

**Terapeitiskā hipotermija jaundzimušajiem ar hipoksiski išēmisku
encefalopātiju**

Autori: Dr. Irēna Zahare

Dr. Sandija Stanke

Dr. Inese Bļodniece

Saturs

Ievads.....	4
1 HIE patoģenēze	5
2 HIE diagnostika.....	5
2.1 HIE riska grupas pacientu identifikācija	6
2.2 Perinatāls notikums	6
2.3 Nabas asins gāzes	6
2.4 Klīniskās pazīmes.....	6
2.5 Diferenciāldiagnostika.....	6
3 Terapeitiskā hipotermija.....	7
3.1 Metodes būtība	7
3.2 Efektivitāte	7
3.3 Drošība	8
3.4 Veidi un pielietojamās ierīces	8
4 HIE ārstēšanas klīniskās rekomendācijas	8
4.1 Reanimācija	8
4.2 Terapeitiskā hipotermija.....	9
4.2.1 Terapeitiskās hipotermijas uzsākšanas kritēriji	9
4.2.2 Izvērtēšana atbilstoši protokolam, dokumentācija.....	10
4.2.3 Pasīvā hipotermija	10
4.2.4 Aktīvā hipotermija	11
4.2.5 Sasildīšana	12
4.2.6 Riski un iespējamās komplikācijas.....	12
4.2.7 Situācijas, kad hipotermiju pārtrauc ātrāk par 72 stundām.....	13
4.2.8 Nestandarta situācijas	13
4.2.9 Terapeitiskās hipotermijas kontrindikācijas	13
4.2.10 Kur veic terapeitiskās hipotermijas procedūru	14
4.2.11 Jaundzimušo transportēšana un konsultēšana.....	14
4.3 Atbalsta terapija	15
4.3.1 Sākotnējā atbalsta terapija	15
4.3.2 Atbalsta terapija pa orgānu sistēmām	17
5 Izmeklējumi 20	
5.1 Laboratoriskie izmeklējumi.....	20
5.2 Amplitūdas integrētā elektroencefalogrāfija (aEEG).....	21
5.3 Attēldiagnostika.....	22
5.3.1 Neurosonogrāfija (NSG).....	22
5.3.2 Magnētiskās rezonanses izmeklējumi (MRI)	22
6 Prognoze un turpmākā novērošana (Follow up).....	23
Informācija vecākiem	23
Literatūra	25

Pielikums Nr 1 Protokols par jaundzimušā atbilstību terapeitiskās hipotermijas kritērijiem

Pielikums Nr 2 Sākotnējās atbalsta terapijas un novērošanas protokols

Pielikums Nr 3 Hipotermijas procedūras laikā veikto izmeklējumu rezultātu lapa

Tekstā lietotie saīsinājumi:

- aEEG - amplitūdas integrētā elektroencefalogrāfija
- ALAT - alanīnaminotransferāze
- APTL - aktivētā parciālā tromboplastīna laiks
- ASAT - aspartātaminotransferāze
- ATF - adenozintrifosfāts
- BE - bāzu ekscess
- BKUS - Bērnu klīniskā universitātes slimnīca
- CRO - C reaktīvais olbaltums
- DWI - angl. *diffusion weighted imaging*
- EhoKS - ehokardiosonoskopija
- EKG - elektrokardiogramma
- HIE - hipoksiski-išēmiska encefalopātija
- IL 6 - interlaikīns 6
- INR - angl. *international normalised ratio*
- I/V - ntravenozi
- KTG - kardiokogrāfija
- Lac - laktāts
- MPV - mākslīgā plaušu ventilācija
- MRI - magnētiskās rezonanses izmeklējums
- MRS - magnētiskās rezonanses spektroskopija
- NAA - N-acetilaspārtāts
- NAK - nabas artērijas katetrs
- nCPAP - angl. *Nasal Continues Positive Airway Pressure* (nazāls pastāvīgs pozitīvs spiediens izelpā)
- NMPD - Neatliekamās medicīniskās palīdzības dienests
- NSG - neurosonogrāfija
- NVK - nabas vēnas katetrs
- PaO₂ - arteriālais parciālais skābekļa spiediens
- pCO₂ - parciālais ogļskābās gāzes spiediens
- PLIC - lat. *posterior limb capsulae internae*
- PPH - persistējoša plaušu hipertensija
- PSKUS - Paula Stradiņa Klīniskās Universitātes slimnīca
- PT - protrombīns
- RDN - Rīgas dzemdību nams
- RTG - rengenogrāfisks izmeklējums
- SMC - specializētais medicīnas centrs
- SpO₂ - skābekļa piesātinājums asinīs
- TA - lat. *tension arterial*, arteriālais asinsspiediens

Ievads

Hipoksiski išēmiska encefalopātija (HIE) ir jaundzimušo klīniski smadzeņu darbības traucējumi, kas radušies perinatālās hipoksijas un/vai išēmijas rezultātā.

Hipoksiski-išēmisks smadzeņu bojājums var būt perinatālās asfiksijas klīniskās sekas, kas raksturojas ar augļa distresu un ir saistīts ar metabolu acidozi.

HIE biežums attīstītajās valstīs ir 1 - 6 gadījumi uz 1000 laikā dzimušiem jaundzimušajiem. Neskatoties uz perinatālās aprūpes attīstību, vidēji smaga un smaga HIE joprojām ir nozīmīgs nāves un neiroloģiskās attīstības traucējumu cēlonis laikā dzimušo un vēlīni priekšlaikus dzimušo bērnu grupā. Mirstība jaundzimušajiem ar smagu HIE ir 15-23% un tas ir trešais biežākais jaundzimušo mirstības cēlonis. Savukārt, no izdzīvojušajiem līdz pat 25% saglabājas smagi neiroloģiskās attīstības traucējumi – bērnu cerebrālā trieka, kognitīvs deficīts, redzes un dzirdes problēmas, līdz pat to zudumam, uzvedības traucējumi un epilepsija.[1.2.3.4.]

Jaundzimušo ar HIE ārstēšana pamatā ietver nespecifisku atbalsta terapiju un vienīgā šobrīd pieejamā, uz pierādījumiem balstītā ārstēšanas metode, kas darbojas patoģenētiski, ir **terapeitiskā hipotermija**, kuru uzsākot savlaicīgi – 6 stundu laikā pēc hipoksiski-išēmiskas epizodes, ir iespējams apturēt neatgriezenisku smadzeņu šūnu bojājumu. Tāpēc ir būtiski atpazīt HIE riska grupas jaundzimušos, adekvāti izvērtēt viņus un nepieciešamības gadījumā savlaicīgi uzsākt hipotermijas procedūru, tādējādi samazinot mirstību un uzlabojot ilgtermiņa neiroloģiskos rezultātus.

Šie iemesli rada nepieciešamību izstrādāt uz pierādījumiem balstītu algoritmu un klīnisko ceļu terapeitiskās hipotermijas lietošanai jaundzimušajiem ar HIE.

Algoritms, galvenokārt, attiecas uz stacionāro etapu – dzemdību iestādēm (ietverot mājdzemdības), kā arī uz stacionāriem, kas nodrošina jaundzimušo intensīvo terapiju. Algoritmā apkopotas rekomendācijas HIE riska grupas jaundzimušo atpazīšanai, šo jaundzimušo izvērtēšanai pēc dzimšanas un kritēriji terapeitiskās hipotermijas uzsākšanai. [5.-11.] Detalizēti aprakstīta hipotermijas procedūras gaita un atbalsta terapija, gan sākotnējā - uzsākot hipotermijas procedūru, gan pa orgānu sistēmām – procedūras laikā. [5.-11.] Aprakstīts, kur veikt jaundzimušo hipotermijas procedūru, kā arī transportēšanas nosacījumi. Apkopoti šiem pacientiem nepieciešamie diagnostiskie izmeklējumi, pamatojums turpmākai novērošanai un informācija vecākiem. [5.-11.]

Lai nodrošinātu informācijas pēctecību visos pacienta aprūpes posmos, uzlabotu nododamās informācijas kvalitāti un unificētu hipotermijas pacientu medicīnisku dokumentāciju, algoritms ietver trīs pielikumus - Protokolu par jaundzimušā atbilstību terapeitiskās hipotermijas kritērijiem (Pielikums Nr 1), Sākotnējās atbalsta terapijas un novērošanas protokolu (Pielikums Nr 2) un Hipotermijas procedūras laikā veikto izmeklējumu rezultātu lapu (Pielikums Nr 3).

Algoritma mērķis:

- Uzlabot HIE riska grupas jaundzimušo identifikāciju dzemdību iestādēs, t.sk. mājdzemdībās.
- Uzlabot HIE diagnostiku un izvērtēšanu hipotermijas uzsākšanai pēc vienotiem principiem un kritērijiem.
- Nodrošināt savlaicīgu patoģenētiskas ārstēšanas uzsākšanu ar terapeitiskās hipotermijas procedūru.
- Nodrošināt vienotu, uz pierādījumiem balstītu ārstēšanas un aprūpes taktiku jaundzimušajiem, kuri saņem terapeitiskās hipotermijas procedūru.

Mērķa grupa: medicīniskais personāls, kas iesaistīts dzemdību palīdzības sniegšanā un jaundzimušo medicīniskajā aprūpē

- neonatologi
- pediatri
- ginekologi, dzemdību speciālisti
- vecmātes, bērnu aprūpes māsas

Algoritmā ietvertas sekojošas rekomendācijas terapeitiskās hipotermijas veikšanai jaundzimušajiem ar vidēji smagu un smagu HIE:

- HIE riska grupas pacientu identifikācija
- HIE diagnostika (nabas asins gāzu analīze, klīniskās pazīmes)
- Vidēji smagas un smagas HIE ārstēšana ar terapeitisko hipotermiju
- Atbalsta terapija sākotnēji un hipotermijas procedūras laikā
- Nepieciešamie diagnostiskie izmeklējumi
- Pacientu novērošana dinamikā
- Informācija vecākiem.

1 HIE patoģenēze

- Galvenais hipoksiski-išēmiska smadzeņu bojājuma patoģenētiskais mehānisms ir **hipoksija** (samazinātas skābekļa piegāde šūnām) un/vai **išēmija** (samazināta asins piegāde smadzenēm), kas attīstās antenatāla un/vai intranatāla notikuma rezultātā.
- Šūnu līmenī hipoksiski-išēmiskam bojājumam ir divas fāzes. Pirmajā fāzē, samazinoties asiņu un skābekļa piegādei smadzenēm, šūnās samazinās adenozintrifosfāta (ATF) līmenis, tiek bojāti nātrija (Na⁺)/ kālija (K⁺) kanāli, rodas šūnas depolarizācija, laktātacidoze, atbrīvojas citotoksiskās aminoskābes, šūnā ietiet kalcija joni un smagākos gadījumos sākas šūnas nekroze. Akūtai fāzei seko 1-6 stundu ilgs latentais periods, kura laikā smadzenēs vismaz daļēji var atjaunoties aerobais metabolisms. Latentās fāzes laikā uzsākot neiroprotektīvu terapiju, ir iespējams apturēt neatgriezenisku smadzeņu šūnu bojājumu. Pēc latentās fāzes sekojošajā sekundārajā fāzē, kas var ilgt stundas vai dienas, rodas neatgriezenisks šūnu bojājums, iet bojā mitohondriji, attīstās citotoksiskā tūska, sākas šūnu apoptoze.

2 HIE diagnostika

2.1 HIE riska grupas pacientu identifikācija

- HIE riska grupā ir jaundzimušie, kuriem dzemdībās ir bijis akūts perinatāls notikums un/vai distresa pazīmes, pēc dzimšanas bijusi nepieciešama pozitīva spiediena elpināšana un/vai Apgares skalas vērtējums 10.dzīves minūtē ir ≤5.
- HIE diagnostikas pamatā ir **nabas asins gāzu analīze** un **jaundzimušā neiroloģiskais stāvoklis**. Tāpēc visiem riska grupas jaundzimušajiem nepieciešams veikt nabas asins gāzu analīzi un rūpīgi izvērtēt neiroloģisko stāvokli, lai lemtu par atbilstību terapeitiskās hipotermijas uzsākšanai. Izvērtēšana jāveic **cik ātri vien pēc dzimšanas iespējams**. lai

nepieciešamības gadījumā **terapijeitisko hipotermiju** varētu uzsākt pirmo 6 dzīves stundu laikā.

2.2 Perinatāls notikums

Uz HIE var norādīt:

- akūts hipoksiski-išēmisks perinatāls vai intranatāls notikums (piemēram, dzemdes plīsums, placentas atslāņošanās, nabas saites izkrišana, augļūdeņu embolija, augļa asins zudums priekšguļošanas placentas gadījumā)
- augļa sirdsdarbības izmaiņas (KTG pierakstā) – sinusoidāls ritms, iztrūkstoša variabilitāte, atkārtotas vēlīnas vai variablas decelerācijas, bradikardija vai tahikardija ar atkārtotām decelerācijām.

Ne vienmēr perinatāls notikums tiek atpazīts, tāpēc perinatāla notikuma neesamība neizslēdz HIE diagnozi. [5.]

2.3 Nabas asins gāzes

- HIE diagnostikā būtiska nozīme ir nabas asins gāzu analīzei, jo hipoksiski-išēmisks orgānu bojājums ir tieši saistīts ar **metabolu acidozi**. Ideāli veikt pāra analīzi no nabas artērijas un no nabas vēnas. [6.]
- Ja nav iespējams paņemt nabas asins paraugu, tad pirmās stundas laikā (60 minūtēs) pēc dzimšanas jāveic jebkura cita jaundzimušā asins parauga – arteriālā, venozā vai kapilārā asins gāzu analīze.

2.4 Klīniskās pazīmes

- HIE diagnostikā un hipotermijas procedūras uzsākšanā jaundzimušā neiroloģiskajam stāvoklim ir izšķirošā nozīme.
- Jaundzimušā neiroloģisko stāvokli izvērtē un HIE smaguma pakāpi nosaka pēc modificētas *Sarnat* klasifikācijas. Pēc šīs klasifikāciju HIE iedala vieglā, vidēji smagā un smagā pakāpē.
- Modificētā *Sarnat* klasifikācija ietver 6 simptomu kategorijas – apziņu, spontānu aktivitāti, pozu, muskulatūras tonusu, primitīvos refleksus un veģetatīvās nervu sistēmas simptomus un tie tiek graduēti 4 smaguma pakāpēs - norma, vieglas, vidēji smagas un smagas HIE simptomi. Hipotermijas procedūrai atbilst jaundzimušie ar **vidēji smagu un smagu HIE klīniku** (skat. Nodaļu 4.2.1)
- Jaundzimušajiem ar vidēji smagu un smagu HIE bieži ir multiorgānu bojājums, tāpēc jāizvērtē visu orgānu sistēmu simptomi - elpošanas traucējumi, nieru, aknu, kuņģa-zarnu trakta simptomi, sirdsdarbības izmaiņas, hematoloģiskas un metabolas novirzes.

2.5 Diferenciāldiagnostika

- Ne visi jaundzimušie, kuri dzimstot ir nomākti vai kuriem pēc dzimšanas attīstās encefalopātijas klīnika, ir pārcietuši akūtu hipoksiski-išēmisku notikumu dzemdībās.

- Termins “hipoksiski išēmiska encefalopātija” ir attiecināms tikai uz tiem gadījumiem, kad ir pierādījumi par jaundzimušā neiroloģiskās disfunkcijas hipoksiski-išēmisku etioloģiju. Gadījumos, kad encefalopātijas iemesls ir cits vai neskaidrs, būtu jālieto termins “neonatāla encefalopātija”. [3.5.7.]
- Ja nav skaidru pierādījumu par hipoksiski-išēmisku epizodi, jāapsver citi neiroloģiskās disfunkcijas iemesli:
 - metabolās saslīmšanas
 - iedzimtas attīstības anomālijas un ģenētiskie sindromi
 - meningīts
 - hipoglikēmija
 - hiperbilirubinēmija
 - hroniska placentāra nepietiekamība
 - intrakraniāli asinsizplūdumi, perinatāls insults
 - mātei narkotisko vai psihotropo vielu atkarība.
- Šīs diagnozes pašas par sevi nav hipotermijas iekļaušanas vai izslēgšanas kritēriji un tās var kombinēties ar HIE, tāpēc neiroloģiskie simptomi vienmēr jāvērtē kopā ar metabolo acidozi asins gāzēs.

3 Terapeutiskā hipotermija

3.1 Metodes būtība

- Terapeutiskā hipotermija ir mērķtiecīga pacienta centrālās (rektālās) temperatūras pazemināšana ārstnieciskos nolūkos, ar mērķi apturēt neatgriezenisku hipoksiski-išēmisku smadzeņu šūnu bojājumu.
- Terapeutiskā hipotermija darbojas neiroprotektīvi, samazinot smadzeņu šūnu metabolisma ātrumu, kavējot citotoksisko aminoskābju un brīvo radikāļu izdalīšanos, kā arī bremzējot šūnu apoptozi. Uzsākot šo procedūru **pirmajās 6 dzīves stundās** (latentās fāzes laikā), ir iespējams apturēt sekundāro smadzeņu šūnu bojājuma kaskādi.
- Optimālais hipotermijas režīms jaundzimušajiem ir **centrālās** temperatūras pazemināšana līdz **33 – 34,5°C uz 72 stundām**. Pētījumos ir pierādījies, ka zemāka temperatūra un ilgāka atdzesēšana nedod labākus rezultātus, bet izraisa vairāk blaknes. [12.]

3.2 Efektivitāte

- *Cochrane* datubāzes sistēmiskais pārskats, kas ietver 1505 jaundzimušos (11 randomizēti kontrolēti pētījumi) ar vidēji smagu un smagu encefalopātiju pēc perinatālas asfiksijas, pārliecinoši pierāda, ka terapeutiskā hipotermija samazina mirstību un neiroloģiskā bojājuma smagumu 18 un 24 mēnešu vecumā (RR 0,75; 95% CI 0,68-0,83) un palielina izdzīvojušo bez neiroloģiskās attīstības traucējumiem skaitu (RR 1,63; 95% CI 1,36-1,95). [1.]
- Terapeutiskā hipotermija ir atzīta par efektīvu un tā ir kļuvusi par standarta terapijas metodi jaundzimušajiem ar vidēji smagu un smagu HIE.

3.3 Drošība

- Augstas kvalitātes sistēmiskie pārskati un pētījumu meta-analīze attiecībā uz metodes drošību, nešaubīgi atzīst hipotermiju kā drošu ārstēšanas metodi jaundzimušajiem. [1.]

Lai arī hipotermijas pacientiem ir lielāks aritmiju un trombocitopēnijas risks, ir pierādīts, ka šie blakusefekti nav klīniski nozīmīgi.

Pētījumos neparādās metodes korelācija ar hipotensijas, koagulopātiju, krampju, pulmonālās hipertensijas, infekcijas vai orgānu disfunkcijas biežumu. [1.4.]

3.4 Veidi un pielietojamās ierīces

- Ķermeņa centrālās temperatūras pazemināšanu var panākt divos veidos – veicot **vispārēju ķermeņa hipotermiju** vai **selektīvu galvas hipotermiju**. Abi veidi ir atzīti par vienlīdz efektīviem.
- Hipotermijas procedūru veic ar speciālu medicīnisku aparatūru - vispārējās ķermeņa hipotermijas gadījumā atdzesēšanai lietojot speciālu matracīti vai sedziņu, kurā cirkulē atdzesēts ūdens, bet selektīvās kraniālās hipotermijas gadījumā dzesēšanai izmanto speciālu ar ūdeni pildītu cepurīti.
- Terapeitiskās hipotermijas veikšanai drīkst izmantot tikai Eiropas drošības direktīvām atbilstošas, jaundzimušajiem paredzētas terapeitiskās hipotermijas ierīces un tās lietojot stingri jāievēro ražotāja instrukcija.

4 HIE ārstēšanas klīniskās rekomendācijas

HIE ārstēšana ietver terapeitisko hipotermiju (ja atbilst kritērijiem) un nespecifisku atbalsta terapiju, kas aptver visas orgānu sistēmas. Jaundzimušajiem ar vidēji smagu un smagu HIE bieži ir multiorgānu bojājums, tāpēc viņiem nepieciešama rūpīga monitorēšana, agrīna multi-orgānu komplikāciju identifikācija un intensīva terapija.

4.1 Reanimācija

- Jaundzimušajiem, kuri pārcietuši akūtu hipoksijas-išēmijas epizodi dzemdībās, bieži pēc dzimšanas nepieciešama pozitīva spiediena elpināšana vai elpošanas atbalsts ar pozitīvu izelpas beigu spiedienu (PEEP).
- Dažreiz nepieciešama pilna kardiopulmonāla reanimācija, kas ietver ārējo sirds masāžu un i/v Adrenālīna ievadi.
- Reanimācijas pasākumus detalizēti skat. Jaundzimušo primārās reanimācijas algoritmā.

4.2 Terapeitiskā hipotermija

Jaundzimušajiem, kuri atbilst hipotermijas kritērijiem, terapeitiskā hipotermija jāuzsāk pirmajās 6 stundās pēc dzimšanas, cik ātri vien iespējams.

4.2.1 Terapeitiskās hipotermijas uzsākšanas kritēriji

Terapeitisko hipotermiju uzsāk, ja jaundzimušajam

- gestācijas laiks ir **virs 35⁺⁰ gestācijas nedēļām**,
- dzimšanas svars **≥1800g**,
- vecums ir **< 6 stundas pēc dzimšanas**

un viņš atbilst abiem - **A + B grupas** kritērijiem.

A kritēriji - kuri norāda uz akūtu perinatālas/intranatālas hipoksijas-išēmijas esamību

- 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

VAI vismaz divi no sekojošajiem:

- Akūts perinatāls notikums;
- Metabola acidoze ar **pH <7,0** 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 nepieciešams turpināt pozitīva spiediena ventilāciju ilgāk par 10 minūtēm.

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

B kritēriji - neiroloģiskā atradne, kura liecina par HIE smaguma pakāpi

- Krampji

VAI

- Vidēji smagas/ smagas HIE klīniskā aina, kas pamatota uz modificētu *Sarnat* klasifikāciju (skat. 1. tabulu). Jābūt **vidēji smagas vai smagas HIE klīniskajiem simptomiem** vismaz trijās no sešām tabulā minētajām kategorijām.

1.tabula Modificēta *Sarnat* klasifikācija HIE pakāpju noteikšanai

Klīnika	Vidēji smaga HIE	Smaga HIE
Apziņa	nomākts	stupors/koma
Spontāna aktivitāte	samazināta	nav
Poza	distāla fleksija, pilna ekstenzija	decerebrācija
Muskuļu tonuss	hipotonija	atonija
Refleksi	zīšana vāja Moro reflekss nepilns	zīšana nav Moro reflekss nav
Veģetatīvā nervu sistēma: Zīlītes Sirdsdarbība Elpošana	šauras bradikardija periodiska, neregulāra	platas, nereaģē uz gaismu variabla nav spontānas elpošanas

- Jaundzimušā neiroloģisko stāvokli izvērtē, pirms jaundzimušais saņēmis sedāciju.
- Lai arī amplitūdas integrētā elektroencefalogrāfija (aEEG) nav hipotermijas iekļaušanas kritērijs, agrīns aEEG pieraksts sniedz lietderīgu informāciju par smadzeņu pamataaktivitāti un palīdz identificēt subklīniskus krampjus. Tāpēc aEEG monitorēšana būtu jāuzsāk visiem pacientiem, kas atbilst hipotermijas kritērijiem, jau pirms procedūras uzsākšanas un transportēšanas, ja vien ir pieejama aparatūra.
- Ja jaundzimušais atbilst hipotermijas kritērijiem, bet kaut kādu iemeslu dēļ hipotermijas procedūra netiek uzsākta, šāda lēmuma pamatojums skaidri jāizklāsta medicīniskajā dokumentācijā.

4.2.2 Izvērtēšana atbilstoši hipotermijas protokolam, dokumentācija

- Visi riska grupas jaundzimušie, kuriem asins gāzes uzrāda metabolu acidozi ar $\text{pH} < 7,0$ un/vai $\text{BE} \leq -12$ mmol/l, jāizvērtē pēc **Protokola par jaundzimušā atbilstību terapeitiskās hipotermijas kritērijiem** (Pielikums Nr1).
- Ja jaundzimušais atbilst A grupas kritērijiem, viņa neiroloģiskā stāvokļa izvērtēšana pēc B grupas kritērijiem jāveic īpaši rūpīgi, lai noteiktu HIE smaguma pakāpi.
- Sākotnēji ne vienmēr ir iespējams precīzi noteikt HIE smaguma pakāpi, tādēļ šaubu gadījumos neiroloģiskā simptomātika jāvērtē atkārtoti un jākonsultējas ar SMC neonatologu.
- Tiem bērniem, kuri pēc dzimšanas atbilst terapeitiskās hipotermijas kritērijiem, bet kuru neiroloģiskais stāvoklis 30 – 45 minūšu laikā strauji normalizējas un vairs neatbilst encefalopātijas klīnikai [8.], hipotermiju var neuzsākt, bet jāveic rūpīga atkārtota izvērtēšana ik 1 – 2 stundas turpmāko 6 stundu laikā. Stāvoklim pasliktinoties, nekavējoties uzsāk hipotermijas procedūru un visas ar to saistītās darbības. [5.7.]
- Visiem bērniem, kuri tiek vērtēti par atbilstību hipotermijai, aizpildītais protokols jāpievieno pacienta medicīniskajai dokumentācijai.
- Ja jaundzimušais hipotermijas veikšanai tiek transportēts uz citu stacionāru, hipotermijas atbilstības protokols ir neatņemama transportēšanas dokumentācijas sastāvdaļa.

4.2.3 Pasīvā hipotermija

Jaundzimušajiem, kuri dzimuši stacionāros, kuros neveic aktīvās hipotermijas procedūru, tiklīdz ir pieņemts lēmums par hipotermijas uzsākšanu, **jāuzsāk pasīvā hipotermija** un jāturpina līdz pārvešanas brīdim.

Praktiskā rīcība:

- Jaundzimušo aprūpē uz apsildāmā galda izģērbtu, tikai autiņbiksītēs, izslēdz siltuma izstarotāju, pārtraucot aktīvu sildīšanu
Ja jaundzimušo aprūpē inkubatorā, tad atver visas inkubatora lūkas un izslēdz sildīšanas režīmu
- Uzsāk nepārtrauktu rektālās temperatūras monitorēšanu, ievadot rektālo zondi (6 cm dziļi)

- Ja nav iespējams nepārtraukts rektālās temperatūras monitorings, tad mēra aksillāro temperatūru ik 20 minūtes
- Dokumentē rektālo temperatūru ik 15 minūtes vai aksillāro ik 20 minūtes
- Mērķa centrālā (rektālā) temperatūra ir **33,5°C** (pieļaujamās robežas 33-34°C)
- Mērķa temperatūru parasti izdodas sasniegt, izslēdzot siltuma izstarotāju. Nav vēlams atdzesēšanai pielietot aukstus priekšmetus, piem., ledus maisījumus.
- **UZMANĪBU!** Jaundzimušajiem ar HIE raksturīga temperatūras nestabilitāte un viņi spontāni atdziest daudz straujāk, tāpēc rūpīgi jāmonitorē temperatūra un jāizvairās no pārmērīgas atdzesēšanas - nedrīkst pieļaut temperatūrai nokrišanos zem 33 °C!
 - Brīdī, kad centrālā temperatūra sasniedz 34°C robežu, pārtrauc pasīvo atdzesēšanu (jo temperatūra inerces dēļ turpinās kristies), bērnam uzvelk cepurīti un ieslēdz siltuma izstarotāju vai inkubatora sildīšanu zemākajā režīmā
 - Ja centrālā temperatūra nokrītas <33 °C, bērnu apsedz ar siltu sedziņu, līdz brīdim, kamēr temperatūra sasniedz 33 °C
 - Lēnām pēc vajadzības pielāgo augstāku vai zemāku siltuma izstarotāja režīmu, lai uzturētu mērķa t°.
- Mērķa temperatūra ideāli būtu jāsasniedz 2 stundu laikā no pasīvās hipotermijas uzsākšanas brīža un 6 stundu laikā pēc piedzimšanas.
- Ja mērķa temperatūru neizdodas sasniegt 2 stundu laikā un transporta brigāde vēl nav ieradusies, jākonsultējas ar NMPD SMC neonatologu.
- **Hipotermijas procedūras laiku uzsāk skaitīt no brīža, kad tiek sasniegta un uzturēta mērķa 33 - 34°C temperatūra.**

4.2.4 Aktīvā hipotermija

Jaundzimušajiem, kuri dzimuši stacionāros, kuros veic aktīvās hipotermijas procedūru, to uzsāk **cik ātri vien pēc dzimšanas iespējams**, tiklīdz ir pieņemts lēmums par hipotermijas uzsākšanu.

Jaundzimušajiem, kuriem sākotnēji ir uzsākta pasīvā hipotermija, ierodoties transporta brigādei, pāriet uz aktīvo hipotermiju un turpina to transportēšanas laikā.

Hipotermijas procedūras laikā jaundzimušā centrālo (rektālo) temperatūru pazemina līdz 33 – 34°C uz 72 stundām.

Praktiskā rīcība:

- Kamēr tiek sagatavota aparatūra, izslēdz siltuma izstarotāju, pārtraucot aktīvu sildīšanu, un jaundzimušo aprūpē uz apsildāmā galda izģērbtu, tikai autiņbiksītēs
- Ievada rektālo zondi (6 cm dziļi) un uzsāk nepārtrauktu rektālās temperatūras monitorēšanu
 - Pacienta temperatūru visu hipotermijas procedūras un sasildīšanas laiku automātiski reģistrē hipotermijas ierīce

- Mērķa centrālā (rektālā) temperatūra procedūras laikā ir **33,5°C** (robežas 33 - 34°C), veicot vispārējo ķermeņa hipotermiju vai **34,5 °C** (robežas 34 - 35°C), veicot selektīvo galvas hipotermiju
- Ja jaundzimušais, uzsākot aktīvās hipotermijas procedūru, ir pārāk atdzisis un centrālā temperatūra <31°C, ierīces mērķa temperatūru sākotnēji uzstāda 1°C virs aktuālās bērna temperatūras, tad pakāpeniski paaugstina par 1°C ik 30 minūtes un bērna temperatūrai sasniedzot >32°C, uzstāda mērķa temperatūru 33,5 °C
- Aktīvo hipotermijas procedūru veic ar atbilstošu, jaundzimušajiem paredzētu aparatūru, stingri ievērojot ražotāja instrukcijas
- Veicot hipotermijas procedūru ar servo-kontrolētu ierīci, ir samazināts temperatūras fluktuācijas un pārmērīgas atdzišanas risks, jo ierīce automātiski regulē dzesēšanas režīmu, lai sasniegtu un uzturētu mērķa t°. Mērķa temperatūra būtu jāsasniedz 30-60 minūšu laikā no dzesēšanas uzsākšanas brīža.
- **Hipotermijas procedūru turpina 72 stundas no brīža, kad tiek sasniegta un uzturēta 33 - 34°C temperatūra**

4.2.5 Sasildīšana

- Pēc 72 stundu hipotermijas pārtrauc dzesēšanu un uzsāk sasildīšanu
- Sasildīšanu veic lēnām, vismaz 6 stundu laikā, paaugstinot temperatūru pakāpeniski, ne ātrāk kā 0,5°C /stundā, līdz pacients sasniedz 37°C rektālo temperatūru
- Sasildīšanai lieto hipotermijas aparatūras sasildīšanas programmu. Servo-kontrolētajām ierīcēm ir automātiska atsildīšanas programma, kas novērš straujas temperatūras svārstības
- Sasildīšanas laikā ir augsts krampju atkārtotāšanās risks, tāpēc nepieciešams turpināt aEEG monitoringu, kā arī sasildīšanas fāzei ir raksturīga perifēra vazodilatācija, kas var būt par iemeslu hipotenzijai, tāpēc rūpīgi jāmonitorē asinsspiediens un jāpielāgo ievadāmā šķidrums (skat. 3.2.2. nodaļu).

4.2.6 Riski un iespējamās komplikācijas

- Hipotermijas stāvoklis fizioloģiski ir saistīts ar pagarinātu QT intervālu un sinusa bradikardiju (līdz pat 70-80 reizēm/minūtē), bez būtiskas ietekmes uz sirds izsviedi un tai nav nepieciešama specifiska terapija. [1.]
- Hipotermijas pacientiem ir paaugstināts trombocitopēnijas risks, kas nepaaugstina asiņošanas risku. [1.]
- Ja centrālā temperatūra nokrītas zem 31°C, iespējama imunosupresija ar paaugstinātu infekcijas risku, koagulopātija ar paaugstinātu asiņošanas risku vai paaugstināta insulīna rezistence un elektrolītu disbalanss, taču šo blakņu varbūtība ir maz iespējama, ja temperatūra tiek uzturēta mērķa robežās. [1.7.]
- Subkutānā tauku nekroze var būt gan kā perinatālas asfiksijas, gan arī vispārējās ķermeņa hipotermijas komplikācija, tā var radīt sāpes, atstāt rētas un izraisīt hiperkalciēmiju, Šī komplikācija var attīstīties arī pēc bērna izrakstīšanas no stacionāra, tāpēc jaundzimušā ādas stāvoklis jāizvērtē dinamikā un vajadzības gadījumā jāmonitorē kalcija līmenis asinīs. [7.]

4.2.7 Situācijas, kad procedūru pārtrauc ātrāk par 72 stundām

- Hipotermijas pārtraukšana jāapsver
 - ja ir smaga koagulopātija ar asiņošanu, kas nepadodas terapijai
 - ja attīstās persistējoša pulmonāla hipertensija ar rezistentu hipoksēmiju
 - ja ir sirds aritmijas, kas prasa ārstēšanu [5.-11.]
- Dažos gadījumos, kad terapijas gaitā kļūst skaidrs, ka jaundzimušā prognoze ir bezcerīga un intensīvā terapija kļūst jau bezjēdzīga, pirms pārtraukt agresīvu ārstēšanu, vispirms jāpārtrauc hipotermijas procedūra. [7.]

4.2.8 Nestandarta situācijas

- **Jaundzimušie pēc 6 stundu vecuma**
Ja jaundzimušais atbilst hipotermijas kritērijiem, bet terapija nav uzsākta pirmo 6 stundu laikā, individuāli izvērtējot situāciju, būtu apsverama hipotermijas uzsākšana starp 6. līdz 12. dzīves stundu. Lai arī tiek stingri rekomendēts uzsākt hipotermiju pirmajās 6 stundās pēc dzimšanas, novērojumi ir parādījuši, ka, uzsākot to līdz 12. dzīves stundai, arī pastāv iespēja gūt labākus ilgtermiņa neiroloģiskos rezultātus. [7.9.]
- **Postnatāls kolapss**
Hipotermijas uzsākšana apsverama jaundzimušajiem ar postnatālu kolapsu pirmo 48 stundu laikā. Lai arī nav specifiski šīs grupas bērniem veļtīti pētījumi, taču dažkārt šie pacienti tiek ārstēti ar hipotermiju un ir vērojams labvēlīgs efekts. [7.]
- **Priekšlaikus no 34⁺¹–34⁺⁶ gestācijas nedēļās dzimuši jaundzimušie**
Jaundzimušajiem, kuri dzimuši 34⁺¹–34⁺⁶ gestācijas nedēļās, par hipotermijas uzsākšanu vai neuzsākšanu lemj individuāli, konsultējoties ar NMPD SMC neonatologu. [7.]

4.2.9 Terapeitiskās hipotermijas kontraindikācijas [5.-11.]

- Priekšlaikus pirms $\leq 34^{+0}$ gestācijas nedēļām dzimuši jaundzimušie
- Ja bērna stāvoklis ir agonāls
- Smagas iedzimtas anomālijas un ģenētiskie sindromi ar sliktu ilgtermiņa prognozi un ierobežotu dzīvotspēju (piem., 13. vai 18. hromosomas trisomija)
- Klīniski nekontrolējama asiņošana un smaga koagulopātija
- Smaga galvas trauma vai intrakraniāla asiņošana
 - Izolēta intraventrikulāra hemorāģija nav absolūta kontraindikācija
- Refraktora hipoksēmija, neskatoties uz agresīvu terapiju. Persistējoša pulmonāla hipertenzija pati par sevi nav kontraindikācija.
- Ķirurģisku patoloģiju gadījumos, ja nepieciešama operācija pirmajās dienās, iekļaušana jāapsver individuāli, konsultējoties ar ķirurgiem.

4.2.10 Kur veic hipotermijas procedūru?

- Terapeitiskās hipotermijas procedūru drīkst veikt tikai Jaundzimušo intensīvās terapijas nodaļā, kurā ir augsti kvalificēts personāls ar pieredzi kritiski slimu un komplikētu jaundzimušo aprūpē, kā arī ārstēšanai un izmeklējumu veikšanai nepieciešamais aprīkojums. [5.7.8.]
- Jaundzimušajiem, kuri dzimuši P.Stradiņa Klīniskās Universitātes slimnīcā (PSKUS) un Rīgas Dzemdību namā (RDN), terapeitiskās hipotermijas procedūru veic šo stacionāru Jaundzimušo intensīvās terapijas nodaļās.
- Jaundzimušos, kuri dzimuši reģionālajos dzemdību stacionāros, terapeitiskās hipotermijas procedūras veikšanai transportē uz Bērnu klīniskās universitātes slimnīcas (BKUS) Neonatoloģijas klīniku, līdz pārvešanai nodrošinot pasīvo hipotermiju (skat.4.2.3)
Gadījumos, ja kādā no hipotermijas references stacionāriem (BKUS, PSKUS, RDN) aparatūra nav pieejama, savstarpēji vienojoties, pacientus transportē uz centru, kurā tajā brīdī aparatūra ir pieejama.
- Jaundzimušos no PSKUS un RDN pēc hipotermijas procedūras un sasilšanas transportē uz BKUS turpmākai izmeklēšanai un ārstēšanai.

4.2.11 Jaundzimušo transportēšana un konsultēšana

- Hipotermijas pacientu konsultēšanu un starpstacionāru transportēšanu nodrošina NMPD Specializētā Medicīnas Centra (SMC) neonatologu brigāde. Transportlīdzeklim jābūt aprīkotam ar servo-kontrolētu jaundzimušo hipotermijas ierīci, lai transportēšanas laikā varētu veikt aktīvo hipotermiju.
- Pirms uzsākt pasīvo hipotermiju, reģionālo stacionāru personālam jākonsultējas ar NMPD SMC neonatologu par jaundzimušā atbilstību hipotermijas kritērijiem un jāsaskaņo sākotnējā terapija. Jaundzimušā transports jāpiesaka NMPD dispečerim.
NMPD SMC dispečera tālrunis **67337991**.
- Pacientiem, kuri tiek transportēti uz citu stacionāru, transportēšanas dokumentācijai jāpievieno aizpildīts hipotermijas atbilstības protokols (Pielikums Nr 1) un Sākotnējās atbalsta terapijas un novērošanas protokols (Pielikums Nr 2, skat. zemāk).

4.3 Atbalsta terapija

4.3.1 Sākotnējā atbalsta terapija

Visiem jaundzimušajiem – gan tiem, kuriem reģionālajos stacionāros uzsāk pasīvo hipotermiju un kuri tiek gatavoti transportēšanai, gan tiem, kuri dzimuši stacionāros, kuros veic aktīvo hipotermiju, - sākotnēji jānodrošina nepārtraukta monitorēšana, elpošanas atbalsts, intravenoza pieeja, jāuzsāk intravenoza šķidrums ievade un sedācija, kā arī jāveic pamata laboratoriskie izmeklējumi. (skat.2.tabulu). [5.-11.]

Pacientiem, kur tiek transportēti uz citu stacionāru, informācijas pēctecības nodrošināšanai, jāaizpilda **Sākotnējās atbalsta terapijas un novērošanas protokols** (Pielikums Nr 2), atzīmējot veiktās darbības. Protokols ir transportēšanas dokumentācijas neatņemama sastāvdaļa.

2.tabula Sākotnējā atbalsta terapija un novērošana

Darbība	Apsvērumi
Novērošana	<ul style="list-style-type: none">• Uzsāk nepārtrauktu vitālo rādītāju monitorēšanu (elpošana, sirdsdarbība, SpO₂) un dokumentē ik 30 minūtes• Mēra neinvazīvo asinsspiedienu (ik 30 minūtes)• Uzsāk nepārtrauktu rektālās t^o monitorēšanu, ja tas nav iespējams, mēra aksillāro t^o ik 20 minūtes• Uzsāk mērīt diurēzi• Uzsāk aEEG pierakstu (ja iespējams)
Elpošanas atbalsts	<ul style="list-style-type: none">• Nodrošina elpošanas atbalstu, pēc indikācijām - ar pastāvīgu pozitīvu spiedienu izelpā (nCPAP) vai mākslīgu plaušu ventilāciju (MPV)<ul style="list-style-type: none">○ Jāizvairās no hipokapnijas un hiperoksēmijas (skat. Elpošanas sistēma)• Elpināšanas gāzu sildīšana un mitrināšana jānodrošina parastajā režīmā
Asinsvadu pieeja	<ul style="list-style-type: none">• Nekavējoties nodrošina perifēru i/v pieeju• Ievada nabas vēnas katetru (NVK) (ja pieejams - divlūmenu) un, ja iespējams, nabas artērijas katetru (NAK) UZMANĪBU! Nabas asinsvadu kateterizēšana nedrīkst aizkavēt hipotermijas uzsākšanu.
I/v šķidrums ievade	<ul style="list-style-type: none">• I/v infūziju uzsāk ar 10% glikozes šķīdumu, ievadāmā šķidruma apjomu rēķinot 40-50 ml/kg/dnn
Sedācija, analģēzija	<ul style="list-style-type: none">• Uzsākot MPV un terapeitisko hipotermiju, lai nodrošinātu bērnam komfortu un izvairītos no aukstuma stresa, uzsāk sedāciju• Izvēles medikaments ir Morfijs<ul style="list-style-type: none">○ Morfija infūziju uzsāk ar piesātinošo devu 50 mcg/kg /1 stundas laikā; ja ir uzbudinājums, drebuļi,

	<p>tahikardija (izslēdzot citus tahikardijas iemeslus), piesātinošās devas ievadi var atkārtot vēl 1 reizi; jāizvairās no bolus devām, ja bērns nav intubēts;</p> <ul style="list-style-type: none"> ○ I/v morfijs infūzu turpina zemā devā 5-10 mcg/kg/st vai pēc 12 stundām samazinot līdz 5 mcg/kg/st <ul style="list-style-type: none"> ● Sedācijas nolūkos ieteicams izvairīties lietot benzildiazepīnus ● Narkotiskie analgēzijas līdzekļi jāievada piesardzīgi, iespējami zemās devās, jo hipotermijas apstākļos ir palēnināta to izvide no organisma ● Fentanila ievade var samazināt hipotermijas neiroprotektīvo darbību un radīt neironu bojājumu
Kardiovaskulārs atbalsts	<ul style="list-style-type: none"> ● Nodrošina adekvātu perfūziju, ar mērķi uzturēt vidējo TA virs 35-40 mmHg, ja nepieciešams: <ul style="list-style-type: none"> ○ Pie hipovolēmijas ievada fizioloģiskā NaCl 0,9% šķīduma bolusu 10 ml/kg ○ uzsāk inotropu terapiju - izvēles medikaments ir Dopamīns
Kuņģa-zarnu trakts	<ul style="list-style-type: none"> ● Ievada nazogastrālo zondi
Pamata laboratoriskie izmeklējumi (uzsākot hipotermiju /pirms transportēšanas)	<ul style="list-style-type: none"> ● Asins gāzu analīze <ul style="list-style-type: none"> ○ Lai lemtu par jaundzimušā atbilstību hipotermijai, vislabāk veikt nabas asinsvadu pāra (nabas vēnas un artērijas) analīzi ○ Ja nabas asins gāzu analīze nav veikta, to jāveic pirmajās 60 dzīves minūtēs jebkurā asins paraugā (kapilārā, venozā vai arteriālā) ○ Dinamikā asins gāzu analīzi veic atkarībā no klīniskā stāvokļa ● Laktāts ● Glikoze ● Elektrolīti (Na⁺, K⁺, Ca⁺⁺) ● Pilna asins aina ● Asins bioķīmiskie izmeklējumi – CRO, bilirubīns ● Koagulogramma (PT, INR, APTL), fibrinogēns ● Asins kultūra (pirms antibakteriālās terapijas uzsākšanas, ja iespējams) ● Vēlams nosūtīt placentu histoloģiskai izmeklēšanai

4.3.2 Atbalsta terapija pa orgānu sistēmām

Visu orgānu sistēmu atbalsta terapija jānodrošina pēc nepieciešamības, atbilstoši klīniskajām indikācijām - gan pasīvās hipotermijas laikā pirms transportēšanas, gan transportējot, gan turpmāk Jaundzimušo intensīvās terapijas nodaļā aktīvās hipotermijas laikā (skat.3.tabulu). [5.-11.]

3.tabula Atbalsta terapija pa orgānu sistēmām

Orgānu sistēma	Apsvērumi un terapija
Elpošanas sistēma	<ul style="list-style-type: none"> • Nodrošina elpošanas atbalstu, metodi izvēloties atbilstoši indikācijām • Lielākajai daļai hipotermijas pacientu neiroloģiskā stāvokļa dēļ nepieciešama mākslīgā plaušu ventilācija • Jāizvairās no hipokapnijas ($p\text{CO}_2 < 35 \text{ mmHg}$) <ul style="list-style-type: none"> ○ Terapeitiskā hipotermija var $\downarrow p\text{CO}_2$ ○ Mērķa $p\text{CO}_2$ 45-50 mmHg • Jāizvairās no hiperoksēmijas ($\text{PaO}_2 > 100 \text{ mmHg}$) <ul style="list-style-type: none"> ○ Mērķa SpO_2 92-95%, • Veic plaušu RTG izmeklējumu, dinamikā atkārtoti pēc indikācijām
Kardiovaskulārā sistēma	<ul style="list-style-type: none"> • Iespējama hipotensija, šoks, kardiomegālija, aritmijas, sirds mazspēja vai išēmija • Nepārtraukti monitorē 3-novadījumu EKG • Hipotermijas laikā fizioloģiski raksturīga bradikardija ($< 100 \text{ x/min}$) <ul style="list-style-type: none"> ○ Paātrināta sirdsdarbība var liecināt par distresu, sāpēm vai norādīt uz sepsi • Monitorē invazīvo vai neinvazīvo asinsspiedienu (TA) • Terapijas mērķis ir uzturēt vidējo TA virs 35-40 mmHg <ul style="list-style-type: none"> ○ Pazeminātas cerebrālās autoregulācijas apstākļos hipo- un hipertensija ir bīstama ○ Sasildīšanas fāzē pieaug hipotensijas risks, jo sākas perifēra vazodilatācija • Hipovolēmiju pēc nepieciešamības koriģē ar tilpuma paplašinātājiem - fizioloģiskā NaCl 0.9% šķīduma bolusu 10 ml/kg Ja hipovolēmijas etioloģija ir anēmija, to pēc indikācijām koriģē ar Eritrocītu masas transfūziju. 10-20 ml/kg <ul style="list-style-type: none"> ○ Šķīduma bolusi jāievada piesardzīgi, jo hipoksiski-išēmiska miokarda bojājuma apstākļos, šķīduma slodze var pasliktināt miokarda funkcijas • Pēc indikācijām uzsāk inotropu terapiju <ul style="list-style-type: none"> ○ 1.rindas izvēles medikaments ir Dopamīns ○ PPH gadījumos ar miokarda disfunkciju apsver Milrinone ievadi • Refraktorās hipotenzijas gadījumā, ja ir aizdomas par virsnieru nepietiekamību, apsver Hidrokortizona ievadi

	<ul style="list-style-type: none"> • Apsver EhoKS izmeklējumu – tā palīdz diferencēt miokarda disfunkciju no hipovolēmijas
Nieres un šķidruma balanss	<ul style="list-style-type: none"> • Iespējama oligūrija, hematūrija, proteinūrija, mioglobinūrija, poliūrija un akūta nieru mazspēja • Rūpīgi monitorē ievadītā/izvadītā šķidruma balansu • Kateterizē urīnpūsli - mēra diurēzi • Monitorē urea, kreatinīna līmeni dinamikā • Ievadāmā šķidruma apjomu limitē 40-50 ml/kg/dnn <ul style="list-style-type: none"> ○ Ja akūtas nieru mazspējas gadījumā diurēze <1ml/kg/st, apsver šķidruma apjoma samazināšanu līdz 30 ml/kg/dnn + zudumi, vienlaikus nodrošinot adekvātu glikozes pievadi ○ Sasildīšanas fāzē jāpalielina ievadāmā šķidruma apjoms, kāpinot to pa 20 ml/kg/dnn, jo sākas perifēra vazodilatācija un ir hipovolēmijas risks
Glikoze un elektrolīti	<ul style="list-style-type: none"> • Regulāri monitorē glikozes līmeni asinīs. Hipotermijas pacientiem iespējama gan hipo-, gan hiperglikēmija • Infūzu terapijas mērķis ir uzturēt glikozes līmeni 3,5-6 mmol/l robežās • I/v infūzu uzsāk ar 10% glikozes šķīdumu <ul style="list-style-type: none"> ○ Lai nodrošinātu nepieciešamo glikozes ievades devu 4-5 mg/kg/min, bieži ir nepieciešama augstāka glikozes koncentrācija ○ Ja vērojama hipoglikēmija, palielina ievadāmās glikozes koncentrāciju • Stāvoklim stabilizējoties, uzsāk parenterālo barošanu • Iespējama hiponatriēmija, hipokalciēmija, hipomagniēmija <ul style="list-style-type: none"> ○ Monitorē elektrolītu (Na, Ca, K, Mg, P) līmeni asinīs un koriģē pēc vajadzības • Jāizvairās no metabolās acidozes korekcijas ar Nātrija bikarbonātu (NaHCO₃), jo nodrošinot adekvātu cirkulāciju, tā pakāpeniski koriģēsies pati • Refraktorās smagas acidozes gadījumā var apsvērt korekciju ar pus-devu bikarbonāta, ja tiek nodrošināta adekvāta ventilācija
Centrālā nervu sistēma	<ul style="list-style-type: none"> • Nodrošina adekvātu sedāciju (devas skat. 4.3.1.) • Veic nepārtrauktu aEEG pierakstu – to uzsāk jau pirms hipotermijas procedūras un turpina visu hipotermijas un sasildīšanas laiku • Augsts krampju atkārtšanās risks ir sasildīšanas fāzē • Pretkrampju terapija <ul style="list-style-type: none"> ○ Pretkrampju medikamentus lieto, ja krampju lēkme ilgst ilgāk par 3 minūtēm vai atkārtojas biežāk kā 3 reizes stundā vai arī rada kardiorespiratoru nestabilitāti ○ Pirmās rindas izvēles medikaments ir Fenobarbitāls

	<ul style="list-style-type: none"> ○ Sākotnējā i/v Fenobarbitāla deva 20 mg/kg, ja krampji turpinās, atkārtotā deva 10 mg/kg līdz 2 reizēm ○ Ja nepieciešama atkārtota Fenobarbitāla ievade, monitorē tā līmeni serumā 12 stundas pēc piesātinotās devas ievades, jo hipotermija palēnina medikamentu metabolismu ○ 2^{ās} rindas medikaments – Midazolams ● Veic NSG un MR izmeklējumus (skat.5.3.)
Kuņģa-zarnu trakts	<ul style="list-style-type: none"> ● Ievada atslodzes zondi ● Pirmajās 24 stundās enterālo ēdināšanu neuzsāk. ● Turpmākajās dienās, ja stabils vispārējais stāvoklis un nav multiorgānu bojājuma, var uzsākt ēdināšanu tikai ar mātes pienu trofiskā apjomā 10 ml/kg/dn, devu nekāpinot līdz sasildīšanas fāzei
Infekcijas kontrole	<ul style="list-style-type: none"> ● Perinatāla infekcija bieži ir vienlaikus ar HIE ● Veic sepses skrīninga izmeklējumus – pilnu asins analīzi, CRO, IL-6 (ja iespējams), Asinis uz sterilitāti (pirms antibakteriālās terapijas uzsākšanas) ● Ja ir aizdomas par infekciju, uzsāk antibakteriālo terapiju ar ampicillīnu un gentamicīnu ● Ja infekcijas diagnoze neapstiprinās, apsver antibiotiku atcelšanu pēc 36-48 stundām ● Ja saņem gentamicīnu, ievades intervāls ir garāks - 36 stundas, monitorē tā līmeni plazmā pirms 2. devas ● Ja ir nieru mazspējas pazīmes, gentamicīna ievadi atceļ, aizvietojo to ar Cefotaxime
Koagulopātijas terapija	<ul style="list-style-type: none"> ● Visiem jaundzimušajiem ievada K vitamīnu i/v pēc dzimšanas un apsver atkārtotu K vitamīna ievadi ● Jaundzimušajiem ar HIE ir augsts DIK un trombocitopēnijas risks ● Ja ir klīniska asiņošana, ievada Svaigi saldētu plazmu 15-20 ml/kg ● Ja nav klīniskas asiņošanas, Trombocītu masas transfūziju veic pie trombocītu skaita <50 000; Ja ir klīniska asiņošana, trombocītu masas transfūziju apsver pie augstāka trombocītu skaita ● Kontrolē koagulogrammu un hematoloģiskos rādītājus dinamikā.

5 Izmeklējumi

5.1 Laboratoriskie izmeklējumi

Hipotermijas pacientam veicamie laboratoriskie izmeklējumi un to ieteicamie kontroles intervāli apkopoti tabulā (skat. 4.tabulu). [5.-11.] Mainoties pacienta stāvoklim, ja nepieciešams, jebkurus no minētajiem izmeklējumiem veic biežāk, vadoties pēc klīniskajām indikācijām.

4.tabula Hipotermijas pacientam veicamie izmeklējumi

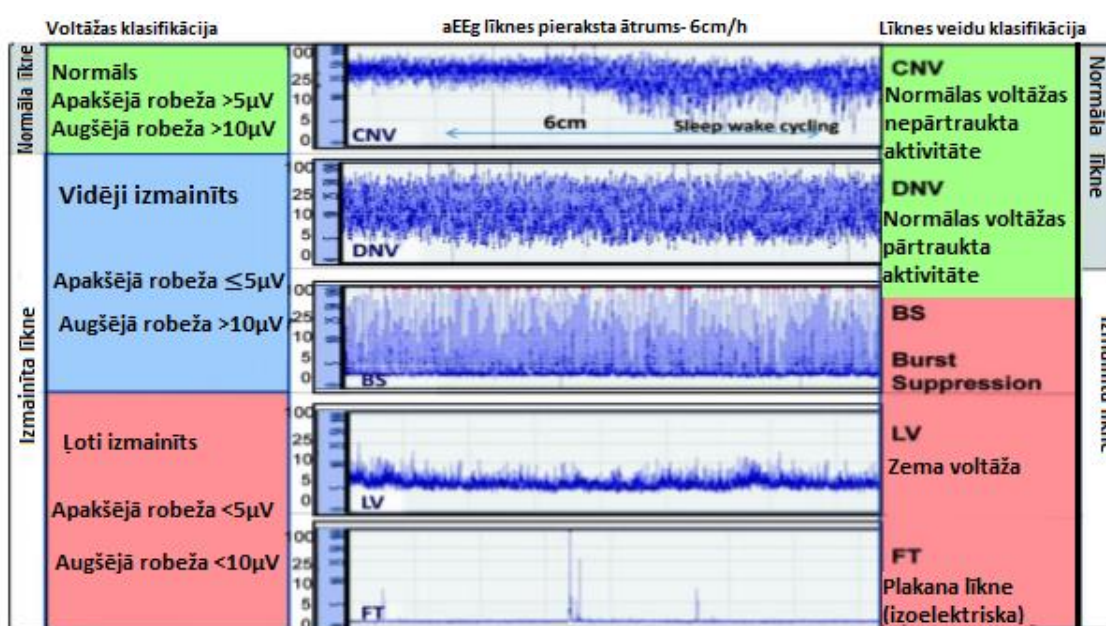
	0 – 6 dzīves stundas	6 -12 dzīves stundas	24 dzīves stundas	Turpmāk līdz sasildīšanas fāzei
Asins gāzes*	+	+	+	Ik 24 stundas vai pēc klīniskajām indikācijām
Glikoze	+	+	+	
Laktāts	+	+	+	
Pilna asins aina	+	-	+	
Na ⁺ K ⁺ Ca ⁺	+	+	+	
Mg ⁺⁺		+	+	
CRP, IL 6	+	+	+	
AlAT, AsAT	-	+	+	
Urea, kreatinīns	-	+	+	
Bilirubīns	+	Pēc klīniskajām indikācijām		
Koagulogramma (PT, INR, APTL), Fibrinogēns	+	-	+	Pēc klīniskajām indikācijām
Asinis uz sterilitāti	Pirms antibakteriālās terapijas uzsākšanas Nepieciešams vismaz 1 ml asiņu			
Fenobarbitāla līmenis serumā	Ja nepieciešama atkārtota medikamenta deva, nosaka tā līmeni serumā 12 stundas pēc piesātinošās devas ievades			
Troponīns	Ja ir aizdomas par miokarda hipoksiski išēmisku bojājumu			

*Lai analīze būtu korekta, asins gāzu analizatorā jāievada aktuālā rektālā temperatūru

Pacientiem, kuri pēc hipotermijas procedūras no PSKUS un RDN tālākai terapijai un izmeklēšanai tiek transportēti uz BKUS, kvalitatīvākas informācijas nodošanas nolūkā, vēlams veikto izmeklējumu rezultātus dokumentēt **Hipotermijas procedūras laikā veikto izmeklējumu rezultātu lapā** (Pielikums Nr 3), ko pievieno pacienta Izrakstam.

5.2 Amplitūdas integrētā elektroencefalogrāfija (aEEG)

- aEEG viena vai divu kanālu pieraksts jāveic visiem bērniem, kuriem tiek veikta hipotermijas procedūra. Ideāli būtu uzsākt aEEG pierakstu jau dzemdību iestādē pirms transportēšanas, ja vien ir pieejama aparatūra. Ja aparatūra nav pieejama, aEEG pierakstu uzsāk, tiklīdz ierodas transporta brigāde vai jaundzimušais ir nogādāts centrā, kurā veic hipotermiju, un turpina to visu procedūras laiku, kā arī sasildīšanas periodā.
- aEEG pieraksts palīdz identificēt krampjus, kā arī izvērtēt smadzeņu pamataktivitāti, kas sniedz informāciju par encefalopātijas smagumu un prognozi.
- Smadzeņu pamataktivitātes iespējamo aEEG pieraksta variantu (*patterns*) paraugi un interpretācijas pamatprincipi attēloti 1. attēlā



1.attēls aEEG iespējamie varianti un interpretācijas pamatprincipi

- Izvērtējot aEEG, jāņem vērā, ka pretkrampju terapija un sedācija var samazināt smadzeņu pamataktivitāti.
- Smadzeņu pamataktivitātes normalizēšanās 6-24 stundu vecumā norāda uz augstu laba iznākuma iespējamību, bet patoloģiskas pamataktivitātes saglabāšanās ilgāk par 48 stundām pēc dzimšanas korelē ar sliktu ilgtermiņa rezultātu [5.7.]
- Daudzkanālu EEG izmeklējumu ieteicams veikt pēc sasildīšanas, kad pacients vairs nesaņem pretkrampju medikamentus. EEG parāda detalizētāku smadzeņu struktūru aktivitāti un tā var uzrādīt krampjus un citas izmaiņas, kas nav redzamas aEEG pierakstā. [7.]

5.3 Attēldiagnostika

5.3.1 Neurosonogrāfija (NSG)

- NSG izmeklējumu ideāli būtu veikt pirms hipotermijas procedūras, lai izslēgtu lielas intrakraniālas hemorāģijas, smadzeņu malformācijas un jaunveidojumus, taču izmeklējuma veikšana nedrīkst aizkavēt hipotermijas uzsākšanu. [7.]
- Iespējamā NSG atradne pie smaga HIE:
 - Agrīna smadzeņu tūska - ar ģeneralizēti paaugstinātu ehogenitāti, neskaidrām smadzeņu krokām un šauriem ventrikuliem
 - Kortikāla “spīdēšana”
 - Pēc 2. – 3. dienas paaugstināta thalamus rajonu un parenhīmas ehogenitāte
 - Pēc 7. dzīves dienas cistiska baltās vielas deģenerācija. [7.]
- Veicot NSG, vēlams mērīt rezistences indeksu (RI). Samazināts RI norāda uz cerebrālās autoregulācijas zudumu un vazodilatāciju. Tas sāk samazināties 24 stundas pēc HI bojājuma un, mērot to dinamikā, var netieši spriest par smadzeņu bojājuma rašanās laiku. RI <0,55 korelē ar augstāku smadzeņu bojājuma risku. [7.]

5.3.2 Magnētiskās rezonanses izmeklējums (MRI)

- MRI ir attēldiagnostikas izvēles metode, kas palīdz apstiprināt HIE diagnozi, novērtēt smadzeņu bojājuma lokalizāciju un apjomu, kā arī tam ir visaugstākā prognostiskā vērtība.
- Jaundzimušajiem izmanto kombinētas MRI modifikācijas - T1 un T2 sekvenču, DWI (*diffusion weighted imaging*) un Magnētiskās rezonanses spektroskopiju (MRS)
 - DWI agrīnāk atspoguļo hipoksijas išēmijas izmaiņas smadzenēs;
 - T1 un T2 sekvenču izmaiņas kļūst redzamas vēlāk;
- Tiek rekomendēts MRI izmeklējumu veikt **starp 5. – 7. dzīves dienu**, jo šajā laikā tas sniedz visprecīzāko prognostisko informāciju. [5.7.8.9.]
Agrīni līdz 4. dzīves dienai veikts T1/T2 sekvenču izmeklējums var neparādīt patieso HIE bojājuma smagumu, savukārt pēc 7. dzīves dienas, izzūdot citotoksiskai tūscai, DWI izmeklējumā rodas pseidonormalizācija.
- Laikā vai tuvu laikam dzimušam jaundzimušajam HIE raksturīgi divi smadzeņu bojājuma veidi:
 - Akūtai smagai hipoksijas epizodei raksturīgs abpusējs bazālo gangliju un thalamus bojājums.
Capsula interna mugurējās kājiņas (PLIC) bojājums asociējas ar sliktu neiromotoro attīstību
 - Ilgstošākai subakūtai hipoksijas-išēmijas epizodei raksturīgs smadzeņu garozas robežbaseinu bojājums. [7.]
- MRS (magnētiskās rezonanses spektroskopija) izmeklējums mēra metabolītu līmeni smadzenēs - pēc HIE bojājuma pirmo 24 stundu laikā pieaug laktāta

(Lac) līmenis, bet N-acetilaspārtāta (NAA) līmenis samazinās pirmo 3 dienu laikā. Palielināta Lac/NAA attiecība bazālajos ganglijos korelē ar paaugstinātu mirstības un sliktas neiroloģiskās attīstības risku. [9.]

6 Prognoze un turpmākā novērošana (*Follow-up*)

- Agrīnu prognostisko informāciju HIE pacientiem var sniegt aEEG normalizēšanās pirmajās 48 stundās un MRI atradne. Taču, balstoties uz agrīno atradni, nekad nevar precīzi noteikt ilgtermiņa attīstības prognozi un paredzēt iespējamās neiroloģiskās problēmas.
- Visiem jaundzimušajiem, kuri saņēmuši hipotermijas terapiju, nepieciešama dinamiska novērošana līdz 2 gadu vecumam, lai agrīni varētu identificēt un savlaicīgi risināt radušās attīstības problēmas. [5.7.8.9.]
- Izrakstoties no stacionāra, bērns tiek iekļauts neonatologu vadītas dinamiskās novērošanas (*Follow-up*) programmā, kuras ietvaros neiroloģiskā attīstība tiek vērtēta pēc speciālām skalām. Ja tiek novērotas novirzes no normas, pēc nepieciešamības tiek piesaistīts neirologs, rehabilitologs, audiologopēds un citi speciālisti.

Informācija vecākiem

- Hipotermijas pacientu aprūpē pēc iespējas jāiesaista vecāki, atkarībā no bērna stāvokļa ļaujot jaundzimušajam pieskarties vai veikt vienkāršas aprūpes darbības.
- Vecākiem, viņiem saprotamā veidā, jāizskaidro jaundzimušā stāvoklis, HIE būtība un iemesli, izmeklējumu rezultāti, ārstēšanas plāns, hipotermijas procedūras būtība un prognostiskie rādītāji.
Ja jaundzimušo nepieciešams transportēt uz hipotermijas centru, SMC neonatologs-konsultants izskaidro arī transportēšanas detaļas un turpmāko taktiku.
- Vecāku piekrišana hipotermijas procedūrai nav nepieciešama.
- Informācija, kas var noderēt speciālistiem pārrunās ar vecākiem, apkopota 5.tabulā. [5.7.]

5.tabula Vecākiem sniedzamā informācija

Aspekti	Informācija vecākiem
Reanimācija	<ul style="list-style-type: none"> • Jūsu jaundzimušais pēc piedzimšanas pats neelpoja un viņam bija nepieciešams veikt atdzīvināšanas/reanimācijas pasākumus. Izmeklējumu rezultāti un klīniskais stāvoklis norāda, ka bērns dzemdībās ir pārcietis nopietnu skābekļa trūkumu jeb hipoksiju un smadzeņu apasiņošanas traucējumus.

Biežums	<ul style="list-style-type: none"> • Apmēram 1-6 no 1000 jaundzimušajiem cieš no samazinātas skābekļa piegādes un apasiņošanas traucējumiem smadzenēs dzimšanas brīdī.
Sekas	<ul style="list-style-type: none"> • Šāda nopietna apasiņošanas un skābekļa trūkuma epizode ap dzimšanas brīdi var radīt jaundzimušajam smadzeņu bojājumu - gan tūlītēji notikuma brīdī, gan bojājuma process var turpināties sekundāri pēc dzimšanas, kad hipoksijas epizode jau ir beigusies . • Ir zināms, ka uzsākot speciālu hipotermijas terapiju pirmo 6 stundu laikā pēc hipoksijas epizodes, ir iespējams nobremzēt sekundāro smadzeņu bojājumu
Prognoze	<ul style="list-style-type: none"> • Jaundzimušajiem, kuriem smadzeņu bojājums ir viegls, bieži nav paliekošas sekas. • Aptuveni 30—60% jaundzimušajiem, kuri izdzīvo pēc smagāka smadzeņu bojājuma, var palikt ilgtermiņa sekas, tajā skatā bērnu cerebrālā trieka, attīstības traucējumi un krampji.
Ārstēšana	<ul style="list-style-type: none"> • Agrāk nebija pierādītu ārstēšanas metožu, ar kuru palīdzību varētu samazināt smadzeņu bojājuma smagumu cietušajiem bērniem. • Pēdējos gados ir pierādīts, ka bērniem ar vidēji smagu un smagu smadzeņu bojājumu hipotermija procedūra jeb atdzesēšana, ja to uzsāk 6 stundu laikā pēc dzimšanas, var samazināt smadzeņu bojājuma pakāpi, uzlabo šo bērnu izdzīvošanu un samazina attīstības traucējumus turpmākajā dzīvē.
Hipotermijas procedūra	<ul style="list-style-type: none"> • Hipotermijas procedūras laikā bērna ķermeņa temperatūra ar speciāla aprīkojuma palīdzību tiek pazemināta līdz 33° - 34°C uz 72 stundām. Visu procedūras laiku temperatūra un citi vitālie rādītāji tiek cieši novēroti un precīzi monitorēti. • Pēc 72 stundām bērns tiks pakāpeniski sasildīts līdz 37°C temperatūrai. • Vienlaikus hipotermijas procedūrai jaundzimušais saņem standarta intensīvo terapiju atbilstoši klīniskajai situācijai, kā arī tiek nodrošināta medikamentoza atsāpināšana, lai mazinātu diskomforta sajūtu.

Literatūra:

1. Jacobs SE, Berg M, Hunt R, Tarnow-Mordi WO, Inder TE, Davis PG. Cooling for newborns with hypoxic ischaemic encephalopathy. *Cochrane Database Syst Rev* 2013;1:CD003311.
2. McAdams RM, Juul SE, Neonatal encephalopathy: Update on therapeutic hypothermia and other novel therapeutics. *Clin Perinatol* 2016 September; 43(3): 485–500
3. Antonucci A, Porcella A, Piloni MD Perinatal asphyxia in the term newborn *Journal of Pediatric and Neonatal Individualized Medicine* 2014;3(2):e030269
4. American Academy of Pediatrics, Clinical Report Hypothermia and Neonatal Encephalopathy. *Pediatrics* June, 2014; 133(6)
5. Hypoxic-ischaemic encephalopathy (HIE). MN16.11-V9-R21 Queensland Clinical Guidelines. Endorsed by Queensland Clinical Guidelines Steering Committee Statewide Maternity and Neonatal Clinical Network (Queensland). February 2018 www.health.qld.gov.au/qcg
6. Therapeutic hypothermia with intracorporeal temperature monitoring for hypoxic perinatal brain injury (IPG347). *The National Institute for Health and Care excellence (NICE)*
7. Clinical Guideline: Guidelines for Management of Infants with Suspected Hypoxic Ischaemic Encephalopathy (HIE). NEO-ODN-2016-12 Authors: Austin T, Chetcuti Ganado C, Clarke P et al Approved by: Neonatal Clinical Oversight Group. 20.07.2016 <http://bebop.nhs.uk/wp-content/uploads/HIE-Guideline-FINAL.pdf>
8. Hypothermia for newborns with hypoxic-ischemic encephalopathy. Authors: Brigitte Lemyre, Vann Chau; Canadian Paediatric Society, 08.06.2018. <https://www.cps.ca/en/documents/position/hypothermia-for-newborns>
9. Therapeutic Hypothermia for Neonatal Hypoxic Ischemic Encephalopathy. SLHD: Royal Prince Alfred Hospital Guideline RPAH_GL2017_023 Authors: Dyson A, Evans N, Approved by RPA Policy Committee 25.10.2017. https://www.slhd.nsw.gov.au/RPA/neonatal/content/pdf/guidelines/RPAH_Hypothermia_GL2017_023.pdf
10. Pediatric Newborn Medicine Clinical Practice Guidelines: Therapeutic Hypothermia. Department of Pediatric Newborn Medicine, Birmingham Women’s Hospital Rev 04.12.2017. <https://www.brighamandwomens.org/assets/BWH/pediatric-newborn-medicine/pdfs/th-cpg-amended.pdf>
11. Clinical Care Guidelines Hypoxic Ischemic Encephalopathy Clinical Children’s Hospital Colorado, November 2016 <https://www.childrenscolorado.org/globalassets/healthcare-professionals/clinical-pathways/hypoxic-ischemic-encephalopathy.pdf>
12. Shankaran S, Laptook AR, Pappas A, McDonald SA, Das A, Tyson JE, et al. Effect of depth and duration of hypothermia on deaths in the NICU among neonates with hypoxic ischemic encephalopathy: a randomized clinical trial. *Jama*. 2014;312(24):2629-39.