1782 |Pub Med|
47. Glorieux j, Desjardins M, Letarte j, Morissette J, Dussault JH. Useful parameters to predict the eventual mental outcome of hypothyroid children. *Pediatr Res.* 1988;24:6-8 |Pub Med|
48. Wasniewska M, De Luca F, Cassio A, et al. In congenital hypothyroidism bone maturation at birth may be a predictive factor of psychomotor development during the first year of life irrespective of other variables related to treatment. *Eur J Endocrinol.* 2003;149:1-6|Pub Med|
49. Tilloston SL, Fuggle PW, Smith I, Ades AE, Grant DB. Relation between biochemical severity and intelligence in early treated congenital hypothyroidism: a threshold effect. *BMJ.* 1994;309:440-445 |Pub Med|
50. Mutlu M, Karaguzel G, Aliyaziciolu Y, Eyupolu I, Okten A, Aslan Y. Reference intervals for thyrotropin and thyroid hormones and ultrasonographic thyroid volume during the neonatal period. *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2012;25:120-124 |Pub Med|
51. Schoen EJ, Clapp W, To TT, Fireman BH. The key role of newborn thyroid scintigraphy with isotopic iodide (123I) in defining and managing congenital hypothyroidism. *Pediatrics.* 2004;114:e683-e688|Pub Med|
52. Clerc J, Monpeyssen h, Chevalier A, et al. Scintigraphic imaging of paediatric thyroid dysfunction. *Horm Res.* 2008;70:1-13 |Pub Med|
53. Szinnai G, Kosugi S, Derrien C, et al. Extending the clinical heterogeneity of iodide transport defect (ITD): a novel mutation R124H of the sodium/iodide symporter gene and review of genotype-phenotype correlations in ITD. *J Clin Endocrinol Metab.* 2006;91:1199-1204 |Pub Med|
54. Bubuteishvili L, Garel C, Czernichow P, Leger J. Thyroid abnormalities by ultrasonography|Pub Med| in neonates with congenital hypothyroidism . *J Pediatr.* 2003;143:759-764

55. Karakoc- Aydinler E, Turan S, Akpinar I, et al. Pitfalls in the diagnosis of thyroid dysgenesis by thyroid ultrasonography and scintigraphy. *Eur J Endocrinol.* 2012;166:43-48 |Pub Med|
56. Marinovic D, Garel C, Czernichow P, Leger J. Ultrasonographic assessment of the ectopic thyroid tissue in children with congenital hypothyroidism. *Pediatr Radiol.* 2004;34:109-113|Pub Med|
57. Ohnishi H, Sato H, Noda H, Inomata H, Sasaki N. Color Doppler ultrasonography: diagnosis of ectopic thyroid gland in patients with congenital hypothyroidism caused by thyroid dysgenesis. *J Clin Endocrinol Metab.* 2003;88:5145-5149 |Pub Med|
58. Jones JH, Attaie M, Maroo S, Neumann D, Perry R, Donaldson MD. Heterogenous tissue in the thyroid fossa on ultrasound in infants with proven thyroid ectopia on isotope scan-a diagnostic trap. *Pediatr Radiol.* 2010;40:725-731|Pub Med|
59. Marinovic D, Garel C, Czernichow P, Leger J. Additional phenotypic abnormalities with presence of cysts within the empty thyroid area in patients with congenital hypothyroidism with thyroid dysgenesis. *Clin Endocrinol Metab.* 2003;88:1212-1216 |Pub Med|
60. Castanet M, Polak M, Bonaiti-Pellie C, Lyonnet S, Czernichow P, Leger J, Nineteen years of national screening for congenital hypothyroidism: familiar cases with thyroid dysgenesis suggest the involvement of genetic factors. *J Clin Endocrinol Metab.* 2001;86:2009-2014 |Pub Med|
61. Gaudino R, Garel C, Czernichow P, Leger J. Proportion of various types of thyroid disorders among newborns with congenital hypothyroidism and normally located gland: a regional cohort study. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2005;62:444-448 |Pub Med|
62. Olivieri A, Stazi MA, Mastroiacovo P, et al. A population-based study on the frequency of additional congenital malformations in infants with congenital hypothyroidism: data from the Italian Registry for congenital hypothyroidism (1991-1998). *J Clin Endocrinol Metab.* 2002;87:557-561 |Pub Med|

63. Roberts HE, Moore CA, Fernhoff PM, Brown AL, Khoury MJ. Population study of congenital hypothyroidism and associated birth defects. Atlanta. 1979-1992. *Am J Med Genet.* 1997;29-32 |Pub Med|
64. Azar-Kolakez A, Ecosse E, Dos Santos S, Leger J. All-cause and disease-specific mortality and morbidity in patients with congenital hypothyroidism treated since the neonatal period: a national population-based study. *J Clin Endocrinol Metab.* 2013;98:785-793|Pub Med|
65. Kumar J, Gordillo R, Kaskel FJ, Druschel CM, Woroniecki Rp. Increased prevalence of renal and urinary tract anomalies in children with congenital hypothyroidism. *J Pediatr.* 2009;154:263-266 |Pub Med|
66. Van Trotsenburg AS, Vulsma T, van Santen HM, Cheung W, de Vijlder JJ. Lower neonatal screening thyroxine concentrations in Down syndrome newborns. *J Clin Endocrinol Metab.* 2003;88:1512-1515 |Pub Med|
67. Cassio A, Cacciari E, Cicognani A, et al. Treatment for congenital hypothyroidism: thyroxine alone or thyroxine plus triiodothyronine? *Pediatrics.* 2003;111:1055-1060 |Pub Med|
68. Grozinsky-Glasberg S, Fraser A, Nahshoni E, Weizman A, Leibovici L. Thyroxine-triiodothyronine combination therapy versus thyroxine monotherapy for clinical hypothyroidism: meta-analysis of randomized controlled trials. *J Clin Endocrinol Metab.* 2006;91:2592-2599 |Pub Med|
69. Oakley GA, Muir T, Ray M, Girdwood Rw, Kennedy R, Donaldson MD. Increased incidence of congenital malformations in children with transient thyroid-stimulating hormone evaluation on neonatal screening. *J Pediatr.* 1998;132:726-73 |Pub Med|
70. Von Heppe JH, Krude H, LAllemand D, Schnabel D, Gruters A.. The use of L-T4 as liquid solution improves the practicability and individualized dosage in

- newborns and infants with congenital hypothyroidism. *J Pediatr Endocrinol Metab.* 2004;17:967-974|Pub Med|
71. DiStefano JJ, 3rd, Mak PH. On model and data requirements for determining the bioavailability of oral therapeutic agents: application to gut absorption of thyroid hormones. *Am J Physiol.* 1979;236:R137-R141|Pub Med|
72. Fish LH, Schwartz HL, Cavanaugh J, Steffes MW, Bantle JP, Oppenheimer JH. Replacement dose, metabolism and bioavailability of levothyroxine in the treatment of hypothyroidism. Role of triiodothyronine in pituitary feedback in humans. *N Engl J Med.* 1987;316:764-770|Pub Med|
73. Cassio A, Monti S, Rizzello A, et al. Comparison between liquid and tablet formulations of levothyroxine in the initial treatment of congenital hypothyroidism. *J Pediatr.* 2013;162:1264-1269|Pub Med|
74. Carswell JK, Gordon JH, Popovsky E, Hale A, Brown RS, Generic and brand-name L-thyroxine are not bioequivalent for children with severe congenital hypothyroidism. *J Clin Endocrinol Metab.* 2013;98:610-617|Pub Med|
75. Tau C, Garabedian M, Farriaux JP, Czernichow P, Pomarede R, Balsan S. Hypercalcemia in infants with congenital hypothyroidism and its relation to vitamin D and thyroid hormones. *J Pediatr.* 1986;109:808-814|Pub Med|
76. Leger J, Tau C, Farriaux JP, Czernichow P, Prophylaxis of vitamin deficiency in hypothyroidism in the newborn infant (In French). *Arch Fr Pediatr.* 1989;46:567-571 |Pub Med|
77. Bolk N, Visser TJ, Nijman J, Jongste IJ, Tijssen JG, Berghout A. Effects of evening vs morning levothyroxine intake: a randomized double-blind crossover trial. *Arch Inter Med.* 2010;;170:1996-2003|Pub Med|
78. Dimitropoulos A, Molinari L, Etter K, et al. Children with congenital hypothyroidism: long-term intellectual outcome after early high-dose treatment. *Pediatr Res.* 2009;65:242-248|Pub Med|

79. Boileau P, Bain P, Rives S, Toublanc JE. Earlier onset of treatment or increment in LT4 dose in screened congenital hypothyroidism: which is more important factor for IQ at 7 years? *Horm Res.* 2004;61:228-233 |Pub Med|
80. Gruters A, Liesenkotter KP, Zapico M, et al. Results of the screening program for congenital hypothyroidism in Berlin (1978-1995). *Exp Clin Endocrinol Diabetes.* 1997;105(suppl 4):28-31|Pub Med|
81. Rovet JF, Ehrich RM, Long-term effects of L-thyroxine therapy for congenital hypothyroidism. *J Pediatr.* 1995;126:380-386|Pub Med|
82. Kempers MJ, van der Sluijs Veer L, Nijhuis-van der Sanden RW, et al. Neonatal screening for congenital hypothyroidism in The Netherlands: cognitive and motor outcome at 10 years of age. *J Clin Endocrinol Metab.* 2007;92:919-924|Pub Med|
83. Glorieux J, Dussault J, Van Vilet G, Intellectual development at age 12 years of children with congenital hypothyroidism diagnosed by neonatal screening. *J Pediatr.* 1992;121:581-584|Pub Med|
84. Simons WF, Fuggle PW, Grant DB, Smith I. Intellectual development at 10 years in early treated congenital hypothyroidism. *Aech Dis Child.* 1994;71:232-234|Pub Med|
85. Rovet J, Ehrlich R, Sorbara D. Intellectual outcome in children with fetal hypothyroidism. *J Pediatr.* 1987;110:700-704|Pub Med|
86. Kempers MJ, van der Sluijs Veer L, Nijhuis-van der Sanden MW, et al. Intellectual and motor development of young adults with congenital hypothyroidism diagnosed by neonatal screening. *J Clin Endocrinol Metab.* 2006;91:418-424|Pub Med|
87. Huo K, Zhang Z, Zhao D, et al. Risk factors for neurodevelopmental deficits in congenital hypothyroidism after early substitution treatment. *Endocr J.* 2011;58:355-361|Pub Med|
88. Salerno M, Militerni R, Bravaccio C, et al. Effect of different starting doses of levothyroxine on growth and intellectual outcome at four years of age in congenital hypothyroidism. *Thyroid.* 2002;12:45-52|Pub Med|

89. Simoneau-Roy J, Marti S, Deal C, Huot C, Robaey P, Van Vilet G. Cognition and behavior at school entry in children with congenital hypothyroidism treated early with high- dose levothyroxine. *J Pediatr.* 2004;144:747-752|Pub Med|
90. Selva KA, Harper A, Downs A, Blasco PA, Lafranchi SH. Neurodevelopmental outcomes in congenital hypothyroidism: comparison of initial T4 dose and time to reach target T4 and TSH. *J Pediatr.* 2005;147:775-780|Pub Med|
91. Bongers- Schokking JJ, de Muinck Keizer-Schrama SM.. Influence of timing and dose of thyroid hormone replacement on mental. Psychomotor and behavioral development in children with congenital hypothyroidism. *J Pediatr.* 2005;147:768-774|Pub Med|
92. Seva KA, Mandel SH, Rien L, et al. Initial treatment dose of L-thyroxine in congenital hypothyroidism. *J Pediatr.* 2002;141:786-792|Pub Med|
93. Heyerdahl S, Oerbeck B. Congenital hypothyroidism: developmental outcome in relation to levothyroxine treatment variables. *Thyroid.* 2003;13:1029-1038|Pub Med|
94. Vogiatzi MG, Kirkland JL. Frequency and necessity of thyroid function tests in neonates and infants with congenital hypothyroidism. *Pediatrics.* 1997;100:E6|Pub Med|
95. Mathai S, Cutfield WS, Gunn AJ, et al. A novel therapeutic paradigm to treat congenital hypothyroidism: *Clin Endocrinol (Oxf).* 2008;69:142-147|Pub Med|
96. Balhara B, Misra M, Levitsky LL. Clinical monitoring guidelines for congenital hypothyroidism: laboratory outcome data in the first year of life. *J Pediatr.* 2011;158:532-537 |Pub Med|
97. Penfold JL, Simpson DA. Premature craniosynostosis-a complication of thyroid replacement therapy. *J Pediatr.* 1975;86:360-363 |Pub Med|
98. Salerno M, Oliviero U, Lettierio T, et al. Long-term cardiovascular effects of levothyroxine therapy in young adults with congenital hypothyroidism. *J Clin Endocrinol Metab.* 2008;93:2486-2491|Pub Med|

99. Flynn RW, Bonellie SR, Jung RT, MacDonald TM, Morris AD, Leese GP. Serum thyroid-stimulating hormone concentration and morbidity from cardiovascular disease and fractures in patients on long-term thyroxine therapy. *J Clin Endocrinol Metab.* 2010;95:186-193|Pub Med|
100. Raghavan S, DiMartino-Nardi J, Saenger P, Linder B. Pseudotumor cerebri in an infant after L-thyroxine therapy for transient neonatal hypothyroidism. *J Pediatr.* 1997;130:478-480|Pub Med|
101. Aydin A, Cemeroglu AP, Baklan B. Thyroxine-included hypermotor seizure. *Seizure.* 2001;13:61-65|Pub Med|
102. Tenenbaum-Rakover Y, Grasberger H, Mamasiri S, et al. Loss-of-function mutations in the thyrotropin receptor gene as a major determinant of hyperthyrotropinemia in a consanguineous community. *J Clin Endocrinol Metab.* 2009;94:1706-1712|Pub Med|
103. Rabbiosi S, Vigone MC, Cortinovis F, et al. Congenital hypothyroidism with eutopic thyroid gland: analysis of clinical and biochemical features at diagnosis and after re-evaluation. *Clin Endocrinol Metab.* 2003;98:1395-1402|Pub Med|
104. Moreno JC, Bikker H, Kempers MJ, et al. Inactivating mutations in the gene for thyroid oxidase 2 (THOX2) and congenital hypothyroidism. *N Engl J Med.* 2002;347:95-102|Pub Med|
105. Moreno JC, Visser TJ. New phenotypes in thyroid dyshormonogenesis: hypothyroidism due to DUOX2 mutations. *Endocr Dev.* 2007;10:99-117|Pub Med|
106. Parazzini C, Baldoli C, Scotti G, Triulzi F. Terminal zones of myelination: MR evaluation of children aged 20-40 months. *AJNR Am J Neuroradiol.* 2002;23:1669-1673|Pub Med|
107. Abalovich M, Amino N, Barbour LA, et al. Management of thyroid dysfunction during pregnancy and postpartum: an Endocrine Society Clinical Practice Guideline. *J Clin Endocrinol Metab.* 2007;92:S1-S47|Pub Med|
108. Stagnaro-Green A, Abalovich M, Alexander E, et al. Guidelines of the American Thyroid Association for the diagnosis and management of thyroid disease during pregnancy and postpartum. *Thyroid.* 2011;21:1081-1125|Pub Med|

109. De Groot L, Abalovich M, Alexander EK, et al. Management of thyroid dysfunction during pregnancy and postpartum: an Endocrine Society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab.* 2012;97:2543-2565|Pub Med|
110. Rovet JF, Ehrich R. Psychoeducational outcome in children with early-treated congenital hypothyroidism. *Pediatrics.* 2000;105:515-522|Pub Med|
111. Rovet JF. Children with congenital hypothyroidism and their siblings: do they really differ? *Pediatrics.* 2005;115:e52-e57|Pub Med|
112. Leger J, Larroque B, Norton J. Influence of severity of congenital hypothyroidism and adequacy of treatment on school achievement in young adolescents: a population-based cohort study. *Acta Paediatr.* 2001;90:1249-1256|Pub Med|
113. Bissachi N, Bal MO, Nardi L, et al. Psychological and behavioural aspects in children and adolescents with congenital hypothyroidism diagnosed by neonatal screening: comparison between parents' and children's perceptions. *Eur J Endocrinol.* 2011;164:269-276|Pub Med|
114. Rovet J, Alvarez M. Thyroid hormone and attention in school-age children with congenital hypothyroidism. *J Clin Psychol Psychiatry.* 1996;37:579-585|Pub Med|
115. Alvarez M, Iglesias Fernandez C, Rodriguez Sanchez A, Dulin Lniguez E, Rodriguez Arnao MD. Episodes of overtreatment during the first six months in children with congenital hypothyroidism and their relationships with sustained attention and inhibitory control at school age. *Horm Res Paediatr.* 2010;74:114-120|Pub Med|
116. Oerbeck B, Reinvang I, Sundet K, Heyerdahl S. Young adults with severe congenital hypothyroidism: cognitive event related potentials (ERPs) and the significance of an early start of thyroxine treatment. *Scand J Psychol.* 2007;48:61-67|Pub Med|
117. Wheeler SM, Willoughby KA, McAndrews MP, Rovet JF. Hippocampal size and memory functioning in children and adolescent with congenital hypothyroidism. *J Clin Endocrinol Metab.* 2011;96:E1427-E1434|Pub Med|

118. Hauri-Hohl A, Dusoczky N, Dimitropoulos A, et al. Impaired neuromotor outcome in school-age children with congenital hypothyroidism receiving early high-dose substitution treatment. *Pediatr Res.* 2011;70:614-618|Pub Med|
119. Bess FH, Dodd-Murphy J, Parker RA. Children with minimal sensorineural hearing loss: prevalence, educational performance and functional status. *Ear Hear.* 1998;19:339-354|Pub Med|
120. Francois M, Bonfils P, Leger J, Czernichow P, Narcy P. Role of congenital hypothyroidism in hearing loss in children. *J Pediatr.* 1994;124:44-446|Pub Med|
121. Rovet J, Walker W, Bliss B, Buchanan L, Ehrlich R. Long-term sequelae of hearing impairment in congenital hypothyroidism. *J Pediatr.* 1996;128:776-783|Pub Med|
122. Van der Sluijs Veer L, Kempers MJ, Last BF, Vulsmas T, Grootenhuys MA. Quality of life, developmental milestones and self-esteem of young adults with congenital hypothyroidism diagnosed by neonatal screening. *J Clin Endocrinol Metab.* 2008;93:2654-2661|Pub Med|
123. Sato H, Nakaruma N, Harada S, Kakee N, Sasaki N. Quality of life of young adults with congenital hypothyroidism. *Pediatr Int.* 2009;51:126-131|Pub Med|
124. Kemper AR, Ouyang L, Grosse SD. Discontinuation of thyroid hormone treatment among children in the United States with congenital hypothyroidism: findings from health insurance claims data. *BMC Pediatr.* 2010;10:9|Pub Med|
125. Delvecchio M, Salerno M, Acquafredda A, et al. Factors predicting final height in early treated congenital hypothyroid patients. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2006;65:693-697|Pub Med|
126. Livadas S, Magiakou MA, Mengreli C, et al. Obesity and attenuated adiposity rebound in children with congenital hypothyroidism. Normalization of BMI values in adolescents. *Horm Metab Res.* 2007;39:524-528|Pub Med|
127. Bucher H, Prader A, Illig R. Head circumference, height, bone age and weight in 103 children with congenital hypothyroidism before and during thyroid hormone replacement. *Helv Paediatr Acta.* 1985;40:305-316|Pub Med|

128. Salerno M, Micillo M, Di Maio S, et al. Longitudinal growth, sexual maturation and final height in patients with congenital hypothyroidism detected by neonatal screening. *Eur J Endocrinol.* 2001;145:377-383|Pub Med|
129. Hassani Y, Larroque B, Dos Santos S, Ecosse E, Bouyer J, Leger J. Fecundity in young adults treated early for congenital hypothyroidism is related to the initial severity of the disease: a longitudinal population-based cohort study. *J Clin Endocrinol Metab.* 2012;97:1897-1904 |Pub Med|
130. Leger J, Ruiz JC, Guibourdenche J, Kindermans C, Garabedian M, Czernichow P. Bone mineral density and metabolism in children with congenital hypothyroidism after prolonged L-thyroxine therapy. *Acta Paediatr.* 1997;86:704-710|Pub Med|
131. Salerno M, Lettierio T, Esposito-del Puente A, et al. Effect of long-term L-thyroxine treatment on bone mineral density in young adults with congenital hypothyroidism. *Eur J Endocrinol.* 2004;151:689-694|Pub Med|
132. Oliviero U, Cittadini A, Bosso G, et al. Effect of long-term L-thyroxine treatment on endothelial function and arterial distensibility in young adults with congenital hypothyroidism. *Eur J Endocrinol.* 2010;162:289-294|Pub Med|
133. Grasberger H, Refetoff S. Genetic causes of congenital hypothyroidism due to dysmorphogenesis. *Curr Opin Pediatr.* 2011;23:421-428|Pub Med|
134. Devos H, Rodd C, Gagne N, Laframboise R, Van Vilet G. A search for the possible molecular mechanisms of thyroid dysgenesis: sex ratios and associated malformations. *J Clin Endocrinol Metab.* 1999;84:2502-2506|Pub Med|
135. Castanet M, Lyonnet S, Bonaiti-Pellie C, Polak M, Czernichow P, Leger J. Familial forms of thyroid dysgenesis among infants with congenital hypothyroidism. *N Engl J Med.* 2000;343:441-442|Pub Med|
136. Perry R, Heinrichs C, Bourdoux P, et al. Discordance of monozygotic twins for thyroid dysgenesis: implications for screening and for molecular pathophysiology. *J Clin Endocrinol Metab.* 2002;87:4072-4077|Pub Med|

137. Leger J, Marinovic D, Garel C, Bonaiti-Pellie C, Polak M, Czernichow P. Thyroid developmental anomalies in first degree relatives of children with congenital hypothyroidism. *J Clin Endocrinol Metab.* 2002;87:575-580|Pub Med|
138. Park SM, Chatterjee VK. Genetics of congenital hypothyroidism. *J Med Genet.* 2005;42:379-389|Pub Med|
139. Krude H, Schutz B, Biebermann H, et al. Choreoathetosis, hypothyroidism and pulmonary alterations due to human NKX2-1 haploinsufficiency. *J Clin Invest.* 2002;109:475-480|Pub Med|
140. Pohlenz J, Dumitrescu A, Zundel D, et al. Partial deficiency of thyroid transcription factor 1 produces predominantly neurological defects in humans and mice. *J Clin Invest.* 2002;109:469-473|Pub Med|
141. Castanet M, Mallya U, Agostini M, et al. Maternal isodisomy for chromosome 9 causing homozygosity for a novel FOXE1 mutation in syndromic congenital hypothyroidism. *J Clin Endocrinol Metab.* 2010;95:4031-4036|Pub Med|
142. Macchia PE, Lapi P, Krude H, et al. PAX8 mutations associated with congenital hypothyroidism caused by thyroid dysgenesis. *Nat Genet.* 1998;19:83-86|Pub Med|
143. Bizhanova A, Kopp P. Genetics and phenomics of Pendred syndrome. *Mol Cell Endocrinol.* 2010;322:83-90|Pub Med|
144. Hishinuma A, Fukata S, Kakudo K, Murata Y, Ieiri T. High incidence of thyroid cancer in long-standing goiters with thyroglobulin mutations. *Thyroid.* 2005;15:1079-1084|Pub Med|
145. Mantovani G. Clinical review: pseudohypoparathyroidism: diagnosis and treatment. *J Clin Endocrinol Metab.* 2011;96:3020-3030|Pub Med|
146. Ribault V, Castanet M, Bertrand AM, et al. Experience with intraamniotic thyroxine treatment in nonimmune fetal goitrous hypothyroidism in 12 cases. *J Clin Endocrinol Metab.* 2009;94:3731-3739|Pub Med|
147. Thorpe-Beeston JG, Nicolaidis KH, McGregor AM.. Fetal thyroid function. *Thyroid* 1992;2:207-217|Pub Med|

148. Ranzini AC, Ananth CV, Smulian JC, Kung M, Limbachia A, Vintzileos AM. Ultrasonography of the fetal thyroid: nomograms based on biparietal diameter and gestational age. J Ultrasound Med. 2001;20:613-617|Pub Med|
149. Huel C, Guibourdenche J, Vuillard E, et al. Use of ultrasound to distinguish between fetal hyperthyroidism and hypothyroidism on discovery of a goiter. Ultrasound Obstet Gynecol. 2009;33:412-420|Pub Med|
150. Rodriguez MH. Polyhydramnios: does reducing the amniotic fluid volume decrease the incidence of prematurity? Clin Perinatol. 1992;19:359-366|PubMed|
151. Polak M, Van Vliet G. Therapeutic approach of fetal thyroid disorders. Horm Res Paediatr. 2010;74:1-5|Pub Med|
152. Stoppa-Vauchr S, Francoeur D, Grignon A, et al. Non-immune goiter and hypothyroidism in a 19-week fetus: a plea for conservative treatment. J Pediatr. 2010;156:1026-1029|Pub Med|

Հավելված 1.

Ապացույցների դասակարգման համալիր

Ապացույցների ուժ

1 (ուժեղ)	Կիրառվում է պացիենտների ճնշող մեծամասնության շրջանում և առավելությունները հստակորեն գերազանցում են ռիսկերը և բարդությունները
2 (թույլ)	Իրենից ներկայացնում է աշխատանքային խմբի անդամների համաձայնեցված կարծիքը: Առավելությունները և վնասները սերտորեն հավասակակշռված են իսկ լավագույն միջամտության ընտրությունը կարող է կախված լինել հանգամանքներից կամ

	պացիենտի արժեքներից
--	---------------------

Ապացույցների որակ

Խորհրդանիշ	Որակ	Հիմքում ընկած ապացույցներ
⊕⊕⊕	բարձր	Առաջահայաց կոհորտային հետազոտություններ կամ պատահական բաշխմամբ վերահսկվող փորձարկումներ ցածր ռիսկի տակ
⊕⊕○	միջին	Դիտորդական հետազոտություններ կամ փորձարկումներ մեթոդաբանական թերություններով, անհամապատասխան կամ անուղղակի բնույթի ապացույցներ
⊕○○	ցածր	Դեպքերի շարք կամ ոչ համակարգված կլինիկական դիտարկումներ

Հավելված 2.

Ուղեցույցի առանցքային խորհուրդների ամփոփում

Բնածին հիպոթիրեոզի մշտադիտարկման առավելությունները

. Բնածին հիպոթիրեոզի վաղ հայտնաբերումը և բուժումը նորածնային սկրինինգի միջոցով կանխում է նեյրոզարգացման խանգարումները և բարելավում զարգացման ելքը (1/+++):

Վերլուծական մեթոդաբանություն, արդյունավետությունը և բնածին հիպոթիրեոզի սկրինինգի արդյունավետության ռազմավարությունը

. Առաջնային բնածին հիպոթիրեոզի սկրինինգը պետք է իրականացնել ամբողջ աշխարհում: Բնածին հիպոթիրեոզի նորածնային (նեոնատալ) սկրինինգի նախնական առաջնահերթությունը պետք է լինի առաջնային բնածին հիպոթիրեոզի բոլոր ձևերի հայտնաբերումը՝ թեթև, միջին և ծանր: Առաջնային բնածին հիպոթիրեոզի հայտնաբերման առավել զգայուն թեստը ԹՏՀ-ի որոշումն է (1/+++):

Բնածին հիպոթիրեոզի ռիսկի արագացում նորածինների հափուկ խմբերի սկրինինգ

. Երկրորդ սկրինինգի ռազմավարություն պետք է լինի հետևյալ պայմանների դեպքում՝ անհաս նորածիններ, ցածր և շատ ցածր քաշով ծնված նորածիններ, պացիենտ կամ անհաս նորածիններ ընդունված նորածնային ինտենսիվ թերապիայի բաժանմունք, նմուշների հավաքում կյանքի առաջին 24 ժամվա ընթացքում, բազմակի ծնունդներ (հատկապես միասեռ զույգեր) (2/++o)

Բիոքիմիական չափանիշներն օգտագործվում են բուժման սկսման որոշման հարցում

. Եթե ԹՏՀ-ի կոնցենտրացիան մազանոթային արյունից վերցված նեոնատալ սկրինինգի համար ≥ 40 MU/L ամբողջական արյան մեջ, խորհուրդ ենք տալիս սկսել բուժումը, եթե նորմալ երակային նմուշ ենք ստացել, չսպասելով երակային արյան թեստի արդյունքին, չնայած ՎԳ-ի ֆունկցիայի երակային թեստի արդյունքները ստացվում են նույն օրը (1/++o) :

. Եթե մազանոթային արյունից վերցված ԹՏՀ-ի կոնցենտրացիան < 40 mU/l ամբողջական արյան մեջ, կարելի է սպասել ՎԳ-ի ֆունկցիայի երակային թեստի արդյունքներին, պայմանով, որ այս արդյունքները ստացվում են հաջորդ օրը (1/++o):

Կապը ԹՏՀ-ի բարձր արդյունքի դեպքում

. Սկրինինգի ժամանակ ԹՏՀ-ի բարձր կոնցենտրացիայի հայտնաբերման դեպքում պետք է խորհրդակցել փորձառու մասնագետի հետ(օրինակ սկրինինգի

լաբորատորիայի անձնակազմ կամ մանկական էնդոկրին թիմ) կամ հեռախոսով կամ անձամբ (2/+00):

. Երբ երեխան հասնում է մանկապարտեզի կամ դպրոցի տարիքի մանկավարժները չպետք է տեղեկանան (կարիք չունեն տեղեկանալու) երեխայի բնածին հիպոթիրեոզ ունենալու մասին “պիտակավորումից խուսափելու համար”:

. Բուժումը սկսելու որոշումը ՎԳ-ի ֆունկցիայի երակային թեստի հիման վրա:

. Եթե երակային ազատ T4 –ի կոնցենտրացիան ցածր է տարիքային նորմայից, բուժումը պետք է սկսել անմիջապես (1/+++):

. Եթե երակային ԹՏՀ-ի կոնցենտրացիան > 20 mU/L, բուժումը պետք է սկսել, նույնիսկ եթե FT4 – ի կոնցենտրացիան նորմալ է (2/+0):

. Եթե երակային ԹՏՀ-ի կոնցենտրացիան $\geq 6-20$ mU/l 21 օրում երեխայի մոտ, FT4-ի կոնցենտրացիան տարիքային սահմաններում է, առաջարկում ենք

ա) հետազոտում, որը պետք է ներառի ախտորոշիչ նկար(ՈՒՁՀ), ստանալու նպատակով վերջնական ախտորոշումը

բ) ընտանիքի հետ քննարկում կամ թիրօքսինի ընդունում անմիջապես կամ թեստի կրկնումից հետո բուժման ավելի ուշ փուլում կամ բուժումը շարունակել, սակայն թեստը կրկնել երկու շաբաթ հետո (2/+++)

. Օգտագործել նկարը (ՈՒՁՀ) գնահատելու բնածին հիպոթիրեոզի ծանրությունը և ընթացքը

. Ծնկան հողի ռենտգենը կարող է իրականացվել ներարգանդային հիպոթիրեոզի ծանրության գնահատման համար ազդրային կամ մեծ ոլոքային էպիֆիզների առկայությամբ կամ բացակայությամբ(2/+++):

. Վահանաձև գեղձը պետք է նկարել օգտագործելով կամ ռադիոիզոտոպային սկանավորում (սցինտիգրաֆիա) կամ ուլտրաձայնային հետազոտությունը կամ երկուսն էլ (1/+0):

. Հետազոտությունը չպետք է թույլ տա հետաձգել բուժումը սկսելը(1/+0) :

Կապված (ասոցացված) զարգացման արարներ և համախտանիշներ

. ԹՏՀ-ի բարձր ցուցանիշով բոլոր ներածինները պետք է ուշադիր հետազոտվեն բնածին մալֆորմացիաների (հատկապես սրտային) և դիսմորֆիկ առաձնահատկությունների համար(1/+++):

Բնածին հիպոթիրեոզի բուժումը և մոնիտորինգը

. L-T4 է միայն խորհուրդ տրվում որպես դեղամիջոց բնածին հիպոթիրեոզի բուժման ընտրության հարցում(1/++0):

. L-T4 բուժումը պետք է սկսել այնքան շուտ, ինչքան հնարավոր է և ոչ ուշ քան 2շաբաթ ծնվելուց հետո կամ թեստի արդյունքների հաստատումից անմիջապես հետո այն նորածինների մոտ, որոնց մոտ բնածին հիպոթիրեոզը հայտնաբերվել է երկրորդ սկրինինգային թեստով(1/++0):

. Սկզբնական L-T4(լևոթիրոքսին) պետք է տրվի 10-15mkg/kg օրական (1/++0):

. Նորածինները ծանր պացիենտությամբ, շատ ցածր TT4 կամ FT4 ցուցանիշով, պետք է բուժվեն առավելագույն (ամենաբարձր) նախնական դոզաներով(1/++0):

. Լևոթիրոքսինը նշանակվում է հաբերով, եթե անհրաժեշտ է ն/ե բուժում չափաբաժինը չպետք է լինի ավել քան 80% հաբի չափաբաժին: Չափաբաժինը հետո պետք է ճշգրտի(փոփոխվի) ԹՏՀ-ի և FT4 որոշման համապատասխան(1/++0):

. Լևոթիրոքսինի հաբերը պետք է մանրացվեն և տրվեն փոքր գդալով, մի քանի մլ ջրով կամ կրծքի կաթով (1/++0):

. Բրենդայինը ջեներիկից ավելի շատ պետք է կիրառել, հատկապես նորածնային շրջանում և ծանր պացիենտության դեպքերում (2/++0):

. Լևոթիրոքսինը միայն հեղուկի ձևով պետք է կիրառել, եթե ֆարմակոլոգիապես արտադրվում է (1/++0):

. Ծնողներին պետք է ապահովել L-T4 -ի բուժման գրավոր ցուցումներով(1/++0):

Չափաբաժնի հեղազա մոնիտորինգը

. FT4 -ի (կամ TT4) և ԹՏՀ-ի շիճուկի կամ պլազմայի կոնցենտրացիաները պետք է որոշվեն առնվազն վերջին L-T4 նշանակումից 4ժ հետո (1/++0):

- . ԹՏՀ-ի կոնցենտրացիան պետք է պահպանել տարիքային միջակայքի սահմանում, TT4 կամ FT4 կոնցենտրացիան պետք է պահպանել տարիքային միջակայքի կեսից ավելիի սահմանում (1/++o):
- . Լևոթիրոքսինի դոզայի իջեղումը չպետք է հիմնված լինի միայն FT4 բարձր ցուցանիշի հիման վրա բուժման ընթացքում (1/++o):
- . Առաջին հսկող ստուգումը պետք է անցկացնել L-T4 –ով սկսած բուժումից 1-2 շաբաթ հետո (1/++o):
- . Հետագա գնահատումը պետք է անցկացնել ամեն 2 շաբաթը մեկ մինչև կհասնենք ԹՏՀ-ի ցուցանիշի լրիվ կարգավորման, հետո 1-3 ամիսը մեկ մինչև 12 ամսեկան հասակը: 1 և 3 տարիների ընթացքում երեխաները հաճախակի պետք է անցնեն կլինիկական և լաբորատոր հետազոտություններ (ամեն 2-4 ամիսը մեկ) (1+oo):
- . Դրանից հետո հետազոտումը պետք է անցկացնել ամեն 3-12 ամիս մեկ մինչև աճի ավարտը (1/++o):
- . Հետազոտումը պետք է ավելի հաճախ անցկացնել, եթե կան կասկածելի տվյալներ (1/++o):
- . Լրացուցիչ հետազոտությունները պետք է անցկացնել 4-6 շաբաթ հետո L-T4 –ի չափաբաժնի որևէ փոփոխության դեպքում (1/++o):
- . Համապատասխան բուժումը ամբողջ մանկության շրջանում կարևոր է և պետք է խուսափել գերդոզավորումից (1/+++):

Վահանածև գեղձի վերագնահատում

- . ՎԳ-ի վերագնահատումը նշվում է, երբ ոչ ախտորոշիչ գնահատում է անցկացվել նորածնային շրջանում և հատկապես ,երբ նորածինը անհաս է/պացիենտ դիմելու պահին (1/+++):
- . Ավելի ճշգրիտ ախտորոշման համար L-T4 –ի բուժումը պետք է դադարեցվի 4-6 շաբաթ և ամբողջական վերագնահատում պետք է անցկացվի կենսաքիմիական հետազոտության և ՎԳ-ի ՈւՁՀ-ի հետ միասին, եթե հիպոթիրեոզը հաստատվել է (2/++o):

. Եթե առաջնային բնածին հիպոթիրեոզի առկայությունը կամ բացակայությունը գնահատվում է, վերագնահատումը կարող է իրականացվել նվազեցնելով L-T4-ի չափաբաժինը 30%-ով 2-3 շաբաթ և հետո վերստուգել ՎԳ-ի ֆունկցիան:

Եթե ԹՏՀ-ի կոնցենտրացիան $\geq 10 \text{ mU/L}$, բնածին հիպոթիրեոզը հաստատվում է, հակառակ դեպքում հետագայում չափաբաժինը կարելի է նվազեցնել, վերսկսելով 2-3 շաբաթ հետո (2/++0):

Բնածին հիպոթիրեոզով հղի կանանց բուժումը և մոնիտորինգը

. Խորհուրդ է տրվում անմիջապես բարձրացնել լևոթիրոքսինի դոզան 25-30%, եթե մենստրուալ ցիկլը բացակայում է կամ առկա է հղիության դրական թեստ (1/++0):

. ԹՏՀ-ի և FT4 (կամ TT4) մակարդակները պետք է կարգավորել ամեն 4-6 շաբաթ մեկ հղիության ընթացքում՝ պահելով ԹՏՀ-ի մակարդակը $< 2.5 \text{ mU/L}$ առաջին եռամսյակում և $< 3 \text{ mU/L}$ ավելի ուշ հղիության ընթացքում (1/++0):

Բուժվող պացիենտների ելքը

. Բնածին հիպոթիրեոզով բոլոր երեխաների փսիխոմոտոր զարգացումը և դպրոցական առաջընթացը պետք է վերսկսել և գրանցվել, հատկապես ռիսկային դեպքերը (շատ ցածր TT4 կամ FT4 և շատ բարձր ԹՏՀ-ի մակարդակ ախտորոշելիս, աթիրեոզ, ԹՏՀ-ի ձգձգված կարգավորումը, վատ վերահսկումը առաջին տարվա ընթացքում) (1/+++):

. Անհատական ուսումնական պլանը պարտադիր է, եթե դպրոցական հաջողություններն ազդում են բնածին հիպոթիրեոզի ծանր դեպքերում (2/++0):

. Վարքագծի վերաբերյալ անհանգստություններ կլինեն ախտորոշման պահից մինչև դպրոցական տարիքը (2/++0):

. Հիշողության պակասը կարող է կարգավորվել նպատակային ուսուցմամբ (2/++0):

Առողջություն-կապված կյանքի որակի հետ

. Բուժման համապատասխանությունը պետք է բարելավի ողջ կյանքը (1/+++):

. Կա ռիսկի դանդաղ նվազում առողջություն-կապված կյանքի որակի հետ երիտասարդների մոտ, հատկապես եթե բուժումը սուբօպտիմալ է (2/++0):

Պացիենտի ուսուցումը և համապատասխանությունը

. Բնածին հիպոթիրեոզի մասին բժշկական ուսուցումը պետք է բարելավվի բոլոր մակարդակներով (1/+++):

. Երկուսի բժշկական ուսուցումը՝ ծնողների և պացիենտների կարևոր է, հատկապես մեծ տարիքի անցնելու և հղիության ընթացքում (1/+++):

Աճ,սեռական հասունացում և ծնելիություն

. Բուժման համապատասխանությունն ազդում է աճի վրա և պետք է բարելավվի (1/+++):

. Նորմալ աճ,սեռական հասունացում և ծնելիություն կարելի է սպասել,եթե բուժման համապատասխանությունը բավականին լավ է (1/+++):

Ոսկրի առողջությունը

. Բնածին հիպոթիրեոզով պացիենտները պետք է թիրոքսինով համապատասխան բուժում ստանան,օրական 800-1200մգ կալցիումով և ավելացնեն հավելումներ,եթե բավարար չէ(2/+00):

Մեղաբույժիկ և սիրտ-անոթային առողջություն

. Խորհուրդ է տրվում կենսակերպի փոփոխություն,ներառելով սննդակարգ և ֆիզիկական վարժություններ,բարելավել քաշը և առողջությունը բնածին հիպոթիրեոզով պացիենտների մոտ (2/+00):

Գենետիկ խորհրդատվության չափորոշիչները

. Գենետիկ խորհրդատվությունը պետք է ներառի բացատրելով բնածին հիպոթիրեոզի ռեցեդիվի ռիսկը “տուժած” ընտանիքի ընտանեկան պատմության և ՎԳ-ի մորֆոլոգիայի հիման վրա (1/++0):

. Յուրաքանչյուր ընտանիք պացիենտ երեխայով պետք է տեղեկացված լինի բնածին հիպոթիրեոզի 2 հիմնական ձևերի մասին (դիսգենեզ և դիսհորմոնոգենեզ) և եթե հնարավոր է բացատրություն ստանան իրենց ժառանգման և հաճախականության կրկնման վերաբերյալ (1/++0):

. Գենետիկ խորհրդատվությունը պետք է լինի բավականին նպատակային, քան ընդհանուր (2/++o):

Մոլեկուլյար կենսաբանությունը բնածին հիպոթիրեոզի ախտորոշման և բուժման մեջ

. Մոլեկուլյար գենետիկ ուսումնասիրությունը պետք է նախորդի բնածին հիպոթիրեոզով պացիենտների մանրամասն ֆենոտիպային նկարագրությանը(ներառելով ՎԳ-ի մորֆոլոգիան) (1/++o):

. Որևէ համախտանիշի միացումը պետք է ուսումնասիրել գենետիկորեն, որոշել բնածին հիպոթիրեոզի նոր գեներ և հնարավորին չափով ապահովել համապատասխան գենետիկ խորհրդատվություն (1/++o):