



Izstrādāja: Latvijas Neonatologu biedrība
2012.gada novembrī

Klīniskās rekomendācijas hipotermijas uzsākšanai jaundzimušajiem ar hipoksiski išēmisku encefalopātiju.

Perinatālā periodā radies hipoksiski išēmisks smadzeņu bojājums ir visbiežākais mirstības un smagu attīstības traucējumu iemesls iznēsātiem jaundzimušajiem. HIE biežums attīstītajās valstīs ir 1 - 6 gadījumi uz 1000 dzīvi dzimušajiem.

Hipoksiski išēmiska encefalopātija (HIE) ir sindroms, kas izpaužas kā traucētas neiroloģiskās funkcijas laikā vai nedaudz pirms laika dzimušam bērnam, perinatālas hipoksijas išēmijas rezultātā.

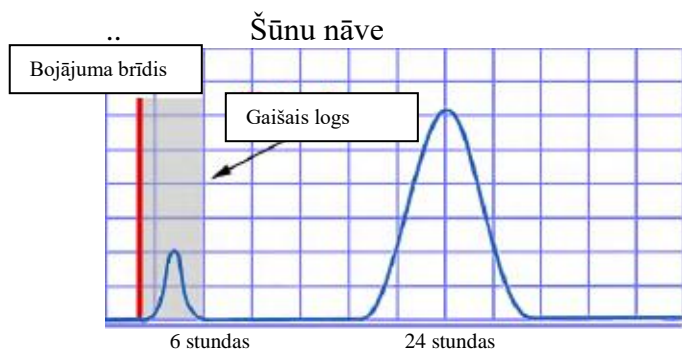
HIE galvenie patoģenētiskie mehānismi ir **hipoksēmija** (samazinās skābekļa piegāde augļa smadzeņu šūnām) un **išēmija** (samazinās asins piegāde augļa smadzenēm), kas attīstās antenatāla un/vai intranatāla notikuma rezultātā.

Hipoksijas išēmijas rezultātā tiek palaista šūnu bojājuma bioķīmiskā kaskāde, kas var novest pie smadzeņu šūnu bojāejas. Bojājuma procesi šūnās notiek 2 fāzēs (skat. 1.attēlu):

Pirmā fāze – primāra šūnu enerģētiskā nepietiekamība sākas tūlīt pēc hipoksijas išēmijas epizodes, attīstās jonu kanālu bojājums, šūnas depolarizācija, acidoze, pieaug i/c kalcija līmenis, atbrīvojas aminoskābes un smagākos gadījumos sākas šūnu nekroze. Šī fāze ir atgriezeniska.

Turpmākās 6 -12 stundas ir latentais periods, kad vēl iespējama normāla šūnu metabolisma atjaunošanās, tāpēc svarīgi **uzsākt hipotermiju līdz 6. dzīves stundai, lai apturētu sekundāru šūnu bojājumu!**

Otrā fāze – sākas pēc 12 -24 stundām, kad rodas neatgriezenisks šūnu bojājums, iet bojā mitohondriji, sākas šūnu apoptoze, citotoksiska tūska, izdalās brīvie radikāli.



1.attēls Smadzeņu šūnu bojāejas grafiskais attēlojums

Terapeitiskā hipotermija un tās darbības mehānismi

Terapeitiskā hipotermija ir mērķtiecīga pacienta ķermeņa temperatūras samazināšana ārstnieciskos nolūkos. Pēc *ILCOR* vadlīnijām [1.], tā ir standarta terapijas metode jaundzimušajiem (dzimušiem pēc 35 gestācijas nedēļas) ar vidēji smagu vai smagu HIE. Hipotermija **uzsākama pirmo 6 stundu laikā** pēc dzimšanas, tās laikā ķermeņa serdes temperatūra tiek pazemināta līdz 33,0 -34,5 °C uz 72 stundām.

Jaundzimušajiem pielieto divus hipotermijas veidus – selektīvo galvas hipotermiju un vispārējo ķermeņa hipotermiju.

Darbības mehānismi.

Terapeitiskā hipotermija var apstādināt nervu šūnu sabrukšanas kaskādi

- samazinot smadzeņu šūnu vielmaiņas procesu intensitāti;
- nomācot slāpekļa oksīda, glutamāta, brīvo radikāļu un iekaisuma mediatoru izdalīšanos,
- samazinot šūnu acidozi un laktāta līmeni,
- uzlabojot jonu homeostāzi,
- samazinot smadzeņu citotoksisko tūsku un nomācot apoptozi.

Pēc *Cochrane Database* sistēmiskajiem pārskatiem [2], terapeitiskā hipotermija šobrīd ir vienīgā uz pierādījumiem balstītā ārstēšanas metode, kas samazina jaundzimušo mirstību un uzlabo vēlīnos neiroloģiskos iznākumus jaundzimušajiem ar smagu un vidēji smagu HIE.

Terapeitiskās hipotermijas uzsākšanas kritēriji

Terapeitisko hipotermiju uzsākt bērniem ar HIE

- kuru dzimšanas laiks **virš 35 gestācijas nedēļām**,
- kuru dzimšanas svars **≥1800g**,
- kuru vecums ir **< 6 stundas pēc dzimšanas**

un kuri atbilst abiem - **gan A, gan B grupas** - kritērijiem.

A kritēriji

- Metabola acidoze ar **pH <7,0** un/vai **BE ≤ -16 mmol/l** nabas asinīs vai jebkurā asins paraugā (arteriālajā, venozajā vai kapilārajā) pirmajās 60 minūtēs pēc dzimšanas (iekļaujas automātiski);

Vai vismaz divi no sekojošajiem:

- Akūts perinatāls notikums (piem. vēlīnas decelerācijas, nabas saites izkrišana, placentas atslāņošanās, placenta previa, dzemdes ruptūra u.c.);
- Metabola acidoze ar **pH <7,10** un/vai **BE ≤ -12 mmol/l** nabas asinīs vai jebkurā asins paraugā (arteriālajā, venozajā vai kapilārajā) pirmajās 60 minūtēs pēc dzimšanas;
- Apgares vērtējums 10.dzīves minūtē ≤ 5 vai nepieciešamība turpināt reanimācijas pasākumus, ventilējot ar pozitīvo spiedienu pēc 10. dzīves minūtes.

Ja nav iespējams noteikt asins gāzes, tad jāvadās pēc pārējiem kritērijiem.

B kritēriji

- Krampji (iekļaujas automātiski);
vai
- Vidēji smagas/ smagas HIE klīniskā aina, kas pamatota uz modificētu *Sarnat* klasifikāciju (1. tabula). Jābūt klīniskajiem simptomiem vismaz trijās no sešām tabulā minētajām kategorijām.

klīnika	vidēji smaga HIE	smaga HIE
Samaņa	letarģisks	stupors/koma
Spontāna aktivitāte	samazināta	nav
Poza	distāla fleksija, pilna ekstensija	decerebrācija
Muskuļu tonuss	hipotonija	atonija
Refleksi	zīšana ļoti vāja, Moro reflekss nepilns	nezīž, Moro reflekss nav
Veģetatīvā nervu sistēma: zīlītes sirds darbība elpošana	šauras bradikardija periodiska	platas, nereaģē uz gaismu variabla nav spontānas elpošanas

1.tabula Modificēta *Sarnat* klasifikācija HIE pakāpju noteikšanai.

C papildus kritērijs

Ja iespējams, pirms hipotermijas uzsākšanas veic aEEG pierakstu vismaz 20 minūtes, lai izvērtētu smadzeņu pamataktivitāti un krampjus.

Hipotermijas grupai atbilst jaundzimušie ar vidējām vai smagām smadzeņu pamataktivitātes izmaiņām.

Kontrindikācijas terapeitiskās hipotermijas uzsākšanai

1. Gestācijas laiks zem 35 gestācijas nedēļām;
2. Svars mazāks par 1800 g;
3. Smagas iedzimtas anomālijas ar sliktu prognozi
piem. 13. vai 18. hromosomas trisomija;
4. Nepieciešama ķirurģiska operācija pirmo 3 dienu laikā
piem. anus atrēzija, smagas sirdskaites;
5. Aizdomas par smagu galvas traumu dzemdībās;
6. Smagas plaušu sasilšanas, kas prasa agresīvu plaušu mākslīgo ventilāciju ar $Fi O_2 > 0,8$;
7. Vecāku atteikums.

- Dzemdību iestādē diagnosticēt vidēji smagu un smagu HIE nepieciešams pēc iespējas ātrāk (pirmajās dzīves stundās), lai paspētu uzsākt terapeitisko hipotermiju līdz 6.dzīves stundai.
- Ja bērns atbilst hipotermijas kritērijiem, dzemdību iestādē nekavējoties jāuzsāk pasīvā hipotermija (izslēdzot siltuma iekārtu) un viņš, pēc iespējas ātrāk, jātransportē uz BKUS, aktīvās hipotermijas veikšanai.
Transportēšanu un ārstēšanas taktiku līdz transportēšanai nepieciešams saskaņot ar BKUS dežūrējošo neonatologu (tālrunis 67064408).
- Ja ir šaubas par bērna atbilstību hipotermijas kritērijiem, arī jākonsultējas ar BKUS dežūrējošo neonatologu.
- Visiem hipotermijas pacientiem jāaizpilda „Protokols par jaundzimušā atbilstību hipotermijas kritērijiem” (1. pielikums), kas obligāti jāpievieno transportēšanas pavadošajiem dokumentiem.

Ārstēšanas taktika uzsākot pasīvo hipotermiju

- Uzsāk pilnu vitālo funkciju monitorēšanu - elpošana, sirdsdarbība, SpO₂, TA (mēra ik 30 minūtes);
- Izslēdz radiālā siltuma iekārtu un uzsāk ķermeņa temperatūras (aksilārās un/vai rektālās) kontroli;
- Kateterizē nabas vēnu un artēriju (šī procedūra nedrīkst aizkavēt pasīvās hipotermijas uzsākšanu);
Ja nevar nodrošināt nabas asinsvadu kateterizāciju, jānodrošina perifēra venoza pieeja.
- Nodrošina adekvātu ventilāciju, pēc vajadzības uzsākot MPV (gāzu maisījumam jābūt siltinātam un mitrinātam);
- Uzsāk sedāciju/atsāpināšanu ar i/v Fentanilu vai Morfiju infūzā;
- Nodrošina pamatšķidruma ievadi i/v infūzā ar S.Glucosae 10%, rēķinot 40 - 60 ml/kg/dn;
- Nodrošina adekvātu cirkulāciju, uzturot vidējo TA 38-40 mmHg, pēc nepieciešamības ievadot:
 - i/v bolusā S.Natrii Chloridi 0,9%, 10 ml/kg;
 - i/v Dopamini infūzā 5- 10 -20 µg/kg/min;
- Pretkrampju medikamentoza terapija (pēc vajadzības);
- Glikoze līmeņa kontrole un korekcija (pēc vajadzības) – skat Vadlīnijas;
- Sepses profilakse - uzsāk antibakteriālo terapiju;
- Enterālā barošana kontrindicēta;
- Sniedz informāciju vecākiem par nepieciešamību uzsākt terapeitisko hipotermiju.

Pasīvā hipotermija

- Pasīvās hipotermijas mērķis ir uzturēt bērna aksilāro un/vai rektālo temperatūru **33-34°C**, ko panāk aprūpējot bērnu gultīnā vai uz apsildāmā galda ar IZSLĒGTU siltuma avotu;
- Bērnu negērbj, autiņbiksītes tur atvērtas.
Bērns nedrīkst atrasties inkubatorā, uz vilnas segas vai aitādas.
- Temperatūru kontrolē mērot aksilāro temperatūru nepārtraukti ar monitora zondi vai ar digitālo termometru ik 15 minūtes.
Ja iespējams monitorē arī rektālo temperatūru, ievadot rektālo zondi 5 cm dziļumā.
- Visiem pacientiem, veicot pasīvo hipotermiju, jāaizpilda „Temperatūras un vitālo rādītāju monitorēšanas protokols” (2. pielikums), kurā dokumentē pasīvās hipotermijas uzsākšanas laiku un rādītājus **ik 15 minūtes**. Protokols jāpievieno transportēšanas pavadošajiem dokumentiem.
- Ik pēc 30 minūtēm, vadoties no bērna temperatūras, jāizvērtē turpmākā taktika, skatīt „Pasīvās hipotermijas algoritmu” (4.pielikums):
 - ja T^0 33 – 34°C, turpina monitorēt, papildus darbības neseko;
 - ja $T^0 < 33^{\circ}\text{C}$, uzsedz sedziņu;
ja pēc 30 minūtēm joprojām saglabājas $T^0 < 33^{\circ}\text{C}$, nenoņemot sedziņu ieslēdz radiālā siltuma iekārtu manuālajā režīmā (to regulē pēc vajadzības);
ja pēc šīm darbībām temperatūra paaugstinās, sasniedzot $T^0 \geq 33,5^{\circ}\text{C}$, siltuma iekārtu izslēdz, ja $T^0 \geq 34^{\circ}\text{C}$, noņem arī sedziņu;
 - ja 1 stundu pēc pasīvās hipotermijas uzsākšanas ķermeņa temperatūra saglabājas $T^0 > 35,5^{\circ}\text{C}$, jāpāriet uz aktīvo hipotermiju, pirms tam konsultējoties ar BKUS dežūrneonatologu.

Aktīvā hipotermija dzemdību stacionārā

- Aktīvās hipotermijas mērķis ir uzturēt bērna rektālo temperatūru **33-34°C**, ko panāk izmantojot gela maisiņus no ledusskapja ($T^0 +2 +5^{\circ}\text{C}$);
- Indikācijas aktīvās hipotermijas uzsākšanai dzemdību stacionārā:
 - veicot pasīvo hipotermiju, pēc 1 stundas ķermeņa temperatūra saglabājas $T^0 > 35,5^{\circ}\text{C}$;
 - bērna transportēšana uz BKUS paredzama ilgāk kā 6 stundas pēc dzimšanas;
- Aktīvo hipotermiju drīkst veikt tikai tad, ja var nodrošināt nepārtrauktu **rektālās** temperatūras monitorēšanu;
Rūpīgi seko rektālās temperatūras izmaiņām, to dokumentējot ik 15 minūtes;
- Aukstos gela maisiņus nedrīkst likt tieši uz ādas, tie jāietin auduma autiņā. Nedrīkst lietot sasaldētus maisiņus;
- Gela maisiņu skaits un novietojums atkarībā no rektālās temperatūras norādīts 2.tabulā:

Rektālā temperatūra (°C)	Aukstuma maisiņu skaits	Ķermeņa vietas, kur novietot maisiņus
36,1- 37,0	3	pleci krūšu kurvis galva
35,1- 36,0	2	pleci krūšu kurvis
34,1- 35,0	1	krūšu kurvis
33,0- 34,0	0	noņem visus maisiņus, turpina pasīvo hipotermiju (vadoties pēc algoritma)

2.tabula Gela maisiņu skaits un novietojums atkarībā no rektālās temperatūras

- Transportēšanas laikā hipotermija tiek nodrošināta vadoties pēc „Pasīvās hipotermijas algoritma transportēšanas laikā” (5.pielikums)

Literatūra:

1. 2010 International Consensus on Cardiopulmonary Resuscitation and Emergency Cardiovascular Care Science with Treatment Recommendations. *Pediatrics*. October 2010.
2. Jacobs S, Hunt R, Tarnow-Mordi W, Inder T, Davis P. Cooling for newborns with hypoxic ischemic encephalopathy. *Cochrane Database Syst Rev* 2007;(4):CD003311. Updated Berg M 2012.
3. Blackmon LR, Stark AR; American Academy of Pediatrics Committee on Fetus and Newborn. Hypothermia: A neuroprotective therapy for neonatal hypoxic-ischemic encephalopathy. *Pediatrics* 2006;117:942-8.
4. National Institute for Health and Clinical Excellence. PG347 Therapeutic hypothermia with intracorporeal temperature monitoring for hypoxic perinatal brain injury: guidance, May 2010.
5. UK TOBY Cooling Register Clinician's Handbook and Protocols, 2010
<https://www.npeu.ox.ac.uk/tobyregister>
6. Hypothermia for newborns with hypoxic ischemic encephalopathy. Fetus and Newborn Committee Canadian Paediatric Society. *Paediatr Child Health* 2012;17(1):41-3.
7. Whole Body Cooling- Neonates Suspected Moderate or Severe Hypoxic Ischaemic Encephalopathy (HIE) NSW Health Policy Statement, Doc No PD2010_006
<https://www.health.nsw.gov.au/policies>
8. Queensland Maternity and Neonatal Clinical Guideline: Hypoxic-ischaemic encephalopathy MN10.11-V4-R15, May 2010
9. Systemic cooling for neuroprotection in neonates ≥ 35 weeks gestational age with hypoxic ischaemic encephalopathy. King Edward Memorial/Princess Margaret Hospital. Perth Western Australia, February 2012 .
10. Gluckman PD, Wyatt JS, Azzopardi D, et al. Selective head cooling with mild systemic hypothermia after neonatal encephalopathy: Multicentre randomised trial. *Lancet* 2005;365:663-70.
11. Sarkar; J D Barks; I Bhagat; S M Donn Effects of therapeutic hypothermia on multiorgan dysfunction in asphyxiated newborns: whole-body cooling versus selective head cooling. *J of Perinat* 2009;29(8):558-63.
12. Azzopardi DV, Strohm B, Edwards AD, et al. Moderate hypothermia to treat perinatal asphyxial encephalopathy. *N Engl J Med* 2009;361:1349-58.
13. Tagin MA et al Hypothermia for neonatal hypoxic ischemic encephalopathy: An Updated Systematic Review and Meta-analysis. *ArchPediatrAdolescMed*, 2012;166(6):558-566.

Pielikums Nr 1 Protokols par jaundzimušā atbilstību hipotermijas kritērijiem

Pacienta vārds, uzvārds _____

Dzimšanas datums, laiks _____

Dzimšanas svars _____; augums _____; galvas apkārtmērs _____.

Apgāres skalas vērtējums (1/5/10 min) _____; Gestācijas laiks _____.

Hipotermijas uzsākšanas kritēriji

Grūtniecības laiks virs 35 gestācijas nedēļām jā nē

Dzimšanas svars $\geq 1800g$ jā nē

Jaundzimušā vecums < 6 stundas pēc dzimšanas jā nē

A kritēriji

- Asins gāzes plkst _____ pH _____ BE _____ Nav noteiktas

Automātiski iekļaujas:		Atbilst vismaz diviem kritērijiem:	
Metabola acidoze ar pH $< 7,0$ un/vai BE ≤ -16 mmol/l (pirmajās 60 minūtēs pēc dzimšanas)	<input type="checkbox"/>	Akūts perinatāls notikums	<input type="checkbox"/>
		Metabola acidoze ar pH $< 7,10$ un/vai BE ≤ -12 mmol/l (pirmajās 60 minūtēs pēc dzimšanas)	<input type="checkbox"/>
		Apgāres vērtējums 10. dzīves minūtē ≤ 5 vai nepieciešamība turpināt PMV pēc 10. dzīves minūtes	<input type="checkbox"/>

Ja nav iespējams noteikt asins gāzes, tad jāvadās pēc pārējiem kritērijiem.

B kritēriji

- **Krampji** (iekļaujas automātiski) ir klīniski ir aEEG nav
- Vidēji smagas/ smagas HIE klīniskā aina. Jābūt klīniskajiem simptomiem **vismaz trijās no sešām** tabulā minētajām kategorijām.

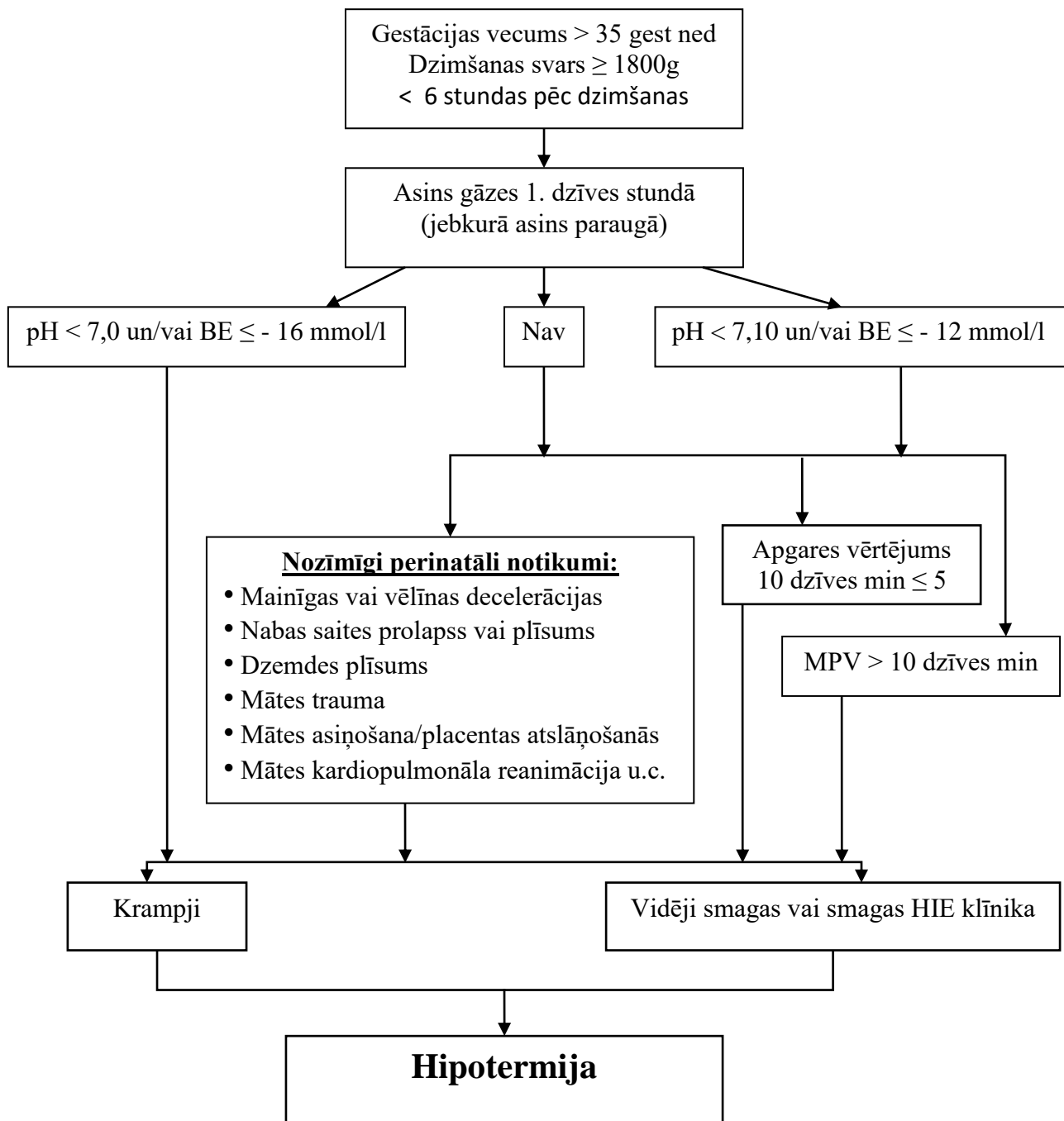
Klīnika	Vidēji smaga HIE		Smaga HIE	
Samana	letarģisks	<input type="checkbox"/>	stupors/koma	<input type="checkbox"/>
Spontāna aktivitāte	samazināta	<input type="checkbox"/>	nav	<input type="checkbox"/>
Poza	distāla fleksija, pilna ekstensija	<input type="checkbox"/>	decerebrācija	<input type="checkbox"/>
Muskuļu tonuss	hipotonija	<input type="checkbox"/>	atonija	<input type="checkbox"/>
Refleksi	zīšana ļoti vāja, Moro reflekss nepilns	<input type="checkbox"/>	nezīž, Moro reflekss nav	<input type="checkbox"/>
Veģetatīvā nervu sistēma	zīlītes šauras; bradikardija; periodiska/neregulāra	<input type="checkbox"/>	zīlītes platas, nereagē uz gaismu; variabla sirdsdarbība; nav spontānas elpošanas	<input type="checkbox"/>

C papildus kritērijs : aEEG ir veikta nav veikta rezultāts _____

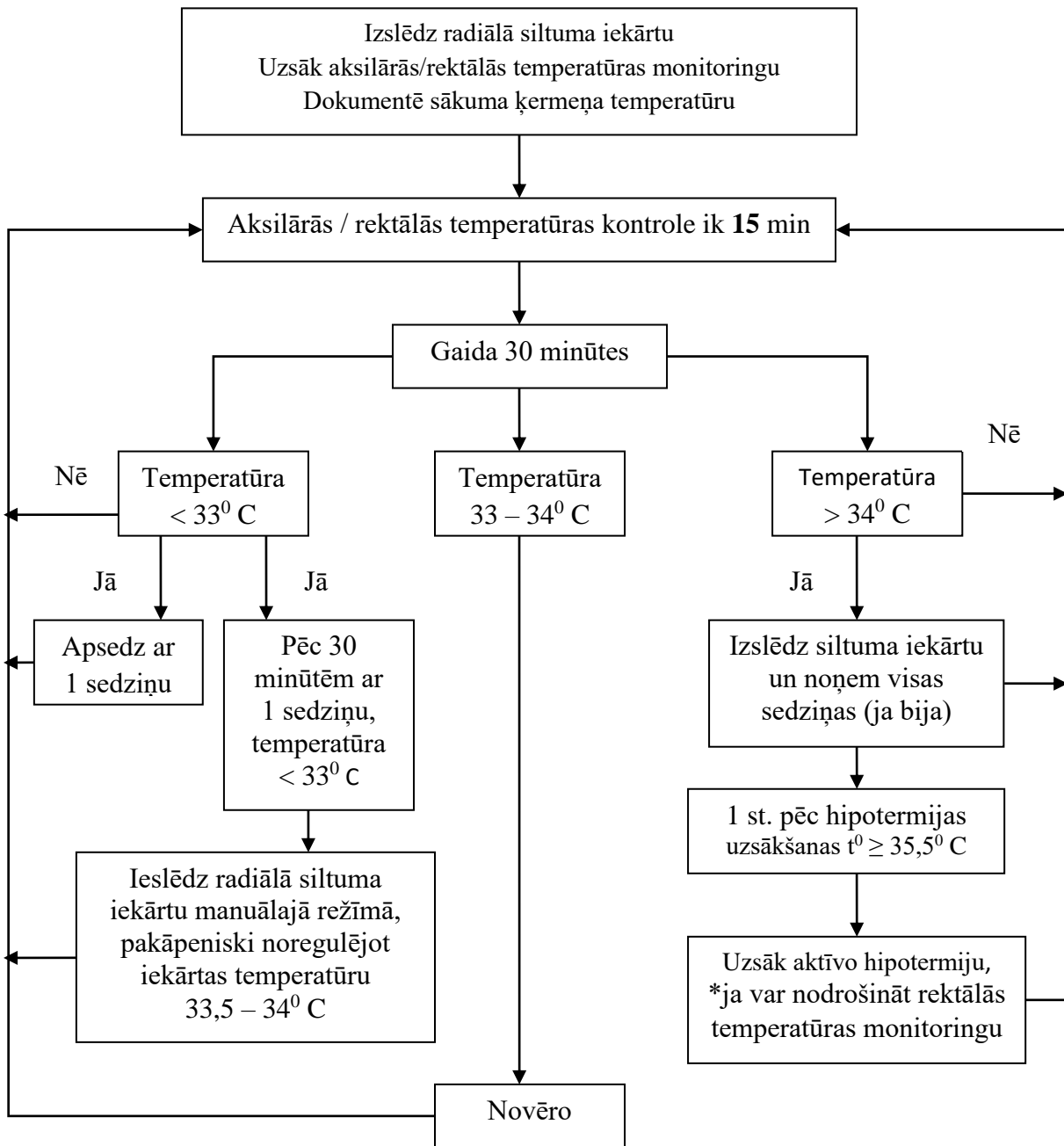
Novērtējumu veica:

(paraksts)

Hipotermijas kritēriju algoritms



Pasīvās hipotermijas algoritms



Mērķa ķermeņa temperatūra 33 – 34 ° C

Pasīvās hipotermijas algoritms transportēšanas laikā

