

МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ
ДЕРЖАВНЕ ПІДПРИЄМСТВО «ДЕРЖАВНИЙ ЕКСПЕРТНИЙ ЦЕНТР
МІНІСТЕРСТВА ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ»
АСОЦІАЦІЯ НЕОНАТОЛОГІВ УКРАЇНИ

**ЛІКУВАЛЬНА ГІПОТЕРМІЯ НОВОНАРОДЖЕНИХ З ГІПОКСИЧНО-ШЕМІЧНОЮ
ЕНЦЕФАЛОПАТІЄЮ**

КЛІНІЧНА НАСТАНОВА, ЗАСНОВАНА НА ДОКАЗАХ

Склад мультидисциплінарної робочої групи з опрацювання клінічної настанови

Знаменська Тетяна Костянтинівна	заступник генерального директора з питань перинатальної медицини, менеджменту та інноваційних технологій державної установи «Всеукраїнський центр материнства та дитинства НАМН України», заступник голови робочої групи з клінічних питань (за згодою);
Мавропуло Тетяна Карлівна	завідувачка кафедри госпітальної педіатрії 3 та неонатології Дніпровського державного медичного університету, експерт МОЗ України з неонатології;
Добрянський Дмитро Олександрович	професор кафедри педіатрії та медичної генетики ДНТ «Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького», експерт МОЗ України з неонатології;
Анікін Іван Олександрович	медичний директор ТМО «Здорова родина» Запорізької обласної ради;
Аряєв Микола Леонідович	завідуючий кафедри педіатрії № 1 Одеського національного медичного університету;
Бакаєва Олена Миколаївна	медичний директор з неонатальної допомоги КНП «Чернівецький обласний перинатальний центр»;
Батман Юрій Анастасович	професор кафедри акушерства, гінекології та неонатології Інституту післядипломної освіти Національного медичного університету імені О.О. Богомольця;
Власова Олена Василівна	професор кафедри педіатрії та дитячих інфекційних хвороб Буковинського державного медичного університету;
Воробйова Ірина Іванівна	завідувач відділення наукових проблем невиношування вагітності державної установи «Всеукраїнський центр материнства та дитинства НАМН України» (за згодою);
Воробйова Ольга Володимирівна	провідний науковий співробітник відділу неонатології державної установи «Всеукраїнський центр материнства та дитинства НАМН України» (за згодою);
Годованець Юлія Дмитрівна	професор кафедри педіатрії, неонатології та перинатальної медицини Буковинського державного медичного університету;

Гончарь Маргарита Олександрівна	завідувач кафедри педіатрії №1 та неонатології Харківського національного медичного університету;
Горбатюк Ольга Миколаївна	директор навчально-наукового інституту медицини Університету економіки та права «КРОК» (за згодою);
Клименко Тетяна Михайлівна	завідувач кафедри педіатрії № 3 та неонатології Харківського національного медичного університету;
Корнійчук Олег Володимирович	завідувач відділення анестезіології та інтенсивної терапії новонароджених та дітей молодшого віку з виїзною неонатологічною бригадою комунального некомерційного підприємства «Перинатальний центр м. Києва»;
Македонський Ігор Олександрович	генеральний директор комунального некомерційного підприємства «Міська багатoproфільна клінічна лікарня матері та дитини ім. проф. М. Ф. Руднева» Дніпровської міської ради, професор кафедри хірургії Дніпровського медичного інституту традиційної та нетрадиційної медицини;
Орлова Тетяна Олександрівна	завідувач відділення інтенсивної терапії глибоконедоношених дітей Національної дитячої спеціалізованої лікарні «Охматдит» Міністерства охорони здоров'я України;
Павлишин Галина Андріївна	завідувач кафедри педіатрії № 2 Тернопільського національного медичного університету імені І. Я. Горбачевського;
Похилько Валерій Іванович	проректор з науково-педагогічної та виховної роботи, професор кафедри педіатрії № 1 з пропедевтикою та неонатологією Полтавського державного медичного університету;
Редько Ірина Іванівна	професорка кафедри дитячих хвороб Запорізького державного медико-фармацевтичного університету;
Тишкевич Валерія Миколаївна	завідувач відділення анестезіології та інтенсивної терапії новонароджених комунального некомерційного підприємства «Перинатальний центр м. Києва»;

Ткаченко
Вікторія
Борисівна провідний науковий співробітник відділення наукових проблем невиношування вагітності державної установи «Всеукраїнський центр материнства та дитинства НАМН України» (за згодою);

Хаджинова
Наталія
Афанасіївна начальник відділу реалізації політик у сфері медичного забезпечення Департаменту медичних послуг Міністерства охорони здоров'я України;

Методологічний супровід та інформаційне забезпечення

Гуленко Оксана Іванівна директор Департаменту стандартів у сфері охорони здоров'я державного підприємства «Державний експертний центр Міністерства охорони здоров'я України», заступник голови робочої групи з методологічного супроводу.

Електронну версію документа можна завантажити з Реєстру медико-технологічних документів (https://www.dec.gov.ua/cat_mtd/galuzevi-standarti-ta-klinichni-nastanovi/)

Перегляд клінічної настанови заплановано на **2031 рік**

Державний експертний центр Міністерства охорони здоров'я України є членом

Guidelines International Network
(Міжнародна мережа настанов)



Рецензенти

Ковальова Олена Михайлівна головний спеціаліст відділу стратегічного розвитку програми медичних гарантій управління розробки програми медичних гарантій Департаменту стратегії універсального охоплення населення медичними послугами НСЗУ, д.мед.н., професор

Снісарь Володимир Іванович професор кафедри анестезіології, інтенсивної терапії та медицини невідкладних станів факультету післядипломної освіти Дніпровського державного медичного університету, д.мед.н., професор

Зміст

Склад мультидисциплінарної робочої групи з опрацювання клінічної.....	2
Перелік скорочень	7
ПЕРЕДМОВА МУЛЬТИДИСЦИПЛІНАРНОЇ РОБОЧОЇ ГРУПИ.....	9
Клінічна настанова Квінсленда: Гіпоксична ішемічна енцефалопатія (ГІЕ) Настанова № MN21.11-V11-R26. Queensland Health. 2021.....	12
1. Неонатальна енцефалопатія та гіпоксично-ішемічна енцефалопатія.....	12
1.1 Визначення понять неонатальна енцефалопатія та гіпоксично-ішемічна енцефалопатія	12
1.2 Захворюваність	12
1.3 Клінічні стандарти.....	12
1.4 Спілкування	13
2. Чинники ризику ГІЕ	14
2.1 Материнські чинники ризику	14
2.2 Чинники ризику, пов'язані з плодом/новонародженим	14
2.3 Ускладнення під час пологів.....	15
3. Оцінка, діагностика та лікування ГІЕ.....	15
3.1 Ознаки ГІЕ та відповідні діагностичні критерії.....	16
3.2 Додаткові обстеження	17
3.3 Встановлення діагнозу ГІЕ	19
3.4 Діагностичні критерії.....	19
3.5. Початкове лікування	21
3.6 Допомога дитині, яка народилася в закладі, де немає ВІТН	22
4. Лікувальна гіпотермія	22
4.1 Показання до ЛГ	23
4.2 Протипоказання та застереження	24
4.3. Застосування ЛГ	25
4.4 Охолодження та зігрівання	28
4.6 Побічні ефекти ЛГ	31
5. Прогноз після ГІЕ	32
6. Клінічні дані	32
7. Нейровізуалізація.....	33
8. Електроенцефалографія.....	34
9. Неврологічні результати.....	35
10. Планування виписки.....	35
Блок-схема: клінічні характеристики ГІЕ, обстеження та лікування	37
Блок-схема: Визначення показань до ЛГ	37
Блок-схема: Пасивне охолодження	37
Список літератури.....	38
Додаток А. Питання для обговорення з батьками	45
Додаток Б. Контрольний лист для ЛГ	46
Додаток С. Оцінювання тяжкості енцефалопатії (за шкалою Sarnat)	47
Додаток Д. Класифікація ГІЕ за Sarnat	48
Офіційна заява Канадського педіатричного товариства. Гіпотермія новонароджених з гіпоксично-ішемічною енцефалопатією.....	49
Передумови	49
Розробка заяви.....	49
Чи слід рутинно застосовувати гіпотермію у дітей з ГІЕ?.....	50
Яких немовлят потрібно лікувати охолодженням?	50
Яким дітям не потрібне охолодження?	52
Якими є побічні ефекти гіпотермії?	52
Яким методом забезпечити гіпотермію?.....	52

Де потрібно застосовувати гіпотермію?	53
Коли слід розпочинати охолодження?	53
Якої цільової температури необхідно досягнути?	53
Як довго має тривати гіпотермія?	53
Як зігрівати немовля?	54
Чи доцільно застосовувати гіпотермію у передчасно народжених немовлят?	54
Чи потрібно використовувати додаткову терапію?	54
Який оптимальний вік дитини для нейровізуалізації?	55
Яке спостереження слід організувати за дітьми, яких лікували за допомогою гіпотермії?	56
ВИСНОВОК	56
РЕЗЮМЕ РЕКОМЕНДАЦІЙ	57
Список літератури	58
Therapeutic Hypothermia for Neonatal Encephalopathy. A British Association of Perinatal Medicine (BAPM) Framework for Practice, 2020. https://www.bapm.org/resources/237-therapeutic-hypothermia-for-neonatal-encephalopathy	63
Додаток 2. Загальний догляд	63
Список літератури	67

Перелік скорочень

АТ	- артеріальний тиск
АТФ	- аденозинтрифосфат
ВІТН	- відділення інтенсивної терапії новонароджених
ВР	- відносний ризик
В/в	- внутрішньовенно
ГІЕ	- гіпоксично-ішемічна енцефалопатія
ГВ	- гестаційний вік
ДІ	- довірчий інтервал
ДВЗ	- дисеміноване внутрішньосудинне зсідання крові
ДЦП	- дитячий церебральний параліч
ЕЕГ	- електроенцефалографія
ЗАК	- загальний аналіз крові
ЗРП	- затримка росту плода
ЗНР	- затримка нервового розвитку
КЛС	- кислотно-лужний стан
КН	- клінічна настанова
КТГ	- кардіотокографія
ЛГ	- лікувальна гіпотермія
МРТ	- магнітно-резонансна томографія
МТРЛ	- моніторинг терапевтичного рівня ліків
МТД	- медико-технологічні документи
НЕ	- неонатальна енцефалопатія
НЕК	- некротизувальний ентероколіт
РКД	- рандомізоване контрольоване дослідження
РОГК	- рентгенографія органів грудної клітки
СЛГН	- стійка легенева гіпертензія новонародженого
СНАДГ	- синдром невідповідної секреції антидіуретичного гормону
НСГ	- нейросонографія
ТПД	- температура, пульс, дихання
УЗД	- ультразвукове дослідження
ЧСС	- частота серцевих скорочень
ШВЛ	- штучна вентиляція легень
aEEG	- амплітудно-інтегрована електроенцефалографія
AGREE (Appraisal of Guidelines for Research and Evaluation)	- інструмент для оцінювання методологічної якості настанов
BE (base excess)	- надлишок основ/лужних речовин
DWI (diffusion-weighted image)	- дифузійно-зважене зображення

ILCOR (International Liaison Committee on Resuscitation)	- Міжнародний погоджувальний комітет з реанімації
NNT (number needed to treat)	- кількість пацієнтів, яких потрібно лікувати
NBST	- скринінговий тест новонароджених
QCG (Queensland Clinical Guidelines)	- клінічна настанова Квінсленда
SpO ₂	- периферичне насичення гемоглобіну киснем
CPAP (continuous positive airway pressure)	- постійний позитивний тиск у дихальних шляхах
pH (potential of Hydrogen)	- показник кислотності або лужності середовища
FISH fluorescence in situ hybridisation)	- флуоресцентна гібридизація

ПЕРЕДМОВА МУЛЬТИДИСЦИПЛІНАРНОЇ РОБОЧОЇ ГРУПИ

Близько чверті світової щорічної неонатальної смертності зумовлені асфіксією при народженні/внутрішньопологовою гіпоксією-ішемією, на яку припадає понад 1600 смертей щодня [1, 2]. Асфіксія при народженні також є причиною довгострокових нейророзвиткових порушень приблизно у 1 мільйона дітей на рік з тих, хто вижив, та щорічної втрати 41 мільйона років життя з поправкою на інвалідність [1, 3, 4]. Надання адекватної реанімаційної допомоги новонародженим дозволяє знизити їх смертність і/або захворюваність на 5-40%, і відповідний ефект може бути тим більшим, чим вищий рівень неонатальної смертності у країні або регіоні [5, 6]. Важливим інструментом досягнення цієї мети є розробка і впровадження клінічних настанов, локальних протоколів, а також спеціальних навчальних (тренінгових) програм з реанімації новонароджених.

Лікувальна гіпотермія (далі – ЛГ), системна і селективна церебральна є методом лікування, що знижує смертність і покращує виживання дітей без неврологічних наслідків до віку 6 -12 років, і є стандартним втручанням в більшості неонатальних центрів розвинених країн. Докази, отримані у високоякісних мультицентрових дослідженнях та їх мета-аналізах, підтверджують, що лікувальна гіпотермія безпечна для доношених і пізніх недоношених немовлят (≥ 35 тижнів вагітності) з помірною або тяжкою гіпоксично-ішемічною енцефалопатією (далі – ГІЕ). Зокрема, це втручання забезпечує зменшення поєднаної частоти смертності/інвалідності у дітей з помірною або тяжкою ГІЕ від 45% до 29%, а показники летальності – від 25% до 10%. Немовлята з помірною або тяжкою ГІЕ, яких лікували за допомогою ЛГ, мають більше шансів вижити зі сприятливими результатами розвитку нервової системи (без церебрального паралічу або судом, а також з непорушеними зором і слухом) та нормальною МРТ головного мозку у віці 36 міс порівняно з дітьми, які не отримували такого лікування.

Лікувальна гіпотермія наразі є єдиним ефективним і безпечним методом лікування помірної або тяжкої ГІЕ, який зменшує смертність і покращує віддалені наслідки для немовлят.

Лікувальна гіпотермія як стандартне лікування рекомендована Міжнародним погоджувальним комітетом з питань реанімації (ILCOR) із 2010 р. на підставі переконливих доказів, отриманих у рандомізованих контрольованих дослідженнях (далі - РКД). У 2015 р. ILCOR рекомендував ЛГ як стандарт лікування ГІЕ в країнах з низьким і середнім рівнем доходів.

Також був опублікований Наказ Міністерства здоров'я охорони України від 26 березня 2025 року № 536 «Про затвердження Уніфікованого клінічного протоколу спеціалізованої медичної допомоги «Початкова, реанімаційна та післяреанімаційна допомога новонародженим», який регламентує необхідність початку ЛГ після первинної реанімаційної допомоги.

Все вищеописане вказує на нагальну необхідність оновлення національних МТД, присвячених проблемі лікувальної гіпотермії новонародженим з ГІЕ.

Ця клінічна настанова (далі - КН) заснована на доказах, розроблена на підставі австралійської настанови Queensland Clinical Guidelines. Hypoxic ischaemic encephalopathy (HIE). Guideline No. MN21.11-V11-R26. Queensland Health. 2021 (available from: <http://www.health.qld.gov.au/qcg>; **клінічна настанова Квінсленда: Гіпоксична ішемічна енцефалопатія (ГІЕ), 2021. Номер документу: MN21.11-V11-R26. Дата перегляду: грудень 2026**), настанови Канадського педіатричного товариства Lemyre B, Chau V. Hypothermia for newborns with hypoxic-ischemic encephalopathy. Paediatrics & Child Health, 2018, 285–291 doi: 10.1093/pch/pxy028 (available from: www.cps.ca/en/documents; **Гіпотермія для новонароджених із гіпоксично-ішемічною енцефалопатією**), керівництва для практики Британської асоціації перинатальної медицини A British Association of Perinatal Medicine (BAPM) Framework for Practice, 2020. Therapeutic Hypothermia for Neonatal Encephalopathy (available from: <https://www.bapm.org/resources/237-therapeutic-hypothermia-for-neonatal-encephalopathy>; **Лікувальна гіпотермія при неонатальній енцефалопатії**) з урахуванням сучасних вимог доказової медицини.

КН «Лікувальна гіпотермія новонароджених з гіпоксично-ішемічною енцефалопатією» створена відповідно до Методики розробки та впровадження медичних стандартів медичної та реабілітаційної допомоги на засадах доказової медицини, затвердженої наказом Міністерства охорони здоров'я України від 28 вересня 2012 року № 751 «Про створення та впровадження медико-технологічних документів зі стандартизації медичної та реабілітаційної допомоги в системі Міністерства охорони здоров'я України», зареєстрованим в Міністерстві юстиції України 29 листопада 2012 року за № 2001/22313 з метою впровадження єдиного стандартизованого підходу для лікування цих пацієнтів. Усі документи, які розглядались при створенні цієї КН були оцінені за допомогою міжнародного опитувальника з експертизи та оцінки настанов AGREE II з метою вибору прототипу найкращої методологічної якості.

Адаптація КН передбачає внесення до незмінного тексту оригінальних Настанов коментарів робочої групи, з урахуванням особливостей функціонування системи охорони здоров'я України, реальних ресурсних можливостей закладів охорони здоров'я, що надають медичну та реабілітаційну допомогу новонародженим, а також з урахуванням доступності сучасних технологій догляду у сфері неонатології.

В КН висвітлено організаційні питання забезпечення ефективної допомоги новонародженим, описано потрібні дії медичного персоналу, а також показання і вимоги до виконання всіх необхідних лікувальних та діагностичних процедур. Цей документ не охоплює всіх можливих ситуацій і не описує єдино правильний спосіб надання медичної допомоги новонародженій дитині. Різноманітні варіанти клінічної практики, які враховують конкретні умови й обставини, а також особливості надання медичної допомоги на місцях, можуть бути прийнятними.

Остаточне вирішення щодо оптимального варіанту надання медичної допомоги новонародженій дитині мають ухвалювати відповідні працівники охорони здоров'я з урахуванням наявних клінічних даних, результатів

додаткового обстеження і методів лікування, що застосовувались. У закладі охорони здоров'я має бути наявний внутрішній документ (клінічний маршрут пацієнта), що уніфікує проведення ЛГ новонародженим з ГІЕ на локальному рівні.

Список літератури

1. Shukla VV, Carlo WA, Niermeyer S, Guinsburg R. Neonatal resuscitation from a global perspective. *Semin Perinatol.* 2022 Oct;46(6):151630. doi: 10.1016/j.semperi.2022.151630. Epub 2022 May 21. PMID: 35725655.
2. Madar J, Roehr CC, Ainsworth S, Ersdal H, Morley C, Rüdiger M, Skåre C, Szczapa T, Te Pas A, Trevisanuto D, Urlesberger B, Wilkinson D, Wyllie JP. European Resuscitation Council Guidelines 2021: Newborn resuscitation and support of transition of infants at birth. *Resuscitation.* 2021 Apr;161:291-326. doi: 10.1016/j.resuscitation.2021.02.014. Epub 2021 Mar 24. PMID: 33773829
3. Darmstadt GL, Bhutta ZA, Cousens S, Adam T, Walker N, de Bernis L; Lancet Neonatal Survival Steering Team. Evidence-based, cost-effective interventions: how many newborn babies can we save? *Lancet.* 2005 Mar 12-18;365(9463):977-88. doi: 10.1016/S0140-6736(05)71088-6. PMID: 15767001.
4. Berkelhamer SK, Kamath-Rayne BD, Niermeyer S. Neonatal Resuscitation in Low-Resource Settings. *Clin Perinatol.* 2016 Sep;43(3):573-91. doi: 10.1016/j.clp.2016.04.013. PMID: 27524455.
5. Saugstad OD. Reducing global neonatal mortality is possible. *Neonatology.* 2011;99:250-7. DOI: 10.1159/000320332. Nair J, Kumar VHS. Current and Emerging Therapies in the Management of Hypoxic Ischemic Encephalopathy in Neonates. *Children (Basel).* 2018 Jul 19;5(7):99. doi: 10.3390/children5070099. PMID: 30029531; PMCID: PMC6069156.
6. Wubishet M, Assefa T, G/Meskel T, Zelalem H, Shimelis B. Neonatal resuscitation knowledge and its determinants among healthcare professionals at Asella referral and teaching hospital, Southeast Ethiopia. *BMC Pediatr.* 2025 Sep 29;25(1):696. doi: 10.1186/s12887-025-06061-1. PMID: 41023638; PMCID: PMC12482446.

Клінічна настанова Квінсленда: Гіпоксична ішемічна енцефалопатія (ГІЕ) Настанова № MN21.11-V11-R26. Queensland Health. 2021

1. Неонатальна енцефалопатія та гіпоксично-ішемічна енцефалопатія

1.1 Визначення понять неонатальна енцефалопатія та гіпоксично-ішемічна енцефалопатія

Неонатальна енцефалопатія (НЕ) – це стан, який виникає у дитини, народженої на 35-му тижні вагітності або пізніше, і характеризується порушенням неврологічних функцій. Такі порушення виявляються зниженням рівнем свідомості або судомами, часто труднощами з початком і підтриманням самостійного дихання, а також пригніченим тонусом і рефlekсами^{1,2}. Хоча немовлята, народжені у терміні вагітності менше 35 тижнів, можуть мати гіпоксично-ішемічне ушкодження, оцінка їхнього стану та медична допомога відрізняються від таких у пізніх недоношених і доношених дітей.

Гіпоксично-ішемічна енцефалопатія (ГІЕ) – це тип НЕ, спричинений системною гіпоксемією та/або порушеннями мозкового кровотоку внаслідок гострого перинатального або інтранатального ускладнення³. Це патологічний стан, який може бути причиною значної смертності та довгострокової захворюваності⁴. ГІЕ може бути клінічним наслідком перинатальної, інтранатальної та/або неонатальної асфіксії.

1.2 Захворюваність

Частота «внутрішньоутробної гіпоксії й асфіксії при народженні» у Квінсленді у 2015-2019 рр. становила 1,3-1,7% від усіх живих недоношених і доношених дітей⁵. У розвинених країнах, враховуючи відмінності у визначеннях між дослідженнями та країнами, частота:

- гіпоксії-ішемії під час пологів становить 3,7 (діапазон 2,9–8,3) на 1000 доношених новонароджених дітей⁶, і
- ГІЕ становить 2,5 на 1000 доношених дітей, народжених живими⁶
- помірної або тяжкої ГІЕ, що вимагає лікувальної гіпотермії (ЛГ), становить 1,3 на 1000 дітей, народжених живими⁷.

1.3 Клінічні стандарти

Якщо дитина з підозрою на ГІЕ не народжується в закладі, де є відділення інтенсивної терапії новонароджених (ВІТН) , як описано в Clinical Services Capability Framework⁸, потрібно звернутися до спеціальної служби (в австралійському Квінсленді це – Retrieval Services Queensland), щоб отримати направлення до лікаря-неонатолога та лікарні (відділення), яка здатна надати комплексну клінічну допомогу, включаючи^{9,10}:

- ШВЛ;
- контроль внутрішньої температури та життєво важливих показників;
- біохімічний, коагуляційний та гематологічний моніторинг;
- виявлення та моніторинг судом, у тому числі, за допомогою амплітудно-інтегрованої електроенцефалографії (аЕЕГ) або електроенцефалографії (ЕЕГ);
- нейровізуалізацію, включаючи магнітно-резонансну томографію (МРТ);
- консультування лікаря-невролога дитячого;

- системи моніторингу довгострокових результатів розвитку нервової системи.

Якщо показана активна ЛГ, зверніться до розділу 3.6. «Допомога дитині, яка народилася в закладі, де немає ВІТН».

Коментар робочої групи: В умовах нашої країни мова йде про відділення інтенсивної терапії новонароджених (ВІТН) лікарні, яка надає неонатальну допомогу III рівня. Лікувальна гіпотермія новонароджених повинна виконуватись у ВІТН, яке має можливості для забезпечення ШВЛ, контролю центральної температури та життєво важливих показників, біохімічного та гематологічного моніторингу, контролю коагуляції, виявлення та моніторингу судом, у тому числі, за допомогою амплітудно-інтегрованої електроенцефалографії (аЕЕГ) або електроенцефалографії (ЕЕГ), нейровізуалізації, включаючи магнітно-резонансну томографію (МРТ), а також консультації лікаря-невролога дитячого.

1.4 Спілкування

- Батьки немовлят з ГІЕ зазвичай відчують гострий стрес через серйозність стану їхньої дитини.

- Ранній точний прогноз у перші кілька днів після народження в більшості випадків є утрудненим або неможливим.

- Слід сприяти регулярним обговоренням між батьками або опікунами дитини і неонатологами, іншими медичними командами, медичними сестрами й іншим допоміжним персоналом (наприклад, соціальними робітниками).

- Залучати батьків до ухвалення рішень щодо їхньої дитини, зокрема:

- ГІЕ та варіанти лікування [див. пункти Додатку А для обговорення з батьками]

- Сприяти участі батьків у догляді за дитиною¹¹:

- пояснити тести та процедури, заходи комфорту, лікування болю, обладнання;

- якщо дозволяє стан дитини, допомогти батькам забезпечити заходи по догляду.

- За потреби звернутися до місцевих служб підтримки (наприклад, до соціальної служби).

- Надати письмову інформацію для батьків щодо ГІЕ (наприклад, клінічна настанова Квінсленда для батьків. *Гіпоксично-ішемічна енцефалопатія*)

- За потреби надати паліативну допомогу або психологічну підтримку у разі смерті дитини.

2. Чинники ризику ГІЕ

2.1 Материнські чинники ризику

Таблиця 1 – Материнські чинники ризику ГІЕ

Аспект	Чинники ризику
Медичні стани	- Захворювання щитовидної залози¹² - Гіпертонічний розлад під час вагітності^{1,3} - див. Клінічні рекомендації Квінсленда «Гіпертонія та вагітність»¹³ - Цукровий діабет¹² – існуючий або гестаційний - див. Клінічні рекомендації Квінсленда «Гестаційний цукровий діабет»¹⁴ - Імунні розлади¹⁵ (наприклад, антифосфоліпідний синдром) - Хронічні захворювання¹⁵ (наприклад, захворювання нирок) - Вплив інфекцій або наркотиків¹⁵
До пологів	- Підвищена температура тіла^{3,16} (наприклад, хоріоамніоніт¹², фунізит¹⁷) - Кровотеча до або під час пологів або розрив матки^{2,16-19} - Гіпотонія¹² - Травма¹²
Сприятливі чинники	- Вживання заборонених речовин^{15,16} - Можливість ускладнень під час пологів: - дистоція плеча^{18,20}; - жінки, які вперше народжують^{16,18,20}; - надмірна маса тіла матері²⁰; - малі розміри тіла матері²⁰ - Дані анамнезу: - прееклампсія; - плацентарна васкулопатія - Попередній кесарів розтин, пов'язаний з розривом матки²⁰ - Багатоплодова вагітність¹

2.2 Чинники ризику, пов'язані з плодом/новонародженим

Таблиця 2 – Чинники ризику, пов'язані з плодом/новонародженим

Аспект	Чинники ризику
Допологова оцінка	- Рухи плода: - корисний показник здоров'я плода; - виявлення за відчуттями матері або за ультразвуковим скануванням у реальному часі¹⁵; - див. Клінічні рекомендації Квінсленда «Рухи плода»²⁰ - ЧСС плода^{3,12} - Біофізичний профіль – дихання плода, рухи, тонус і кількість навколоплодових вод¹⁵ - Ріст – виявлення затримки росту плода (ЗРП)^{3,15} - Швидкість кровотоку – доплерівські показники кровотоку в судинах пуповини, а також мозкових і системних судинах плода¹⁵
Фетоплацентарні чинники ¹⁵	Маловоддя або багатоводдя

	• Багатоплодова вагітність (зокрема монохоріальна) з порушеннями перфузії мозку у плода • Попередня смерть плода • Матково-плацентарна недостатність, що призводить до ЗРП і наступної асфіксії під час пологів
Оцінка під час пологів	• Серцебиття плода • Вміст лактату у крові плода • Кардіотокографія (КТГ)
Післяпологова оцінка	• Парціальний тиск газів у крові із пуповини • Низькі оцінки за шкалою Апгар³ • Наявність супутніх захворювань: - тяжка легенева гіпертензія новонародженого¹²; - тяжкі рецидивуючі апное¹²; - тяжке захворювання легень¹²;

2.3 Ускладнення під час пологів

Ризик ГІЕ підвищується за наявності значущих інтранатальних ускладнень, що призводять до метаболічного ацидозу та гіпоксично-ішемічного ураження плода¹². Однак такі ускладнення виникають менш ніж у половини дітей з ГІЕ, і їх відсутність не виключає цей діагноз.

Таблиця 3. Інтранатальні ускладнення

Аспект	Чинники ризику
Контекст	• Відсутність специфічного ускладнення під час пологів не виключає діагнозу ГІЕ
Специфічні ускладнення	• Гіпоксично-ішемічне ускладнення до або під час пологів^{15,21,22}, наприклад: - розрив матки¹⁵ - відшарування плаценти¹⁵ - патологія пуповини, включаючи випадіння^{3,17,18} - артеріальна гіпотензія - емболія амніотичною рідиною¹⁷ - крововтрата у плода з передлеглої судини або внаслідок значущої фето-материнської кровотечі²¹ • Тривала дисточія плеча • Затяжні обструктивні пологи в поперечному положенні плода¹⁵ • Тяжкі інструментальні пологи
Особливості серцевого ритму плода під час пологів	• Порушення серцевого ритму плода, пов'язане з гіпоксією - див. Клінічні рекомендації Квінсленда «Спостереження за станом плода під час пологів»²³
Інше	• Меконій у навколоплодових водах

3. Оцінка, діагностика та лікування ГІЕ

3.1 Ознаки ГІЕ та відповідні діагностичні критерії

Не існує тесту «золотого стандарту» або біомаркера для ранньої діагностики ГІЕ². Клінічні ознаки допомагають встановити діагноз і визначити, чи енцефалопатія є легкою, помірною або тяжкою. Протягом перших шести годин життя необхідно швидко оцінити клінічні дані, щоби визначити, чи у дитини є показання до ЛГ. У всіх випадках потрібно обговорити варіанти лікування з неонатологом, звернувшись до відповідної служби (Retrieval Services Queensland), якщо неонатолога немає у лікарні.

Наразі не існує узгодженого на міжнародному рівні визначення легкої ГІЕ²⁴. Для деяких новонароджених з легкою ГІЕ ЛГ може бути корисною²⁵. Однак, через недостатню впевненість щодо користі та шкоди такого лікування, ЛГ у цій групі пацієнтів рутинно не рекомендується поза клінічними випробуваннями.

Слід розглянути можливість інших причин НЕ, а не ГІЕ, особливо коли відсутні ознаки гіпоксичного та/або ішемічного ураження під час перинатального й/або інтранатального періоду. Потрібно підозрювати неонатальну енцефалопатію у дитини, яка має депресію при народженні та в перші години життя виявляє порушення неврологічних функцій²¹. Див. таблицю 4 «Ознаки ГІЕ» і Додаток В «Оцінка тяжкості енцефалопатії за Sarnat».

Таблиця 4. Ознаки ГІЕ

Аспект	Ознаки
Клінічні особливості	• Порушення свідомості - у випадку легкої ГІЕ можуть виявлятися підвищена збудливість і подразливість. • Зменшення спонтанних рухів. • Труднощі з диханням (початок і підтримка самостійного дихання). • Підвищений або знижений м'язовий тонус. • Порушення положення тіла. • Порушення примітивних рефлексів – смоктальний і Моро. • Судомна активність.²⁶ • Проблеми з годуванням.
Диференційна діагностика	• Метаболічні порушення, природжені аномалії, менінгіт, гіпоглікемія, тяжка гіпербілірубінемія.²⁷ • Інші причини судом/енцефалопатії у новонароджених (наприклад, внутрішньочерепний крововилив, перинатальний інсульт, відміна ліків, генетичні енцефалопатії, епілепсія).
Парціальний тиск газів і КЛС крові	• Визначення парціального тиску газів і КЛС крові із судин пуповини (вени й артерії) для діагностики метаболічного ацидозу²⁶ - див. Клінічні рекомендації Квінсленда «Спостереження за станом плода під час пологів»²² • Визначення парціального тиску газів і КЛС крові новонароджених протягом першої години після народження показані, якщо: - результати дослідження крові із судин пуповини не отримані; - стан дитини після народження погіршується;

	- рН пуповинної крові менше 7,0 та/або ВЕ надлишок основ менше або дорівнює мінус 12 ммоль/л. • Якщо рН пуповинної крові або крові, отриманої в першу годину життя, менше 7,0²⁸ та/або ВЕ надлишок основ менше або дорівнює мінус 12 ммоль/л (капілярна, артеріальна або венозна кров), розпочати спостереження, для своєчасної діагностики енцефалопатії.
Оцінка за шкалою Апгар	• Менше або дорівнює 5 через 5 та 10 хвилин
Об'єктивне обстеження	• Результати відповідають ознакам легкої, помірної або тяжкої енцефалопатії - див. таблицю 7 «Клінічні критерії стадій ГІЕ» або • Виконувати щогодинні систематичні неврологічні огляди для визначення прогнозу^{1,12}, і наявності показань до ЛГ.
Поява ознак поліорганної недостатності	• Може включати поєднання ознак ураження нирок, печінки, гематологічні аномалії, серцеву дисфункцію, метаболічні порушення й ураження шлунково-кишкового тракту^{4,21} • ГІЕ може виникнути за відсутності недостатності функції інших органів.
Плацента і пуповина	• Макроскопічне та гістологічне дослідження може виявити ознаки можливої причини (наприклад, тромбоз пуповини, ураження судин плаценти, інфекція або запалення)² • Див. таблицю 2 «Чинники ризику, пов'язані з плодом/новонародженим».
Обстеження	• Див. таблицю 5 «Обстеження»

3.2 Додаткові обстеження

Таблиця 5. Додаткові обстеження

Аспект	Обстеження
Рутинні обстеження	• Дослідження пуповинної та венозної (у дитини) крові на рН і дефіцит основ дефіцит лужних речовин, для виявлення дихального та метаболічного ацидозу у дитини та контролю функції плаценти^{2,29} - нижчий рН і зменшення дефіциту основ прогностичними ознаками гірших короткострокових результатів,³⁰ – довгострокові результати можуть бути змінені лікуванням зокрема ЛГ; - див. Клінічні рекомендації Квінсленда «Спостереження за станом плода під час пологів».²² • Вміст електролітів, глюкози та лактату в крові (у зразку для визначення газів крові).^{1,2} - вищі та стійкіше підвищені рівні лактату в крові спостерігаються у немовлят з гіршим прогнозом.³⁰ • Загальний аналіз крові для виявлення інфекції, крововиливу, тромбоцитопенії.^{1,2} • Якщо є кровотеча, тромбоцитопенія або петехії: - коагуляційний профіль – протромбіновий час, міжнародне нормалізоване співвідношення й активований частковий тромбопластиновий час^{1,2}

	а) передбачити необхідність обстеження немовлят з ознаками помірної або тяжкої ГІЕ навіть за відсутності кровотечі, тромбоцитопенії або петехій. • Вміст кальцію у крові (може бути іонізований кальцій у зразку для визначення газів крові). • Мікробіологічні дослідження - посів крові на стерильність. • Функціональні печінкові проби^{1,2} на перший або другий день життя - вища активність печінкових ферментів корелює з тяжкістю ГІЕ³⁰, хоча тяжка ГІЕ може супроводжуватись нормальними рівнями ферментів печінки у крові. • Дослідження функції нирок (сечовина та креатин) на перший-другий день життя^{1,2} - концентрації креатиніну та сечовини в сироватці корелюють зі ступенем тяжкості ГІЕ³⁰ - підвищення рівня креатиніну сироватки понад 26,5 мкмоль/л або підвищення на 150–200% протягом перших 48 годин вважається першою стадією гострої ниркової недостатності.³¹ • Якщо результати дослідження крові мають відхилення від норми або якщо є ознаки помірної або тяжкої енцефалопатії, або ознаки дисфункції інших органів (наприклад, олігурія) повторювати обстеження щодня або частіше.
Диференційна діагностика	• Нейросонографія (НСГ) – обстеження в перший день життя для виключення/дослідження нейрохірургічних причин енцефалопатії, розміру шлуночків, наявності крововиливів, структурних аномалій головного мозку, ураження хребців і явних кістозних змін.² • Передбачити потребу: - люмбальної пункції (якщо коагуляційний профіль нормальний і кількість тромбоцитів більше 50 у мікролітрі); - дослідження крові на вміст аміаку, амінокислот і наявність хромосомних аномалій; - Якщо дитина має характерні дизморфічні ознаки (наприклад, трисомію), розглянути необхідність використання швидкого FISH - тесту (флуоресцентна гібридизація in situ); - визначення вмісту у сечі амінокислот, органічних кислот і відновлювальних речовин (наприклад, кетонів¹), щоб виключити наявність природжених порушень метаболізму. • Оцінити результати раннього скринінгу новонароджених, щоб виключити наявність метаболічних генетичних порушень; а) повторити скринінгове обстеження в той термін, коли його зазвичай виконують; б) за потреби обговорити ситуацію з генетиком і/або неврологом.
Нейровізуалізація	• Не може визначити етіологію ГІЕ²¹, але може бути необхідною для виключення альтернативних діагнозів (наприклад, вад розвитку мозку, внутрішньочерепних крововиливів, пухлин тощо); сприяє оцінці тяжкості та наслідків ураження. • Див. таблицю 20 «Нейровізуалізація»

ЕЕГ	• Розпочати аЕЕГ або ЕЕГ, якщо це можливо, щоб діагностувати клінічні або електрографічні судоми^{1,2} • Див. таблицю 21 «ЕЕГ»
-----	---

3.3 Встановлення діагнозу ГІЕ

Таблиця 6. Визначення стадії ГІЕ

Аспекти	Опис
Контекст	• ГІЕ класифікують за стадіями, які, якщо їх застосовувати послідовно, є корисними для інформації про масштаби ушкодження та прогноз. • Див. таблицю 7 «Клінічні критерії стадій ГІЕ» • Важливо зазначити, що оригінальні стадії ГІЕ були описані у той час, коли ще не було доступним раннє терапевтичне втручання. • Див. додаток Б «Контрольний список для лікувальної гіпотермії»
Момент оцінювання	• Якомога скоріше оцінити стадію ГІЕ після реанімації та стабілізації стану новонародженої дитини, і продовжувати оцінювання щонайменше протягом шести годин - тяжкість енцефалопатії неможливо точно оцінити під час реанімації або коли дитина перебуває у критичній гіпоксії або має артеріальну гіпотензію - якщо виявлено ознаки енцефалопатії, потрібно повторити оцінювання принаймні щодня протягом кількох днів. • Якщо дитина має високий ризик ураження мозку протягом перших шести годин після народження оцінювати неврологічний статус принаймні щогодини. - див. додаток В «Оцінювання тяжкості енцефалопатії за Sarnat» • Стан дитини може погіршитися і перейти зі стадії 1 в стадію 2 ГІЕ • Оскільки ознаки можуть розвиватися протягом перших годин після народження: - повторити оцінювання неврологічного статусу дитини, навіть якщо ознаки не помітні на початку обстеження. • Якщо в будь-який момент є дві або більше ознак помірної або тяжкої ГІЕ або судоми в перші шість годин життя, потрібно проконсультуватися з лікарем ВІТН щодо початку ЛГ. • Застосування ЛГ вимагатиме переведення дитини в ВІТН третього рівня.
Клінічна інтерпретація	• На стадії 1 ГІЕ (легка) дитина зазвичай потребує мінімальної підтримки та матиме нормальний неврологічний статус протягом трьох-чотирьох днів. • На 2 і 3 стадії (помірна і тяжка) стан дитини буде значно порушений, і необхідний рівень підтримки залежить від ступеня порушень.

3.4 Діагностичні критерії

Таблиця 7. Клінічні критерії стадій ГІЕ

Стадії ГІЕ	Особливості
------------	-------------

Легка ГІЕ (Стадія 1) ⁴	• М'язовий тонус може підвищуватися, а глибокі сухожильні рефлекси можуть бути погашеними протягом перших кількох днів. • Тимчасові порушення поведінки, як-от погане годування і дратівливість, або можуть спостерігатися надмірний плач або сонливість. • На 3-4 дні життя неврологічний статус нормалізується. • Довгострокові катamnестичні дослідження свідчать, що деякі немовлята будуть мати порушення неврологічного розвитку³²⁻³⁴ - див. таблицю 22 «Результати».
Помірна ГІЕ (Стадія 2) ⁴	• Дитина млява або має знижену збудливість, зі значною гіпотонією і зниженням глибоких сухожильних рефлексів. • Рефлекси хапання, Моро і смоктання можуть бути млявими або відсутніми. • У дитини можуть виникнути періоди апное. • Судоми можуть виникати протягом перших 48 годин життя. • Повне одужання можливе протягом одного-двох тижнів і пов'язане з кращим довгостроковим прогнозом - поліпшення початкової ЕЕГ або аЕЕГ (до нормального вольтажу і відновлення циклу сон-неспаннн) до 48–72 години життя пов'язано з кращими неврологічними результатами.
Тяжка ГІЕ (Стадія 3) ⁴	• Характерними є ступор або кома: - дитина може не реагувати на будь-який фізичний подразник. • Дихання може бути нерегулярним, і дитина часто потребує респіраторної підтримки. • Генералізована м'язова гіпотонія та пригнічення глибоких сухожильних рефлексів є поширеними • Рефлекси новонароджених (наприклад, смоктальний, ковтальний, хапальний і Моро) відсутні. • Порушення руху очей (наприклад, косе відхилення, горизонтальний і вертикальний ністагм, втрата співдружних рухів (симптом «лялькових очей») тощо) виявляються під час обстеження функції черепно-мозкових нервів. • Зіниці можуть бути розширеними, нерухомими або погано реагувати на світло. • Судоми виникають рано і часто, спочатку можуть бути стійкими до звичайних методів лікування - судоми переважно генералізовані, їх частота може збільшуватися протягом 24–48 годин після початку, корелюючи з фазою реперфузійного ушкодження; - із прогресуванням ушкодження судоми можуть зменшуватися, а ЕЕГ залишається або стає ізоелектричною, або демонструє зміни за типом «спалах-пригнічення»; а) у цей час кома може прогресувати, тім'ячко може випинатися, що свідчить про наростання набряку головного мозку.

3.5. Початкове лікування

Лікувальні заходи в першу чергу є підтримувальними, з додаванням ЛГ для нейропротекції у тих немовлят, які мають відповідні показання (див. таблицю 10 «Показання до ЛГ»). Слід визначити, чи дитина потребує переведення до ВІТН третього рівня. Потрібно негайно зв'язатися з таким відділенням для отримання консультації й обговорення ситуації з неонатологом.

Таблиця 8. Початкові та наступні дії

Аспекти	Опис дій
Реанімація	- Немовлята з ГІЕ зазвичай потребують дихальної підтримки (постійний позитивний тиск у дихальних шляхах (СРАР) або вентиляція під позитивним тиском) при народженні: - деякі діти потребують непрямого масажу серця та/або внутрішньовенного введення адреналіну; - потрібно підтримувати нормотермію, поки у дитини не буде показань до ЛГ; - контролювати температуру тіла, щоб уникнути гіпертермії³⁵ (вище 37,5°C³⁶) - Див. Клінічну настанову Квінсленда «Реанімація новонароджених»³⁷ та «Стабілізація стану новонароджених перед транспортуванням».³⁸
Дослідження парціального тиску газів і КЛС крові	- Визначити парціальний тиск газів і КЛС крові із судин пуповини - Визначити парціальний тиск газів і КЛС капілярної, венозної або артеріальної крові дитини протягом однієї години після народження
Оцінювання в динаміці	- Оцінювати неврологічний статус для виявлення клінічних ознак енцефалопатії (за шкалою Sarnat) в динаміці у всіх немовлят, які: - потребували в реанімації щонайменше 10 хвилин; - були оцінені на 10 хвилині за Апгар у 5 або менше балів; - мали рН менше ніж 7,0 та/або ВЕ ≤ мінус 12 ммоль/л у крові із судин пуповини або протягом години після народження). - Якщо виявлені ознаки відповідають критеріям помірної або тяжкої енцефалопатії в перші шість годин після народження, розпочати ЛГ - див. таблицю 10 «Показання до ЛГ».
Моніторинг	- Записувати результати спостереження щогодини (або частіше, якщо потрібно) - Забезпечити безперервний моніторинг ЧСС, частоти дихання, насичення киснем (SpO₂) – запис щогодини - Щогодини вимірювати та записувати артеріальний тиск і температуру - уникати гіпертермії³⁵ (більше 37,5°C)³⁶ - Щогодини визначати та записувати ознаки стадії ГІЕ, доки не буде ухвалене рішення щодо ЛГ (див. таблицю 7 «Клінічні критерії стадій ГІЕ»)

3.6 Допомога дитині, яка народилася в закладі, де немає ВІТН

Якщо дитина з підозрою на ГІЕ народжується в закладі, де немає ВІТН, як описано в Clinical Services Capability Framework, потрібно звернутися до відповідної служби для скерування до неонатолога.

Таблиця 9. Допомога в акушерському закладі без ВІТН

Аспекти	Опис дій
Реанімація	• Увага до прохідності дихальних шляхів, дихання та кровообігу має пріоритет над охолодженням • Див. клінічні рекомендації Квінсленда «Реанімація новонароджених»³⁷
Визначення потреби ЛГ	• Усі немовлята, які мають показання до ЛГ - див. таблицю 10 «Показання до ЛГ» • Якщо рН крові менше 7,0 або ВЕ дорівнює або менше мінус 12 при народженні або незабаром після цього, визначити, чи у дитини є показання до ЛГ • Якщо у дитини є одна або більше ознак ГІЕ, визначити стадію енцефалопатії^{25,39} й обговорити лікування з лікарем ВІТН (див. таблицю 7 «Клінічні критерії стадій ГІЕ»)
Транспортування між лікарнями	• Звернутися до ВІТН для - отримання консультації і вирішення щодо початку ЛГ; - вирішення питання щодо переводу дитини до ВІТН. • Див. Клінічні рекомендації Квінсленда «Стабілізація стану новонароджених перед транспортуванням»³⁸
ЛГ	• Якщо лікар ВІТН вважає ЛГ показаною, намагатися досягнути у дитини температури 33,0-34,0°C • Потрібної центральної температури зазвичай можна досягнути, вимкнувши нагрівач (пасивне охолодження) • Див. таблицю 15 «Охолодження» та таблицю 17 «Зігрівання дитини»

4. Лікувальна гіпотермія

Якщо надається в контексті якісної підтримувальної терапії, як-от допоміжна вентиляція легень і підтримка гемодинаміки, ЛГ наразі є єдиним усталеним методом лікування помірної і тяжкої ГІЕ, який зменшує смертність і покращує віддалені результати лікування⁴⁰. Якщо ЛГ розпочинається в перші шість годин після народження, немовлята з помірною і тяжкою ГІЕ мають кращі результати⁴¹. Потрібно обговорити з лікарем ВІТН варіанти лікування дитини з ознаками легкої ГІЕ.

Важливо обговорити з лікарем ВІТН варіанти лікування дітей, особливості які не відповідають використаним у клінічних дослідженнях критеріям застосування ЛГ. Це немовлята з ознаками легкої ГІЕ, пропущеним шестигодинним «вікном», природженими аномаліями, підозрою на хірургічне захворювання або з постнатальною асфіксією (наприклад, випадкове задусення). У деяких випадках ЛГ все ще може бути доречною, а для інших найкращим підходом буде підтримувальна терапія без ЛГ.

4.1 Показання до ЛГ

Таблиця 10. Показання до ЛГ

Аспект	Критерії
Контекст	• Якщо ЛГ надається дитині з помірною або тяжкою ГІЕ, статистично значущим є: - поліпшення виживання;⁴² - більша частка дітей з нормальною неврологічною функцією у катамнезі;⁴³ - зменшення а) частоти тяжкої інвалідності;^{42;43} б) частоти порушень розвитку нервової системи⁴², включаючи церебральний параліч;^{42,43} в) частоти затримки розвитку;^{42,43} г) частоти сліпоты;⁴³ д) ризику смерті в неонатальному періоді й у 18 місяців;⁴³ е) див. таблицю 22 «Результати».
Початок	• Якщо є показання до ЛГ, потрібно розпочати це втручання в перші 6 годин після народження.
Критерії застосування ЛГ ^{40,44}	• Гестаційний вік дитини щонайменше 35 тижнів вагітності • Маса при народженні більше або дорівнює 1800 г • Ознаки наявності перинатальної/інтранатальної гіпоксії, на що вказує принаймні один із таких показників: - оцінка за шкалою Апгар менше або дорівнює 5 на 10 хвилині⁹ - реанімація протягом 10 хвилин або довше⁹ - рН менше ніж 7,0⁹ або ВЕ менше або дорівнює мінус 12 ммоль/л у крові із судин пуповини або в артеріальній, венозній або капілярній крові, отриманій²² протягом 60 хвилини після народження¹² • Наявність: - ознак помірної або тяжкої енцефалопатії (див. таблицю 7 «Клінічні критерії стадій ГІЕ»); - ознак легкої енцефалопатії (обговорити з неонатологом)^{25,45}; - судом (за свідченнями медичного працівника, медичної сестри, акушерки або на аЕЕГ або ЕЕГ). • Відсутність протипоказань до ЛГ - див. розділ 4.2 «Протипоказання та застереження». • Див. додаток Б «Контрольний список для ЛГ»

Коментар робочої групи: Хоча немовлята з легкою ГІЕ мають ризик довгострокових порушень неврологічного розвитку, користь від ЛГ у цій популяції новонароджених дітей належним чином не досліджена в клінічних випробуваннях. Для новонароджених з легкою ГІЕ ЛГ наразі не рекомендується поза межами клінічних випробувань [Zanelli SA, Wusthoff CJ, Lucke AM, Kaufman DA; Committee on Fetus and Newborn; Section on Neurology. Therapeutic hypothermia for neonatal hypoxic-ischemic encephalopathy: Clinical report. Pediatrics. 2026 Feb 1;157(2):e2025073627. doi: 10.1542/peds.2025-073627].

4.2 Протипоказання та застереження

Розглянути переваги та ризики, пов'язані із застосуванням ЛГ, включаючи лікування стійкої легеневої гіпертензії новонародженого (СЛГН), ліки, які отримує дитина, а також інші види лікування, включаючи екстракорпоральну мембранну оксигенацію.

Таблиця 11. Протипоказання та застереження

Аспекти	Розгляд
Умови, за яких ЛГ не протипоказана (якщо є відповідні показання)	• СЛГН (контрольована) - можливі ускладнений перебіг порушень дихання та кровообігу і вища потреба в кисні; - сумарний показник смертності та/або частоти тяжкого ураження мозку не відрізняється від немовлят зі СЛГН, яким не призначали ЛГ;⁴⁶ - використання оксиду азоту не є протипоказанням для лікування СЛГН під час ЛГ. • Підозрюваний або підтверджений сепсис⁴⁷ • Порушення коагуляції (не є причиною неконтрольованих або критичних кровотеч). • Доки діагноз не буде підтверджено й обговорено з батьками: - підозра на нервово-м'язові хвороби; - хромосомні аномалії.
Ситуації для обговорення з лікарем ВІТН (зв'язатися з ВІТН)	• Якщо термін вагітності 35 тижнів і більше, а маса при народженні менше 1800 грамів (тяжка затримка розвитку плода) • Якщо дитина не відповідає критеріям застосування ЛГ, розглядати кожен випадок обережно, оскільки такі ситуації - не досліджувалися в рандомізованих контрольованих дослідженнях; - наявні докази користі або шкоди обмежені.
Протипоказання	• Дитина з неконтрольованою СЛГН, незважаючи на максимальну терапію (наприклад, оксид азоту, простациклін). • Виявлені значущі природжені аномалії^{9,42}, включаючи: - загрозливі для життя аномалії серцево-судинної або дихальної системи. • Критична кровотеча.⁹ • Дитина помирає⁹ (наприклад, дуже низький АТ або тяжкий ацидоз, що не реагує на лікування, заплановане неминуче припинення життєзабезпечення) або настільки тяжко уражена, що мало надії на прийнятну якість життя.^{42,48,49} - після консультування та погодження з батьками. • Тяжка травма голови або внутрішньочерепний крововилив⁹ - доведено, що у немовлят із внутрішньочерепним крововиливом охолодження не є корисним⁵⁰ та може погіршити коагулопатію.

4.3. Застосування ЛГ

4.3.1 Початкова стабілізація стану дитини

- Оцінити та стабілізувати стан дитини перед початком ЛГ.
- Розпочати пасивне охолодження за наявності показань до ЛГ (див. таблицю 10 «Показання до ЛГ»).
- помістити дитину (тільки в підгузках) у відкриту систему з вимкненим променевим обігрівачем.
- Катетеризувати вену (бажано пуповини) й артерію (катетеризація артерії зазвичай відбувається у відділеннях третього рівня – дотримуватися локальних правил)
 - гіпотермія може ускладнити катетеризацію;
 - отримати зразки крові за призначенням лікаря ВІТН (див. таблицю 5 «Додаткові обстеження»).
- Увести носошлунковий зонд і залишити його на вільному дренажі.
- Використовувати охолоджувальний пристрій із сервоконтролем (якщо є).
- Див. Клінічні настанови Квінсленда «Реанімація новонароджених»³⁷ і «Стабілізація стану дитини перед транспортуванням».⁴⁰

4.3.2 Оцінювання та моніторинг

Таблиця 12. Оцінювання та моніторинг

Аспекти	Рекомендації
Клінічні оцінювання та моніторинг	• Розпочати постійний моніторинг³¹ із щогодинним документуванням - серцево-респіраторних ознак та SpO₂³¹ - якщо інвазійний моніторинг АТ недоступний, вимірювати АТ вручну та записувати результати кожні 15 хвилин; • Оцінити тривалість наповнення капілярів.³¹ • Оцінити наявність генералізованих набряків.³¹ • Рентгенографія органів грудної клітки. • Визначити парціальні тиски газів і КЛС крові.
Температура тіла	• Контролювати температуру тіла. • Якщо здійснюється активне охолодження – постійний моніторинг центральної (ректальної) температури.³¹ • Якщо здійснюється пасивне охолодження – у разі недоступності ректального датчика, періодичні вимірювання пахвової температури кожні 30 хвилин.
Неврологічний моніторинг	• аЕЕГ/ЕЕГ моніторинг.³¹ • Спостерігати за судомною активністю - див. клінічну настанову Квінсленда «Судоми у новонароджених»⁴⁷ • Щоденно оцінювати неврологічний статус дитини, оскільки ГІЕ може розвиватися протягом 1–4 днів. • МРТ та/або НСГ (див. таблицю 20 «Нейровізуалізація»).
Сеча	• Контролювати діурез.³¹ • Розглянути потребу визначення вмісту амінокислот, органічних кислоти, кетонів, а також відновлювальних речовин у сечі (метаболічний скринінг сечі).

Інфекція	• Може бути супутньою до ГІЕ.^{31,51} • Потрібні стандартні лабораторні обстеження для виключення сепсису. • Див. клінічну настанову Квінсленда «Рання хвороба, спричинена стрептококом групи В».⁵²
Лабораторні обстеження	• Визначити початковий рівень електролітів, дослідити функцію нирок і печінки, зробити загальний аналіз крові³¹ (включаючи вміст тромбоцитів). • Протягом перших 24-48 годин життя контролювати рівень електролітів і тромбоцитів кожні 8–12 годин.³¹ • Перевірити рівень глюкози в крові - див. клінічну настанову Квінсленда «Гіпоглікемія в новонароджених».⁵³ • Визначити коагуляційний профіль³¹ • Див. таблицю 5 «Додаткові обстеження». • Ранній неонатальний скринінг (повторити обстеження у рекомендованому віці).
Оцінювання стадії ГІЕ за Sarnat	• Оцінювати та документувати стадію ГІЕ під час ЛГ.³¹ • Дотримуватися місцевої політики щодо кваліфікації медичного працівника, який може оцінювати стадію ГІЕ. • Див. таблицю 7 «Клінічні критерії стадій ГІЕ».

4.3.3 Підтримувальний догляд

Немовлята з ГІЕ часто мають ушкодження однієї або декількох систем органів, включаючи нирки, печінку, систему крові, серцево-судинну, шлунково-кишкову систему та метаболічні розлади. Потрібно індивідуалізувати допомогу кожній дитині за допомогою безперервного моніторингу кардіореспіраторного статусу, а також раннього виявлення та лікування судом і поліорганного ураження (характеристика ГІЕ).

Таблиця 13. Підтримувальний догляд під час ЛГ

Аспекти	Рекомендації
Дихальна система	• Забезпечити вентиляційну підтримку за потреби. • Уникати: - гіпероксії, оскільки вона є чинником ризику несприятливих наслідків у немовлят із ГІЕ, які перебувають у ЛГ^{2,31} - надмірної вентиляції та, як наслідок, гіпокапнії та високого рН, які можуть призвести до тяжкої гіперперфузії мозку, клітинного алкалозу та гірших неврологічних результатів. • Підтримувати SpO₂ на рівні 92% або вище.^{31,54}
Серцево-судинна система	• Можливі артеріальна гіпотензія, шок, кардіомегалія, аритмії або серцева недостатність (зрідка).³¹ - уникати системної гіпотензії або гіпертензії.² • У доношених дітей підтримувати середній артеріальний тиск вище 35-40 мм рт. ст. • У разі гіпотензії можуть бути потрібними інотропи - обговорити з лікарем ВІТН.

	• Уникати струминних уведень рідини за відсутності підозри на гіповолемію (див. рядок «Видільна система» нижче). • Уникати ятрогенної гіпертензії. • Розглянути потребу ехокардіографії, оскільки вона може виявити гіповолемію, низьку скоротливість міокарда та порушений кровообіг. • Синусова брадикардія є поширеною під час ЛГ і може не потребувати лікування, якщо серцевий викид достатній.
Інфекція	• Розпочати емпіричну антибіотикотерапію (бензилпеніцилін або ампіцилін і гентаміцин).³¹ - див. клінічні настанови Квінсленда: <i>NeomedQ Бензилпеніцилін</i>⁵⁵, <i>NeomedQ Ампіцилін</i>⁵⁶ і <i>NeomedQ Гентаміцин</i>,⁵⁷ доступні за адресою http://www.health.qld.gov.au/qcsg. • Див. клінічну настанову Квінсленда «Рання хвороба, спричинена стрептококом групи В»⁵²
Неврологічні порушення	• Помірна або тяжка ГПЕ: - якщо можливо, розпочати безперервну амплітудно-інтегровану електроенцефалографію (аЕЕГ), продовжуючи її в наступні 96 годин, або ЕЕГ з одночасним відеозаписом (за можливості) для підтвердження клінічних судом, виявлення субклінічних судом та оцінки фонові електричної активності.
Догляд, що підтримує неврологічний розвиток ⁵⁸⁻⁶⁰	• Звести до мінімуму відокремлення батьків і дитини. • Зменшити вплив зовнішнього середовища – шум, світло. • Забезпечити щадний догляд. • Захищати час сну. • Уникати та контролювати біль і стрес. • Змінювати положення дитини, щоб уникнути зон постійного натискування та підтримувати комфорт.
Видільна система	• Можуть виникнути олігурія, гематурія, протеїнурія, міоглобінурія, поліурія або ниркова недостатність (див. таблицю 5 «Додаткові обстеження»). • Розпочати внутрішньовенне введення 10% глюкози з розрахунку 40–50 мл/кг/добу. • Контролювати баланс рідини. • Уникати нефротоксичних препаратів - якщо використовується гентаміцин: а) контролювати рівні гентаміцину³¹ — у немовлят, які отримують ЛГ, може бути потрібним подовження інтервалів між введеннями (наприклад, через 36–48 годин)⁶¹ б) розглянути необхідність терапевтичного моніторингу рівня препарату (МТРЛ) перед другим введенням; в) див. клінічну настанову Квінсленда «<i>NeoMedQ Гентаміцин</i>».⁵⁷ • Якщо наявна олігурія/анурія, розглянути потребу: - катетеризації сечового міхура - збільшення об'єму циркулюючої крові – обговорити з лікарем ВІТН - припинення подальшого введення аміноглікозиду (гентаміцину), якщо він призначений, до отримання результатів МТРЛ.
Метаболічні порушення	• Підтримувати нормальний метаболічний статус²

	- можуть виникнути гіпо/гіперглікемія³¹, гіпокальціємія, гіпонатріємія, гіпомагніємія, лактацидоз (див. таблицю 5 «Додаткові обстеження») • Підтримувати рівень глюкози в крові у нормальних фізіологічних межах - регулярно контролювати рівень глюкози в крові; - див. клінічну настанову Квінсленда «Гіпоглікемія в новонароджених».⁵³
--	--

Коментар робочої групи. Слід уникати гіпоглікемії, підтримуючи рівень глюкози $\geq 2,6$ ммоль/л (згідно з посиланням Queensland Clinical Guidelines. Hypoglycaemia-newborn. Guideline No. MN19.8-V6-R24. [Internet]. Queensland Health. 2023. Available from: <https://www.health.qld.gov.au/qcg>).

Гематологія	• Можуть спостерігатись тромбоцитопенія⁶², тромбоз, кровотеча або підвищення рівня ретикулоцитів. • Існує підвищений ризик дисемінованої внутрішньосудинної коагулопатії³¹ після гіпоксичного ураження печінки⁴ • Дослідити коагуляційний профіль - розглянути доцільність переливання свіжозамороженої плазми³¹ або використання іншої компонентної терапії, а також потребу повторного внутрішньовенного введення вітаміну К (див. таблицю 5 «Додаткові обстеження»)
Шлунково-кишкова система	• «Нічого через рот» • Контролювати показники функції печінки.⁶³ • Дитина має ризик розвитку некротизуючого ентероколіту.³¹ • Обережно відновити ентеральне харчування після зігрівання. - використовувати грудне молоко (за наявності) - після ЛГ може виникнути непереносимість годувань.⁶⁴

Коментар робочої групи. Раннє мінімальне ентеральне харчування (до 24 мл/кг/добу) під час гіпотермії, розпочате протягом перших кількох днів життя, є безпечним і можливим для новонароджених із ГІЕ (Lemyre B, Chau V. Hypothermia for newborns with hypoxic-ischemic encephalopathy. Paediatrics & Child Health, 2018, 285–291 doi: 10.1093/pch/pxy028 (available from: www.cps.ca/en/documents). Така клінічна практика на сьогодні використовується в Україні.

4.3.4 Додаткова інформація

- Надати інформацію щодо розвитку нервової системи дитини та забезпечити освіту для батьків.
- Скерувати на первинне та подальше неврологічне обстеження, включаючи оцінку м'язового тону, рухів, поведінки й оро-моторних реакцій для відстеження прогресу.

4.4 Охолодження та зігрівання

4.4.1 Охолодження дитини

Таблиця 14. Стандарти та методи охолодження

Аспекти	Рекомендації
---------	--------------

Клінічний стандарт	• Охолодження розпочинають протягом 6 годин після народження, щоб обмежити вторинне реперфузійне ушкодження. • Охолодження триває протягом 72 годин при цільовій температурі², якщо не виникають ускладнення. • Центральної температури 33,0-34,0 °C потрібно досягнути через 2 години після початку ЛГ.^{42,48,49} • Будь-якій дитині, яка отримує ЛГ, слід контролювати температуру тіла.
Клінічна практика	- • Розпочати безперервний моніторинг центральної (ректальної) температури: - записувати температуру дитини кожні 30 хвилин (ректальну): - якщо моніторинг ректальної температури недоступний, вимірювати і записувати аксиллярну температуру кожні 30 хвилин. - • Досягнути охолодження переважно пасивними методами: - помістити дитину у відкриту систему та вимкнути променевий обігрівач; - роздягнути дитину, залишивши лише підгузок (без ковдри, пелюшок, одягу, використання грілок або оклюзивних сповивань). - • Під час активного охолодження використовувати сервоконтроль, якщо є. - • Якщо дитина вентилюється, підтримувати температуру зволожувача на рівні температури, рекомендована виробником. - • Див. клінічну настанову Квінсленда «Дихальні розлади і СРАР».⁶⁵
Пасивне охолодження	• Якщо температура у дитини: - менше 33°C а) зігрівати зі швидкістю 0,5°C на годину до 33-34°C; б) одягнути шапочку; в) увімкнути верхній обігрівач на найнижчу температуру та регулювати її за потреби. - 33–34°C а) підтримувати температуру у цьому діапазоні; б) розглянути можливість зниження температури верхнього обігрівача - вище 34°C через дві години або не знижується на 0,5°C кожні 30 хвилин а) обговорити з лікарем ВІТН доцільність активного охолодження за допомогою холодних пакетів або спеціального апарату із сервоконтролем (за наявності).
Активне охолодження із сервоконтролем (варіант 1)	• Бажаний метод, якщо доступний. • Розпочати охолодження у звичному стандартному режимі або відповідно до інструкцій виробника.
Активне охолодження – вручну (варіант 2)	• Прикласти холодні пакети під шию та голову дитини, а також поперек тулубу. • Якщо ректальна температура: - менше 34,5°C: забрати один/кілька/усі холодні пакети; - менше 34,0°C: забрати усі холодні пакети;

	- менше 33,0°C: вручну збільшити температуру обігрівача, щоб відновити центральну температуру до 33-34°C. • Орієнтовна температура холодного пакета має становити 10 °C (тримати в холодильнику, а не в морозильній камері) • Накрити (загорнути) холодні пакети у бавовняну пелюшку або бавовняну тканину. • Кожні 15 хвилин оглядати ділянки шкіри дитини, які контактують з холодними пакетами та документувати їх стан (див. таблицю 18 «Побічні ефекти»).
Припинення охолодження до завершення 72 годин	• Ускладнення, які можуть вимагати припинення охолодження до завершення 72 годин, включають: - загрози для життя кровотечу – коагулопатія, яку неможливо скоригувати переливанням препаратів крові; - неконтрольовану легеневу гіпертензію; - серцеву аритмію, що потребує лікування (за винятком синусової брадикардії). • Погіршення стану, що призводить до необхідності «перенаправлення» до паліативної допомоги (обговорюється між батьками дитини та командою, що лікує).

4.4.2 Догляд за дитиною під час ЛГ

Таблиця 15. Догляд за дитиною

Аспекти	Рекомендації
Седация/полегшення болю	• Якщо дитина демонструє будь-які ознаки страждань або надмірного тремтіння (може не бути у немовлят)³¹, що спричиняє труднощі з підтриманням бажаної температури у дитини, передбачити потребу застосування: - низьких доз морфіну; - парацетамолу (з обережністю та бажано внутрішньовенно). • Під час ЛГ змінюється метаболізм більшості ліків, включаючи анальгетики та седативні засоби.^{9,31,66,67} • Див. клінічні настанови Квінсленда «<i>NeoMedQ Морфіну сульфат</i>»⁶⁸ і «<i>NeoMedQ Парацетамол</i>»,⁶⁹ доступні на https://www.health.qld.gov.au - або за потреби зверніться до фармацевта неонатального закладу.
Годування	• Припинити ентеральне харчування через ризик ураження шлунково-кишкового тракту (наприклад, некротизувальний ентероколіт).⁶⁴ • Якщо є показання, розглянути призначення повного парентерального харчування.

4.4.3 Зігрівання дитини

Таблиця 16. Зігрівання дитини

Аспекти	Розгляд
Принципи зігрівання	• Після 72 годин охолодження потрібно зігріти дитину зі швидкістю не більше, ніж 0,5°C кожних 2 години. • Цільова ректальна температура – 37 °C • Немовлятам буде потрібно 12-16 годин, щоб зігрітися до нормотермії.

	• Вимірювання температури ректальним датчиком можна припинити після того, як дитина зможе підтримати цільову ректальну температуру 37°C протягом щонайменше 6 годин. • Продовжувати контролювати інші життєво важливі показники, оскільки можливі артеріальна гіпотензія й апное.³¹ • Запобігати рикошетній гіпертермії яка є шкідливою за наявності помірної або тяжкої ГІЕ. • Якщо використовується ЕЕГ, продовжувати її під час зігрівання (або ЕЕГ, в ідеалі, у супроводі відеозапису). - під час або після зігрівання може спостерігатися відновлення судомної активності.^{29,70}
Апаратне зігрівання (варіант 1)	• Зігріти дитину за допомогою апаратної системи охолодження та зігрівання із сервоконтролем відповідно до програм або інструкцій виробника • Документувати кожні 30 хвилин: - час зігрівання; - підвищення температури; - температуру дитини; - температуру зігрівання. • Після досягненні ректальної температури 37°C: - Приєднати датчик температури до шкіри дитини, підключити до відкритої системи, включити режим сервоконтролю температури дитини та задати потрібну температуру. • Підключити датчик ректальної температури до відповідного монітора для безперервного відображення.

4.6 Побічні ефекти ЛГ

Таблиця 17. Побічні ефекти

Аспекти	Опис
Серцево-судинна система	• Аритмії⁷¹—синусова брадикардія^{9 72} (часто) • Зниження серцевого викиду³¹ • Артеріальна гіпотензія, що потребує інотропного лікування^{9,72} (часта супутня проблема) • Стійка легенева гіпертензія^{9,31} (нечасто)
Апное	• Може бути наслідком - гіпотермії або ГІЕ; - сповільненого метаболізму седативних препаратів.
Гематологічні порушення	• Ризик кровотечі через пригнічувальний вплив на каскад зсідання крові, що підсилює коагулопатію, яка часто супроводжує ГІЕ, включаючи: - тромбоцитопенію;^{9,71} - синдром гіперв'язкості крові.²⁹
Метаболічні порушення	• Зміни у фармакокінетиці ліків (наприклад, метаболізму ліків, які виводяться печінкою або нирками⁶⁶). • Можуть бути наслідком гіпоксичного ураження органів у дітей з ГІЕ, а також ЛГ.

Ураження шкіри або м'яких тканин	• набряк шкіри голови⁴⁸ • Некроз підшкірної жирової основи^{9,73}: - рідкісне, запальне, тимчасове захворювання шкіри;^{74,75} - може виникнути внаслідок дії на тканини надмірно низьких температур.^{71,75} • Склерема від дії наповненого водою матраца.⁷⁶ • Описані пошкодження шкіри та локальний крововилив під час охолодження голови⁴⁸
Шлунково-кишковий тракт	• Ілеус (кишкова непрохідність).
Інфекції	• Систематичний огляд не виявив статистично значущого впливу ЛГ на частоту сепсису.⁴² • У немовлят, які отримували ЛГ, була продемонстрована імуносупресія⁷⁷
Гіпокальціємія	• Одне РКД повідомило про підвищення ризику порівняно зі стандартним лікуванням (28% проти 19%).⁴⁹ • Переважно безсимптомна і не потребує лікування.

5. Прогноз після ГПЕ

Раннє прогнозування довгострокових результатів вимагає мультимодального підходу (тобто поєднання клінічних даних і результатів неврологічного обстеження, ЕЕГ, аЕЕГ, МРТ). Старіші прогностичні дослідження, як-от Sarnat і Sarnat,⁷⁸ не враховують користі ЛГ й інших покращень в інтенсивній терапії новонароджених.

Кокрейнівський огляд 2013 р. повідомив результати для немовлят із помірною або тяжкою ГПЕ, яких охолоджували відповідно до протоколів досліджень⁴². Кількість немовлят, яких потрібно лікувати, щоб запобігти одному випадку смерті або значного порушення розвитку нервової системи у віці 18 місяців становила 7.⁴²

Результати застосування системної ЛГ включали⁴²:

- Смерть або тяжку неврологічну неповносправність (інвалідність) – 48%.
- Смертність – 27%.
- Тяжку неврологічну неповносправність (у дітей, які вижили) – 28%.

Діти, народжені до ери ЛГ з помірною енцефалопатією, мали рівень інвалідності 6-21%, тоді як діти з тяжкою енцефалопатією мали показник інвалідності 42-100%⁷⁹. Сучасні результати можуть бути іншими. Впевненість в ефективності ЛГ зросла, а профіль немовлят із помірною або тяжкою ГПЕ, яких лікували за допомогою ЛГ, може відрізнятись від профілю дітей, які брали участь у масштабних клінічних дослідженнях. Інші методи підтримувальної терапії також удосконалилися з часом.⁵⁰

6. Клінічні дані

Таблиця 18. Клінічні дані

Аспекти	Розгляд
---------	---------

Оцінка за шкалою Апгар на 10 хвилині ^{80,81}	• Серед немовлят із помірною або тяжкою ГІЕ - оцінка на 10 хвилині за шкалою Апгар 0-3 бали, найбільш ймовірно, асоціюється з несприятливим результатом (смерть або помірна/тяжка інвалідність); - ризик несприятливого результату зменшується у дітей, в яких застосовували ЛГ; - кожен додатковий бал оцінювання за шкалою Апгар на 10 хвилині пов'язаний з меншим ризиком смерті або інвалідності.
Клінічні біомаркери ⁸²	• Якщо помірна або тяжка ГІЕ розвинулася у віці менше 6 годин, ризик виникнення несприятливого результату (смерть або помірна/тяжка інвалідність) збільшувався, якщо: - ознаки тяжкої ГІЕ зберігалися у віці 72 годин; - під час об'єктивного обстеження на момент виписки виявлялись явні неврологічні порушення (наприклад, клонуси, стискання долоні в кулак, аномальні рухи рук, відсутність блювотного рефлексу, наявність асиметричного тонічного шийного рефлексу) або було потрібним годування через зонд або гастростому.
Охолоджені немовлята ⁸²	• Якщо у дитини з помірною або тяжкою ГІЕ застосовували ЛГ, то у віці 18–22 місяців (порівняно з невикористанням ЛГ), частота: - смерті, помірної або тяжкої інвалідності менша; - помірного або тяжкого церебрального паралічу менша; - сліпоти менша; - порушення слуху менша. • Центральна температура менше 32°C під час індукції або активної фази ЛГ: - ймовірніша у дітей з меншою масою при народженні; - підвищує ризик виникнення потреби в підтримці АТ порівняно з іншими охолодженими немовлятами; - якщо швидко скоригувати, то така гіпотермія не призведе до підвищення смертності або інвалідності або зниження індексу розумового розвитку за Bayley II у віці 18 місяців.

7. Нейровізуалізація

Таблиця 19. Нейровізуалізація

Аспекти	Опис
Контекст	• Не визначає етіологію енцефалопатії²¹, але може бути важливою для виключення альтернативних діагнозів (наприклад, вада розвитку мозку, внутрішньочерепний крововилив, пухлина) • Немовлята, які отримували ЛГ, мають більше шансів мати нормальну МРТ головного мозку, ніж немовлята з аналогічним ураженням, які не отримували ЛГ.²
НСГ	• Передбачити потребу в перший день життя, щоб виключити крововилив, нейрохірургічну причину або структурну аномалію головного мозку, як причину енцефалопатії; • НСГ не має чутливості у новонароджених дітей для оцінки природи та ступеня гіпоксично-ішемічного ушкодження.²¹ • Погані характеристики результатів обстеження як прогностичного індикатора у дитини з ГІЕ.¹

Комп'ютерна томографія (КТ)	• Відсутність чутливості для оцінки характеру та ступеня ушкодження.²¹ • Може допомогти в диференційній діагностиці. • Зазвичай не використовують у немовлят в період новонародженості через високу дозу опромінення.
Магнітно резонансна візуалізація (МРТ)	• Найкраща форма візуалізації для прогнозування результату⁸³ – залежить від: - клінічного контексту; - віку дитини на момент проведення МРТ; - використаної послідовності режимів МРТ; - застосованої системи бальної оцінки змін; - локалізації ушкодження головного мозку. • Стандартно виконується на 5-10 день життя, щоб краще визначити й оцінити поширеність ушкодження, що може сприяти прогнозуванню.^{1,21} • Бальне оцінювання церебрального ураження є прогностичним щодо несприятливого результату у дитини з ГІЕ, яка перебувала у гіпотермії.⁸⁴ • Моделі ураження головного мозку, що відповідають ГІЕ, включають ураження базальних ядер або кортикальне ушкодження в ділянках термінальних розгалужень судин (вододілу). • Певні зміни є прогностичними щодо неврологічних результатів після першого року життя⁸⁵ - ушкодження моста та мозочка з ураженням базальних гангліїв і таламуса – провісники несприятливого результату розвитку нервової системи.⁸⁶ • Цінна у прогнозуванні довгострокових результатів розвитку нервової системи. • Магнітно-резонансна спектроскопія не має специфічності та чутливості.⁸⁷ • Прогностичне значення сканувань, виконаних після зігрівання, не змінюється після ЛГ.⁸⁵ • Найвище прогностичне значення у випадках клінічно явних помірної і тяжкої ГІЕ.⁸⁵

8. Електроенцефалографія

Таблиця 20. ЕЕГ/аЕЕГ

Аспекти	Опис
Контекст	• І звичайна ЕЕГ, і аЕЕГ надають інформацію про тяжкість ГІЕ і добре прогнозують результат.⁸⁸⁻⁹¹ - можуть бути використані невдовзі після народження (якщо доступні)⁸⁹ - забезпечують вимірювання церебральної функції в реальному часі⁸⁹ • Можуть сприяти ранній діагностиці та класифікації ГІЕ за тяжкістю⁸⁹, коли використовуються в контексті клінічних ознак • Нормальна ЕЕГ/аЕЕГ має добрий прогноз щодо нормального результату.⁸⁹
Тяжка енцефалопатія	• Безперервно знижений вольтаж, рівна лінія або «спалахи-пригнічення».

	Дитина може мати нормальний неврологічний результат, якщо фоновий ЕЕГ вольтаж відновлюється до 48 години життя.^{12,91}
Прогнозування результатів	- У немовлят, які отримують ЛГ до 6-годинного віку, фонові електрична активність аЕЕГ має чутливість 96% (95% ДІ 89–97%) для прогнозування помірних та тяжких несприятливих результатів, але низьку специфічність 39% (95% ДІ 32–45%)⁹² - Значна аномальна фонові активність на ЕЕГ через 36 і 48 годин після народження пов'язана з тяжким ушкодженням на МРТ і несприятливими неврологічними результатами.⁸³

9. Неврологічні результати

Неврологічні наслідки, що викликають занепокоєння, включають спастичність, хореоатетоз, дистонію й атаксію, які часто об'єднують разом як дитячий церебральний параліч (ДЦП). Повідомляють також про судоми, нейросенсорний (глухота або сліпота) і когнітивний дефіцит.^{93,94}

Таблиця 21. Результати

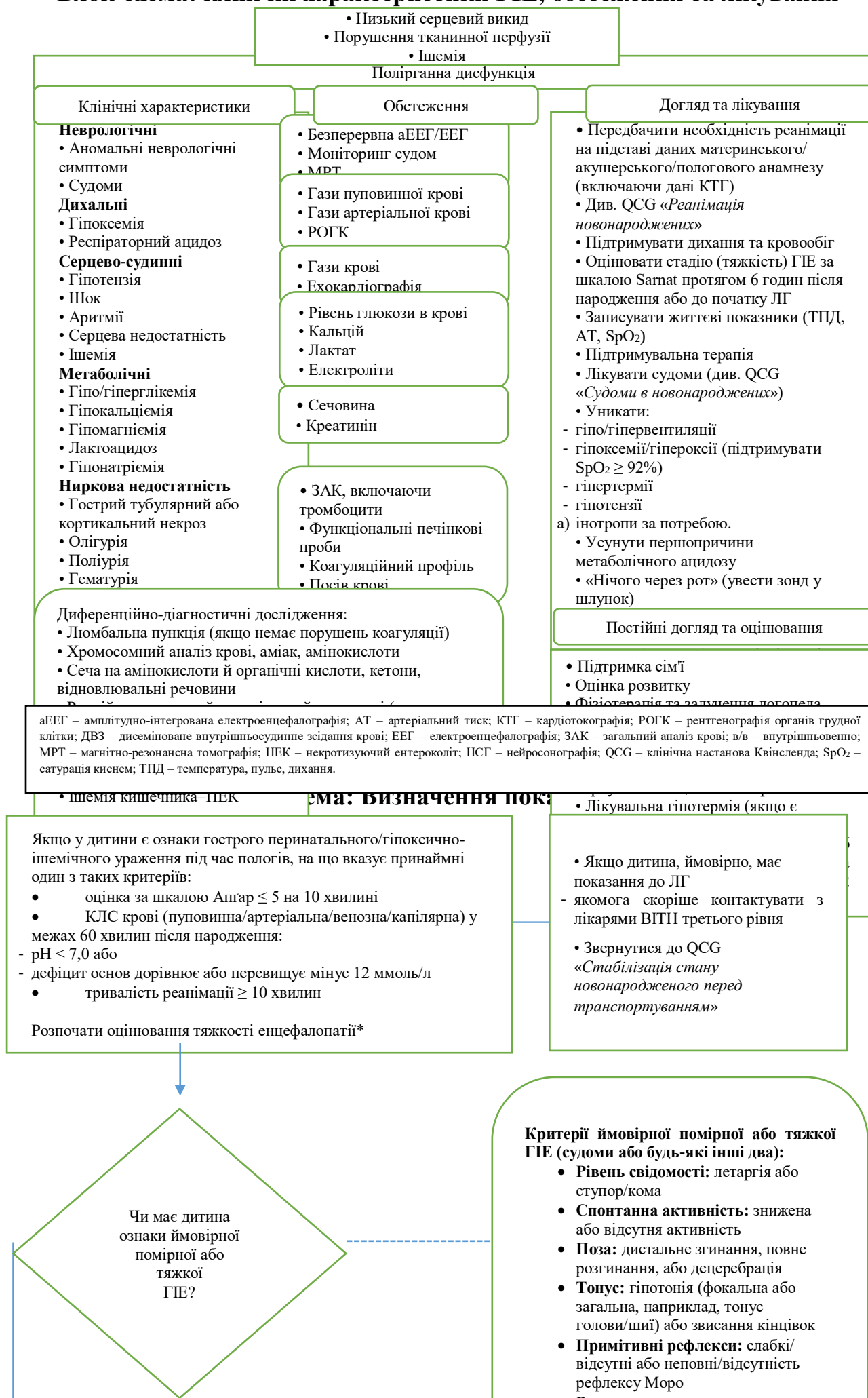
Аспекти	Опис
Користь ЛГ	- Немовлята з помірною або тяжкою ГІЕ, які отримують ЛГ, мають більше шансів мати нормальну МРТ головного мозку та сприятливі результати розвитку нервової системи у 36 місяців порівняно з тими, хто не отримує ЛГ^{95,96} - це пов'язано з підвищеним рівнем нормального виживання — без церебрального паралічу або судом, а також з непорушеними зором і слухом; - ризик розвитку церебрального паралічу знижується у разі застосування ЛГ порівняно зі стандартним лікуванням: відносний ризик 0,67 (95% ДІ 0,52–0,86).⁴²
Результати у віці 6–7 років після ЛГ	- Діти, які отримували ЛГ з приводу ГІЕ, продовжують мати кращі результати у 18 місяців і пізніше в дитинстві, ніж ті, хто не отримував ЛГ. - Якщо у дітей з помірною або тяжкою ГІЕ застосовують ЛГ, їхнє виживання у віці 6–7 років краще, ніж у тих, хто не отримував ЛГ.⁷⁹
Легка ГІЕ	- У проспективному дослідженні 16% немовлят з легкою ГІЕ не отримували ЛГ та мали порушення неврологічного розвитку у віці 18–22 місяці³⁴ - Точне передбачення результатів утруднене⁸⁷ через відсутність консенсусу щодо визначення випадку легкої ГІЕ та ймовірно важливе упередження у відборі та цитуванні досліджень - Аномальні короткострокові наслідки можуть виявлятися після легкої ГІЕ - функціональний вплив на нервовий розвиток не з'ясований, але пов'язувався з меншою частотою але подібними результатами, як у немовлят з помірною або тяжкою ГІЕ.³⁴ - Немає доказів того, що ЛГ змінює результати.

10. Планування виписки

Таблиця 22. Планування виписки

Аспекти	Рекомендації
Підготовка до виписки	• Домовитись про виписну зустріч з батьками - планувати, коли батьки будуть готові забрати дитину додому (або найближчим часом після виписки) і краще сприймають інформацію та ставлять запитання; - обговорити, що сталося з їхньою дитиною, лікування та подальше спостереження.
Навчання батьків	• Оскільки ранній прогноз довгострокового результату утруднений, повідомити батьків, що довгострокове спостереження за дитиною є важливим для забезпечення відповідних скерувань (якщо показані) до спеціалізованих служб. • Надати батькам письмову інформацію про наступні процедури, оскільки її може бути важко запам'ятати.
Катамнестичне спостереження	• Немовлята з помірною або тяжкою ГІЕ або ті, які отримали ЛГ, потребують спостереження за розвитком нервової системи фахівцями з раннього втручання, які володіють методами оцінювання психомоторного і поведінкового розвитку немовлят - потрібно зробити направлення до виписки. • Зареєструвати немовлят із помірною та тяжкою ГІЕ в програмі стандартизованого спостереження від народження до 2 років, яка може забезпечити оцінку, відповідне подальше спостереження та збір даних про результати.⁹ • Діти з легкою ГІЕ також потребують спостереження за розвитком нервової системи.³³
Якщо дитина помирає	• Обговорити мету та/або цінність розтину з батьками - якщо розтин відхилено, батьки можуть погодитися на посмертне МРТ. • Запропонувати та скерувати батьків до соціального працівника для психоемоційної підтримки. • Звернутися до відповідних груп підтримки. • Обговорити і за потреби звернутися до коронера (державна або судова посадова особа, уповноважена виконувати або призначати розслідування обставин або причин смерті).

Блок-схема: клінічні характеристики ГІЕ, обстеження та лікування



Блок-схема: Пасивне охолодження



Список літератури

1. Martinello K, Hart AR, Yap S, Mitra S, Robertson NJ. Management and investigation of neonatal encephalopathy: 2017 update. Archives of Disease in Childhood - Fetal and Neonatal Edition. 2017; 102(4):F346 DOI:10.1136/archdischild-2015-309639.
2. Wu YW. Clinical features, diagnosis, and treatment of neonatal encephalopathy [Internet]. Waltham MA: UpToDate Inc; 2020 [cited 2020 September 28]. Available from: <https://www.uptodate.com>.
3. Verklan M, Walden M. Hypoxic-ischaemic encephalopathy. In: Verklan M, Walden M, editors. Core Curriculum for Neonatal Intensive Care 5th ed. Saint Louis: Elsevier; 2015. p. 761-5.
4. Zanelli SA, Stanley DP, Kaufman DA. Hypoxic-ischemic encephalopathy [Internet]. New York, NY: Medscape; 2018 [cited 2021 February 8]. Available from: <https://emedicine.medscape.com>.
5. Queensland Health Statistical Services Branch. Queensland Perinatal Statistics,. [Internet]. 2021 [cited 2021 February 11]. Available from: <https://qheps.health.qld.gov.au>.
6. Graham EM, Ruis KA, Hartman AL, Northington FJ, Fox HE. A systematic review of the role of intrapartum hypoxiaischemia in the causation of neonatal encephalopathy. American Journal of Obstetrics and Gynecology 2008;199(6):587-95.
7. Battin M, Sadler L, Masson V, Farquhar C, on behalf of the Neonatal Encephalopathy Working Group of the PMMRC. Neonatal encephalopathy in New Zealand: demographics and clinical outcome. Journal of Paediatrics and Child Health 2016;52(6):632-6.
8. Queensland Health. Clinical Services Capability Framework - Neonatal Module v3.2. [Internet]. Brisbane: Queensland Health; 2014 [cited 2021 February 8]. Available from: <https://www.health.qld.gov.au>.
9. Lemyre B, Chau V. Hypothermia for newborns with hypoxic-ischemic encephalopathy. Paediatrics & Child Health 2018;23(4):285-91.
10. American Academy of Pediatrics Committee on Fetus and Newborn. Hypothermia and Neonatal Encephalopathy. Pediatrics 2014;133(6):1146-50.
11. Bishop E, Paulsdotter T, Hellström Westas L, Ågren J, Blomqvist YT. Parental participation during therapeutic hypothermia for neonatal hypoxic-ischemic encephalopathy. Sexual & Reproductive Healthcare 2019;20:77-80.
12. Inder TE, Volpe JJ. Hypoxic-ischemic injury in the term infant: clinical-neurological features, diagnosis, imaging, prognosis, therapy. In: Volpe JJ, Inder TE, Darras BT, de Vries LS, du Plessis AJ, Neil JJ, et al, editors. Volpe's Neurology of the Newborn. Sixth ed. Philadelphia, PA: Elsevier; 2018. p. 510-63.
13. Queensland Clinical Guidelines. Hypertension and pregnancy. Guideline No. MN21.13-V9-R26. [Internet]. Queensland Health. 2021. [cited 2021 February 28]. Available from: <https://www.health.qld.gov.au/qcg>.
14. Queensland Clinical Guidelines. Gestational diabetes mellitus. Guideline No. MN21.33-V2-R26. [Internet]. Queensland Health. 2021. [cited 2021 February 28]. Available from: <https://www.health.qld.gov.au/qcg>.
15. Inder TE VJ. Intrauterine, intrapartum assessments in the term infant. In: Volpe JJ IT, Darras BT, de Vries LS, du Plessis AJ, Neil JJ, et al editor. Volpe's Neurology of the Newborn. sixth edition ed. Philadelphia, PA: Elsevier; 2018. p. 458-83.
16. Peebles PJ, Duello TM, Eickhoff JC, McAdams RM. Antenatal and intrapartum risk factors for neonatal hypoxic ischemic encephalopathy. Journal of Perinatology 2020;40(1):63-9.
17. Broni EK, Eke AC, Vaidya D, Tao X, Northington FJ, Everett AD, et al. Blood biomarkers for neonatal hypoxic-ischemic encephalopathy in the presence and absence of sentinel events. Journal of Perinatology. [Internet]. 2020 [cited 2020 October 19]. Available from: <https://www.nature.com> DOI:10.1038/s41372-020-00850-5.
18. Lundgren C, Brudin L, Wanby A-S, Blomberg M. Ante- and intrapartum risk factors for neonatal hypoxic ischemic encephalopathy. The Journal of Maternal-Fetal & Neonatal Medicine 2018;31(12):1595-601.
19. Michaeli J, Srebnik N, Zilberstein Z, Rotem R, Bin-Nun A, Grisaru-Granovsky S. Intrapartum

- fetal monitoring and perinatal risk factors of neonatal hypoxic–ischemic encephalopathy. *Archives of Gynecology and Obstetrics* 2020.
20. Liljestrom L, Wikstrom A-K, Jonsson M. Obstetric emergencies as antecedents to neonatal hypoxic ischemic encephalopathy, does parity matter? *Acta Obstetrica et Gynecologica Scandinavica* 2018;97(11):1396-404.
 21. American College of Obstetricians and Gynecologists. Executive summary: neonatal encephalopathy and neurologic outcome, second edition. Report of the American College of Obstetricians and Gynecologists' Task Force on Neonatal Encephalopathy. *Obstetrics and Gynecology* 2014;123(4):896-901.
 22. Wachtel E, Verma S, Mally P. Update on the current management of newborns with neonatal encephalopathy. *Current Problems in Pediatric and Adolescent Health Care* 2019;49(7):100636.
 23. Queensland Clinical Guidelines. Intrapartum fetal surveillance. Guideline No. MN19.15-V7-R24. [Internet]. Queensland Health. 2019. [cited 2021 November 11]. Available from: <https://www.health.qld.gov.au/qcg>.
 24. Saw CL, Rakshasbhuvankar A, Rao S, Bulsara M, Patole S. Current Practice of Therapeutic Hypothermia for Mild Hypoxic Ischemic Encephalopathy. *Journal of Child Neurology* 2019;34(7):402-9.
 25. El-Dib M, Inder T, Chalak LF, Massaro AN, Thoresen M, Gunn AJ. Should therapeutic hypothermia be offered to babies with mild neonatal encephalopathy in the first 6 h after birth? *Pediatric Research* 2019;85:442-8.
 26. Dixon BJ, Reis C, Ho WM, Tang J, Zhang JH. Neuroprotective Strategies after Neonatal Hypoxic Ischemic Encephalopathy. 2015;16(9):22368-401.
 27. Martinez-Biarge M, Diez-Sebastian J, Wusthoff CJ, Mercuri E, Cowan FM. Antepartum and intrapartum factors preceding neonatal hypoxic-ischemic encephalopathy. *Pediatrics*. 2013 [cited 2021 March 18]; 132(4):e952-e9 DOI:10.1542/peds.2013-0511.
 28. Yeh P, Emary K, Impey L. The relationship between umbilical cord arterial pH and serious adverse neonatal outcome: analysis of 51 519 consecutive validated samples. *British Journal of Obstetrics and Gynaecology* 2012;119(7):824-31.
 29. National Institute of Clinical Excellence (NICE). Therapeutic hypothermia with intracorporeal temperature monitoring for hypoxic perinatal brain injury. [Internet]. 2010 [cited 2021 February 11]. Available from: <http://nice.org.uk>.
 30. Michniewicz B, Szpecht D, Sowińska A, Sibiak R, Szymankiewicz M, Gadzinowski J. Biomarkers in newborns with hypoxic-ischemic encephalopathy treated with therapeutic hypothermia. *Child's Nervous System* 2020;36(12):2981-8.
 31. Ergenekon E. Therapeutic hypothermia in neonatal intensive care unit: challenges and practical points. *Journal of Clinical Neonatology* 2016;5:8-17.
 32. Chalak L, Latremouille S, Mir I, Sánchez PJ, Sant'Anna G. A review of the conundrum of mild hypoxic-ischemic encephalopathy: current challenges and moving forward. *Early Human Development* 2018;120:88-94.
 33. Murray DM, O'Connor CM, Ryan CA, Korotchikova I, Boylan GB. Early EEG grade and outcome at 5 years after mild neonatal hypoxic ischemic encephalopathy. *Pediatrics* 2016;138(4):e20160659.
 34. Prempunpong C, Chalak LF, Garfinkle J, Shah B, Kalra V, Rollins N, et al. Prospective research on infants with mild encephalopathy: the PRIME study. *Journal of Perinatology* 2018;38(1):80-5.
 35. Laptok AR, Shankaran S, Tyson JE, Munoz B, Bell EF, Goldberg RN, et al. Effect of therapeutic hypothermia initiated after 6 hours of age on death or disability among newborns with hypoxic-

- ischemic encephalopathy: a randomized clinical trial. *Journal of American Medical Association* 2017;318(16):1550-60.
36. World Health Organisation. Thermal Protection of the Newborn. [Internet]. Geneva: World Health Organisation 1997 [cited 2021 February 8]. Available from: <https://www.who.int>.
 37. Queensland Clinical Guidelines. Neonatal resuscitation. Guideline No. MN16.5-V5-R21. [Internet]. Queensland Health. 2016. [cited 2018 June 30]. Available from: <https://www.health.qld.gov.au/qcg>.
 38. Queensland Clinical Guidelines. Neonatal stabilisation for retrieval. Guideline No. MN18.18-V4-R23. [Internet]. Queensland Health. 2018. [cited 2021 February 8]. Available from: <https://www.health.qld.gov.au/qcg>.
 39. DuPont TL, Chalak LF, Morriss MC, Burchfield PJ, Christie L, Sánchez PJ. Short-term outcomes of newborns with perinatal acidemia who are not eligible for systemic hypothermia therapy. *The Journal of Pediatrics* 2017;162(1):35-41.
 40. Greenwood A, Evans J, Smit E. New brain protection strategies for infants with hypoxic-ischaemic encephalopathy. *Paediatrics and Child Health* 2018;28(9):405-11.
 41. Jia W, Lei X, Dong W, Li Q. Benefits of starting hypothermia treatment within 6 h vs. 6–12 h in newborns with moderate neonatal hypoxic-ischemic encephalopathy. *BioMed Central Pediatrics* 2018;18(1):50.
 42. Jacobs SE, Berg M, Hunt R, Tarnow-Mordi WO, Inder TE, Davis PG. Cooling for newborns with hypoxic ischaemic encephalopathy. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. [Internet]. 2013 [cited 2021 March 18]; Issue 1. Art.No.:CD003311.pub3 DOI:10.1002/14651858.CD003311.pub3.
 43. Tagin M, Shah PS, Lee KS. Magnesium for newborns with hypoxic-ischemic encephalopathy: a systematic review and meta-analysis. *Journal of Perinatology* 2013;33(9):663-9.
 44. Leben M, Nollimal M, Vidmar I, Grosek Š. Passive therapeutic hypothermia during ambulance and helicopter secondary neonatal transport in neonates with hypoxic brain injury: a 10-year retrospective survey. *Child's Nervous System* 2018;34(12):2463-9.
 45. Goswami IR, Whyte H, Wintermark P, Mohammad K, Shivananda S, Louis D, et al. Characteristics and short-term outcomes of neonates with mild hypoxic-ischemic encephalopathy treated with hypothermia. *Journal of Perinatology* 2020;40(2):275-83.
 46. Vijverberg JRG, Lopriore E, te Pas AB, Rijken M, van Zwet EW, de Bruine FT, et al. Persistent pulmonary hypertension in neonates with perinatal asphyxia and therapeutic hypothermia: a frequent and perilous combination. *The Journal of Maternal Fetal & Neonatal Medicine* 2021:1-7.
 47. Hakobyan M, Dijkman KP, Laroche S, Naulaers G, Rijken M, Steiner K, et al. Outcome of infants with therapeutic hypothermia after perinatal asphyxia and early-onset sepsis. *Neonatology* 2019;115(2):127-33.
 48. Gluckman PD, Wyatt JS, Azzopardi D, Ballard R, Edwards AD, Ferriero DM, et al. Selective head cooling with mild systemic hypothermia after neonatal encephalopathy: multicentre randomised trial. *Lancet* 2005;365(9460):663-70.
 49. Shankaran S, Laptook AR, Ehrenkranz RA, Tyson JE, McDonald SA, Donovan EF, et al. Whole-body hypothermia for neonates with hypoxic-ischemic encephalopathy. *New England Journal of Medicine* 2005;353(15):1574-84.
 50. Smit E, Liu X, Jary S, Cowan F, Thoresen M. Cooling neonates who do not fulfil the standard cooling criteria – short- and long-term outcomes. *Acta Paediatrica* 2015;104(2):138-45.
 51. Sarkar S, Barks J. Management of neonatal morbidities during hypothermia treatment. *Seminars in Fetal and Neonatal Medicine* 2015;20(2):97-102.
 52. Queensland Clinical Guidelines. Early onset Group B Streptococcal disease. Guideline No. MN16.20-V3-R21. [Internet]. Queensland Health. 2016. [cited 2021 February 9]. Available from: <https://www.health.qld.gov.au/qcg>.
 53. Queensland Clinical Guidelines. Hypoglycaemia-newborn. Guideline No. MN19.8-V6-R24. [Internet]. Queensland Health. 2019. [cited 2021 February 9]. Available from: <https://www.health.qld.gov.au/qcg>.

54. Szakmar E, Kovacs K, Meder U, Nagy A, Szell A, Bundzsity B, et al. Feasibility and safety of controlled active hypothermia treatment during transport in neonates with hypoxic-ischemic encephalopathy. *Pediatric Critical Care Medicine* 2017;18(12):1159-65.
55. Australian Diabetes in Pregnancy Society (ADIPS). Diagnostic testing for gestational diabetes mellitus (gdm) during the covid 19 pandemic: antenatal and postnatal testing advice. [Internet]. 2020 April 30 [cited 2021 September 17]. Available from: <https://www.adips.org/documents/RevisedGDMCOVID19Guideline07May2020V2pdf.pdf>.
56. Queensland Clinical Guidelines. Dopamine. Guideline No. NMedQ19.027-V1-R24. [Internet]. Queensland Health. 2019. [cited 2021 February 9]. Available from: <https://www.health.qld.gov.au/qcg>.
57. Queensland Clinical Guidelines. NeoMedQ Gentamicin. Guideline No. NMedQ20.038-V1-R25. [Internet]. Queensland Health. 2020. [cited 2021 February 9]. Available from: <https://www.health.qld.gov.au/qcg>.
58. Griffiths N, Spence K, Loughran-Fowlds A, Westrup B. Individualised developmental care for babies and parents in the NICU: evidence-based best practice guideline recommendations. *Early Human Development*. [Internet]. 2019 [cited 2021 April 7]; 139:104840 DOI:10.1016/j.earlhumdev.2019.104840.
59. Kuhn P, Westrup B, Bertoncelli N, Filippa M, Hüppi P, Warren I. Supportive sensory environment. [Internet]. 2018 [cited 2021 April 7]. Available from: <https://newborn-health-standards.org>.
60. Sizun J, Sizun J HB, Moen A, Bambang Oetomo S, Druart D, Ferrari F, GarzulyRieser T, Kuhn P, White R. Management of the acoustic environment. [Internet]. 2018 [cited 2021 April 7]. Available from: <https://newborn-health-standards.org>.
61. Frymoyer A, Lee S, Bonifacio SL, Meng L, Lucas SS, Guglielmo BJ, et al. Every 36-h gentamicin dosing in neonates with hypoxic-ischemic encephalopathy receiving hypothermia. *Journal of Perinatology* 2013;33(10):778-82.
62. Roberts IAG, Chakravorty S. Thrombocytopenia in the newborn. In: Michelson AD, editor. *Platelets*. 4th ed. Cambridge, MA: Academic Press; 2019. p. 813-31.
63. Choudhary M, Sharma D, Dabi D, Lamba M, Pandita A, Shastri S. Hepatic dysfunction in asphyxiated neonates: prospective case-controlled study. *Clinical Medicine Insights Pediatrics*. [Internet]. 2015 [cited 2021 February 1]; 9:1-6 DOI:10.4137/CMPed.S21426.
64. Sakhuja P, More K, Ting JY, Sheth J, Lapointe A, Jain A, et al. Gastrointestinal hemodynamic changes during therapeutic hypothermia and after rewarming in neonatal hypoxic-Ischemic encephalopathy. *Pediatrics & Neonatology* 2019;60(6):669-75.
65. Queensland Clinical Guidelines. Respiratory distress and CPAP. Guideline No. MN20.3-V8-R25. [Internet]. Queensland Health. 2020. [cited 2021 February 8]. Available from: <https://www.health.qld.gov.au/qcg>.
66. Frymoyer A, Bonifacio SL, Drover DR, Su F, Wustoff CJ, Van Meurs KP. Decreased morphine clearance in neonates with hypoxic ischemic encephalopathy receiving hypothermia. *The Journal of Clinical Pharmacology* 2017;57(1):64-76.
67. Wassink G, Davidson JO, Dhillon SK, Zhou K, Bennet L, Thoresen M, et al. Therapeutic hypothermia in neonatal hypoxicischemic encephalopathy. *Current Neurology and Neuroscience Reports* 2019;19(1):2.
68. McIntosh JJ. Corticosteroid guidance for pregnancy during COVID-19 pandemic. *American Journal of Perinatology* 2020.
69. Queensland Clinical Guidelines. NeoMedQ Paracetamol. Guideline No. NMedQ20.042-V1-R25. [Internet]. Queensland Health. 2020. [cited 2021 August 13]. Available from: <https://www.health.qld.gov.au/qcg>.
70. Shah DK, Wusthoff CJ, Clarke P, Wyatt JS, Ramaiah SM, Dias RJ, et al. Electrographic seizures are associated with brain injury in newborns undergoing therapeutic hypothermia. *Archives of Disease in Childhood - Fetal and Neonatal Edition* 2014;99(3):F219.

71. Zhang W, Ma J, Danzeng Q, Tang Y, Lu M, Kang Y. Safety of moderate hypothermia for perinatal hypoxic-ischemic encephalopathy: a meta-analysis. *Pediatric Neurology* 2017;74:51-61.
72. Jacobs S, Hunt R, Tarnow-Mordi W, Inder T, Davis P. Cooling for newborns with hypoxic ischaemic encephalopathy. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. [Internet]. 2007, Issue Issue 1.Art.No.:CD003311. Art No.: DOI:14651858.CD003311.pub3.
73. O'Brien N, Hayes B. Subcutaneous fat necrosis of the newborn. *British Medical Journal Case Reports*. [Internet]. 2019 [cited 2020 December 21]; 12(12):e231458 DOI:10.1136/bcr-2019-231458.
74. Filippi L, Catarzi S, Padrini L, Fiorini P, la Marca G, Guerrini R, et al. Strategies for reducing the incidence of skin complications in newborns treated with whole-body hypothermia. *The Journal of Maternal-Fetal & Neonatal Medicine* 2012;25(10):2115-21.
75. Lara LG, Villa AV, Rivas MMO, Capella MS, Prada F, Enseñat MAG. Subcutaneous fat necrosis of the newborn: report of five cases. *Pediatrics & Neonatology* 2017;58(1):85-8.
76. Navarini-Meury S, Schneider J, Bühner C. Sclerema neonatorum after therapeutic whole-body hypothermia. *Archives of Disease in Childhood - Fetal and Neonatal Edition* 2007;92(4):F307.
77. Jenkins DD, Lee T, Chiuhan C, Perkel JK, Rollins LG, Wagner CL, et al. Altered circulating leukocytes and their chemokines in a clinical trial of therapeutic hypothermia for neonatal hypoxic ischemic encephalopathy. *Pediatric Critical Care Medicine* 2013;14(8):786-95.
78. Sarnat HB, Sarnat MS. Neonatal encephalopathy following fetal distress. A clinical and electroencephalographic study. *Archives of Neurology* 1976;33(10):696-705.
79. Natarajan G, Pappas A, Shankaran S. Outcomes in childhood following therapeutic hypothermia for neonatal hypoxicischemic encephalopathy (HIE). *Seminars in Perinatology* 2016;40(8):549-55.
80. Laptook AR, Shankaran S, Ambalavanan N, Carlo WA, McDonald SA, Higgins RD, et al. Outcome of term infants using apgar scores at 10 minutes following hypoxic-ischemic encephalopathy. *Pediatrics* 2009;124(6):1619-26.
81. Natarajan G, Shankaran S, Laptook AR, Pappas A, Bann CM, McDonald SA, et al. Apgar scores at 10 min and outcomes at 6–7 years following hypoxic-ischaemic encephalopathy. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 2013;98(6):F473-F9.
82. Shankaran S, Natarajan G, Chalak L, Pappas A, McDonald SA, Laptook AR. Hypothermia for neonatal hypoxic–ischemic encephalopathy: NICHD Neonatal Research Network contribution to the field. *Seminars in Perinatology* 2016;40(6):385-90.
83. Weeke LC, Boylan GB, Pressler RM, Hallberg B, Blennow M, Toet MC, et al. Role of EEG background activity, seizure burden and MRI in predicting neurodevelopmental outcome in full-term infants with hypoxic-ischaemic encephalopathy in the era of therapeutic hypothermia. *European Journal of Paediatric Neurology* 2016;20(6):855-64.
84. Alderliesten T, de Vries LS, Staats L, van Haastert IC, Weeke L, Benders MJNL, et al. MRI and spectroscopy in (near) term neonates with perinatal asphyxia and therapeutic hypothermia. *Archives of Disease in Childhood - Fetal and Neonatal Edition* 2017;102(2):F147.
85. Sánchez Fernández I, Morales-Quezada JL, Law S, Kim P. Prognostic value of brain magnetic resonance imaging in neonatal hypoxic-ischemic encephalopathy: a meta-analysis. *Journal of Child Neurology* 2017;32(13):1065-73.
86. Hayakawa K, Tanda K, Koshino S, Nishimura A, Kizaki Z, Ohno K. Pontine and cerebellar injury in neonatal hypoxicischemic encephalopathy: MRI features and clinical outcomes. *Acta Radiologica*. [Internet]. 2020 [cited 2020 September 30]; 0(0):1-8 DOI:10.1177/0284185119900442.
87. Nanavati T, Seemaladinne N, Regier M, Yossuck P, Pergami P. Can we predict functional outcome in neonates with hypoxic ischemic encephalopathy by the combination of neuroimaging and electroencephalography? *Pediatrics & Neonatology* 2015;56(5):307-16.
88. Dereymaeker A, Matic V, Vervisch J, Cherian PJ, Ansari AH, De Wel O, et al. Automated EEG background analysis to identify neonates with hypoxic-ischemic encephalopathy treated with hypothermia at risk for adverse outcome: a pilot study. *Pediatrics and Neonatology* 2019;60(1):50-8.

89. Awal MA, Lai MM, Azemi G, Boashash B, Colditz PB. EEG background features that predict outcome in term neonates with hypoxic ischaemic encephalopathy: a structured review. *Clinical Neurophysiology* 2016;127(1):285-96.
90. van Laerhoven H, de Haan TR, Offringa M, Post B, van der Lee JH. Prognostic Tests in Term Neonates With HypoxicIschemic Encephalopathy: A Systematic Review. *Pediatrics* 2013;131(1):88.
91. Csekő AJ, Bangó M, Lakatos P, Kárdási J, Pusztai L, Szabó M. Accuracy of amplitude-integrated electroencephalography in the prediction of neurodevelopmental outcome in asphyxiated infants receiving hypothermia treatment. *Acta Paediatr* 2013;102(7):707-11.
92. Chandrasekaran M, Chaban B, Montaldo P, Thayyil S. Predictive value of amplitude-integrated EEG (aEEG) after rescue hypothermic neuroprotection for hypoxic ischemic encephalopathy: a meta-analysis. *Journal of Perinatology* 2017;37(6):684-9.
93. Magai DN, Karyotaki E, Mutua AM, Chongwo E, Nasambu C, Ssewanyana D, et al. Long-term outcomes of survivors of neonatal insults: A systematic review and meta-analysis. *PLoS One* 2020;15(4):e0231947.
94. Shankaran SMD, Laptook ARMD, McDonald SABS, Hintz SRMD, Barnes PDMD, Das AP, et al. Acute Perinatal Sentinel Events, Neonatal Brain Injury Pattern, and Outcome of Infants Undergoing a Trial of Hypothermia for Neonatal HypoxicIschemic Encephalopathy. *J Pediatr* 2016;180:275-8.e2.
95. Grass B, El Shahed A, Ly LG, Chau V, Branson HM, Blaser S, et al. Therapeutic hypothermia for hypoxic-ischemic encephalopathy after perinatal sentinel events: less brain injury on MRI and improved neurodevelopmental outcome at 18–36 months. *Journal of Perinatology* 2020;40(4):633-9.
96. Lee CYZ, Chakranon P, Lee SWH. Comparative efficacy and safety of neuroprotective therapies for neonates with hypoxic ischemic encephalopathy: a network meta-analysis. *Frontiers in Pharmacology* 2019;10(1221)

Додаток А. Питання для обговорення з батьками

Такі моменти для обговорення можуть бути корисними під час консультування батьків щодо аспектів ГПЕ та лікувальної гіпотермії. Щоб отримати відповідну інформацію про батьків, зверніться до лікарні Квінсленда.

Вебсайт рекомендацій (<http://www.health.qld.gov.au/qcgc>).

Аспекти	Інформація
Реанімація	Ваша дитина потребувала значної реанімації під час народження, щоб допомогти йому/їй дихати. Дитина могла постраждати від наслідків відсутності постачання мозку киснем і кров'ю.
Захворюваність	Приблизно 1-4 з 1000 новонароджених страждають від наслідків зниження кровотоку або постачання кисню до їхнього мозку під час народження.
Наслідки	- Це може призвести до ушкодження мозку внаслідок безпосереднього ураження та внутрішніх змін мозку, які виникають після народження - Якщо лікування розпочато протягом 6 годин від народження, шанси виникнення вторинних змін зменшаться.
Прогноз	- Немовлята з легким ураженням мозку часто мають мінімальні віддалені наслідки. - Приблизно у 30-60% тих немовлят, які виживають після тяжких ушкоджень мозку, можуть мати тривалу інвалідність. Ця інвалідність включає церебральний параліч і серйозні труднощі з навчанням.
Лікування	- Стан вашої дитини оцінять, щоб вирішити, чи можна використовувати охолодження для лікування. - Дослідження засвідчили, що якщо охолодження дітей з ушкодженням мозку середнього або тяжкого ступеня розпочато протягом 6 годин після народження, то це може зменшити тяжкість ураження, збільшити шанси виживання і зменшити тяжкість можливої довгострокової інвалідності.
Охолодження	- Ваша дитина продовжуватиме отримувати стандартну інтенсивну терапію - Температура вашої дитини буде повільно знижуватися і підтримуватися між 33 і 34 °C протягом 72 годин. - Охолодження буде досягнуто: - завдяки перебуванню дитини у середовищі з відповідною температурою; якщо потрібно, для охолодження можуть застосовуватись гелеві пакети або - розміщенням датчика на шкірі вашої дитини для автоматичного моніторингу та контролю температури. - Температура й інші життєво важливі показники вашої дитини будуть ретельно контролюватися, поки вона охолоджується. - Якщо ваша дитина виявляє будь-які ознаки дискомфорту під час охолодження, він/вона буде отримувати ліки, щоб зменшити такі відчуття. - Після 72 годин охолодження ваша дитина буде поступово зігріватися до температури 37°C.
Дослідження	- Тривають пошуки найкращих способів профілактики, лікування та догляду за новонародженими дітьми з ураженням мозку - Вас можуть попросити розглянути можливість участі в дослідницьких випробуваннях, які відбуваються у цей час.

Додаток Б. Контрольний лист для ЛГ

Якщо в анамнезі дитини є перинатальне ускладнення та/або ацидоз, і вона відповідає наведеним нижче критеріям, може бути показана ЛГ.

Негайно зателефонуйте до служби порятунку Квінсленда за номером 1300 799 127, щоб обговорити з неонатологом необхідність транспортування та ЛГ.

Критерії застосування лікувальної гіпотермії

☐ Ознаки ацидозу або депресії при народженні, про що свідчить наявність принаймні одного з таких критеріїв:

☐ Оцінка за шкалою Апгар ≤ 5 на 10 хвилині

☐ рН $< 7,0$ або ВЕ, що дорівнює або менше за мінус 12 ммоль/л, за даними аналізу газів крові пуповини/артеріальної/венозної/капілярної, отриманої в перші 60 хвилин після народження

☐ Штучна вентиляція легень або триваюча реанімація протягом ≥ 10 хвилин

ТА будь-який з таких пунктів:

☐ Ознаки помірної або тяжкої енцефалопатії у будь-який час від 1 до 6 годин життя (використовувати модифіковану шкалу Sarnat)*

АБО

☐ Судоми (засвідчені лікарем/медичною сестрою/акушеркою або виявлені на ЕЕГ)

ТА

☐ Відсутність абсолютних протипоказань до лікувальної гіпотермії:

☐ Неконтрольована критична кровотеча

☐ Неконтрольована гіпоксія внаслідок стійкої легеневої гіпертензії

☐ Заплановане неминуче припинення підтримки життєвих функцій

ТА

☐ Дитина відповідає таким критеріям:

☐ ГВ ≥ 35 тижнів**

☐ Маса при народженні ≥ 1800 грамів***

☐ Можливість розпочати охолодження до 6 годин життя

☐ Оцінена наявність відносних протипоказань (наприклад, неконтрольована легенева гіпертензія, критична кровотеча або коагулопатія, серйозні вроджені аномалії, стани, що потребують значущого хірургічного втручання в перші 72 години життя)

☐ Дитина не є у критичному стані, і планується надання медичної допомоги в повному обсязі

*Якщо у дитини є ознаки легкої енцефалопатії, обговорити з неонатологом.

**Якщо гестаційний вік дитини < 35 тижнів, обговорити з неонатологом.

***Якщо маса дитини < 1800 грамів, обговорити з неонатологом.

Адаптовано з: Jacobs SE, Berg M, Hunt R, Tarnow-Mordi WO, Inder TE, Davis PG. Cooling for newborns with hypoxic ischaemic encephalopathy. Cochrane Database of Systematic Reviews. 2013; Issue 1. Art.No.:CD003311.DOI:10.1002/14651858.CD003311.pub3:CD003311.

Shankaran S, Laptook AR, Ehrenkranz RA, Tyson JE, McDonald SA, Donovan ER, et al. Whole-body hypothermia for neonates with hypoxic-ischaemic encephalopathy. New England Journal of Medicine 2005;353(15):1574-84.

Скорочення: аЕЕГ: амплітудно-інтегрована електроенцефалографія; ЕЕГ: електроенцефалографія.

Додаток С. Оцінювання тяжкості енцефалопатії (за шкалою Sarnat)

Тяжкість енцефалопатії Оцінити клінічні ознаки за кожним критерієм Кожної години зазначити актуальний час оцінювання. Зазначити тяжкість для кожної з ознак (Н = нормальний стан / Л = легкі порушення / П – помірні порушення / Т – тяжкі порушення / або О/Н = оцінка недоступна)										
Критерії оцінювання	Тяжкість енцефалопатії: щогодини записати ступінь вияву кожного критерію (Н, Л, П, Т, О/Н) справа				Години після народження					
	Норма (Н)	Легка (Л)	Помірна (П)	Тяжка (Т)	1 го д	2 го д	3 го д	4 го д	5 го д	6 го д
					:	:	:	:	:	:
Рівень свідомості	Нормальна реактивність/ пробуджується належним чином	Гіперреактивність	Летаргічний. Труднощі з пробудженням	Ступор або кома						
Самовільна активність	Нормальна	Нормальна або підвищена	Знижена	Немає						
Поза	Нормальна	Нормальна або незначне дистальне згинання	Дистальне згинання	Децеребрація						
Тонус*	Нормальний	Нормальний або підвищений (кінцівки або тулуб)	Гіпотонія (вогнищева або загальна) кінцівок, тулуба або шиї	Відсутній						
Смоктальний рефлекс	Нормальний	Нормальний або слабкий	Слабкий	Відсутній						
Моро рефлекс	Сильний	Сильний, низький поріг	Неповний	Відсутній						
Вегетативні ознаки	Зіниці симетричні/реагують на світло, нормальні ЧСС і дихання	Зіниці симетричні/реагують на світло, тахікардія, нормальне дихання	Звуження зіниць; брадикардія або періодичне/нерегулярне дихання	Зіниці розширені або відхилені, не реагують на світло; мінлива ЧСС або апное						
Судоми	Немає	Немає	Часто, вогнищеві або мультivoгнищеві	Нечасто (за винятком децеребрації)						

* - Оцінити тонус обох кінцівок і тулуба/шиї – наявність гіпотонії будь-де свідчить про відхилення від норми.

Додаток Д. Класифікація ГІЕ за Sarnat

Клінічні ознаки	Стадія 1 (легка)	Стадія 2 (помірна)	Стадія 3 (тяжка)
Рівень свідомості	Гіперреактивність	Летаргія або труднощі з пробудженням	Ступор
Нервово-м'язовий контроль			
М'язовий тонус	Нормальний	Легка гіпотонія	Млявість
Поза	Легке дистальне згинання	Значне дистальне згинання	Періодична децеребрація
Рефлекси розтягування	Підсилені	Підсилені	Зменшені або відсутні
Сегментарний міоклонус	Наявний	Наявний	Відсутній
Складні рефлекси			
Смокательний	Слабкий	Слабкий або відсутній	Відсутній
Моро	Сильний, низький поріг	Слабкий, неповний, високий поріг	Відсутній
Окуловестибулярний	Нормальний	Підсилений	Слабкий або відсутній
Тонічний шийний рефлекс	Легкий	Сильний	Відсутній
Вегетативні функції	Генералізована симпатикотонія	Генералізована парасимпатикотонія	Пригнічення обидвох систем
Зіниці	Мідріаз	Міоз	Змінні, часто різні за розміром, слабкий світловий рефлекс
ЧСС	Тахікардія	Брадикардія	Змінна
Бронхіальна та слинна секреція	Мізерна	Рясна	Змінна
Шлунково-кишкова моторика	Нормальна або зменшена	Підсилена, діарея	Змінна
Інші			
Судоми	Немає	Часто, вогнищеві або мультифокальні	Зрідка (крім децеребрації)
Результати ЕЕГ	Нормальні (неспаня)	Ранній період: низьковольтні безперервні дельта і тета хвилі. Пізніший період: періодичні коливання (неспаня). Судоми: вогнищеві спайк-хвилі із частотою 1-1,5 Гц	Ранні: періодичні коливання з фазами ізоїнії Пізніші: повністю ізоїнія
Тривалість	Менше 24 годин	2–14 днів	Від годин до тижнів

Джерело: Sarnat, H; Flores-Sarnat, L; Fajardo, C; Leijser, L; Wusthoff, C; Mohammad, K. Sarnat grading scale for neonatal encephalopathy after 45 years: an update proposal. *Pediatric Neurology* 2020 113 (75-79). Скорочення. ЕЕГ: електроенцефалографія.

Коментар робочої групи: Рефлекси розтягування - мимовільні скорочення м'язів, що виникають у відповідь на пасивне розтягування; потрібні для підтримки м'язового тону, постави та стабільності положення.

Офіційна заява Канадського педіатричного товариства. Гіпотермія новонароджених з гіпоксично-ішемічною енцефалопатією

Бріжит Лемір, Ван Чау

Lemyre B, Chau V. Hypothermia for newborns with hypoxic-ischemic encephalopathy. *Paediatr Child Health*. 2018 Jul;23(4):285-291. doi: 10.1093/pch/pxy028. Epub 2018 Jun 12. PMID: 30657134; PMCID: PMC6007306.

ПЕРЕДУМОВИ

Неонатальна енцефалопатія — це клінічний синдром порушення неврологічної функції, який виявляється на ранньому етапі життя із частотою приблизно від 1/1000 до 6/1000 народжених живими [1]. Гіпоксично-ішемічна енцефалопатія (ГІЕ) є причиною значної частки енцефалопатій новонароджених. Незважаючи на прогрес у перинатальній допомозі, гостра перинатальна ГІЕ середнього і тяжкого ступеня у пізніх недоношених і доношених новонароджених залишається важливою причиною смертності, гострих неврологічних ушкоджень і подальших довготривалих порушень розвитку нервової системи [1]. Порушення церебрального кровотоку в умовах гіпоксії є основним механізмом, що спричиняє ушкодження головного мозку після інтранатальної гіпоксії-ішемії.

На клітинному рівні гіпоксія-ішемія призводить до двох фаз енергетичної недостатності. Первинна фаза супроводжується зниженням кровотоку та надходження кисню зі зменшенням концентрацій аденозинтрифосфату (АТФ), недостатністю натрієвого (Na⁺)/калієвого (K⁺) насоса, деполяризацією клітин, лактацидозом, вивільненням збудливих амінокислот, проникненням кальцію в клітину і, у тяжких випадках — некрозом клітин (2). Після реанімації та реперфузії існує латентний період від 1 до 6 годин, коли порушення церебрального окисного метаболізму може принаймні частково відновитися від необоротної недостатності мітохондріальної функції [2]. Ця латентна фаза є терапевтичним вікном для нейропротекторних втручань [2,3].

Ризик інвалідності та порушення когнітивного розвитку корелює з тяжкістю ГІЕ [4,5]. Помірне зниження температури мозку на 2-4°C, розпочате протягом 6 годин після народження, було першою терапією, яка продемонструвала нейропротективний ефект у новонароджених тварин [6]. Нейропротективний механізм ЛГ є багатофакторним і пояснюється широкою пригнічувальною активністю щодо різноманітних шкідливих клітинних процесів.

ГІЕ часто непередбачувана, і чимало немовлят спочатку перебувають у місцевих лікарнях. Тому важливо, щоб професіонали, які надають допомогу цим немовлятам — сімейні лікарі, акушери-гінекологи, акушерки, медичні сестри, педіатри та неонатологи — знали, коли охолодження може бути корисним. Ця заява підсумовує наявні докази, що стосуються лікувальної гіпотермії (ЛГ) для нейропротекції новонароджених з ГІЕ, і містить рекомендації для медичних працівників щодо оптимального застосування цієї терапії.

РОЗРОБКА ЗАЯВИ

Пошук у MEDLINE, включаючи «поточні та інші неіндексовані цитати» (1946 – 6 травня 2016 р.), Embase (1974 – 6 травня 2016 р.) і Кокрейнівський

центральный реестр контролируемых исследований (CENTRAL, квітень 2016 р.) виконував сертифікований бібліотекар за допомогою інтерфейсу OVID (7). Пошукові терміни включали: «гіпотермія, індукована», «гіпотерм* або охолодження», «гіпоксія-ішемія, головний мозок», «гіпокс*або ішемія*», «новонароджене немовля» та «інфан* або новонароджений* або новонароджений* або неонат*». Вивчено відповідний список публікацій. Загалом було отримано 1511 посилань, з яких були переглянуті повні тексти статей і Кокрейнівські огляди. До виявлених публікацій було застосовано ієрархію доказів Центру доказової медицини (www.cebm.net). Рекомендації базуються на форматі, розробленому Shekelle et al.[8].

ЧИ СЛІД РУТИННО ЗАСТОСОВУВАТИ ГІПОТЕРМІЮ У ДІТЕЙ З ГІЕ?

Систематичний огляд і мета-аналіз 11 досліджень (загалом 1505 новонароджених), включаючи сім досліджень із спостереженням до принаймні 18 місяців, дійшли висновку, що гіпотермія є ефективною для зниження смертності або помірної/тяжкої затримки нервового розвитку (ЗНР) у 18-24 місяці (ВР 0,75; 95% ДІ 0,68-0,83), з кількістю пацієнтів, яких необхідно пролікувати, щоби запобігти одному негативному результату (NNT), 7 (95% ДІ 5-10) і збільшення виживання без ЗНР (ВР 1,63; 95% ДІ 1,36-1,95) (9-19). Подальший аналіз на підставі ступеня клінічної енцефалопатії під час рандомізації (п'ять досліджень) показав переваги гіпотермії для немовлят і з помірною (ВР 0,68; 95% ДІ 0,56-0,84 і NNT 6; 95% ДІ 4-13) і тяжкою (ВР 0,82; 95% ДІ від 0,72 до 0,93 і NNT 7; 95% ДІ 4-17) енцефалопатією.

Таким чином, ЛГ вважається стандартом лікування немовлят з помірною або тяжкою ГІЕ, які мають відповідні показання (відповідають критеріям залучення). Рівень доказовості: 1а.

ЯКИХ НЕМОВЛЯТ ПОТРІБНО ЛІКУВАТИ ОХОЛОДЖЕННЯМ?

Момент ушкодження має вирішальне значення. ЛГ ефективніша у випадках гострих перинатальних інсультів (наприклад, відшарування плаценти або випадання петель пуповини), ніж за наявності антенатальних або хронічних інсультів. Сучасні дані свідчать, що немовлята, які отримують користь від гіпотермії, — це доношені та пізні недоношені діти з гестаційним віком (ГВ) ≥ 36 тижнів з ознаками ГІЕ і віком після народження ≤ 6 годин, які відповідають або критеріям лікування А, або критеріям лікування В, а також відповідають критеріям С [20]:

А. РН пуповини $\leq 7,0$ або дефіцит основ ≤ -16 , АБО

В. рН від 7,01 до 7,15 або дефіцит лужних речовин від -10 до -15,9 у крові із пуповини або отриманій протягом 1 години після народження І

1. Дані про гостре перинатальне ускладнення в анамнезі (включаючи, але не обмежуючись, випадання петель пуповини, відшарування плаценти або розрив матки) І

2. Оцінка за шкалою Апгар ≤ 5 на 10 хвилині або принаймні 10 хвилин штучної вентиляції легень під позитивним тиском.

С. Докази помірної або тяжкої енцефалопатії, про що свідчать наявність судом АБО принаймні одна з ознак у трьох або більше з шести категорій, наведених у Таблиці 1.

Таблиця 1. **Критерії помірної і тяжкої енцефалопатії**

Категорія	Помірна енцефалопатія	Тяжка енцефалопатія
1. Рівень свідомості	Млявість	Ступор/кома
2. Спонтанна активність	Знижена активність	Жодної активності
3. Поза	Дистальне згинання, повне розгинання	Децеребрація (руки витягнуті та повернуті досередини, ноги витягнуті зі стопами у вимушеному плантарному згинанні)
4. Тонус	Гіпотонія (фокальна, загальна)	Кінцівки звисають
5. Примітивні рефлекси		
Смоктальний	Слабкий	Відсутній
Моро	Неповний	Відсутній
6. Вегетативна система		
Зіниці	Звужені	Косе відхилення/розширення/не реагують на світло
Частота серцевих скорочень (ЧСС)	Брадикардія	Змінна ЧСС
Дихання	Періодичне дихання	Апноє

Якщо є доступним, оцінювання за допомогою амплітудно-інтегрованої електроенцефалографії (аЕЕГ) протягом принаймні 20 хвилин для документування порушень електричної активності або судом, особливо в немовлят із помірною енцефалопатією, може бути корисним для визначення показань до ЛГ. Нормальна аЕЕГ не дозволяє прогнозувати нормальної МРТ або сприятливого гострого результату [21]. Використання безперервної ЕЕГ (якщо доступно) або аЕЕГ протягом перших 48 годин після народження може бути корисним для виявлення електрографічних судом або легкої ГІЕ [22]. Нещодавні ретроспективні дослідження засвідчили, що немовлята з легкою ГІЕ можуть мати негативні наслідки, і, можливо, для них слід розглянути доцільність ЛГ [23-25]. Однак на даний момент недостатньо даних, щоб зробити цю рекомендацію.

Слід оцінювати стан усіх немовлят з депресією після народження, щоб визначити, чи вони відповідають критеріям А або В. Немовлят, які відповідають критеріям А або В, потрібно ретельно обстежити, щоб визначити, чи вони відповідають критеріям С. Немовлятам, які відповідають критеріям А та С або В і С, показана ЛГ. Деякі випадки тяжко класифікувати і вони вимагають обговорення з неонатологом лікарні третинного рівня. Якщо неврологічний статус немовляти нормалізується (протягом 30-45 хвилин після народження), охолодження можна відкласти, продовжуючи ретельне безперервне

спостереженням для виявлення ознак повернення енцефалопатії. Рівень доказовості: 1a.

ЯКИМ ДІТЯМ НЕ ПОТРІБНЕ ОХОЛОДЖЕННЯ?

У більшості рандомізованих контрольованих досліджень (РКД) ЛГ критерії виключення охоплювали: немовлят, які помирали, або дітей із серйозними природженими або генетичними аномаліями, для яких не планувалось подальше агресивне лікування; немовлят з тяжким обмеженням внутрішньоутробного розвитку, клінічно значущою коагулопатією, а також з ознаками тяжкої травми голови або внутрішньочерепного крововиливу. Ізольований внутрішньошлуночковий крововилив не може бути абсолютним протипоказанням, однак ці рекомендації базуються на дуже обмежених доказах [26]. Незважаючи на нестачу даних, які засвідчують, що початок охолодження після 6-годинного віку може бути корисним, ЛГ все ж можна розглянути після обговорення з батьками, завжди підкреслюючи невизначеність щодо її користі та враховуючи можливі побічні ефекти (наприклад, геморагічний синдром, артеріальна гіпотензія, легенева гіпертензія та серцеві аритмії) [19-27]. Показання та протипоказання до ЛГ слід якомога скоріше обговорити з центром третинної медичної допомоги. Рівень доказовості: 1a.

ЯКИМИ Є ПОБІЧНІ ЕФЕКТИ ГІПОТЕРМІЇ?

У немовлят, яких лікували за допомогою гіпотермії, клінічні випробування повідомляли про синусову брадикардію (ЧСС від 80 до 100 за хвилину), артеріальну гіпотензію з можливою потребою в інотропних препаратах, легку тромбоцитопенію та стійку легеневу гіпертензію з порушенням оксигенації. Гіпотермія також може подовжити час кровотечі. Немовлята з ГПЕ, незалежно від того, отримують вони ЛГ чи ні, більш схильні до аритмій, анемії, лейкопенії, гіпоглікемії, гіпокаліємії, затримки сечі та коагулопатії [11]. Медичні працівники, які надають допомогу немовлятам з ГПЕ, яких лікують за допомогою ЛГ, повинні передбачити й уважно стежити за можливими ускладненнями. Показаннями для припинення гіпотермії та зігрівання немовляти є: артеріальна гіпотензія, незважаючи на інотропну підтримку; стійка легенева гіпертензія з гіпоксемією, незважаючи на адекватне лікування; і клінічно значуща коагулопатія, незважаючи на лікування. Повідомлялося, що некроз підшкірної жирової клітковини з гіперкальціємією або без неї є потенційним рідкісним ускладненням [28]. Охолодження через ускладнення припиняється нечасто (<10% випадків). Рівень доказовості: 2a.

ЯКИМ МЕТОДОМ ЗАБЕЗПЕЧИТИ ГІПОТЕРМІЮ?

У клінічних випробуваннях використовували два методи охолодження — вибіркове охолодження голови та охолодження всього тіла. В одному невеликому одноцентровому дослідженні порівнювали обидва методи охолодження та не виявили відмінностей у результатах у віці 12 місяців [29]. Більш масштабні клінічні випробування виявили подібний вплив на частоту смерті й інвалідності, коли обидва методи порівнювали з плацебо [30].

Вибіркове охолодження голови можна досягнути за допомогою охолоджувальних шлемів, одягнених на голову немовляти, щоб підтримати температуру тім'ячка нижче 30°C. Ректальна температура 34°C ± 0,5°C

підтримується за допомогою серво-контрольованого променевого обігрівача. Ця система є дорогою, а її використання – трудомістким і може спричинити набряк або пошкодження шкіри голови. Також важче підтримувати ректальну температуру, і є обмежений доступ для встановлення електродів електроенцефалографа. Охолодження всього тіла до ректальної температури $33,5^{\circ}\text{C} \pm 0,5^{\circ}\text{C}$ можна досягти за допомогою пасивного охолодження, холодних пакетів та/або наявних у продажу охолоджувальних пелюшок. Такі пелюшки із сервоконтролем забезпечують підтримання стабільніших цільових температур [31].

Рекомендується надавати перевагу охолодженню всього тіла, тому що його простіше розпочати та використовувати, воно дешевше, забезпечує кращий доступ до ЕЕГ і є більш доступним. Рівень доказовості: 1b.

ДЕ ПОТРІБНО ЗАСТОСОВУВАТИ ГІПОТЕРМІЮ?

ЛГ слід застосовувати у центрах, де є персонал, який має досвід і компетентність у використанні цього методу лікування, включаючи розпізнавання ускладнень, а також ресурси для лікування не лише поліорганної недостатності, іноді пов'язаної з ГІЕ, але й інших потенційно серйозних ускладнень гіпотермії. Центри, що використовують ЛГ, повинні мати доступ до УЗД, комп'ютерної томографії та магнітно-резонансної томографії та мати можливість застосувати електроенцефалографію (ЕЕГ). Відділення для новонароджених 3 і 4 рівня можуть відповідати цим вимогам. Рівень доказовості: 5.

КОЛИ СЛІД РОЗПОЧИНАТИ ОХОЛОДЖЕННЯ?

У новонароджених щуряят 12-годинна затримка початку гіпотермії збільшувала ураження головного мозку після тяжкої гіпоксії-ішемії, що викликає клінічне занепокоєння, якщо ці самі висновки застосовувати до новонароджених дітей [32]. Очікуючи на транспортування до відділення третинної медичної допомоги, після консультації з неонатологом із цього відділення, слід розглянути потребу початку пасивного охолодження (наприклад, зняття з дитини шапки, ковдри та вимкнення верхнього обігрівача). Ректальну або, якщо це неможливо, аксиллярну температуру треба контролювати кожні 15 хвилин, щоб переконатися, що вона не опустилася нижче 33°C .

Чим скоріше буде розпочато пасивне охолодження, тим скоріше буде досягнуто цільової температури [33]. Не рекомендується використовувати пакети з льодом або охолоджувальні гелеві пакети ненавченим медичним персоналом, оскільки це може призвести до значущої гіпотермії. Рівень доказовості: 2b.

ЯКОЇ ЦІЛЬОВОЇ ТЕМПЕРАТУРИ НЕОБХІДНО ДОСЯГНУТИ?

Оптимальна температура у прямій кишці або стравоході становить $33,5^{\circ}\text{C} \pm 0,5^{\circ}\text{C}$ у випадку системної гіпотермії та $34,5^{\circ}\text{C} \pm 0,5^{\circ}\text{C}$ у разі вибіркового охолодження голови. В одному дослідженні показано, що охолодження до $32,0^{\circ}\text{C}$ не дає кращих результатів [31]. Рівень доказовості: 1a.

ЯК ДОВГО МАЄ ТРИВАТИ ГІПОТЕРМІЯ?

Дослідження, виконані на тваринних моделях, свідчать про те, що гіпотермія є найбільш ефективною, якщо її застосовують в латентній фазі, до

виникнення вторинної недостатності окиснювальних механізмів, і триває протягом фази потенційного вторинного ушкодження [2]. Більшість клінічних випробувань використовували 72 години охолодження у групі лікування. Недавнє дослідження не виявило, що триваліше охолодження (протягом 120 годин) є кращим, ніж охолодження протягом 72 годин [34]. Рівень доказовості: 1a.

ЯК ЗІГРІВАТИ НЕМОВЛЯ?

Швидкість зігрівання залишається суперечливою. У рандомізованих клінічних дослідженнях немовлят зігрівали протягом 6-12 годин (збільшуючи температуру на 0,5°C кожні 1-2 години). Більшість центрів зігрівають немовлят саме з такою швидкістю. Повідомлялося про судоми та клінічне зростання тяжкості енцефалопатії після зігрівання [35]. За таких обставин експерти рекомендують знову охолоджувати дитину протягом 24 годин, після чого відновити зігрівання [36]. Рівень доказовості: 5.

ЧИ ДОЦІЛЬНО ЗАСТОСОВУВАТИ ГІПОТЕРМІЮ У ПЕРЕДЧАСНО НАРОДЖЕНИХ НЕМОВЛЯТ?

Гіпотермія пов'язана з підвищеною смертністю передчасно народжених дітей. Наразі немає доказів того, що ЛГ може бути корисною в немовлят з ГВ < 35 тижнів. Дані щодо новонароджених < 35 тижнів обмежуються повідомленнями про окремі випадки, результатами невеликих когортних досліджень або досліджень, які оцінювали ефективність охолодження у випадках, відмінних від перинатальної асфіксії, як-от некротизуючий ентероколіт [26,37,38]. Кілька немовлят у ГВ 35 тижнів були включені у деякі клінічні випробування [12,19] й окремі канадські центри пропонують цю терапію немовлятам ≥35 тижнів ГВ. Рівень доказовості: 4.

ЧИ ПОТРІБНО ВИКОРИСТОВУВАТИ ДОДАТКОВУ ТЕРАПІЮ?

У моделях на тваринах індукована гіпотермія спричинює значний фізіологічний стрес і пов'язана з тривалим підвищенням системного рівня після асфіксії, що може збільшити втрату нейронів [39,40]. Інфузія анальгетика, такого як морфін, значно знижує концентрації кортизолу та норадреналіну в плазмі крові у новонароджених, які потребують ШВЛ, порівняно з плацебо [41]. Однак у новонароджених дітей вплив седативної та знеболювальної терапії під час гіпотермії на коротко- та довгострокові результати залишається недостатньо вивченим. Тому дуже важливо бути обережним [3]. Гіпотермія призводить до тривалішого кліренсу морфіну, фентанілу та мідазоламу [42]. Інфузії морфіну зі швидкістю, вищою за 10 мкг/кг/год, були пов'язані з токсичними рівнями у сироватці крові немовлят, яких лікували за допомогою гіпотермії [43]. Інфузія морфіну у меншій дозі (≤10 мкг/кг/год) або еквівалентного опіюду рекомендується як початкове утручання для зменшення дискомфорту дитини. Рівень доказовості: 3b.

Подібним чином у новонароджених з ГІЕ з обережністю слід застосовувати протисудомні препарати через їхню нейротоксичність [44]. Незважаючи на це застереження, експерти рекомендують лікувати судоми, які часто трапляються у новонароджених з ГІЕ, підозрюючи, що судоми є незалежною причиною ураження головного мозку [22,45,46]. Слід розглянути потребу визначення рівня

протиепілептичних засобів у сироватці крові, особливо в перші 72 години, якщо необхідні повторні введення. Рівень доказовості: 4.

Раннє мінімальне ентєральне годування (від 10 мл/кг/добу до 20 мл/кг/добу) під час гіпотермії, розпочате в перші кілька днів життя, є безпечним і прийнятним для новонароджених із ГІЕ [47]. Системна гіпотермія фактично може навіть сприятливо впливати на шлунково-кишкову захворюваність і толерантність до годування [48]. Однак годування у більшому об'ємі не є таким безпечним, оскільки під час охолодження перфузія кишечника може бути знижена [49].

Зведення до мінімуму коливань рівня вуглекислого газу в крові, уникнення гіпероксії, забезпечення адекватної тканинної перфузії з відповідним використанням вазопресорів або інотропних засобів, підтримка нормального рівня глюкози в сироватці крові, лікування гіпербілірубінемії та мінімізація непотрібної стимуляції або маніпуляцій є додатковими стратегіями лікування для оптимізації результату [50-53].

Існує значний інтерес і тривають дослідження нейропротективної ефективності різних речовин (як-от алопуринол, ксенон, мелатонін, еритропоедин, нервові стовбурові клітини та магнію сульфат) у поєднанні з гіпотермією [54-60]. Проте, на сьогодні недостатньо доказів, щоб рекомендувати їх використання.

ЯКИЙ ОПТИМАЛЬНИЙ ВІК ДИТИНИ ДЛЯ НЕЙРОВІЗУАЛІЗАЦІЇ?

МРТ є найкращим методом візуалізації мозку немовлят з неонатальною енцефалопатією [61]. Тривають дослідження можливої прогностичної ролі НСГ та ближньої інфрачервоної спектроскопії. В епоху до використання ЛГ 3-5 дні життя були найкращим часовим вікном для МРТ з отриманням дифузійно-зваженого зображення (DWI), щоб визначити прогноз і забезпечити можливість перенаправлення клінічної допомоги [62]. Кілька когортних досліджень, які вивчали кореляцію між результатами МРТ у різному віці та віддаленими наслідками, тепер свідчать про те, що у немовлят, які отримують ЛГ, МРТ, виконане на 2-4 день життя, за допомогою протоколу DWI правильно визначає ураження мозку, які виявляють після 10 дня з використанням протоколу (послідовності) T1 і T2 [63,64].

Виконання МРТ у немовляти, яке піддається активному охолодженню, є складним завданням через потребу підтримувати постійну температуру та сумісності обладнання для терморегуляції з МРТ. За відсутності сумісного з МРТ кувеза й іншого спеціалізованого обладнання рекомендується зробити МРТ після зігрівання, на 4 або 5 день життя. Обстежувати зазвичай краще сповиту та нагодовану дитину, ніж застосовувати для цього загальну анестезію. Потрібно, щоб усі центри намагалися виконувати МРТ в один і той же день життя для всіх пацієнтів, для підвищення рівня місцевого досвіду в розпізнаванні й інтерпретації результатів. Доцільно розглянути потребу повторної МРТ між 10-м і 14-м днями життя, якщо результати візуалізації та клінічні ознаки не узгоджуються або коли зберігається діагностична неоднозначність [65]. Рівень доказовості: 3.

ЯКЕ СПОСТЕРЕЖЕННЯ СЛІД ОРГАНІЗУВАТИ ЗА ДІТЬМИ, ЯКИХ ЛІКУВАЛИ ЗА ДОПОМОГОЮ ГІПОТЕРМІЇ?

Дитячий церебральний параліч або тяжка інвалідність трапляються у понад 30% новонароджених, уражених ГІЕ, і найчастіше – у немовлят із тяжкою енцефалопатією [66]. Зростає визнання того, що когнітивний дефіцит може бути помітним навіть за відсутності церебрального паралічу [67]. Тяжкі порушення зору або сліпота виникають у 25% дітей після помірної або тяжкої енцефалопатії, особливо на тлі гіпоглікемії. Також описано зниження гостроти зору, полів зору або стереопсис [68]. Сенсорна втрата слуху, ймовірно вторинна внаслідок ураження стовбура мозку і виявляється у близько 18% тих, хто пережив помірну енцефалопатію без церебрального паралічу [69]. Когнітивні дефіцити, особливо труднощі з читанням, орфографією та арифметикою, виявляють у 30%-50% дітей, які пережили помірну ГІЕ після народження [70]. Можливість виникнення таких поведінкових порушень, як, наприклад, гіперактивність й емоційні проблеми, також слід мати на увазі навіть у постраждалих без рухової недостатності [71]. У 13% новонароджених з ГІЕ помірного і тяжкого ступеня, які вижили після лікування за допомогою гіпотермії, епілепсія була виявлена в дитячому віці, а 7% з них вимагали протиепілептичного лікування в шкільному віці [72].

Катамнестичне спостереження до 18-24 місяців було стандартом медичної допомоги в дослідженнях ефективності ЛГ. Однак, враховуючи широкий спектр порушень неврологічного розвитку після ГІЕ й індивідуальну гетерогенність, важливо уважно стежити за ураженими новонародженими протягом першого року життя та до пізнього дитинства. Мультидисциплінарне спостереження можуть забезпечувати неонатолог або педіатр, медичні сестри, фізіо- й ерготерапевти, психологи, неврологи, педіатри-спеціалісти з оцінювання розвитку дитини, офтальмологи й аудіологи. Фахівці, які працюють разом для оцінки віддалених рухових, психоосвітніх, слухових і когнітивних результатів, є важливим компонентом допомоги немовлятам, яких лікували за допомогою гіпотермії. Рівень доказовості: 2b.

ВИСНОВОК

ЛГ, яка забезпечує підтримання центральної ректальної температури у межах $33,5^{\circ}\text{C} \pm 0,5^{\circ}\text{C}$, розпочата якомога скоріше протягом перших 6 годин життя, знижує смертність та/або частоту тяжкої неврологічної інвалідності у немовлят з помірною або тяжкою ГІЕ, не збільшуючи частоти інвалідності серед тих, хто вижив. ЛГ слід застосовувати у відділеннях для новонароджених третинного рівня та розпочинати після консультації з неонатологом 3 рівня перед транспортуванням. Враховуючи ризик ускладнень, пов'язаних і з ГІЕ, і з охолодженням, потрібне ретельне спостереження за немовлятами під час охолодження. Довгострокове міждисциплінарне спостереження за постраждалими дітьми для оцінки та вирішення нейрокогнітивних проблем є важливим для забезпечення якісної допомоги.

РЕЗЮМЕ РЕКОМЕНДАЦІЙ

- У разі відповідності критеріям включення немовлятам з ГВ ≥ 36 тижнів, які мають ознаки помірної або тяжкої ГІЕ, потрібно забезпечити ЛГ. Рекомендація класу А.
- Необхідно розглянути потребу застосування ЛГ у немовлят з ГВ ≥ 35 тижнів, які мають ознаки помірної або тяжкої ГІЕ і відповідають іншим критеріям включення. Рекомендація класу В.
- ЛГ не слід застосовувати у таких пацієнтів: немовлята, які помирають, або діти зі значущими природженими або генетичними аномаліями, для яких не планується подальше агресивне лікування, немовлята з тяжкою внутрішньоутробною затримкою розвитку або клінічно значущою коагулопатією, а також немовлята з ознаками тяжкої травми голови або внутрішньочерепним крововиливом. Рекомендація класу А.
- У лікарнях, де відсутні ВІТН, лікарям, які надають допомогу немовлятам з підозрою на ГІЕ, для яких розглядається потреба ЛГ, потрібно консультиватися з неонатологом щодо початку пасивного охолодження якомога скоріше після народження. Усіх немовлят, які потребують ЛГ, слід перевести до ВІТН третинного рівня, персонал якого має відповідні досвід і ресурси. Рекомендація класу D.
- Ефективними є і вибіркове охолодження голови, й охолодження всього тіла (системна гіпотермія). Системну гіпотермію легше налаштувати та використовувати, вона є дешевшою та забезпечує доступ до ЕЕГ. Тому саме така гіпотермія рекомендована для центрів, які зараз не використовують вибіркове охолодження голови. Рекомендація класу В.
- ЛГ слід продовжувати протягом 72 годин з підтриманням цільової ректальної (або стравохідної) температури від 33°C до 34°C у разі системної гіпотермії або від 34°C до 35°C у випадку вибіркового охолодження голови. Зігрівання має відбуватися протягом 6-12 годин (збільшення температури на $0,5^{\circ}\text{C}$ кожні 1-2 години). Рекомендація класу А.
- ЛГ у дітей з ГВ до 35 тижнів не рекомендується. Рекомендація класу С.
- Рекомендується лікування болю або дискомфорту під час охолодження за допомогою низьких доз опіоїду. Рекомендація класу В.
- Незважаючи на обмежені знання про побічні ефекти протиепілептичних препаратів, рекомендується лікування судом, оскільки переваги, ймовірно, переважають ризики. Рекомендація класу D.
- Рекомендується катамнестичне спостереження за немовлятами, яких лікували за допомогою гіпотермії, мінімум до 2 років, але в ідеалі до шкільного віку, в катамнестичному центрі. Таке спостереження потрібно поєднувати зі спостереженням педіатра первинної ланки. Рекомендація класу В.

Список літератури

1. Ferriero DM. Neonatal brain injury. *N Engl J Med* 2004;351(19):1985–95. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
2. Drury PP, Gunn ER, Bennet L, Gunn AJ. Mechanisms of hypothermic neuroprotection. *Clin Perinatol* 2014;41(1):161–75. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
3. Wassink G, Lear CA, Gunn KC, Dean JM, Bennet L, Gunn AJ. Analgesics, sedatives, anticonvulsant drugs, and the cooled brain. *Semin Fetal Neonatal Med* 2015;20(2):109–14. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
4. Rutherford M, Ramenghi LA, Edwards AD, et al.. Assessment of brain tissue injury after moderate hypothermia in neonates with hypoxic-ischaemic encephalopathy: A nested substudy of a randomised controlled trial. *Lancet Neurol* 2010;9(1):39–45. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
5. Barkovich AJ, Hajnal BL, Vigneron D, et al.. Prediction of neuromotor outcome in perinatal asphyxia: Evaluation of MR scoring systems. *AJNR Am J Neuroradiol* 1998;19(1):143–9. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
6. Gunn AJ, Gunn TR, Gunning MI, Williams CE, Gluckman PD. Neuroprotection with prolonged head cooling started before postischemic seizures in fetal sheep. *Pediatrics* 1998;102(5):1098–106. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
7. McGowan J, Sampson M, Salzwedel DM, Cogo E, Foerster V, Lefebvre C. PRESS peer review of electronic search strategies: 2015 guideline statement. *J Clin Epidemiol* 2016;75:40–6. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
8. Shekelle PG, Woolf SH, Eccles M, Grimshaw J. Developing clinical guidelines. *West J Med* 1999;170(6):348–51. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
9. 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. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
10. Azzopardi DV, Strohm B, Edwards AD, et al.; TOBY Study Group Moderate hypothermia to treat perinatal asphyxial encephalopathy. *N Engl J Med* 2009;361(14):1349–58. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
11. Gluckman PD, Wyatt JS, Azzopardi D, et al.. Selective head cooling with mild systemic hypothermia after neonatal encephalopathy: Multicentre randomised trial. *Lancet* 2005;365(9460):663–70. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
12. Eicher DJ, Wagner CL, Katikaneni LP, et al.. Moderate hypothermia in neonatal encephalopathy: Efficacy outcomes. *Pediatr Neurol* 2005;32(1):11–7. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
13. Shankaran S, Laptook AR, Ehrenkranz RA, et al.; National Institute of Child Health and Human Development Neonatal Research Network Whole-body hypothermia for neonates with hypoxic-ischemic encephalopathy. *N Engl J Med* 2005;353(15): 1574–84. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
14. Simbruner G, Mittal RA, Rohlmann F, Muche R; neo.NEURO.network Trial Participants Systemic hypothermia after neonatal encephalopathy: Outcomes of neo.NEURO.network RCT. *Pediatrics* 2010;126(4):e771–8. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
15. Zhou WH, Cheng GQ, Shao XM, et al.; China Study Group Selective head cooling with mild systemic hypothermia after neonatal hypoxic-ischemic encephalopathy: A multicenter randomized controlled trial in China. *J Pediatr* 2010;157(3):367–72, 372.e1–3. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
16. Akisu M, Huseyinov A, Yalaz M, Cetin H, Kultursay N. Selective head cooling with hypothermia suppresses the generation of platelet-activating factor in cerebrospinal fluid of newborn infants with perinatal asphyxia. *Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids* 2003;69(1):45–50. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
17. Shankaran S, Laptook A, Wright LL, et al.. Whole-body hypothermia for neonatal encephalopathy: Animal observations as a basis for a randomized, controlled pilot study in term infants. *Pediatrics* 2002;110(2 Pt 1):377–85. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]

18. Lin ZL, Yu HM, Lin J, Chen SQ, Liang ZQ, Zhang ZY. Mild hypothermia via selective head cooling as neuroprotective therapy in term neonates with perinatal asphyxia: An experience from a single neonatal intensive care unit. *J Perinatol* 2006;26(3):180–4. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
19. Jacobs SE, Morley CJ, Inder TE, et al.; Infant Cooling Evaluation Collaboration Whole-body hypothermia for term and near-term newborns with hypoxic- ischemic encephalopathy: A randomized controlled trial. *Arch Pediatr Adolesc Med* 2011;165(8):692–700. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
20. American Academy of Pediatrics. Committee on Fetus and Newborn ; Papile LA, Baley JE, et al.. Hypothermia and neonatal encephalopathy. *Pediatrics* 2014;133(6):1146–50. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
21. Sarkar S, Barks JD, Donn SM. Should amplitude-integrated electroencephalography be used to identify infants suitable for hypothermic neuroprotection? *J Perinatol* 2008;28(2):117–22. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
22. Glass HC, Wusthoff CJ, Shellhaas RA, et al.. Risk factors for EEG seizures in neonates treated with hypothermia: A multicenter cohort study. *Neurology* 2014;82(14):1239–44. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
23. Murray DM, O'Connor CM, Ryan CA, Korotchikova I, Boylan GB. Early EEG grade and outcome at 5 years after mild neonatal hypoxic ischemic encephalopathy. *Pediatrics* 2016;138(4):pii:e20160659. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
24. Gagné-Loranger M, Sheppard M, Ali N, Saint-Martin C, Wintermark P. Newborns referred for therapeutic hypothermia: Association between initial degree of encephalopathy and severity of brain injury (what about the newborns with mild encephalopathy on admission?). *Am J Perinatol* 2016;33(2):195–202. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
25. Walsh BH, Neil J, Morey J, et al.. The frequency and severity of magnetic resonance imaging abnormalities in infants with mild neonatal encephalopathy. *J Pediatr* 2017;187:26–33.e1. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
26. Smit E, Liu X, Jary S, Cowan F, Thoresen M. Cooling neonates who do not fulfil the standard cooling criteria—short- and long-term outcomes. *Acta Paediatr* 2015;104(2):138–45. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
27. Li T, Xu F, Cheng X, et al.. Systemic hypothermia induced within 10 hours after birth improved neurological outcome in newborns with hypoxic-ischemic encephalopathy. *Hosp Pract (1995)* 2009;37(1):147–52. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
28. Strohm B, Hobson A, Brocklehurst P, Edwards AD, Azzopardi D; UK TOBY Cooling Register Subcutaneous fat necrosis after moderate therapeutic hypothermia in neonates. *Pediatrics* 2011;128(2):e450–2. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
29. Celik Y, Atıcı A, Gulası S, Okuyaz C, Makharoblidze K, Sungur MA. Comparison of selective head cooling versus whole-body cooling. *Pediatr Int* 2016;58(1):27–33. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
30. Tagin MA, Woolcott CG, Vincer MJ, Whyte RK, Stinson DA. Hypothermia for neonatal hypoxic ischemic encephalopathy: An updated systematic review and meta-analysis. *Arch Pediatr Adolesc Med* 2012;166(6):558–66. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
31. Akula VP, Joe P, Thusu K, et al.. A randomized clinical trial of therapeutic hypothermia mode during transport for neonatal encephalopathy. *J Pediatr* 2015;166(4):856–61.e1–2. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
32. Sabir H, Scull-Brown E, Liu X, Thoresen M. Immediate hypothermia is not neuroprotective after severe hypoxia-ischemia and is deleterious when delayed by 12 hours in neonatal rats. *Stroke* 2012;43(12):3364–70. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
33. Lemyre B, Ly L, Chau V, et al.. Initiation of passive cooling at referring centre is most predictive of achieving early therapeutic hypothermia in asphyxiated newborns. *Pediatr Child Health* 2017;22(5): 264–8. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
34. Shankaran S, Laptook AR, Pappas A, et al.; Eunice Kennedy Shriver National Institute of Child Health and Human Development Neonatal Research Network Effect of depth and duration of

cooling on deaths in the NICU among neonates with hypoxic ischemic encephalopathy: A randomized clinical trial. *JAMA* 2014;312(24):2629–39. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]

35. Battin M, Bennet L, Gunn AJ. Rebound seizures during rewarming. *Pediatrics* 2004;114(5):1369. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]

36. Kendall GS, Mathieson S, Meek J, Rennie JM. Recooling for rebound seizures after rewarming in neonatal encephalopathy. *Pediatrics* 2012;130(2):e451–5. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]

37. Laura F, Mori A, Tataranno ML, et al.. Therapeutic hypothermia in a late preterm infant. *J Matern Fetal Neonatal Med* 2012;25Suppl 1:125–7. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]

38. Hall NJ, Eaton S, Peters MJ, et al.. Mild controlled hypothermia in preterm neonates with advanced necrotizing enterocolitis. *Pediatrics* 2010;125(2):e300–8. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]

39. Davidson JO, Fraser M, Naylor AS, Roelfsema V, Gunn AJ, Bennet L. Effect of cerebral hypothermia on cortisol and adrenocorticotrophic hormone responses after umbilical cord occlusion in preterm fetal sheep. *Pediatr Res* 2008;63(1):51–5. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]

40. Koome ME, Davidson JO, Drury PP, et al.. Antenatal dexamethasone after asphyxia increases neural injury in preterm fetal sheep. *PLOS One* 2013;8(10):e77480. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]

41. Simons SH, van Dijk M, van Lingen RA, et al.. Randomised controlled trial evaluating effects of morphine on plasma adrenaline/noradrenaline concentrations in newborns. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 2005;90(1):F36–40. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]

42. Zanelli S, Buck M, Fairchild K. Physiologic and pharmacologic considerations for hypothermia therapy in neonates. *J Perinatol* 2011;31(6):377–86. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]

43. Róka A, Melinda KT, Vászárhelyi B, Machay T, Azzopardi D, Szabó M. Elevated morphine concentrations in neonates treated with morphine and prolonged hypothermia for hypoxic ischemic encephalopathy. *Pediatrics* 2008;121(4):e844–9. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]

44. Shetty J. Neonatal seizures in hypoxic-ischaemic encephalopathy—risks and benefits of anticonvulsant therapy. *Dev Med Child Neurol* 2015;57Suppl 3:40–3. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]

45. Glass HC, Nash KB, Bonifacio SL, et al.. Seizures and magnetic resonance imaging-detected brain injury in newborns cooled for hypoxic-ischemic encephalopathy. *J Pediatr* 2011;159(5):731–735.e1. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]

46. Shah DK, Wusthoff CJ, Clarke P, et al.. Electrographic seizures are associated with brain injury in newborns undergoing therapeutic hypothermia. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 2014;99(3):F219–24. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]

47. Thyagarajan B, Tillqvist E, Baral V, Hallberg B, Vollmer B, Blennow M. Minimal enteral nutrition during neonatal hypothermia treatment for perinatal hypoxic-ischaemic encephalopathy is safe and feasible. *Acta Paediatr* 2015;104(2):146–51. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]

48. Thornton KM, Dai H, Septer S, Petrikin JE. Effects of whole body therapeutic hypothermia on gastrointestinal morbidity and feeding tolerance in infants with hypoxic ischemic encephalopathy. *Int J Pediatr* 2014;2014:643689. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]

49. Faingold R, Cassia G, Prempunpong C, Morneault L, Sant’Anna GM. Intestinal ultrasonography in infants with moderate or severe hypoxic-ischemic encephalopathy receiving hypothermia. *Pediatr Radiol* 2016;46(1):87–95. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]

50. Hansen G, Al Shafouri N, Narvey M, Vallance JK, Srinivasan G. High blood carbon dioxide variability and adverse outcomes in neonatal hypoxic ischemic encephalopathy. *J Matern Fetal Neonatal Med* 2016;29(4):680–3. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]

51. Wong DS, Poskitt KJ, Chau V, et al.. Brain injury patterns in hypoglycemia in neonatal encephalopathy. *Am J Neuroradiol* 2013;34(7):1456–61. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]

52. Al Shafouri N, Narvey M, Srinivasan G, Vallance J, Hansen G. High glucose variability is associated with poor neurodevelopmental outcomes in neonatal hypoxic ischemic encephalopathy. *J Neonatal Perinatal Med* 2015;8(2):119–24. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]

53. Kapadia VS, Chalak LF, DuPont TL, Rollins NK, Brion LP, Wyckoff MH. Perinatal asphyxia with hyperoxemia within the first hour of life is associated with moderate to severe hypoxic-ischemic encephalopathy. *J Pediatr* 2013;163(4):949–54. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
54. Carloni S, Perrone S, Buonocore G, Longini M, Proietti F, Balduini W. Melatonin protects from the long-term consequences of a neonatal hypoxic-ischemic brain injury in rats. *J Pineal Res* 2008;44(2):157–64. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
55. Benders MJ, Bos AF, Rademaker CM, et al.. Early postnatal allopurinol does not improve short term outcome after severe birth asphyxia. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 2006;91(3):F163–5. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
56. Ma D, Hossain M, Chow A, et al.. Xenon and hypothermia combine to provide neuroprotection from neonatal asphyxia. *Ann Neurol* 2005;58(2):182–93. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
57. Zhu C, Kang W, Xu F, et al.. Erythropoietin improved neurologic outcomes in newborns with hypoxic-ischemic encephalopathy. *Pediatrics* 2009;124(2):e218–26. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
58. Wu YW, Bauer LA, Ballard RA, et al.. Erythropoietin for neuroprotection in neonatal encephalopathy: Safety and pharmacokinetics. *Pediatrics* 2012;130(4):683–91. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
59. Mueller FJ, Seroby N, Schraufstatter IU, et al.. Adhesive interactions between human neural stem cells and inflamed human vascular endothelium are mediated by integrins. *Stem Cells* 2006;24(11):2367–72. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
60. Greenwood K, Cox P, Mehmet H, et al.. Magnesium sulfate treatment after transient hypoxia-ischemia in the newborn piglet does not protect against cerebral damage. *Pediatr Res* 2000;48(3):346–50. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
61. Chau V, Poskitt KJ, Dunham CP, Henderson G, Miller SP. Magnetic resonance imaging in the encephalopathic term newborn. *Curr Pediatr Rev* 2014;10(1):28–36. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
62. McKinstry RC, Miller JH, Snyder AZ, et al.. A prospective, longitudinal diffusion tensor imaging study of brain injury in newborns. *Neurology* 2002;59(6):824–33. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
63. Charon V, Proisy M, Ferré JC, et al.. Comparison of early and late MRI in neonatal hypoxic-ischemic encephalopathy using three assessment methods. *Pediatr Radiol* 2015;45(13):1988–2000. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
64. Wintermark P, Hansen A, Soul J, Labrecque M, Robertson RL, Warfield SK. Early versus late MRI in asphyxiated newborns treated with hypothermia. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 2011;96(1):F36–44. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
65. Chakkarapani E, Poskitt KJ, Miller SP, et al.. Reliability of early magnetic resonance imaging (MRI) and necessity of repeating MRI in noncooled and cooled infants with neonatal encephalopathy. *J Child Neurol* 2016;31(5):553–9. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
66. Barnett A, Mercuri E, Rutherford M, et al.. Neurological and perceptual-motor outcome at 5–6 years of age in children with neonatal encephalopathy: Relationship with neonatal brain MRI. *Neuropediatrics* 2002;33(5):242–8. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
67. Gonzalez FF, Miller SP. Does perinatal asphyxia impair cognitive function without cerebral palsy? *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 2006;91(6):F454–9. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
68. Mercuri E, Atkinson J, Braddick O, et al.. Basal ganglia damage and impaired visual function in the newborn infant. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 1997;77(2):F111–4. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
69. Lindström K, Lagerroos P, Gillberg C, Fernell E. Teenage outcome after being born at term with moderate neonatal encephalopathy. *Pediatr Neurol* 2006;35(4):268–74. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
70. Dilenge ME, Majnemer A, Shevell MI. Long-term developmental outcome of asphyxiated term neonates. *J Child Neurol* 2001;16(11):781–92. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]

71. Marlow N, Rose AS, Rands CE, Draper ES. Neuropsychological and educational problems at school age associated with neonatal encephalopathy. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 2005;90(5):F380–7. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]

72. Liu X, Jary S, Cowan F, Thoresen M. Reduced infancy and childhood epilepsy following hypothermia-treated neonatal encephalopathy. *Epilepsia* 2017; 58(11): 1902–11. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)].

Therapeutic Hypothermia for Neonatal Encephalopathy. A British Association of Perinatal Medicine (BAPM) Framework for Practice, 2020.

<https://www.bapm.org/resources/237-therapeutic-hypothermia-for-neonatal-encephalopathy>

Додаток 2. Загальний догляд

У всіх немовлят, які перебувають на ЛГ, слід постійно контролювати фізіологічні параметри, включаючи артеріальний тиск (де це можливо), відповідно до стандартних принципів інтенсивної терапії новонароджених. Слід контролювати цілість шкіри та регулярно змінювати положення немовлят під час ЛГ. Постійну інтенсивну терапію слід здійснювати у відділенні інтенсивної терапії новонароджених, що може включати і транспортування до такого відділення.

Дихальні шляхи та дихання

- Прагніть до нормальних значень газів крові та сатурації – уникайте гіпокарбії/гіпероксії – коригуйте гази крові відповідно до температури пацієнта.
- Слід розглянути можливість інтубації та вентиляції легень для підтримки адекватного газообміну залежно від дихальної активності, потреби в седації та стану вентиляції.
- Забезпечте регулярну зміну положення та санацію дихальних шляхів, якщо кількість виділень збільшуються.
- Слідкуйте за стридором в екстубованих та невентильованих пацієнтів.

Серцево-судинна система

- Забезпечте центральний венозний та артеріальний доступ.
- Брадикардія 80-100 уд/хв є нормальною.
- Підвищення частоти серцевих скорочень може бути пов'язане з дистресом, гіповолемією, гіпотензією, судомами або інотропними препаратами.
- Прагніть підтримати артеріальний тиск на рівні >45 мм рт. ст. та лікуйте гіпотензію відповідно до місцевих рекомендацій. Уникайте надмірних струминних уведень рідини та розгляньте можливість призначення інотропних препаратів на ранній стадії.

Рідини й електроліти

- Початковий підтримувальний об'єм рідини – 40-60 мл/кг/добу.
- Слідкуйте за синдромом невідповідної секреції антидіуретичного гормону (СНАДГ) й уникайте тяжкої гіпонатріємії.
- Уникайте гіпоглікемії, підтримуючи рівень глюкози $\geq 2,6$ ммоль/л.
- Уникайте перевантаження рідиною під час олігурії й уникайте гіповолемії після початку діурезу.
- Слідкуйте за накопиченням нефротоксичних препаратів, наприклад, гентаміцину.

Шлунково-кишковий тракт та печінка

- Розгляньте можливість введення грудного молока, якщо немає постійної дисфункції органів або поганої перфузії.
- Давайте молозиво для догляду за ротовою порожниною, де це можливо.
- Остерігайтеся накопичення препаратів, що метаболізуються печінкою: наприклад, морфіну, мідазоламу, фенобарбіталу.

- Коагулопатія є фізіологічною під час ЛГ, але лікування потребує лише активна кровотеча. Звертайте увагу на будь-які ознаки внутрішньочерепного крововиливу, особливо у дітей, в яких могла бути травма голови при народженні, та розгляньте можливість корекції коагуляції відповідно.

- Дайте вітамін К.

Інфекція

- Візьміть культуру крові та призначте антибіотики протягом однієї години після народження.

- Розгляньте потребу люмбальної пункції.

- Фізіологічне зменшення кількості лейкоцитів і тромбоцитів є поширеним явищем під час ЛГ.

- Вміст С-реактивного білка у крові зростає під час ЛГ і може не бути чутливим маркером інфекції (35).

Судоми

- Розгляньте можливість лікування судом, підтверджених за допомогою аЕЕГ, особливо якщо вони пов'язані з фізіологічними порушеннями, є тривалими (>3 хвилин) або частими (>3 на годину).

- Немає доказів того, що профілактичні протисудомні препарати корисні, і їх не слід призначати.

- Виявлення судом є показанням для термінової перевірки рівня натрію, глюкози, кальцію та магнію в крові.

- Використовуйте внутрішньовенний фенобарбітал як терапію першої лінії у дітей на ЛГ, у дозі 20 мг/кг, яку вводять протягом 20 хвилин. Повторюйте введення у дозі 10-20 мг/кг, максимум 40 мг/кг, якщо судоми продовжуються. Зверніть увагу, що у немовлят, які не перебувають на вентиляції легень, застосування таких високих доз може пригнічувати самостійне дихання.

- У немовлят, які не реагують на фенобарбітал, розгляньте доцільність внутрішньовенного введення фенітоїну у дозі 20 мг/кг протягом 30 хвилин. Леветирацетам, 20 мг/кг внутрішньовенно протягом 15 хвилин, з повторними дозами максимум 40 мг/кг або мідазолам, 150 мкг/кг протягом 5 хвилин з подальшою безперервною інфузією з розрахунку 60 мкг/кг/год (максимум 300 мкг/кг/год), пам'ятаючи про його накопичення. Лідокаїн також показав свою ефективність, але дозування слід коригувати під час ЛГ й уникати його введення, якщо вже використовувався фенітоїн (35).

- Хоча судоми є поширеним явищем в новонароджених з ГІЕ, стійка судомна активність визначає необхідність розгляду інших можливих причин епілептичної енцефалопатії, включаючи розгляд спроби застосування піридоксину.

Седация

- Немовлят, яких охолоджують, слід ретельно обстежити на наявність болю та дискомфорту, які слід лікувати опіатними препаратами, якщо вони є.

- Існують доклінічні докази того, що дискомфорт підсилює ураження головного мозку в контексті неонатальної енцефалопатії (36) (37). Однак, знеболювальні засоби самі по собі є потенційно нейротоксичними.

• Знеболення слід використовувати для процедур, які можуть викликати біль та дискомфорт, наприклад під час інтубації.

Зігрівання

- Контролюйте гіпотензію, апное та судоми, включаючи продовження аЕЕГ.
- Зігрівання можна відкласти або уповільнити у разі появи судом.
- Підтримуйте нормотермію після зігрівання за допомогою парацетамолу та фізичними засобами, де це необхідно.

Список літератури

1. NHS. NHS Long term Plan 2019 [Available from: <https://www.longtermplan.nhs.uk/>].
2. Programme SPS. Scottish Patient Safety Programme Maternity and Children Quality Improvement Collaborative 2019 [Available from: <https://ihub.scot/improvement-programmes/scottish-patient-safety-programme-spsp/maternity-and-children-qualityimprovement-collaborative-mcqcic/>].
3. RCOG. Each Baby Counts progress report 2018.
4. Gale C, Statnikov Y, Jawad S, Uthaya SN, Modi N, Brain Injuries expert working g. Neonatal brain injuries in England: population-based incidence derived from routinely recorded clinical data held in the National Neonatal Research Database. Archives of disease in childhood Fetal and neonatal edition. 2018;103(4):F301-F6.
5. Edwards AD, Brocklehurst P, Gunn AJ, Halliday H, Juszczak E, Levene M, et al. Neurological outcomes at 18 months of age after moderate hypothermia for perinatal hypoxic ischaemic encephalopathy: synthesis and meta-analysis of trial data. British Medical Journal. 2010;340(93):c363.
6. NICE. Therapeutic hypothermia with intracorporeal temperature monitoring for hypoxic perinatal brain injury Interventional procedures guidance [IPG347] 2010 [Available from: <https://www.nice.org.uk/guidance/ipg347>].
7. Azzopardi D, Strohm B, Marlow N, Brocklehurst P, Deierl A, Eddama O, et al. Effects of hypothermia for perinatal asphyxia on childhood outcomes. New England Journal of Medicine. 2014;371(2):140-9.
8. Shankaran S, Pappas A, McDonald SA, Vohr BR, Hintz SR, Yolton K, Gustafson KE, Leach TM, Green C, Bara R, Huitema CM. Childhood outcomes after hypothermia for neonatal encephalopathy. New England Journal of Medicine. 2012 May 31;366(22):2085-92.
9. Regier DA, Petrou S, Henderson J, Eddama O, Patel N, Strohm B, Brocklehurst P, Edwards AD, Azzopardi D. Cost-effectiveness of therapeutic hypothermia to treat neonatal encephalopathy. Value in Health. 2010 Sep;13(6):695-702.
10. Liu X, Jary S, Cowan F, Thoresen M. Reduced infancy and childhood epilepsy following hypothermia-treated neonatal encephalopathy. Epilepsia. 2017 Nov;58(11):1902-11.11.Jary S, Smit E, Liu X, Cowan FM, Thoresen M. Less severe cerebral palsy outcomes in infants treated with therapeutic hypothermia. Acta Paediatrica. 2015;104(12):1241-7.
12. Lee-Kelland R, Jary S, Tonks J, Cowan FM, Thoresen M, Chakkarapani E. School-age outcomes of children without cerebral palsy cooled for neonatal hypoxic–ischaemic encephalopathy in 2008–2010. Archives of Disease in Childhood-Fetal and Neonatal Edition. 2020 Jan 1;105(1):8-13.
13. group Tt. Whole body hypothermia for the treatment of perinatal asphyxia encephalopathy Study protocol 2004 [Available from: <https://www.npeu.ox.ac.uk/downloads/files/toby/TOBY-Protocol.pdf>].
14. Thoresen M, Tooley J, Liu X, Jary S, Fleming P, Luyt K, et al. Time is brain: starting therapeutic hypothermia within three hours after birth improves motor outcome in asphyxiated newborns. Neonatology. 2013;104(3):228-33.
15. Skranes JH, Lohaugen G, Schumacher EM, Osredkar D, Server A, Cowan FM, et al. Amplitude-Integrated Electroencephalography Improves the Identification of Infants with Encephalopathy for Therapeutic Hypothermia and Predicts Neurodevelopmental Outcomes at 2 Years of Age. Journal of Pediatrics. 2017;187:34-42.

16. Tomimatsu T, Fukuda H, Kanagawa T, Mu J, Kanzaki T, Murata Y. Effects of hyperthermia on hypoxic ischaemic brain damage in the immature rat: its influence on caspase-3-like protease. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*. 2003;188(3):768-73.
17. Laptook AR, McDonald SA, Shankaran S, Stephens BE, Vohr BR, Guillet R, Higgins RD, Das A, Extended Hypothermia Follow-up Subcommittee of the National Institute of Child Health and Human Development Neonatal Research Network. Elevated temperature and 6- to 7-year outcome of neonatal encephalopathy. *Annals of neurology*. 2013 Apr;73(4):520-8.
- 18 UK GN. Openness and honesty when things go wrong: the professional duty of candour. 2015 [Available from: <https://www.nmc.org.uk/globalassets/sitedocuments/nmcpublications/openness-and-honesty-professional-duty-of-candour.pdf>.
19. Laptook AR, Shankaran S, Tyson JE, Munoz B, Bell EF, Goldberg RN, et al. Effect of Therapeutic Hypothermia Initiated After 6 Hours of Age on Death or Disability Among Newborns With Hypoxic-Ischemic Encephalopathy: A Randomized Clinical Trial. *JAMA*. 2017;318(16):1550-60.
20. Shankaran S, Laptook AR, Pappas A, McDonald SA, Das A, Tyson JE, et al. Effect of Depth and Duration of Cooling on Death or Disability at Age 18 Months Among Neonates With Hypoxic-Ischemic Encephalopathy: A Randomized Clinical Trial. *JAMA*. 2017;318(1):57-67.
21. Smit E, Liu X, Jary S, Cowan F, Thoresen M. Cooling neonates who do not fulfil the standard cooling criteria - short- and long-term outcomes. *Acta Paediatrica*. 2015;104(2):138-45.
22. Rao R, Trivedi S, Vesoulis Z, Liao SM, Smyser CD, Mathur AM. Safety and short-term outcomes of therapeutic hypothermia in preterm neonates 34-35 weeks gestational age with hypoxic-ischemic encephalopathy. *The Journal of pediatrics*. 2017 Apr 1;183:37-42.
23. Prempunpong C, Chalak LF, Garfinkle J, Shah B, Kalra V, Rollins N, et al. Prospective research on infants with mild encephalopathy: the PRIME study. *J Perinatol*. 2018;38(1):80-5.
24. Kariholu U, Montaldo P, Markati T, Lally PJ, Pryce R, Teiserskas J, et al. Therapeutic hypothermia for mild neonatal encephalopathy: a systematic review and meta-analysis. *Archives of disease in childhood Fetal and neonatal edition*. 2020;105(2):225-8.
25. Azzopardi D, Chew AT, Deirl A, Huertas A, Robertson NJ, Tusor N, et al. Prospective qualification of early cerebral biomarkers in a randomised trial of treatment with xenon combined with moderate hypothermia after birth asphyxia. *EBioMedicine*. 2019;47:484-91.
26. Rutherford M, Ramenghi LA, Edwards AD, Brocklehurst P, Halliday H, Levene M, et al. Assessment of brain tissue injury after moderate hypothermia in neonates with hypoxicischaemic encephalopathy: a nested substudy of a randomised controlled trial. *Lancet Neurology*. 2010;9:39-45.
27. Lally PJ, Montaldo P, Oliveira V, Soe A, Swamy R, Bassett P. Magnetic resonance spectroscopy assessment of brain injury after moderate hypothermia in neonatal encephalopathy: a prospective multicentre cohort study. *Lancet Neurology*. 2019;18:35-45.
28. Mitra S, Kendall GS, Bainbridge A, Sokolska M, Dinan M, Uria-Avellanal C, et al. Proton magnetic resonance spectroscopy lactate/N-acetylaspartate within 2 weeks of birth accurately predicts 2-year motor, cognitive and language outcomes in neonatal ncephalopathy after therapeutic hypothermia. *Archives of Disease in Childhood Fetal and Neonatal Edition*. 2019;104:F424-F32.
29. BAPM. Fetal & Neonatal Brain Magnetic Resonance Imaging: Clinical Indications, Acquisitions and Reporting 2014 [Available from: <https://www.bapm.org/resources/28-position-statement-on-therapeutic-cooling-for-neonatal-encephalopathy-2010>.
30. BAPM. BAPM and NTG neonatal transfer dataset 2012 [Available from: <https://www.sort.nhs.uk/Media/SONeT/Guidelines/Nationalpolicies/NTG%20BAPM%20National%20Dataset%202012.pdf>.
31. Boudes E, Tan X, Saint-Martin C, Shevell M, Wintermark P. MRI obtained during versus after hypothermia in asphyxiated newborns. *Archives of disease in childhood Fetal and neonatal edition*. 2015.
32. Cawley P, Chakkarapani E. Fifteen-minute consultation: Therapeutic hypothermia for infants with hypoxic ischaemic encephalopathy-translating jargon, prognosis and uncertainty for parents. *Arch Dis Child Educ Pract Ed*. 2019.

33. Larcher V, Craig F, Bhogal K, Wilkinson DJ, Brierley J. Making decisions to limit treatment in life-limiting and life-threatening conditions in children: a framework for practice. *Archives of Disease in Childhood*. 2015;100(Supplement 2).
34. Thoresen M, Hellstrom-Westas L, Liu X, de Vries LS. Effect of hypothermia on amplitude-integrated electroencephalogram in infants with asphyxia. *Pediatrics*. 2010;126:e131-e9.
35. Chakkarapani E, Davis J, Thoresen M. Therapeutic hypothermia delays the C-reactive protein response and suppresses white blood cell and platelet count in infants with neonatal encephalopathy. *Archives of Disease in Childhood-Fetal and Neonatal Edition*. 2014 Nov 1;99(6):F458-63.
35. Weeke LC, Toet MC, van Rooij LG, Groenendaal F, Boylan GB, Pressler RM, et al. Lidocaine response rate in aEEG-confirmed neonatal seizures: Retrospective study of 413 full-term and preterm infants. *Epilepsia*. 2016;57:233-42.
36. Thoresen M, Satas S, Loberg EM, Whitelaw A, Acolet D, Lindgren C, et al. Twenty-four hours of mild hypothermia in unsedated newborn pigs starting after a severe global hypoxic-ischemic insult is not neuroprotective. *Pediatric Research*. 2001;50(3):405-12.
37. Kamat PP, Kudchadkar SR, Simon HK. Sedative and anesthetic neurotoxicity in infants and young children: not just an operating room concern. *Journal of Pediatrics*. 2019;204:285-90.
38. Power BD, McGinley J, Sweetman D, Murphy JF. The modified Sarnat score in the assessment of neonatal encephalopathy: A quality improvement initiative. *Irish Medical Journal*. 2019;112:976.