

Nghiên cứu siêu âm tim trong ghép tim thực nghiệm tiến tới ghép tim trên người

Hoàng Đình Anh*; Vũ Đăng Nguyên*

Nguyễn Như Linh*; Nguyễn Tiến Dũng*; Nguyễn Minh Hải*

TÓM TẮT

Nghiên cứu 58 lợn ghép tim thực nghiệm và 7 lợn nhận tim sau ghép còn sống cho thấy: các thông số siêu âm đường kính nhĩ trái, gốc động mạch chủ (ĐMC), đường kính buồng thất Dd, Ds, thông số chức năng tâm thu thất trái Fs% và EF% không khác biệt so với các thông số ở người. Bề dày thành tim dày hơn, trung bình IVSd $10,5 \pm 3,1$ mm, LVPWd $9,5 \pm 1,8$ mm.

Sau ghép tim với phương pháp phẫu thuật Biatrrial, không làm thay đổi kích thước buồng nhĩ và gốc ĐMC, chức năng thất trái trước-sau ghép thay đổi chưa có ý nghĩa thống kê.

* Từ khoá: Ghép tim thực nghiệm; Siêu âm tim.

Study of echocardiography in experimental Heart Transplantation

Summary

We studied 58 heart transplantation pigs and 7 pigs after operation. The results showed that: some characters of echocardiography such as LA, Ao, Dd, Ds and systolic function of left ventricular Fs%, EF% had no difference with characters of echocardiography in human, but the thickness of left ventricular IVSd 10.5 ± 3.1 mm, LVPWd 9.5 ± 1.8 mm was thicker than that.

After heart transplantation by Biatrrial method, the morphology and systolic function of left ventricular had no changes significantly compared with before heart transplantation.

* Key words: *Experimental heart transplantation; Echocardiography.*

ĐẶT VẤN ĐỀ

Ghép tim là một tiến bộ vượt bậc của y học hiện đại và ngày càng phát triển, hoàn thiện. Năm 1967, Christiaan Barnard tại Nam Phi tiến hành thành công ca ghép tim đầu tiên trên người. Ngày 2 - 12 - 1967, ca

ghép tim đã được tiến hành theo mô hình của Shumway và Lower. Người nhận đã sống được 18 ngày, sau đó chết vì viêm phổi. Nhiều nước trên thế giới đã ghép hàng nghìn ca. Ở Việt Nam, vấn đề này còn rất mới. Vì vậy, chúng tôi bắt đầu từ ghép tim thực nghiệm trên lợn tiến tới ghép trên người.

* Bệnh viện 103

Phản biện khoa học: PGS. TS. Nguyễn Oanh Oanh

Theo số liệu của Hội ghép tim và Phổi quốc tế (International Society of Heart and Lung Transplantation: ISHLT), hiện nay trên thế giới mỗi năm có khoảng 3.500 - 4.000 ca ghép tim được tiến hành, trong đó có khoảng 350 - 400 ca là trẻ em.

Phương pháp siêu âm tim là phương pháp không xâm nhập (noninvasive), dễ thực hiện, cho phép đánh giá về hình thể, tổn thương của tim, màng ngoài tim, chức năng tim tâm thu và tâm trương, các rối loạn huyết động của tim để chuẩn bị cho ghép và theo dõi các biến chứng của tim sau ghép.

Chúng tôi nghiên cứu đề tài này với mục tiêu: *Nghiên cứu kỹ thuật siêu âm, đánh giá hình thái, chức năng tim ở lợn ghép thực nghiệm.*

ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

1. Đối tượng nghiên cứu.

58 lợn, trong đó 29 lợn cho tim, cân nặng 80 - 100 kg, 29 lợn nhận tim, cân nặng 80 -100 kg.

- Lợn thực nghiệm cùng giống, cùng đàn được cố định trên giá, gây mê và chạy tuần hoàn ngoài cơ thể trong labo thực nghiệm.

- Tiến hành siêu âm tim cho tất cả lợn trước ghép, sau ghép 2 - 4 giờ siêu âm tim cho 7 lợn nhận tim còn sống 72 giờ (cặp ghép số 1; 10; 11; 12; 15; 19; 23).

2. Phương pháp nghiên cứu.

Dùng máy siêu âm Aloka SSD 500, đầu dò tần số 3,5 MHz, tiến hành cắt các mặt cắt cơ bản của tim.

Đánh giá các hoạt động của tim trên siêu âm 2D, đo thông số trên siêu âm TM, đánh giá 62 c năng thất trái. Đo các thông số của tim: LA, Ao, Dd, Ds, IVSd-s, LVPWd-s.

Đánh giá chức năng tim:

+ Tính thể tích thất trái: công thức tính của Teichholz trên siêu âm TM.

$$V = 7D^3 / (2,4 + D).$$

V: Volume (ml),

D: Đường kính thất trái (cm).

+ Phân số tổng máu thất trái:

$$EF\% = [(EDV - ESV)/EDV].100$$

+ Tỷ lệ % co ngắn cơ tim thất trái FS (Fraction Shortening):

$$FS (D\%) = [(LVDd - LVDs)/LVDd].100$$

Thống kê theo phương pháp Epi.info 6.0 và Stastic 11.0.

KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU

1. Các thông số siêu âm đánh giá hình thái, kích thước và chức năng tim.

Bảng 1: Các thông số nhĩ trái và động mạch chủ.

THÔNG SỐ	Min	Max	X ± SD (n = 58)
Nhĩ trái (mm)	20	35	26,1 ± 3,1
Động mạch chủ (mm)	11	36	26,5 ± 4,3

Kích thước nhĩ trái và ĐMC của lợn đều nhỏ hơn so với ở người (nhĩ trái: 31 ± 4 mm, ĐMC 28 ± 3 mm).

Bảng 2: Kích thước các buồng thất tâm thu và tâm trương.

THÔNG SỐ	Min	Max	X ± SD (n = 58)
Dd - đường kính tâm trương thất trái (mm)	31	66	45,6 ± 7,2
Ds - đường kính tâm thu thất trái (mm)	15	55	29,9 ± 6,6
RV - đường kính tâm trương thất phải (mm)	17	30	23,1 ± 2,9

Đường kính thất tâm thu và tâm trương trong giới hạn bình thường so với người.

Bảng 3: Độ dày thành thất của tim trên lợn thực nghiệm.

THÔNG SỐ	Min	Max	X ± SD (n = 58)
IVSd-dày vách liên thất tâm trương (mm)	5	23	10,5 ± 3,1
IVSs-dày vách liên thất tâm thu (mm)	8	24	14,2 ± 3,1
LVPWd-dày thành sau thất trái tâm trương (mm)	6	15	9,5 ± 1,8
LVPWs-dày thành sau thất trái tâm thu (mm)	8	22	14,4 ± 2,6

Bề dày thành tim thất trái cả tâm thu và tâm trương dày hơn so với ở người.

Bảng 4: Đánh giá chức năng thất trái tim lợn trước ghép.

THÔNG SỐ	Min	Max	X ± SD (n = 58)
Tỷ lệ phần trăm cơ cơ thất trái - Fs (%)	16	45	34,8 ± 5,7

Phân số tổng máu thất trái EF (%)	34	77	63,7 ± 7,9
-----------------------------------	----	----	------------

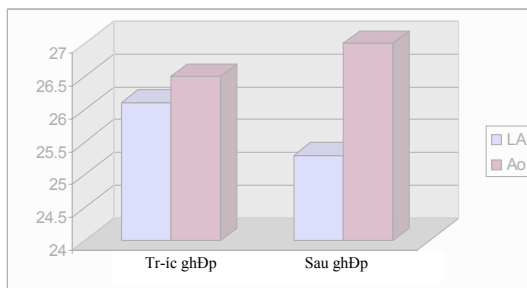
Trị số trung bình chức năng thất trái của tim lợn không khác biệt so với tim người.

2. Kết quả siêu âm lợn nhận tim sau ghép.

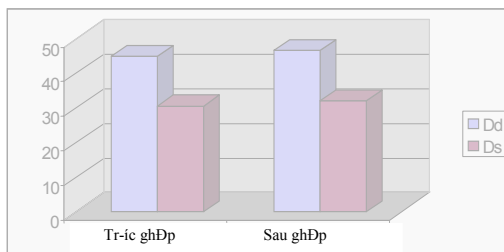
Bảng 5: Kích thước buồng tim trước và sau ghép.

THÔNG SỐ	TRƯỚC GHÉP X ± SD (n = 7)	SAU GHÉP X ± SD (n = 7)	p
LA-nhĩ trái (mm)	26,1 ± 3,1	25,3 ± 2,1	> 0,05
Ao-động mạch chủ (mm)	26,5 ± 4,3	27 ± 3,5	> 0,05
Dd-đường kính tâm trương thất trái (mm)	44,9 ± 4,2	46,6 ± 6,9	> 0,05
Ds-đường kính tâm thu thất trái (mm)	30,6 ± 4,3	32,1 ± 6,1	> 0,05
RV-đường kính tâm trương thất phải (mm)	22,0 ± 1,6	20,8 ± 2,5	> 0,05

Đường kính buồng tim trước và sau ghép thay đổi không đáng kể, không có ý nghĩa thống kê ($p > 0,05$).



Biểu đồ 1: LA và Ao trước-sau ghép.



Biểu đồ 2: Dd và tâm thu Ds trước-sau ghép.

Bảng 6: Bề dày thành thất trước và sau ghép.

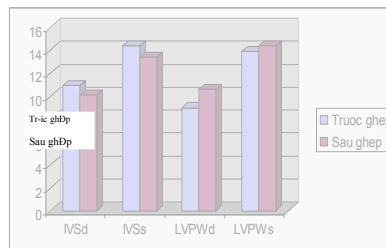
THÔNG SỐ	TRƯỚC GHÉP X ± SD (n = 7)	SAU GHÉP X ± SD (n = 7)	p
IVSd- dày vách liên thất cuối tâm trương thất trái (mm)	10,9 ± 2,7	10,1 ± 1,3	> 0,05
IVSs-dày vách liên thất cuối tâm thu thất trái (mm)	14,4 ± 3,8	13,4 ± 1,6	> 0,05
LVPWd-dày thành sau thất trái cuối tâm trương (mm)	9,0 ± 1,6	10,6 ± 1,7	> 0,05
LVPWs-dày thành sau thất trái cuối tâm thu (mm)	13,9 ± 1,6	14,4 ± 0,9	> 0,05

Bề dày thành tim trước và sau ghép hầu như không thay đổi.

Bảng 7: Đánh giá thay đổi chức năng tim trước và sau ghép.

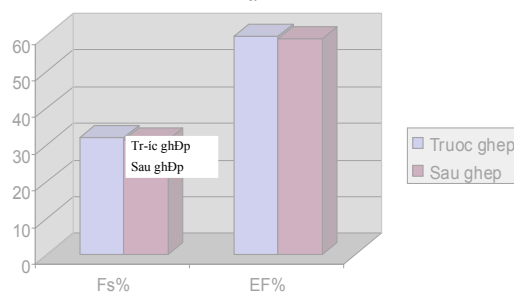
THÔNG SỐ	TRƯỚC GHÉP X ± SD (n = 7)	SAU GHÉP X ± SD (n = 7)	p
FS (D%)-tỷ lệ % cơ cơ thất trái	31,9 ± 5,8	31,2 ± 6,3	> 0,05
EF-phần số tổng máu thất trái %	59,6 ± 8,3	58,9 ± 8,6	> 0,05

Chức năng thất trái sau ghép có giảm nhưng không đáng kể so với trước ghép.



a

64



b

Biểu đồ 3: Bề dày thành tim và chức năng tâm thu thất trái trước và sau ghép.

BÀN LUẬN

1. Đánh giá lựa chọn lợn ghép.

Chọn lợn ghép cùng đàn, cùng giống lợn, có trọng lượng khá tương đồng, thường chọn con cho tim có trọng lượng nhỏ hơn con nhận tim khoảng 5 - 10 kg để tiến hành ghép tim đúng vị trí cho thuận lợi vì khoang ngoài tim của lợn nhận sẽ rộng hơn. Nhiều tác giả thấy nên chọn lợn từ 80 - 100 kg, chúng tôi chọn lợn có trọng lượng trung bình $82,2 \pm 9,1$ kg, như vậy việc chọn lựa cặp ghép là phù hợp.

2. Kết quả siêu âm tim lợn trước ghép.

Đối với siêu âm tim lợn gặp nhiều khó khăn, lớp mỡ thành ngực của lợn rất dày, xương ức to gồ cao, vị trí tim lợn thường nằm giữa lồng ngực nên việc tìm được cửa sổ siêu âm tim lợn rất khó, hoặc là đặt đầu dò cạnh xương ức hoặc đặt đầu dò dưới mũi ức sao cho tìm được các mặt cắt cơ bản của tim.

Nhĩ trái và ĐMC của lợn với số đo trung bình $26,1 \pm 3,1$ mm và $26,5 \pm 4,3$ mm, đều nhỏ hơn so với người, nhĩ trái người 31 ± 4 mm; ĐMC 28 ± 3 mm. Tỷ lệ nhĩ trái trên ĐMC = 1,03, đối với người, nhĩ trái thường lớn hơn vài mm, nhưng ở lợn kích thước nhĩ trái và ĐMC như nhau.

Đường kính tâm trương của lợn nhỏ nhất: 31 mm, lớn nhất 66 mm, trung bình là $45,6 \pm 7,2$ mm. Nếu đường kính tối đa 66 mm cho thấy tim lợn lớn hơn tim người, nhưng số đo trung bình cũng không hơn nhiều so với người trưởng thành (46 ± 4 mm). Đường kính tâm thu của lợn thấp nhất 15 mm, lớn nhất 55 mm, trung bình $29,9 \pm 6,6$ mm, cũng như đường kính tâm trương so với số trung bình Ds của người (30 ± 3 mm), không khác biệt nhiều. Đường kính tâm trương thất phải của lợn nhỏ nhất 17 mm, lớn nhất 30 mm, trung bình $23,1 \pm 2,9$ mm; so với người, đường kính thất phải của lợn lớn hơn có ý nghĩa ($p < 0,05$), bình thường ở người là 16 ± 4 mm.

IVSd nhỏ nhất 5 mm, lớn nhất 23 mm, trung bình $10,5 \pm 3,1$ mm, IVSs nhỏ nhất 8 mm, lớn nhất 24 mm, trung bình $14,2 \pm 3,1$ mm. Rõ ràng thành tim lợn dày hơn tim người (IVSd: $7,5 \pm 1$ mm; IVSs: 10 ± 2 mm). Còn bề dày thành sau thất trái của lợn tâm trương với nhỏ nhất 6 mm, lớn nhất 15 mm, trung bình $14,4 \pm 6$ mm, thông số này cũng cho thấy thành sau thất trái của lợn dày hơn so với người.

Lợn trong nhóm nghiên cứu của chúng tôi đều có trọng lượng từ 80 đến 100 kg, tuổi lợn từ 6 tháng đến 1 năm, thời điểm này huyết áp động mạch tâm thu ≥ 150 mmHg giống như ở người cao huyết áp có biểu hiện phì đại thất trái, phù hợp với nghiên cứu của Lin và CS.

3. Đánh giá chức năng thất trái của lợn.

Trong phạm vi nghiên cứu này chúng tôi chỉ đánh giá chức năng tâm thu và 2 thông số chính là % co cơ thất trái Fs (fraction shortening) và phân suất tống máu EF (ejection fraction).

Tỷ lệ % cơ thất trái Fs nhỏ nhất 16%, lớn nhất 45%, trung bình $34,8 \pm 5,7\%$, Phân số tổng máu EF nhỏ nhất 34%, lớn nhất 77%, trung bình $63,7 \pm 7,9\%$.

So với chức năng thất trái của người (Fs = $34 \pm 6\%$, EF = $63 \pm 7\%$) thấy chức năng tâm thu thất trái của lợn hoàn toàn bình thường, khả năng co bóp của tim lợn không khác tim người.

4. Đánh giá siêu âm tim lợn trước và sau ghép.

Sau ghép, 7 lợn nhận tim còn sống, chúng tôi so sánh từng cặp với chính quả tim đó đã được siêu âm ở lợn cho trước khi ghép.

Trong số lợn ghép, tất cả đều được phẫu thuật theo phương pháp cơ bản Biatrrial - nối 2 nhĩ và 2 động mạch lớn, tức là có cắt một phần nhĩ ở lợn cho tim, khi đánh giá kích thước nhĩ trái và ĐMC có thay đổi không đáng kể, trước ghép LA: $26,1 \pm 3,1$ mm, Ao $26,5 \pm 4,3$ mm so với sau ghép LA: $25,3 \pm 2,1$ mm, Ao: $27 \pm 3,5$ mm, chứng tỏ buồng nhĩ không nhỏ đi, hoàn toàn đúng vì chúng tôi để lại phần nhĩ ở lợn nhận đúng bằng phần nhĩ cắt đi ở lợn cho.

Kết quả cho thấy đường kính tâm trương Dd trước ghép là $44,9 \pm 4,2$ mm, sau ghép $46,6 \pm 6,9$ mm, không có khác biệt ($p > 0,05$), Ds: $30,6 \pm 4,3$ mm trước ghép và sau ghép $32,1 \pm 6,1$ mm, đường kính tâm trương thất phải RV $22,0 \pm 1,6$ trước ghép và $20,8 \pm 2,5$ mm sau ghép không có khác biệt. Sau ghép, do tác động của quá trình ghép, khả năng co bóp trở lại của tim giảm, tim phải sẽ giãn nhiều hơn, đường kính tâm trương phải lớn hơn, có lẽ do số liệu chỉ có 7 ca còn quá ít nên chúng tôi chưa đánh giá đúng được.

Bề dày thành tim trước và sau ghép đối với vách liên thất trước ghép: IVSd: $10,9 \pm 2,7$ mm và IVSs $14,4 \pm 3,8$ mm; sau ghép: IVSd $10,1 \pm 1,3$ mm và IVSs $13,4 \pm 1,6$ mm, LWd trước ghép $9,0 \pm 1,6$ mm và LWs $13,9 \pm 1,6$ mm so với sau ghép LWd $10,6 \pm 1,7$ mm và LWs $14,4 \pm 0,9$ mm, không khác biệt, điều này có lẽ do tiến hành siêu âm ngay sau ghép khoảng 1 - 2 giờ, nếu lợn sống dài hơn, kiểm tra khoảng thời gian dài hơn chắc chắn sẽ có biến đổi rõ rệt. Theo nghiên cứu của M Chan và CS, WY Kin và CS nếu tim lợn có biểu hiện thải ghép, thành tim dày hơn, chức năng co bóp của tim giảm hơn.

Trải qua cuộc phẫu thuật khá dài từ khi cắt tim, ghép tim, thời gian chạy tuần hoàn ngoài cơ thể, dùng thuốc chống đông heparin khoảng 4 - 6 giờ, tim ghép có nhiều thay đổi huyết động đáng kể, tuy nhiên khi đánh giá chức năng tim không thấy thay đổi đáng kể, chức năng tim không giảm với Fs trước ghép $31,9 \pm 5,8\%$, EF $59,6 \pm 8,3\%$; sau ghép Fs $31,2 \pm 6,3\%$ và EF $58,9 \pm 8,6\%$, cần phải theo dõi dài hơn nữa vì nếu có thải ghép chức năng tim sẽ giảm.

KẾT LUẬN

Qua nghiên cứu siêu âm 29 cặp ghép tim lợn (58 lợn), 7 cặp siêu âm sau ghép, chúng tôi sơ bộ rút ra một số kết luận sau:

- Kích thước nhĩ trái và đường kính gốc ĐMC của lợn: LA $26,1 \pm 3,1$ mm, Ao: $26,5 \pm 4,3$ mm. Các đường kính thất tâm thu Ds và tâm trương Dd cũng như ở người. Bề dày thành tim lợn vách liên thất và thành sau thất trái dày hơn so với ở người, IVSd trung bình $10,5 \pm 3,1$

mm, LWD $9,5 \pm 1,8$ mm. Chức năng tâm thu thất trái của lợn cũng không khác biệt so với người.

- Sau ghép tim với phương pháp phẫu thuật Biatrial (khâu nối 2 nhĩ) không làm thay đổi kích thước các buồng tim, chức năng tâm thu thất trái vẫn duy trì như trước ghép.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. *Đặng Ngọc Hùng*. Nghiên cứu một số vấn đề ghép tim thực nghiệm. Học viện Quân y. 2009.
2. *Lê Trung Hải*. Ghép tạng - một số kiến thức chuyên ngành và quy trình kỹ thuật. Nhà xuất bản Y học. 2009.
3. *Nguyễn Trường Giang*. Quy trình kỹ thuật ngoại khoa nối ghép trong ghép tim trên người. Học viện Quân y. 2010.
4. *Phạm Gia Khánh*. Nghiên cứu ghép gan thực nghiệm từ người cho chết não và triển khai ghép gan trên người. Học viện Quân y. 2006.
5. *Phạm Gia Khải và CS*. Bước đầu nghiên cứu các thông số siêu âm Doppler của dòng chảy qua các van tim ở người lớn bình thường. Viện Tim mạch Quốc gia. 1996.
6. *James K.Kirklin; James B.Young; David C.Mcgiffin*. Heart transplantation. Medicine, surgery, immunology, research. Copyright © by Health Sciences Asia. Elsevier Science. 2002.
7. *Niloo M. Edwards, Jonathan M. Chen, Palmela A. Mazzeo*. Cardiac transplantation. The columbia university medical center/New York-Presbyterian Hospital Manual. Totowa. New Jersey. © Humana Press Inc. 2004.
8. *Masaki Otaki, MD; Takehiro Inoue, MD; Terufumi Matsumoto, MD; Hitoshi Kitayama, MD and Hidetaka Oku, MD*. Experimental orthotopic heart and bilateral lung transplantation completed without cardiopulmonary bypass. 1999.
9. *Lin, Jyh-Hung, Huang, San-Yuan, Lee, Wen-Chuan; Liu, Si-Kwang; Chu, Rea-Min*. Echocardiographic features of pigs with spontaneous hypertrophic cardiomyopathy. Comparative medicine. 2002. Volume 52, Number 3, June, American Association for Laboratory Animal Science. pp.238-242 (5).
10. *WY Kim, T Bisgaard, SL Nielsen, JK Poulsen, EM Pedersen, JM Hasenkam, and AP Yoganathan*. Two-dimensional mitral flow velocity profiles in pig models using epicardial Doppler echocardiography. Department of thoracic and cardiovascular surgery. Skejby sygehus, Aarhus university hospital. Denmark Cardiovasc Res. 1997, January 1, 33 (1), pp.156-163.