

Kết quả truyền rửa và bảo quản phổi trên thực nghiệm tại Học viện Quân y

Results of experimental lung preservation at Military Medical University

Đỗ Xuân Hai*, Hoàng Anh Tuấn**

*Học viện Quân y,

**Bệnh viện Trung ương Quân đội 108

Tóm tắt

Mục tiêu: Đánh giá kết quả truyền rửa và bảo quản phổi trên thực nghiệm. **Đối tượng và phương pháp:** Thực nghiệm mô tả 20 lợn (cân nặng 40 - 45kg, tuổi từ 3 - 4 tháng) theo mô hình truyền rửa đa tạng và lấy phổi trái. **Kết quả:** Màu sắc: Trắng ngà chiếm 90%, hồng nhạt là 5%, có điểm tụ máu là 5%. Mật độ: Chắc đồng đều chiếm 95%, chắc không đều là 0%, không chắc là 5%. Giải phẫu bệnh 20 phổi trái với 155 tiêu bản: Không tổn thương vi thể 150 tiêu bản tỷ lệ 96,8%, tổn thương vi thể 5 tiêu bản tỷ lệ 3,2%. **Kết luận:** Phổi hiến sau rửa, bảo quản tại Học viện Quân y đã đáp ứng yêu cầu phổi ghép thực nghiệm.

Từ khóa: Ghép phổi thực nghiệm.

Summary

Objective: To evaluate the results of experimental lung-washing and preservation. **Subject and method:** The experiment described 20 pigs (weighing 40 - 45kg, aged 3 - 4 months) in the model of multi-organ transfusion and donated left lung. **Result:** Donor lung color: White accounts for 90%, light pink was 5%, with hematoma was 5%. The density will be 95%, the uncertain density was 0%, and the uncertainty was 5%. Pathology on 20 left lungs on 155 samples: No microscopic lesions in 150 samples were 96.8%, microscopic lesions were 3.2%. **Conclusion:** Lungs donated after washing and preserved at the Military Medical University were qualified for experimental lung transplantation.

Keywords: Experimental lung transplantation.

1. Đặt vấn đề

Ghép phổi là phương pháp điều trị cuối cùng cho các bệnh nhân bị bệnh phổi giai đoạn cuối (COPD, xơ hóa phổi, xơ nang phổi...). Ngày nay với những tiến bộ của kỹ thuật ghép phổi, dung dịch bảo quản phổi, các thuốc ức chế miễn dịch đã góp phần cải thiện chất lượng cuộc sống và thời gian sống sau ghép của bệnh nhân. Đến nay có hơn

50.000 ca ghép phổi trên toàn thế giới với thời gian sống trung bình sau 3 và 5 năm lần lượt là 87% và 75% [1].

Rửa và bảo quản phổi là một khâu rất quan trọng trong ghép phổi nhằm cung cấp hệ đệm, năng lượng nhằm bảo quản phổi hiến trong điều kiện tốt nhất. Tuy vậy có sự khác nhau về dung dịch bảo quản phổi ở các trung tâm ghép phổi nhưng các dung dịch này đều có đặc điểm giống với ngoại bào như nồng độ kali thấp, phosphat và bicarbonat [2].

Góp phần vào thành công cho ghép phổi trên người tại Việt Nam, từ năm 2016 Học viện Quân y

Ngày nhận bài: 11/01/2021, ngày chấp nhận đăng: 7/3/2021

Người phản hồi: Đỗ Xuân Hai

Email: doxuanhai.vmmu@gmail.com - Học viện Quân y

bắt đầu nghiên cứu xây dựng các quy trình ghép phổi trên thực nghiệm, trong đó có qui trình nghiên cứu truyền rửa và bảo quản phổi. Bài báo này nhằm mục tiêu: Tổng hợp một số kết quả truyền rửa, bảo quản phổi thực nghiệm tại Học viện Quân y.

2. Đối tượng và phương pháp

2.1. Đối tượng

Gồm 20 cặp lợn thuộc giống lợn lai kinh tế, khỏe mạnh, không phân biệt đực cái, trọng lượng 40 - 45kg.

2.2. Phương pháp

Nghiên cứu thực nghiệm, tiến cứu, mô tả cắt ngang.

Quy trình thực nghiệm: Động vật hiến phổi được tiến hành truyền rửa lấy đa tạng theo mô hình của tác giả Thomas Starzl 1984 [2]:

Thì bụng: Bộc lộ động và tĩnh mạch chủ bụng đoạn dưới thận luồn lách mạch máu, đặt canul cách 2 - 3cm phía trên nơi chạc ba chủ chậu. Luồn lách và đặt ống tĩnh mạch mạc treo tràng dưới và động mạch chủ bụng dưới cơ hoành.

Thì ngực: Mở ngực, bộc lộ động mạch chủ ngực đoạn trên cơ hoành. Đặt canul động mạch chủ lên, động mạch phổi.

Lấy phổi trái: Tim - phổi được truyền rửa đến khi đường xả dịch rửa qua tĩnh mạch chủ ngực và tiểu nhĩ trái có màu trong. Khối tim - phổi được lấy ra và phẫu tích lấy phổi trái. Phổi trái được truyền rửa, bảo quản xuôi dòng với dung dịch Custodiol đến khi phổi hiến có màu trắng, sau đó truyền ngược dòng qua đường tĩnh mạch đến khi màu dịch qua động mạch phổi trong. Lưu ý trong quá trình bảo quản phổi sử dụng đá mịn, khô và thông khí liên tục với khoảng 50% dung tích. Phổi được bảo quản chờ ghép trong túi vô trùng, ngâm trong dịch bảo quản (phương pháp Brien). Sau đó được ghép phổi trái và đánh giá chức năng phổi ghép.

Chỉ tiêu đánh giá

Thời gian thiếu máu của phổi hiến (phút):

Thời gian thiếu máu lạnh là thời gian phổi được giữ trong môi trường bảo quản với nhiệt độ thấp.

Thời gian thiếu máu ấm là thời gian từ khi phổi được lấy ra khỏi môi trường bảo quản cho đến khi các miệng nối mạch máu được thực hiện xong.

Chất lượng phổi hiến:

Màu sắc được xác định bằng biểu đồ hiến thị màu sắc X-rite gồm: Trắng ngà, hồng nhạt, có điểm tụ máu.

Mật độ được xác định là mật độ khối lượng riêng của phổi theo công thức (khối lượng/thể tích) gồm: Chắc đều toàn bộ bề mặt (tình trạng phổi bề mặt nhẵn bóng, mật độ phổi căng ở bề mặt), chắc không đồng đều (tình trạng phổi bề mặt nhẵn bóng, mật độ phổi căng, có ít nhất 1 vùng bề mặt phổi nhẽo), không chắc (mật độ phổi không căng, bề mặt nhẽo).

Giải phẫu bệnh: 20 mẫu tiêu bản phổi được lấy sau bảo quản đánh giá các đặc điểm cấu trúc vi thể của phổi.

Chức năng thông khí phổi sau ghép gồm: Dung tích sống và phân áp oxy thông qua monitoring.

Xử lý số liệu: Số liệu được thu thập và xử lý bằng phần mềm SPSS 22.0.

3. Kết quả

Thời gian thiếu máu của phổi hiến

Bảng 1. Thời gian thiếu máu (n = 20)

Thời gian (phút)	Trung bình
Thiếu máu lạnh	50 ± 12,9
Thiếu máu ấm	57,8 ± 6,5

Thời gian thiếu máu lạnh và ấm là cơ sở giúp tổ chức ghép phổi thực nghiệm thời gian này lần lượt là 50 ± 12,9 và 57,8 ± 6,5 phút.

Chất lượng phổi hiến

Bảng 2. Màu sắc phổi sau bảo quản (n = 20)

Màu sắc	Số lượng	Tỷ lệ %
Trắng ngà	18	90
Hồng nhạt	01	05
Có điểm tụ máu	01	05
Tổng cộng	20	100

Tạng hiển đủ điều kiện ghép về màu sắc sau truyền rửa bảo quản là tạng hiển có mầu trắng ngà chiếm 90%.

Bảng 3. Mật độ phổi sau truyền rửa (n = 20)

Mật độ	Số lượng	Tỷ lệ %
Chắc đồng đều	19	95
Chắc không đều	0	0
Không chắc (nhẽo)	01	05
Tổng cộng	20	100

Mật độ tạng sau truyền rửa cùng với màu sắc tạng là yếu tố đánh giá bước đầu tạng có đủ điều kiện để ghép, phổi hiển đạt yêu cầu ghép với mật độ chắc đồng đều chiếm 95%.

Bảng 4. Hình ảnh vi thể phổi sau truyền rửa (n = 155)

Đặc điểm giải phẫu bệnh	Số lượng	Tỷ lệ %
Không tổn thương vi thể	150	96,8
Tổn thương vi thể	05	3,2
Tổng cộng	155	100

Với 20 phổi trái hiển, 155 tiêu bản được soi, nhận thấy không tổn thương vi thể đạt 96,8%.

Bảng 5. Thông khí phổi trái sau ghép (n = 20)

Đặc điểm chức năng sau ghép	Nội khí quản 2 nòng (Carlens)	
	Kẹp nòng phải	Không kẹp nòng phải
Vt (l)	0,12 ± 0,002	0,3 ± 0,05
SpO ₂ (%)	87 ± 2,5	93 ± 1,8

Đánh giá về chức năng phổi trái sau ghép ngoài xét nghiệm khí máu, chúng tôi theo dõi trực tiếp qua monitor và máy gây mê nội khí quản. Kết quả cho thấy tình trạng thông khí và SpO₂ tốt sau ghép.

4. Bàn luận

Về thời gian thiếu máu phổi hiển: Thời gian thiếu máu trong truyền rửa, bảo quản phổi từ nguồn lấy đa tạng hiện nay được quan tâm là thời gian thiếu máu lạnh, thời gian này liên quan chặt chẽ với

tiêu chuẩn về phổi ghép và quá trình tổ chức điều phổi trong ghép phổi [2]. Kết quả của chúng tôi cho thấy thời gian thiếu máu lạnh và ấm trong khoảng 60 phút, đây là những căn cứ đầu tiên trong tổ chức ghép phổi thực nghiệm tại Học viện Quân y, các nghiên cứu trên thế giới đều cho thấy thời gian thiếu máu lạnh chờ ghép với phổi từ 4 - 6 giờ [2]. Kết quả này có thể do cơ sở có nhiều kinh nghiệm về tổ chức ghép tạng thực nghiệm, về thành thực các qui trình lấy và bảo quản phổi.

Về chất lượng phổi hiển: Đánh giá trực quan là phương pháp chủ yếu để đánh giá chất lượng tạng hiển tạng sau truyền rửa, bảo quản. Dựa trên màu sắc tạng sau rửa, mật độ tạng sau rửa bảo quản, lượng dịch truyền và ra về tốc độ và màu sắc dịch sau rửa. Màu sắc tạng sau truyền rửa đa tạng được đánh giá thông qua thước đo màu sắc X-rite kết quả là màu sắc trắng đều, không thấy các điểm xuất huyết (đỏ hoặc hồng) [3]. Có 1/20 (5%) phổi trắng không đều, chưa dẫn tới đa màu hồng nhạt và 5% số ca có điểm tụ máu. Đây là trường hợp có bất thường trong quá trình gây mê, những rối loạn tuần hoàn, phù phổi ảnh hưởng đến kết quả lấy đa tạng. Màu sắc trắng đều, mật độ chắc đều chứng tỏ rửa tương đối sạch máu trong phổi, nếu mầu không trắng đều và mật độ không chắc tạng đó sẽ không đủ điều kiện ghép. Theo một số tác giả, màu trắng ngà sau rửa là yếu tố trực quan đầu tiên đánh giá tạng có đủ điều kiện ghép hay không. Mật độ tạng sau truyền rửa bảo quản căng đều chứng tỏ chức năng đệm rửa pH tốt, tạng lấy không bị tổn thương nhất là những tổn thương do phù tế bào do hạ nhiệt độ. Để đánh giá mật độ ngoài đánh giá bằng chủ quan thông qua người truyền rửa, phổi còn được đánh giá định lượng thông qua khối lượng riêng của phổi hiển. Mật độ phổi ngoài định tính chúng tôi có thể định lượng bằng công thức khối lượng/thể tích, tuy nhiên với dung lượng bài báo này chúng tôi chỉ đánh giá định tính về mật độ của phổi.

Trong nghiên cứu này dịch truyền rửa ban đầu chủ yếu là dịch ringer lactate, tùy từng thời điểm của quá trình truyền rửa chúng tôi sử dụng dịch này lạnh. Thông thường với một ca truyền rửa đa tạng chúng tôi sử dụng hết 12 chai dịch ringer lactate và

3 túi dịch custodiol lạnh pha 10.000UI heparin. Dung dịch này có hệ thống đệm rất hiệu quả nhờ sự có mặt của histidine và 2 acid amin. Trong bảo quản tạng dung dịch này có hiệu quả ngang nhau nếu thời gian bảo quản dưới 24 giờ, ngoài 24 giờ hiệu quả của HTK có vẻ thấp hơn UW [2]. Trong bảo quản gan hai dung dịch trên có hiệu quả ngang nhau trong trên phương diện chức năng sau mổ và thời gian sống với điều kiện thời gian thiếu máu lạnh dưới 10 giờ.

Hầu hết các tác giả trên thế giới đều thấy rằng sử dụng dịch lạnh (ngưỡng nhiệt độ nước đá đang tan 4°C - 6°C) kết hợp với heparin liều cao sẽ ngăn cản quá trình đông máu trong các mao động mạch mang lại hiệu quả rửa tạng rất tốt. Custodiol là dung dịch rửa bảo quản tạng với thành phần giống nội bào và có đặc điểm là nồng độ kali thấp và nồng độ natri cao tạo nên hệ đệm tốt cho mô nên được sử dụng rộng rãi trên thế giới cũng như nước ta.

Mật độ chắc đều sẽ giúp tạng hồi phục chức năng tốt ngay sau ghép vì các tế bào được hệ đệm bảo vệ cung cấp năng lượng tốt trong môi trường pH thích hợp. Trong nghiên cứu này 95% phổi mật độ chắc đồng đều và 1/20 trường hợp chắc không đều và nằm trong nhóm màu sắc có điểm xuất huyết. Nghiên cứu gần đây chứng minh có sự tương đồng trong mật độ tạng sau truyền rửa với tổn thương vi thể và tỷ lệ hoại tử. Điều đó giúp các phẫu thuật viên có thể dự đoán chức năng sau ghép cũng như tỷ lệ thành công sau ghép [4].

Ngoài ra, quan sát qua đường truyền và xả qua tĩnh mạch sau khi truyền rửa 1 phút thấy màu sắc trong, tốc độ nhanh qua tĩnh mạch cũng là yếu tố gợi ý đường truyền rửa tốt. Một số tác giả sử dụng bơm tiêm 50mm hút dịch rửa tại miệng xả tĩnh mạch để đánh giá màu sắc cũng như dịch rửa tạng hoặc xét nghiệm một số thành phần trong dịch rửa. Tốc độ dịch truyền rửa đánh giá lưu thông mạch máu và khả năng tiếp nhận của tạng, thông thường, đặc điểm này liên quan chặt chẽ đến màu sắc tạng và mật độ chắc đều của tạng sau rửa, cũng là tiêu chuẩn để đánh giá tạng ghép [4], [5], [6].

Một số yếu tố ảnh hưởng đến kết quả truyền rửa đa tạng: Là những rối loạn về tuần hoàn - ngừng tim. Ngừng tuần hoàn và các rối loạn về tim mạch

ảnh hưởng trực tiếp đến quá trình truyền rửa đa tạng có nhiều tác giả báo cáo. Trên thực tế ngừng tuần hoàn ảnh hưởng sớm đến gan, tụy và phổi... tuy nhiên thận có thể chịu đựng khá tốt với tình trạng này. Ngoài ra, giải phẫu bệnh tạng hiến cũng là phương pháp đánh giá tốt, tuy nhiên trên thực tế ít được áp dụng chủ yếu đánh giá bằng trực quan. Để một lần nữa khẳng định tính chính xác chúng tôi vẫn tiến hành làm 20 mẫu tiêu bản, soi trên 155 vi trường. Kết quả cho thấy có sự tương đồng với màu sắc và mật độ. Điều này củng cố thêm nhận xét về đánh giá tạng ghép bằng trực quan, mật độ một lần nữa được khẳng định tính chính xác [3].

Những đánh giá tạng sau truyền rửa bằng trực quan, mật độ chính xác với hầu hết các tạng có chức năng tốt sau ghép tuy nhiên với tạng phổi có nghiên cứu cho thấy rằng mặc dù trực quan và mật độ tốt nhưng phổi hiến vẫn mất chức năng sớm sau ghép được gọi là PGD (primary graft dysfunction) [7]. Chính vì vậy, đánh giá thông khí, SpO₂ bằng hệ thống Lung in a box đã được nhiều trung tâm áp dụng để đánh giá chức năng sớm của phổi hiến [8]. Trong nghiên cứu này, sử dụng ống nội khí quản 2 nòng (carlens) vừa giúp đánh giá kỹ thuật khâu nối khí quản kín hay không kín và vừa giúp đánh giá tình trạng SpO₂ phổi ghép một cách đơn giản. Kết quả cho thấy 95% phổi trái ghép đảm bảo thông khí và có chức năng trao đổi oxy, carbonic.

Từ các kết quả trên cho thấy đội ngũ ghép tạng tại Học viện Quân y có thể làm chủ các kỹ thuật ghép phổi và thực hiện các nghiên cứu chuyên sâu về lĩnh vực ghép tạng.

5. Kết luận

Ghép phổi thực nghiệm thành công là yếu tố tiền đề tiến tới sự thành công ghép phổi trên người. Trong đó rửa, bảo quản phổi hiến tặng là một khâu có vai trò quan trọng. Với chất lượng phổi sau truyền rửa, bảo quản đạt tiêu chuẩn ghép trên 95% đã góp phần khẳng định sự thành công của phương pháp kỹ thuật.

Tài liệu tham khảo

1. Barbara B, Schuurmans Macé M, Richard K et al (2019) *Health-related quality of life and stress-related post-transplant trajectories of lung transplant recipients: A three-year follow-up of the Swiss Transplant Cohort Study*. Swiss Med Wkly 149(07-08).
2. Hartwig MG, [Klapper JA](#) (2020) *Lung transplantation: Donor lung procurement and preservation*. Uptodate, <https://www.uptodate.com/contents/lung-transplantation-donor-lung-procurement-and-preservation>.
3. Egawa H, Tanabe K, Fukushima N (2012) *Current status of organ transplantation in Japan*. American Journal of Transplantation 12: 523-530.
4. Hopkins PM, Aboyoun CL, Chajed PN (2002) *Prospective analysis of 1235, transbronchial lung biopsies in lung transplant recipients*. J Heart Lung Transplant 21: 1062-1067.
5. David KCC, Leslie W (1996) *The transplantation and replacement of thoracic organs. The Present Status of Biological and Mechanical Replacement of the Heart and Lungs*. Kluwer Academic Publishers.
6. Butler J, Stankewicz MA, Wu J et al (2005) *Pretransplant reversible pulmonary hypertension predicts higher risk for mortality after cardiac transplantation*. J Heart Lung Transplant 24: 170-177.
7. Chaparro C, Chamberlain D de Hoyos A (1995) *Acute lung injury in lung allografts*. J Heart Lung Transplant 14: 267-273.
8. Lederer DJ (2012) *Selecting lung transplant candidates: Where do current guidelines fall short?*. [Expert Review of Respiratory Medicine](#) 6(1): 51-61.