

Incidence of Hypocapnia, Hypercapnia, and Acidosis and the Associated Risk of Adverse Events in Preterm Neonates

Melissa K Brown RRT RRT-NPS, Deborah M Poeltler PhD, Kasim O Hassen RRT RRT-NPS, Danielle V Lazarus RRT, Vanessa K Brown, Jeremiah J Stout, Wade D Rich RRT RRT-NPS, and Anup C Katheria MD

Tỷ lệ giảm CO₂ máu, tăng CO₂ máu và nhiễm toan và nguy cơ liên quan đến các biến cố bất lợi ở trẻ sơ sinh non tháng

Respiratory Care August 2018, 63 (8) 943-949; DOI: <https://doi.org/10.4187/respcare.05801>

Bản dịch của BS. Đặng Thanh Tuấn – BV Nhi Đồng 1

Tóm tắt

ĐẶT VẤN ĐỀ: Tăng CO₂ máu cho phép là một chiến lược bảo vệ phổi. Chúng tôi đã tìm cách xem xét thực hành lâm sàng hiện tại của mình về phạm vi tăng CO₂ cho phép và xác định mối quan hệ giữa PaCO₂ và pH cũng như các kết quả bất lợi.

PHƯƠNG PHÁP: Một phân tích thứ cấp của thử nghiệm lâm sàng kẹp dây rốn muộn đã được thực hiện trên tất cả các xét nghiệm khí máu động mạch trong 72 giờ đầu tiên ở trẻ < 32 tuần tuổi thai. Tất cả các giá trị khí máu động mạch được phân loại thành một phạm vi lâm sàng để xác định phần trăm khả năng xảy ra trong tổng số mẫu. Mối quan hệ đơn biến và đa biến của các biến cố bất lợi nghiêm trọng và PaCO₂ theo trọng số thời gian, dao động của PaCO₂, PaCO₂ tối đa và tối thiểu, kiềm dư và pH đã được đánh giá.

KẾT QUẢ: 147 trẻ sơ sinh có cân nặng khi sinh là 1.206 ± 395 g và tuổi thai 28 ± 2 tuần được thu nhận. Trong tổng số 1.316 mẫu, < 2% bị giảm CO₂ máu (PaCO₂ <30 mm Hg), 47% là bình thường (PaCO₂ 35–45 mm Hg), 26,5% bị tăng CO₂ nhẹ (PaCO₂ 45–55 mm Hg), 13% bị tăng CO₂ máu vừa phải (PaCO₂

55–65 mm Hg) và 6,5% bị tăng CO₂ nghiêm trọng (PaCO₂ ≥ 65 mm Hg). Không có tác dụng phụ nào liên quan đến giảm CO₂ máu. Các đối tượng tử vong/xuất huyết não thất nặng có PaCO₂ trung bình cao hơn là 52,3 so với 44,7 (tỷ số chênh [OR] 1,16, CI 95% 1,04–1,29, P= 0,006), độ biến thiên của PaCO₂ cao hơn với độ lệch chuẩn là 12,6 so với 7,8 (OR 1,15, CI 95% 1,03–1,27, P = 0,01) và độ pH tối thiểu thấp hơn là 7,03 so với 7,23 (OR 0,95, CI 0–0,06, P = 0,003). Không có sự khác biệt đáng kể trong bất kỳ biến số nào ở những đối tượng đã phát triển các tác dụng phụ khác.

KẾT LUẬN: Việc đặt mục tiêu PaCO₂ thường xuyên cao hơn bình thường có thể dẫn đến tỷ lệ giảm CO₂ máu thấp và các tác dụng phụ liên quan. Tăng CO₂ máu là phổ biến, và tăng CO₂ máu vừa phải có thể làm tăng nguy cơ tổn thương thần kinh và mang lại ít lợi ích cho phổi.

CÁI NHÌN LƯỚI QUA

Kiến thức hiện tại

Chiến lược tăng CO₂ nhẹ (PaCO₂ = 45-55 mm Hg) có thể dẫn đến giảm số ngày thở máy và nhu cầu hỗ

trợ máy thở ở tuổi thai đã điều chỉnh ở tuần thứ 36 khi so sánh với nhóm bình thường (35–45 mm Hg) trong trẻ sơ sinh cực kỳ nhẹ cân mà không làm tăng tác dụng phụ đối với sự phát triển thần kinh. Tỷ lệ loạn sản phế quản phổi không giảm đáng kể bằng chiến lược tăng CO₂ máu cho phép.

Bài viết này đóng góp gì cho kiến thức của chúng ta

Mức độ tăng CO₂ máu cho phép từ trung bình đến cao (> 55 mm Hg) trong 72 giờ đầu đời đã được đưa vào thực hành lâm sàng ở trẻ sơ sinh, điều này có thể làm tăng nguy cơ thần kinh và mang lại ít lợi ích cho phổi. Nhắm mục tiêu mức PaCO₂ cao hơn bình thường có thể giúp tránh các tác dụng phụ liên quan đến giảm CO₂ máu.

Giới thiệu

Tăng CO₂ máu cho phép, hoặc cho phép mức PaCO₂ tăng trên mức bình thường, là một chiến lược bảo vệ phổi thường được sử dụng trong quản lý trẻ sơ sinh non tháng.¹ Tuy nhiên, phạm vi PaCO₂ mang lại lợi ích với ít nguy cơ nhất vẫn chưa được biết.^{1,2} Tăng CO₂ máu cho phép có thể cho phép duy trì thông khí phút đầy đủ với thể tích khí lưu thông thấp hơn (V_T), và nó có thể giúp tránh tổn thương phổi có thể xảy ra do chấn thương thể tích và chấn thương khí áp.³ Kết quả là giảm áp lực đường thở trung bình cũng có thể ngăn ngừa tổn thương phổi cũng như cải thiện cung lượng tim, thường bị tổn thương ở trẻ sơ sinh non tháng bị bệnh nặng.⁴ Tăng cường cung cấp oxy cho não và các mô quan trọng khác cũng có thể được tạo điều kiện thuận lợi bằng cách dịch chuyển đường cong phân ly oxyhemoglobin sang phải, với nhiễm toan hô hấp và tăng nồng độ PaCO₂. Các thử nghiệm ngẫu nhiên, có đối chứng trước đây đã chứng minh giảm số ngày thở máy trung bình (2,5 so với 9,5) và nhu cầu hỗ trợ thở máy ở tuổi thai đã điều chỉnh ở tuần 36 (16% so với 1%)⁵ với chiến lược tăng CO₂ máu nhẹ (PaCO₂ 45– 55 mmHg)⁴ khi so sánh với

nhóm bình thường (PaCO₂ 35–45 mm Hg) ở trẻ sơ sinh cực kỳ nhẹ cân mà không làm tăng tác dụng phụ đối với sự phát triển thần kinh. Tuy nhiên, tỷ lệ loạn sản phế quản phổi (bronchopulmonary dysplasia, BPD) không giảm đáng kể bằng chiến lược tăng CO₂ máu cho phép.^{4–7}

Tăng CO₂ máu có thể làm giãn mạch máu não và lưu lượng máu não; ngược lại, giảm CO₂ máu có thể dẫn đến co mạch và giảm đáng kể lưu lượng máu não.^{8–10} Mức độ PaCO₂ tăng dần cũng có thể làm giảm khả năng tự điều hòa lưu lượng máu não và có thể dẫn đến tổn thương do thiếu máu cục bộ ở não trẻ sơ sinh.^{2,8,9} Tăng CO₂ máu, giảm CO₂ máu, dao động PaCO₂ và nhiễm toan đều có liên quan dương tính với xuất huyết não thất (intraventricular hemorrhage, IVH), nhuyễn chất trắng quanh não thất (periventricular leukomalacia) và kết quả phát triển thần kinh kém ở trẻ sơ sinh non tháng.^{10–13}

Các nghiên cứu trước đây đã đặt câu hỏi về phạm vi an toàn của chúng tăng CO₂ cho phép và vai trò của độ pH trong mối quan hệ. Các giới hạn chấp nhận được đối với tình trạng nhiễm toan chưa được xác định rõ ràng và khó phân biệt với ảnh hưởng của chúng tăng CO₂ máu. Tăng CO₂ vừa phải (PaCO₂ > 55 mm Hg) vẫn chưa được chứng minh là có lợi hoặc an toàn, mặc dù nó đã được báo cáo là một thực hành lâm sàng phổ biến. Khó hoàn thành các thử nghiệm ngẫu nhiên có đối chứng điều tra tính an toàn và hiệu quả của chúng tăng CO₂ máu vừa phải do đối tượng trẻ sơ sinh có khả năng tự điều chỉnh thông khí và chòng lên chỉ tiêu PaCO₂ nghiên cứu. Hai thử nghiệm lâm sàng ngẫu nhiên đã cố gắng xác định xem việc nhắm mục tiêu mức độ tăng CO₂ vừa phải là an toàn hay có lợi. Cả hai đều có kết quả âm tính và các tác giả không khuyến nghị thử lại chúng trong tương lai.^{7,14}

Mặc dù hầu hết các kết quả thử nghiệm tích cực ban đầu dẫn đến việc chấp nhận tăng CO₂ máu cho phép ở trẻ sơ sinh so sánh mức độ tăng CO₂ nhẹ

với giá trị bình thường, Thome ở tất cả trẻ sơ sinh thở máy ngẫu nhiên < 28 tuần trong vòng 6 giờ sau khi sinh đạt mục tiêu PaCO₂ cao hơn 55–65 mm Hg hoặc 35–45 mm Hg trong 7 ngày đầu sau sinh.¹⁴ Thước đo kết quả chính là BPD hoặc tử vong và kết quả phát triển thần kinh ở độ tuổi điều chỉnh 18–22 tháng. Thử nghiệm đã bị dừng sớm sau khi đăng ký 31% cỡ mẫu dự kiến. PaCO₂ mục tiêu 55–65 mm Hg có liên quan đến xu hướng tỷ lệ tử vong cao hơn và tỷ lệ suy giảm phát triển thần kinh cao hơn, đồng thời gia tăng đáng kể kết quả tổng hợp là suy giảm trí tuệ hoặc tử vong (P < 0,05). Tần số thở cao hơn để đạt được sự trao đổi khí với V_T thấp có thể đã làm giảm lợi thế của việc thông khí tối thiểu. V_T được giữ tương tự ở cả hai nhóm (chiến lược tần số cao pH > 7,25 với sử dụng natri bicarbonate). Chiến lược giảm V_T bằng cách tăng mục tiêu PaCO₂ không có hiệu lực trong đoàn hệ này (như được sử dụng trong ARDSnet¹⁵), có thể vô hiệu hóa bất kỳ tác động phổi nào giữa các nhóm. Thử nghiệm gặp khó khăn khi đạt PaCO₂ mục tiêu cao ở trẻ sơ sinh không bị liệt, và mặc dù sự khác biệt về PaCO₂ có ý nghĩa thống kê (6 mm Hg, P < 0,001), nhưng nó không đáp ứng mục tiêu nghiên cứu là 55–65 mm Hg.

Thử nghiệm tăng CO₂ máu cho phép ở trẻ sơ sinh cực kỳ nhẹ cân (PHELBI) đã thu nhận 362 trẻ sơ sinh tại 16 trung tâm ở Đức trước khi bị dừng sớm sau một phân tích tạm thời.⁷ Các tác giả đưa ra giả thuyết rằng PaCO₂ mục tiêu cao hơn 55–65 mm Hg (ngày 1–3) so với 40–50 mm Hg và sau đó tăng dần trong 14 ngày sẽ làm giảm tỷ lệ mắc bệnh BPD hoặc tử vong. Thử nghiệm đã kết thúc khi không tìm thấy lợi ích trong nhóm điều trị và xu hướng hướng tới lợi ích trong nhóm kiểm soát. Nhóm mục tiêu cao có tỷ lệ viêm ruột hoại tử cao hơn đáng kể và không có thời gian thở máy ngắn hơn. Mặc dù nhóm mục tiêu cao có áp lực máy thở thấp hơn, nhưng nó không chuyển thành kết quả tốt hơn. Trẻ sơ sinh mắc bệnh nặng trong nhóm mục tiêu cao (PaCO₂ 55–65 mm Hg) có tỷ lệ mắc bệnh BPD, viêm ruột hoại tử và tử

vong cao hơn. Các nhà điều tra PHELBI đã không thể đạt được các mục tiêu mong muốn với nhóm PaCO₂ cao. PaCO₂ trung bình chỉ khác biệt là 6,2 mm Hg giữa ngày thứ 2 và ngày 11. Các tác giả cho rằng mục tiêu cao có thể không đạt được trong một thử nghiệm ngẫu nhiên, có kiểm soát và có lẽ không nên thử trên lâm sàng hoặc trong các nghiên cứu trong tương lai.⁷

Mục tiêu của chúng tôi là xem xét thực hành lâm sàng hiện tại của chúng tôi về phạm vi tăng CO₂ máu cho phép ở trẻ sơ sinh non tháng < 32 tuần tuổi thai và để xác định mối quan hệ giữa PaCO₂ và pH trong 72 giờ đầu tiên và các kết quả bất lợi ở trẻ sơ sinh. Sau đó, thông tin này có thể cho phép chúng tôi xác định các giá trị PaCO₂ và pH có liên quan đến các biến cố bất lợi, có thể tư vấn thực hành lâm sàng tốt.

Phương pháp

Đây là phân tích thứ cấp đối với trẻ sơ sinh < 32 tuần tuổi thai đã đăng ký trước đó trong một thử nghiệm tiền cứu, ngẫu nhiên, có kiểm soát về việc chậm kẹp dây rốn (n = 150 đối tượng).¹⁶ Đối tượng đã được ghi danh vào thử nghiệm chính từ tháng 8 năm 2014 đến tháng 10 năm 2015 tại Bệnh viện Phụ nữ và Trẻ sơ sinh Sharp Mary Birch, và đã nhận được sự đồng ý bằng văn bản từ cha mẹ hoặc người giám hộ của mỗi người tham gia. Trẻ sơ sinh bị nhau bong non nghiêm trọng hoặc dị tật bẩm sinh đã bị loại khỏi thử nghiệm ban đầu, cũng như các trường hợp mà bác sĩ điều trị tin rằng việc chăm sóc là vô ích. Hội đồng Đánh giá Thẻ chế Sharp đã phê duyệt phân tích thứ cấp. Các đối tượng được xét nghiệm khí máu động mạch (ABG) được đưa vào nghiên cứu thứ cấp (N= 147). Tất cả các giá trị ABG trong 72 giờ đầu tiên sau khi sinh cùng với chế độ thông khí liên quan đều được đưa vào phân tích. Một nhóm nghiên cứu có kinh nghiệm, như một phần của thử nghiệm lâm sàng ban đầu, đã tiến hành thu thập tất cả dữ liệu về nhân khẩu học và kết quả của đối tượng (Bảng 1). ABG và chế

độ thông khí tương ứng được thu thập hồi cứu từ hồ sơ bệnh án điện tử. Dữ liệu nghiên cứu được thu thập và quản lý bằng REDCap (Research Electronic Data Capture, Vanderbilt University, Nashville, Tennessee). Dữ liệu dùng thử được xuất từ RedCap sang SPSS phiên bản 23 cho Windows (IBM, Armonk, New York) với mục đích phân tích thêm.

Bảng 1.

Dữ liệu nhân khẩu học và kết quả sơ sinh

Characteristics	All Subjects	Subjects < 28 Weeks Gestational Age
Gestational age (wk), mean \pm SD	28.4 \pm 2.3	25.4 \pm 1.3
Birth weight (g), mean \pm SD	1,206 \pm 395	840 \pm 203
1 min Apgar (IQR)	7 (5, 7)	4.5 (2, 7)
5 min Apgar (IQR)	8 (7, 8)	7 (6, 8)
Male, <i>n</i> (%)	75 (51)	28 (58)
Cesarean section, <i>n</i> (%)	121 (82.3)	39 (81.3)
Premature rupture of membranes, <i>n</i> (%)	25 (17)	10 (20.8)
Antenatal steroids, <i>n</i> (%)	143 (97.2)	47 (98)
Magnesium sulfate, <i>n</i> (%)	133 (90.5)	47 (98)
Chorioamnionitis, <i>n</i> (%)	43 (29.3)	23 (48)
Pregnancy-induced hypertension/pre-eclampsia, <i>n</i> (%)	35 (23.8)	9 (18.8)
Maternal diabetes, <i>n</i> (%)	22 (15)	6 (12.5)
Death/severe IVH, <i>n</i> (%)	10 (6.8)	9 (18.8)
Severe IVH, <i>n</i> (%)	5 (3.4)	5 (10.4)
Any IVH, <i>n</i> (%)	19 (12.9)	12 (25)
Necrotizing enterocolitis, <i>n</i> (%)	4 (2.7)	4 (8.3)
Bronchopulmonary dysplasia, <i>n</i> (%)	20 (13.6)	18 (37.5)
Pneumothorax, <i>n</i> (%)	9 (6.1)	7 (14.5)
Retinopathy of prematurity, <i>n</i> (%)	6 (4.0)	6 (12.5)

N = 147 for all subjects; *n* = 48 for subjects < 28 weeks gestational age.
IVH = intraventricular hemorrhage

Tất cả các giá trị PaCO₂ và pH ban đầu được phân loại thành một phạm vi lâm sàng để xác định khả năng phần trăm của phạm vi giá trị xảy ra trong tổng số mẫu (Bảng 2). Phạm vi giá trị và chế độ thông khí liên quan đã được mô tả cho toàn bộ mẫu và một tập hợp con của mẫu có tuổi thai <28 tuần. Các phạm vi giá trị được thiết lập để phản ánh các lĩnh vực quan tâm về mặt lâm sàng: Giảm CO₂ từ trung bình đến nặng (PaCO₂ < 30 mm Hg), giảm CO₂ nhẹ (PaCO₂ 30–34 mm Hg), giá trị bình thường (PaCO₂ 35–44

mm Hg), tăng CO₂ máu nhẹ (PaCO₂ 45–54 mm Hg), tăng CO₂ vừa phải (PaCO₂ 55–64 mm Hg) và tăng CO₂ máu nghiêm trọng (PaCO₂ 65 mm Hg trở lên), cũng như tỷ lệ phần trăm xét nghiệm ABG có độ pH < 7,20. Giá trị trung bình PaCO₂ và pH được phân tầng theo tuổi thai < 28 tuần và tuổi thai \geq 28 tuần, và mỗi nhóm được phân tích bằng kiểm tra t Student với mức ý nghĩa được đặt ở *P* < 0,05. Các giá trị PaCO₂ cao nhất và thấp nhất trên mỗi đối tượng trong 72 giờ đầu tiên của cuộc đời đã được xác định và dán nhãn PaCO₂ tối đa và PaCO₂ tối thiểu. PaCO₂ trung bình theo trọng số thời gian được tính toán như mô tả trước đây của Fabres et al.¹⁷ Tổng của tất cả các giá trị PaCO₂ được nhân với khoảng thời gian từ khi máu trước đó chia cho khoảng thời gian tổng thể. Phương pháp này có tính đến thời gian tiếp xúc với mỗi giá trị PaCO₂. Chúng tôi giới hạn thời gian đo trọng số không quá 12 giờ cho mỗi khí máu để giảm khả năng bất kỳ một ABG nào có tác động quá mức. Sự dao động của PaCO₂ được xác định theo 2 cách: bằng độ lệch chuẩn của thời gian PaCO₂ có trọng số trên mỗi đối tượng và bằng sự khác biệt giữa PaCO₂ tối đa và PaCO₂ tối thiểu (Δ PaCO₂).

PaCO₂ và các biến số khác được so sánh với trẻ sơ sinh có và không có 7 kết quả: bất kỳ IVH nào, IVH nặng (độ 3–4), BPD (được định nghĩa là thở oxy hoặc thở máy ở tuần thứ 36 sau kỳ kinh nguyệt), viêm ruột hoại tử, bệnh võng mạc sinh non (retinopathy of prematurity, ROP), tràn khí màng phổi và kết quả tổng hợp là tử vong và/hoặc IVH nặng. IVH được phân loại theo hệ thống phân loại của Papile, và viêm ruột hoại tử được định nghĩa là giai đoạn Bells IIa biến đổi hoặc cao hơn. ROP nặng được định nghĩa là giai đoạn 3 hoặc cao hơn với bệnh “plus”. Tất cả các biến ABG và các biến trước và sau khi sinh được thu thập như một phần của thử nghiệm ban đầu (Bảng 1) được phân tích bằng kiểm tra t Student và với hồi quy logistic đơn biến. Các biến đó với *P* < 0,10 trong phân tích đơn biến được giữ lại để kiểm tra trong mô hình hồi quy logistic từng bước.

Bảng 2.

Phân tích khí máu động mạch của tất cả các đối tượng so với các đối tượng < 28 tuần tuổi thai

Mode of Respiratory Support	Samples, no.	P _a CO ₂ , mm Hg						
		Mean ± SD	< 30	30–34	35–44	45–54	55–64	≥ 65
All Subjects	1,316	46.7 ± 11.9	1.7	5.3	47.0	26.5	13.0	6.5
High-frequency ventilation	116	58.4 ± 14.4*	0.9	0.8	7.8	35.3	37.1	18.1
Continuous mandatory ventilation	458	48.0 ± 13.5	2.0	7.0	39.7	27.5	15.7	8.1
Noninvasive ventilation	12	48.9 ± 15.3	0	8.3	50.0	16.7	8.3	16.7
CPAP	690	44.0 ± 8.8	1.9	7.3	55.2	24.3	7.8	3.5
HFNC	37	40.5 ± 4.9	0	13.5	70.3	16.2	0	0
Room air	3	38.5 ± 4.7	0	33.3	66.7	0	0	0
Gestational age < 28 weeks	584	48.7 ± 11.9	0.9	5.3	41.6	25.5	18.5	8.2
High-frequency ventilation	87	57.7 ± 12.6*	1.0	0.1	7.0	40.2	36.8	14.9
Continuous mandatory ventilation	311	49.9 ± 14.4	0.9	6.0	36.3	26.1	20.3	10.3
Noninvasive ventilation	2	42.5 ± 7.13	0	0	50.0	50.0	0	0
CPAP	182	44 ± 8.8	0	7.1	66.5	17.6	7.1	1.7
HFNC	2	41.7 ± <1	0	0	100	0	0	0
Room air	0	0 ± 0	0	0	0	0	0	0

*Significant at $P < .01$.

HFNC = high-flow nasal cannula

Kết quả

147 đối tượng được đưa vào phân tích thứ cấp có tuổi thai trung bình ± SD là 28 ± 2 tuần và cân nặng khi sinh trung bình ± SD là 1.206 ± 394 g (Bảng 1). Tổng cộng có 1.316 mẫu ABG (9,3 ± 4,9 mẫu cho mỗi đối tượng) đã được đánh giá. Steroid trước sinh, magie sulfat, viêm màng ối, tăng huyết áp do mang thai, tiểu đường ở mẹ, vỡ ối sớm, mổ lấy thai, giới tính và điểm Apgar sau 1 phút không khác biệt đáng kể giữa bất kỳ nhóm kết quả nào.

Trong tổng số mẫu ABG, 10% có độ pH < 7,20. Độ pH trung bình của 48 đối tượng < 28 tuần tuổi thai là 7,26 ± 0,08 so với 7,27 ± 0,07 đối với 99 đối tượng ≥ 28 tuần ($P = 0,72$). Trẻ sơ sinh có kết quả là tử vong/IVH nặng, IVH nặng và với bất kỳ cấp độ IVH nào có giá trị pH tối thiểu thấp hơn đáng kể so với những trẻ không có kết quả bất lợi (Bảng 3). Có một mối liên quan đáng kể giữa độ pH tối thiểu ở các đối tượng với kết quả tử vong/IVH nghiêm trọng vẫn còn sau khi điều chỉnh các biến số khác ($P = 0,003$) (Bảng 3). Không có sự khác biệt đáng kể về độ pH

tối thiểu ở những đối tượng bị viêm ruột hoại tử, BPD, ROP hoặc tràn khí màng phổi.

Ít hơn 2% của tất cả các giá trị PaCO₂ là < 30 mm Hg. PaCO₂ tối thiểu không khác biệt đáng kể đối với bất kỳ kết quả nào, và không có đối tượng nào trong nghiên cứu này được chẩn đoán mắc bệnh nhuyễn chất trắng quanh não thất. Tăng CO₂ máu vừa phải 55–64 mm Hg xảy ra ở 13% trong tất cả các mẫu, nhưng ở 18,5% mẫu của các đối tượng < 28 tuần tuổi thai. PaCO₂ ≥ 65 mm Hg xảy ra ở 6,5% tổng số mẫu và 8,2% ở những mẫu < 28 tuần tuổi thai. Mức độ tăng CO₂ máu vừa phải hoặc cao hơn xuất hiện trong khoảng 20–25% tổng số mẫu và > 50% mẫu được lấy trong quá trình thông khí tần số cao (Bảng 2). Các giá trị PaCO₂ thu được mà không cần hỗ trợ hô hấp (ống thông mũi ≤ 2 L/phút hoặc không khí trong phòng) chủ yếu ở mức bình thường (35–45 mm Hg). Giá trị PaCO₂ trung bình tổng thể thu được khi sử dụng CPAP thấp hơn và ít dao động hơn (SD nhỏ hơn) so với thông khí bắt buộc liên tục và thông khí tần số cao.

Bảng 3.

Phân tích hồi quy logistic đơn biến và đa biến của các biến khí máu động mạch để dự đoán kết quả bất lợi

Outcome	Predictor Variable	Outcome, mean \pm SD		Univariate Odds Ratio (95% CI)	P	Gestational Age-Adjusted Odds Ratio (95% CI)	P
		Yes	No				
Death/severe IVH grade 3–4, n = 10 (6.8%)	Maximum P _{aCO₂}	75.0 \pm 24.9	58.6 \pm 15.7	1.04 (1.00–1.07)	.009	1.03 (1.00–1.06)	.09
	Minimum P _{aCO₂}	38.4 \pm 3.4	35.6 \pm 5.0	1.14 (.98–1.32)	.09		
	Time-weighted mean P _{aCO₂}	52.3 \pm 11	44.7 \pm 5.8	1.152 (1.05–1.26)	.002	1.16 (1.04–1.29)	.006
	SD P _{aCO₂}	12.6 \pm 8.7	7.8 \pm 4.5	1.127 (1.03–1.24)	.01	1.15 (1.03–1.27)	.01
	Δ P _{aCO₂}	37.1 \pm 23.9	22.9 \pm 15.3	1.04 (1.01–1.06)	.02		
	Minimum pH	7.03 \pm 0.25	7.23 \pm 0.9	0–0	< .001	0–0.06	.003
Severe IVH grade 3–4, n = 5 (3.4%)	Maximum P _{aCO₂}	69.7 \pm 11.9	59.8 \pm 17.7	1.02 (.99–1.06)	.23		
	Minimum P _{aCO₂}	38.7 \pm 3.1	35.7 \pm 5.0	1.15 (.93–1.43)	.19		
	Time-weighted mean P _{aCO₂}	50 \pm 5.7	45 \pm 6.5	1.09 (.98–1.22)	.11		
	SD P _{aCO₂}	11.0 \pm 4.2	8.0 \pm 5.0	1.81 (.96–1.22)	.21		
	Δ P _{aCO₂}	31.0 \pm 11.9	24.1 \pm 17.2	1.02 (.98–1.06)	.38		
	Minimum pH	7.05 \pm 0.21	7.21 \pm 0.11	0 (0–0.25)	.01	0.03 (0–6.91)	.20
Any grade IVH, n = 19 (12.9%)	Maximum P _{aCO₂}	69.2 \pm 16	58.8 \pm 17.4	1.03 (1.00–1.05)	.03	1.01 (0.98–1.04)	.50
	Minimum P _{aCO₂}	36.7 \pm 5.2	35.7 \pm 4.9	1.05 (.95–1.16)	.38		
	Time-weighted mean P _{aCO₂}	48.7 \pm 6.5	44.7 \pm 6.3	1.09 (1.02–1.17)	.02	1.05 (0.97–1.13)	.23
	SD P _{aCO₂}	10.3 \pm 3.4	7.8 \pm 5.1	1.08 (1.00–1.17)	.059		
	Δ P _{aCO₂}	32.4 \pm 15.9	23.1 \pm 16.9	1.03 (1.00–1.05)	.035		
	Minimum pH	7.13 \pm 0.8	7.22 \pm 0.15	0.01 (0–0.63)	.032	0.14 (0–7.11)	.33

IVH = intraventricular hemorrhage

 Δ P_{aCO₂} = the difference between P_{aCO₂} maximum and P_{aCO₂} minimum

Bảng 2 cung cấp PaCO₂ (trung bình \pm SD) và phạm vi PaCO₂ theo phần trăm giá trị cho từng loại. PaCO₂ trung bình của các đối tượng < 28 tuần tuổi thai không lớn hơn đáng kể so với các đối tượng \geq 28 tuần tuổi thai (P = 0,09). PaCO₂ trung bình trên thông khí tần số cao lớn hơn đáng kể so với thông khí bắt buộc liên tục (P < 0,001). Các mô hình đa biến để dự đoán kết quả quan tâm bao gồm tất cả các tham số với P \leq 0,10 trong phân tích đơn biến (tuổi thai, cân nặng khi sinh và điểm Apgar 5 phút < 7) và xác nhận mối liên hệ độc lập của chỉ tuổi thai.

Các đối tượng có kết quả là tử vong/IVH nặng có giá trị trung bình \pm SD PaCO₂ là 52,3 \pm 11 so với PaCO₂ là 44,7 \pm 5,8 (OR đã điều chỉnh 1,16, CI 95% 1,04–1,29, P = 0,006) và độ biến thiên của PaCO₂ cao hơn được đo bằng SD 12,6 \pm 8,7 so với 7,8 \pm 4,5 (OR 1,15 đã điều chỉnh, CI 95% 1,03–1,27,

P = 0,01) đối với những người không có kết quả âm tính (Bảng 3). PaCO₂ tối đa đối với các đối tượng IVH tử vong/nghiêm trọng và bất kỳ IVH nào cũng như dao động theo trọng số thời gian và PaCO₂ đối với các đối tượng IVH bất kỳ đều có ý nghĩa thống kê với phân tích đơn biến (Bảng 3) nhưng không liên quan đáng kể đến những kết quả đó, sau khi điều chỉnh các biến khác trong mô hình. Không có sự khác biệt đáng kể trong bất kỳ biến số nào đối với những đối tượng mắc bệnh viêm ruột hoại tử, BPD, ROP hoặc tràn khí màng phổi trong đoàn hệ của chúng tôi sau khi điều chỉnh các biến số khác trong mô hình.

Thảo luận

Tăng CO₂ máu cho phép là một chiến lược thông khí được sử dụng rộng rãi để giảm thiểu tổn thương phổi do điều trị có thể xảy ra khi thở máy. Theo lý thuyết,

những lợi ích chính đến từ việc tránh chấn thương thể tích với các giá trị V_T thấp hơn có thể được sử dụng để duy trì thông khí phút thấp hơn và PaCO_2 cao hơn.¹ Một trong những lợi thế có thể có của chiến lược tăng CO_2 khí tự do cho phép là giảm tỷ lệ mắc chứng giảm CO_2 và tránh các mối nguy hiểm đã biết. Nghiên cứu của chúng tôi có tỷ lệ giảm CO_2 rất thấp trong nhóm thuần tập của chúng tôi (<2% trong số tất cả các mẫu khí máu có $\text{PaCO}_2 < 30$ mm Hg), không có trường hợp nào bị nhuyễn chất trắng quanh não thất và không có biến cố bất lợi nào liên quan đến giảm CO_2 . Trước đây, nhiều bác sĩ lâm sàng đã cố gắng giữ $\text{PaCO}_2 < 40$ mmHg ở trẻ sơ sinh thở máy; tuy nhiên, điều này có liên quan đến việc tăng nguy cơ phát triển bệnh BPD.^{17,18} Một phân tích về trẻ sinh non < 29 tuần tuổi thai so sánh nồng độ PaCO_2 trong 96 giờ đầu tiên với tỷ lệ mắc IVH nặng, nhuyễn chất trắng quanh não thất và BPD đã chứng minh rằng trẻ sơ sinh có PaCO_2 giảm xuống dưới 30 mm Hg ở bất kỳ giai đoạn nào trong 48 giờ đầu tiên của cuộc đời có tăng nguy cơ mắc IVH nghiêm trọng hoặc bệnh nhuyễn chất trắng quanh não thất (OR 2,38, CI 95% 1,27–4,49, $P=0.007$). Trẻ sơ sinh có ít nhất 3 giá trị $\text{PaCO}_2 < 30$ mm Hg trong 24 giờ đầu đời có nguy cơ mắc bệnh BPD cao hơn (OR 2,21, CI 95% 1,05–4,57, $P = 0,036$).¹³ Tỷ lệ giảm CO_2 máu thấp trong nhóm thuần tập của chúng tôi và không có bệnh nhuyễn hóa chất trắng quanh não thất hoặc các tác dụng phụ liên quan khác có thể là kết quả trực tiếp của việc nhắm mục tiêu thường quy mục tiêu PaCO_2 cao hơn bình thường.^{19–21}

Các thử nghiệm ngẫu nhiên, có kiểm soát ban đầu kiểm tra chứng tăng CO_2 máu nhẹ cho phép ở trẻ sơ sinh cho thấy số ngày thở máy giảm hoặc sự phụ thuộc vào máy thở ở tuổi thai được điều chỉnh ở tuần thứ 36, mặc dù những khác biệt này không đạt được ý nghĩa thống kê. Tỷ lệ BPD cũng không giảm đáng kể với chiến lược tăng CO_2 máu nhẹ, nhưng cũng không có sự gia tăng các biến cố thần kinh bất lợi. Nghiên cứu của Mariani và cộng sự⁴ có mục tiêu

PaCO_2 là 45–55 mm Hg, nhưng giá trị PaCO_2 thực tế trong nhóm tăng CO_2 máu cho phép chủ yếu là 45–50 mm Hg. Carlo et al⁵ có mục tiêu $\text{PaCO}_2 > 52$ mm Hg, nhưng các giá trị PaCO_2 thực tế trong nhóm tăng CO_2 máu cho phép chủ yếu là 45–50 mm Hg trong 7 ngày đầu sau sinh. 2 nghiên cứu này có thể phản ánh tính an toàn thần kinh có thể có của chứng tăng CO_2 máu cho phép ở mức 45–50 mm Hg chứ không phải 50–55 mm Hg. Trong nghiên cứu thuần tập của chúng tôi, 26,5% của tất cả các giá trị PaCO_2 rơi vào khoảng tăng CO_2 nhẹ từ 45–55 mm Hg. Không có sự khác biệt thống kê về bất kỳ thông số PaCO_2 nào giữa các đối tượng của chúng tôi mắc bệnh BPD hoặc tràn khí màng phổi và những người không gặp biến cố bất lợi sau khi điều chỉnh tuổi thai. Trong một phân tích tổng hợp, chứng tăng CO_2 máu cho phép không làm giảm tỷ lệ mắc bệnh BPD hoặc rò rỉ khí ở trẻ sơ sinh được thở máy, cực kỳ nhẹ cân.¹⁴

Vannucci và cộng sự²² đã công nhận tác dụng bảo vệ thần kinh của CO_2 ở chuột non và PaCO_2 ở mức 45–55 mm Hg mang lại khả năng bảo vệ thần kinh đáng kể. Có thể giải thích bao gồm sự dịch chuyển của đường cong phân ly oxy-hemoglobin sang phải, dẫn đến tăng cung cấp O_2 và tăng lưu lượng máu não ngăn ngừa thiếu máu não.¹³ Giãn mạch não do tăng CO_2 cũng có thể gây ra sự gia tăng lưu lượng máu não có thể góp phần vào sự phát triển của IVH.⁸ Chất điều hòa lưu lượng máu não cấp hiệu quả nhất là PaCO_2 , và nó có thể có nhiều tác động hơn là tăng huyết áp trung bình.^{10,23} Cơ chế tự điều hòa của não phải nguyên vẹn để duy trì lưu lượng máu ổn định đến não bất chấp những rối loạn áp lực tưới máu não có thể xảy ra với trẻ sơ sinh bị bệnh nặng.^{8,23} Kaiser và cộng sự⁸ đã nghiên cứu ảnh hưởng của nồng độ PaCO_2 từ 30–60 mm Hg và huyết áp trung bình đối với quá trình tự điều hòa của não. Lưu lượng máu não không bị ảnh hưởng bởi huyết áp trung bình khi cơ chế tự điều hòa của não còn nguyên vẹn, nhưng sự mất dần cơ chế tự điều hòa được phát hiện khi tăng PaCO_2 , bắt đầu với $\text{PaCO}_2 \geq 45$. Độ

dốc cơ chế tự điều hòa tăng khi PaCO₂ tăng, điều này làm dấy lên mối lo ngại về việc sử dụng hypercapnia để dài.⁸ Noori và cộng sự²⁴ đã kiểm tra tác động của CO₂ lên lưu lượng máu não trong 3 ngày đầu sau sinh đối với trẻ sơ sinh ≤ 30 tuần tuổi thai. Họ nhận thấy mối liên hệ này không có vào ngày đầu tiên, nhưng có một ngưỡng tồn tại vào ngày thứ 2 (52,7 mm Hg) và ngày thứ 3 (51,0 mm Hg), tại thời điểm đó, lưu lượng máu não trở nên phản ứng với PaCO₂. Các tác giả đưa ra giả thuyết rằng phản ứng tăng lưu lượng máu não đối với PaCO₂ góp phần gây ra tổn thương do tái tưới máu và giải thích một phần mối liên quan giữa chứng tăng CO₂ máu và xuất huyết quanh não thất hoặc trong não thất.²⁴ Chúng tôi tìm thấy PaCO₂ trung bình là 52,3 ± 11 mm Hg có liên quan đến kết quả tử vong/IVH nặng (OR 1,16, CI 95% 1,04–1,29, P = 0,006). Chứng tăng CO₂ máu nghiêm trọng (được Kaiser và cộng sự²⁵ định nghĩa là phần trăm giá trị PaCO₂ ≥ 60 mm Hg, P = 0,009) có liên quan đến việc tăng nguy cơ mắc IVH và hầu hết trẻ sơ sinh đều trải qua IVH trong tuần đầu tiên sau khi sinh. Mức PaCO₂ có thể là một yếu tố. Tuy nhiên, không thể xác nhận mối quan hệ nhân quả vì không rõ liệu chứng tăng CO₂ máu có trước IVH hay là kết quả của IVH.²⁵

Ở trẻ sơ sinh không có cơ chế tự điều hòa não nguyên vẹn, sự thay đổi của PaCO₂ cũng có thể góp phần quan trọng gây ra các biến cố bất lợi về thần kinh.^{8,17,23} Trong đoàn hệ của chúng tôi, những đối tượng biểu hiện sự dao động của PaCO₂ được biểu thị bằng SD có nhiều khả năng gặp phải biến cố bất lợi là tử vong/IVH nghiêm trọng (OR 1,15, CI 95% 1,03–1,27, P = .01). Trẻ sơ sinh được đánh giá là phân tích thứ cấp của thử nghiệm SUPPORT²⁶ cũng chứng minh rằng PaCO₂ dao động nhiều hơn có liên quan đáng kể với IVH và suy giảm phát triển thần kinh ở độ tuổi điều chỉnh 18–22 tháng và là yếu tố dự đoán độc lập về kết quả tồi tệ hơn đối với trẻ sơ sinh cực kỳ nhẹ cân.

Gần 20% trong tổng số mẫu khí máu của chúng tôi có giá trị PaCO₂ là 55 mm Hg. Bởi vì

nghiên cứu của chúng tôi là một nghiên cứu thuần tập hồi cứu, các đối tượng có cách quản lý ABG tương tự, và do đó chúng tôi không thể xác định được mối liên hệ tích cực có thể có giữa PaCO₂ cao hơn và kết quả bất lợi ở phổi và viêm ruột hoại tử trong đoàn hệ của chúng tôi. Đối với các đối tượng được thở máy tần số cao, 90% mẫu có thể được phân loại là tăng CO₂ máu cho phép > 45 mm Hg và > 50% ở mức trung bình đến nặng > 55 mm Hg. Có thể có rất ít lợi ích về phổi đối với chiến lược tăng CO₂ máu cho phép trong chế độ thông khí này, bởi vì họ đã nhận được chiến lược V_T thấp và thực tế có thể có nguy cơ thần kinh ở mức PaCO₂ này. Bởi vì thông khí tần số cao thường được sử dụng như một liệu pháp cấp cứu hoặc rò rỉ khí chủ động, rất khó xác định liệu PaCO₂ cực đoan là do bệnh phổi lan rộng hay do sự lựa chọn của bác sĩ cho phép tăng CO₂ máu quá mức cho phép.

Nhiễm toan có thể là một yếu tố dự đoán độc lập về kết quả xấu hoặc chỉ đơn thuần là sự phản ánh nồng độ CO₂ tương ứng.⁶ Vì nhân quả đan xen nên khó tách rời tác dụng của chúng. Độ pH trung bình mang tính axit cao hơn trong các mẫu được lấy trong quá trình thông khí tần số cao so với thông khí thông thường (P < .001), mặc dù các mẫu thông khí tần số cao cũng có mức tăng CO₂ cho phép cao hơn. Có một mối liên quan đáng kể với độ pH tối thiểu trong tỷ lệ chênh lệch được điều chỉnh đối với kết quả là tử vong/IVH nặng (OR 0, CI 95% 0–0,06, P = 0,003). Không có sự khác biệt đáng kể về độ pH tối thiểu ở những đối tượng bị viêm ruột hoại tử, BPD, ROP hoặc tràn khí màng phổi.

Đoàn hệ nghiên cứu của chúng tôi là một mẫu từ một tổ chức duy nhất và có thể không thể khái quát hóa cho các quần thể khác. Nồng độ PaCO₂ cao hơn có thể tương quan với mức độ nghiêm trọng hơn của bệnh phổi hoặc ý định của bác sĩ cho phép tăng CO₂ máu quá mức cho phép. Chỉ có 5 đối tượng trong nhóm của chúng tôi bị IVH nặng và tất cả họ đều < 28 tuần tuổi thai. Cỡ mẫu lớn hơn với nhiều trẻ sơ sinh chưa trưởng thành có thể mang lại kết quả khác.

Các chiến lược thông khí và quá trình lâm sàng sau 72 giờ đầu tiên cũng có khả năng ảnh hưởng đáng kể đến nguy cơ mắc bệnh.

Kết luận

Mức độ tăng CO₂ máu từ trung bình đến cao là phổ biến trong đoàn hệ của chúng tôi. Tỷ lệ giảm CO₂ máu thấp và không có nhuyễn hóa chất trắng quanh não thất hoặc các tác dụng phụ liên quan khác có thể là kết quả trực tiếp của việc nhắm mục tiêu thường

quy mục tiêu PaCO₂ cao hơn bình thường. Không có sự khác biệt đáng kể về bất kỳ biến số pH hoặc PaCO₂ nào đối với những đối tượng bị viêm ruột hoại tử, BPD, ROP hoặc tràn khí màng phổi. Có một mối liên quan đáng kể giữa độ pH tối thiểu, PaCO₂ trung bình theo thời gian và sự dao động của PaCO₂ ở những đối tượng tử vong/IVH nặng. Mặc dù chứng tăng CO₂ máu nhẹ có vẻ an toàn, nhưng chứng tăng CO₂ máu vừa phải có thể làm tăng nguy cơ thần kinh và mang lại ít lợi ích cho phổi.