

BỘ GIÁO DỤC VÀ ĐÀO TẠO

BỘ Y TẾ

TRƯỜNG ĐẠI HỌC Y HÀ NỘI



HÀ MAI HƯƠNG

**ĐÁNH GIÁ TÁC ĐỘNG CỦA THÔNG KHÍ BẢO VỆ PHỔI
TRONG TUẦN HOÀN NGOÀI CƠ THỂ LÊN ĐÁP ỨNG
VIÊM VÀ TÌNH TRẠNG PHỔI Ở BỆNH NHÂN PHẪU
THUẬT MẠCH VÀNH**

Chuyên ngành: Hồi sức cấp cứu và chống độc

Mã số: 62720122

TÓM TẮT LUẬN ÁN TIẾN SĨ Y HỌC

HÀ NỘI - 2018

Công trình được hoàn thành tại:

TRƯỜNG ĐẠI HỌC Y HÀ NỘI

Người hướng dẫn khoa học:

1. GS.TS. Nguyễn Thị Dụ

2. TS. Đỗ Ngọc Sơn

Phản biện 1: PGS.TS. Nguyễn Đạt Anh

Phản biện 2: PGS.TS. Công Quyết Thắng

Phản biện 3: PGS.TS. Mai Xuân Hiên

Luận án được bảo vệ trước Hội đồng chấm luận án cấp Trường
Họp tại Trường Đại học Y Hà Nội

Vào hồi: giờ phút, ngày tháng năm 2018.

Có thể tìm hiểu luận án tại các thư viện:

- Thư viện Quốc gia
- Thư viện Trường Đại học Y Hà Nội

GIỚI THIỆU LUẬN ÁN

1. Đặt vấn đề

Biến chứng phổi khá hay gặp sau phẫu thuật bắc cầu chủ vành (phẫu thuật mạch vành) có chạy tuần hoàn ngoài cơ thể (THNCT), làm giảm khả năng hồi phục sau mổ, tăng thời gian nằm viện, tăng nguy cơ nhiễm trùng, nguy cơ tử vong và chi phí điều trị.

Có 3 nhóm nguyên nhân chính của biến chứng phổi, bao gồm: đáp ứng viêm hệ thống, tổn thương thiếu máu-tái tưới máu và xẹp phổi.

Đến nay, các tiến bộ trong phẫu thuật, gây mê, hồi sức làm giảm các biến chứng phổi sau phẫu thuật tim, trong đó có thông khí nhân tạo (TKNT) trong khi chạy THNCT. TKNT làm giảm các tổn thương của xẹp phổi do giữ các phế nang luôn mở và làm giảm tổn thương TM-TTM do tăng lượng máu lên phổi. Cả 2 quá trình này đều gián tiếp giảm đáp ứng viêm tại phổi.

Có nhiều nghiên cứu ủng hộ TKNT khi chạy THNCT, cho rằng TKNT cải thiện oxy hóa máu, giảm viêm, giảm lượng nước ngoài mạch ở phổi, cải thiện cơ học phổi, giảm thời gian thở máy, thời gian nằm viện. Tại Việt Nam, hiện chưa có nghiên cứu về TKNT khi chạy THNCT. Vì vậy, chúng tôi nghiên cứu đề tài **“Đánh giá tác động của thông khí bảo vệ phổi trong tuần hoàn ngoài cơ thể lên đáp ứng viêm và tình trạng phổi ở bệnh nhân phẫu thuật mạch vành”** với các mục tiêu:

1. *Đánh giá tác động của TKNT bảo vệ phổi trong chạy máy THNCT lên một số dấu ấn viêm hệ thống ở bệnh nhân phẫu thuật mạch vành.*
2. *Đánh giá tác động của TKNT bảo vệ phổi trong chạy máy THNCT lên một số chỉ số cơ học phổi, lâm sàng và biến chứng phổi ở bệnh nhân phẫu thuật mạch vành.*

2. Tính cấp thiết của đề tài

Phẫu thuật mạch vành là phẫu thuật thực hiện nhiều nhất trong các phẫu thuật tim hiện nay, do có sự gia tăng bệnh lý mạch vành trong mô hình bệnh tật. Tại Mỹ có khoảng 400000 ca phẫu thuật mạch vành được thực hiện mỗi năm. Tỷ lệ biến chứng phổi sau phẫu thuật này dao động khá lớn, từ 8-79%, tùy theo các nghiên cứu. Nhìn chung, sau phẫu thuật mạch vành, tỷ lệ này khoảng 3-8%.

Khoảng 1 thập kỷ trở lại đây, TKNT bảo vệ phổi trong khi THNCT được xem là biện pháp dễ áp dụng, ít tốn kém và có hiệu quả để giảm đáp ứng viêm và giảm các biến chứng phổi. Nhiều nghiên cứu cho kết quả ủng hộ TKNT trong khi chạy THNCT, một số ít nghiên cứu cho rằng nó không có cải thiện tình trạng phổi của bệnh nhân. Một nghiên cứu lớn về TKNT bảo vệ phổi khi chạy THNCT là CPBvent, có số lượng bệnh nhân lớn, thiết kế công phu, đang được tiến hành và chưa công bố kết quả. Do vậy, TKNT bảo vệ phổi trong khi THNCT là biện pháp điều trị mới cần được nghiên cứu để áp dụng trong điều kiện thực tế tại Việt Nam.

3. Những đóng góp mới của luận án

Đây là lần đầu tiên tại Việt Nam, TKNT bảo vệ phổi khi chạy máy THNCT được nghiên cứu. Chúng tôi nhận thấy TKNT bảo vệ phổi khi chạy THNCT cải thiện đáp ứng viêm hệ thống: bệnh nhân nhóm TKNT có nồng độ IL-6 ở thời điểm 6h và 24h sau THNCT thấp hơn nhóm chứng. TKNT bảo vệ phổi khi chạy THNCT cải thiện chỉ số oxy hóa máu của bệnh nhân: nhóm TKNT có chỉ số PaO₂/FiO₂ sau THNCT và sau khi về hồi sức cao hơn nhóm chứng. TKNT trong khi chạy THNCT làm giảm khả năng nhiễm trùng hô hấp sau mổ và làm tăng khả năng rút nội khí quản sớm. Đây là biện pháp đơn giản, dễ thực hiện, không tốn kém, nên áp dụng cho các bệnh nhân phẫu thuật mạch vành có chạy máy THNCT ở Việt Nam.

4. **Bố cục của luận án**

Luận án gồm 119 trang: phần đặt vấn đề 2 trang, tổng quan tài liệu 34 trang, đối tượng và phương pháp nghiên cứu 21 trang, kết quả nghiên cứu 27 trang, bản luận 33 trang, kết luận và kiến nghị 2 trang. Có 11 hình, 14 biểu đồ, 32 bảng, 1 sơ đồ và 132 tài liệu tham khảo (02 tiếng Việt, 130 tiếng nước ngoài).

Chương 1: TỔNG QUAN TÀI LIỆU

1.1. Biến chứng phổi sau phẫu thuật mạch vành có chạy THNCT

Tỷ lệ biến chứng phổi sau phẫu thuật tim nói chung khoảng 7%-15%, sau phẫu thuật mạch vành khoảng 3-8%. Có tác giả cho rằng tỷ lệ này dao động trong khoảng 8-79%, tùy theo nghiên cứu. Các biến chứng phổi sau mổ tim khá đa dạng. Theo định nghĩa của Hội gây mê châu Âu, các biến chứng này bao gồm: nhiễm trùng hô hấp (bao gồm viêm phổi), suy hô hấp (bao gồm ARDS), tràn dịch màng phổi, tràn khí màng phổi, xẹp phổi, co thắt phế quản, viêm phổi do hít.

Các yếu tố nguy cơ của biến chứng phổi bao gồm: tuổi cao, suy tim trước mổ, tiền sử bệnh phổi mãn, đái tháo đường, hút thuốc lá, chạy THNCT kéo dài, phẫu thuật phức tạp, tai biến thần kinh, tổn thương dây hoành, đau sau mổ, truyền thừa dịch, bất động, suy thận sau mổ, truyền nhiều máu, mổ lại, mệt cơ, sặc...

1.2. Cơ chế tổn thương phổi sau phẫu thuật mạch vành có chạy THNCT

1.2.1. Đáp ứng viêm hệ thống: xảy ra do quá trình chạy THNCT khởi phát chuỗi phản ứng viêm, hoạt hóa bổ thể, hoạt hóa bạch cầu, tăng tiết các cytokin, làm bạch cầu bị kết dính và xâm nhập qua mao mạch phổi, hoạt hóa tế bào nội mạc mạch máu, làm các tế bào bị

trương nở và tiết các protein huyết tương vào khoảng kẽ, giải phóng các men thủy phân, phá hủy màng phế nang mao mạch. Hậu quả của quá trình viêm là các phế nang ngập huyết tương, hồng cầu, các sản phẩm giáng hóa của quá trình viêm. Trên lâm sàng, bệnh nhân có biểu hiện phù phổi, tăng sức cản mạch phổi, giảm độ đàn hồi phổi, giảm oxy hóa máu.

1.2.2. Thiếu máu - tái tưới máu (TM-TTM): do phổi bị giảm tưới máu khi chạy THNCT và tăng tưới máu lại khi ngừng THNCT. Quá trình TM-TTM dẫn đến tăng tổng hợp gốc oxy hóa tự do, giáng hóa axit arachidonic, phá hủy màng tế bào, biến đổi protein, gây chết tế bào theo chương trình và hoại tử phổi. Đồng thời, TM-TTM cũng kích hoạt phản ứng viêm gây tổn thương phổi.

1.2.3. Xẹp phổi: do phổi bệnh nhân để xẹp hoàn toàn trong thời gian chạy THNCT thường quy, sau đó, phổi được bóp bóng cho nở lại khi kết thúc THNCT. Xẹp phổi ban đầu là tổn thương gồm các phế nang bị đóng. Sau đó, xẹp phổi gây tổn thương tế bào nội mạc mạch máu, hoại tử tế bào phế nang type 1, tổn thương tế bào phế nang type II, làm tăng tính thấm màng phế nang mao mạch, gây tiết dịch và xâm nhập bạch cầu vào phế nang, hoạt hóa bạch cầu, tiết cytokine và men bạch cầu, gây viêm và tổn thương phổi. Ngoài ra, phổi xẹp khi được thông khí lại sẽ không ổn định và dễ dàng xẹp lại. Việc xẹp-mở nhiều lần dẫn đến chấn thương do xẹp phổi (atelectrauma), gây viêm tại phế nang.

1.2.4. Một số dấu ấn viêm thường sử dụng trong lâm sàng và trong phẫu thuật tim

Có nhiều dấu ấn được sử dụng để đánh giá và theo dõi tình trạng viêm của bệnh nhân như: CRP, IL-1, IL-2, IL-3, IL-6, IL-8, IL-10,

TNF- α , ST-2, PCT... Trong đó, CRP, IL-6, PCT là các dấu ấn thường xuyên được sử dụng trong lâm sàng và trong phẫu thuật tim. Đây cũng là các dấu ấn có thể định lượng được trong điều kiện Việt Nam.

- **Protein C hoạt hóa (CRP)** là dấu ấn sử dụng thường xuyên trong lâm sàng để chẩn đoán, theo dõi và tiên lượng đáp ứng viêm. CRP phần lớn do tế bào gan sản xuất, phần ít hơn do bạch cầu (BC) đơn nhân, lympho, tế bào (TB) biểu mô đường hô hấp và nội mô thận, tế bào thần kinh sản xuất. CRP được tiết ra sau kích thích 6-12h, đạt đỉnh sau 24 - 48h.

- **Procalcitonin (PCT)** là polypeptid, tiền thân calcitonin của tế bào C tuyến giáp. Khi có các kích thích (viêm, tổn thương mô, nhiễm trùng), BC đơn nhân, TB gan, TB mỡ sản xuất và tiết PCT. PCT tăng sau kích thích 6-12 h, đạt đỉnh sau 24 - 48h.

- **Interleukin 6 (IL-6)** là glycoprotein tiền viêm, do BC đơn nhân, BC axit, lympho, đại thực bào phế nang và phúc mạc, TB gan, TB nội mạc sản xuất. IL-6 tiết sau khi kích thích 30 phút, đạt đỉnh sau 4 - 6h. IL-6 là dấu ấn viêm trực tiếp, luôn tăng sau phẫu thuật tim có chạy THNCT và là còn một dấu ấn của tổn thương phổi.

1.3. Các biện pháp dự phòng tổn thương phổi sau phẫu thuật mạch vành

1.3.1. Các biện pháp không TKNT: Thu nhỏ hệ thống THNCT, hệ thống màng tương hợp sinh học, truyền lại máu, sử dụng phin lọc BC, các thuốc chống viêm, tưới máu phổi khi chạy THNCT.

1.3.2. TKNT bảo vệ phổi

TKNT bảo vệ phổi: là TKNT duy trì áp lực đường thở thấp với Vt 4-8 ml/kg, PEEP vừa đủ, FiO₂ vừa đủ, duy trì áp lực cao nguyên dưới 30cmH₂O nhằm tránh xẹp phổi và tránh phế nang căng giãn quá mức, hạn chế tổn thương phổi do thở máy. TKNT bảo vệ phổi được

áp dụng trong phẫu thuật tim, cho thấy: TKNT bảo vệ phổi làm giảm đáp ứng viêm, cải thiện cơ học phổi, rút ngắn thời gian thở máy so với TKNT thường quy.

1.3.3. TKNT bảo vệ phổi trong khi chạy tuần hoàn ngoài cơ thể

• Giải thuyết về TKNT khi chạy THNCT:

- TKNT sẽ giữ phế nang mở, tránh xẹp phổi hoàn toàn. Vì vậy, TKNT bảo vệ phổi khi THNCT sẽ làm giảm các tác hại của xẹp phổi như đáp ứng viêm tại chỗ và toàn thân, cải thiện oxy hóa máu và chức năng phổi.

- Phổi nở, xẹp theo chu kỳ của thông khí làm động mạch, tĩnh mạch phế quản co giãn thụ động theo, làm tăng tưới máu phổi, hạn chế tổn thương phổi do TM-TTM.

• Thực nghiệm TKNT trong khi THNCT:

Imura thực nghiệm trên cá thể lợn chạy THNCT 120 phút, chia 3 nhóm: nhóm không TKNT, nhóm CPAP 5 cm H₂O và nhóm TKNT với Vt 8-10 ml/kg, 5 chu kỳ/phút, FiO₂ = 21%. Kết quả xét nghiệm khí máu, lactat máu, định lượng AND trong dịch rửa phế quản cho thấy nhóm TKNT có cải thiện oxy hóa máu, giảm tổn thương TM-TTM. Hình ảnh giải phẫu bệnh cho thấy 3 nhóm đều có xẹp phổi và phù phổi, tổn thương nặng nhất ở nhóm, nhóm CPAP nhẹ hơn và nhóm TKNT tổn thương phổi ít nhất.

• Các nghiên cứu về TKNT bảo vệ phổi trong khi THNCT

Các nghiên cứu về TKNT khi THNCT cho thấy: TKNT làm giảm đáp ứng viêm hệ thống, cải thiện oxy hóa máu, cải thiện cơ học phổi, rút ngắn thời gian thở máy, thời gian nằm viện. Các phân tích gộp về TKNT khi THNCT cũng cho thấy TKNT cải thiện oxy hóa máu của bệnh nhân.

Chương 2

ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

2.1. Đối tượng nghiên cứu

Các bệnh nhân mạch vành có chỉ định phẫu thuật bắc cầu chủ vành đơn thuần

- **Tiêu chuẩn chọn BN**

- Tuổi 18-80

- Chỉ định phẫu thuật bắc cầu chủ vành

- **Tiêu chuẩn loại trừ**

- EF < 40%

- BMI > 30

- Phẫu thuật cấp cứu

- Đã PT tim, lồng ngực trước đó

- EuroSCORE 2 > 5%

- Tiền sử bệnh lý phổi mạn tính

- Các bất thường trên Xquang phổi, khí máu trước mổ (paO₂ < 60mmHg, PaCO₂ > 45 mmHg).

- Có bệnh lý cần điều trị corticoid và/hoặc thuốc chống viêm khác trước và sau phẫu thuật.

- **Cỡ mẫu**

- Tính theo công thức so sánh 2 giá trị trung bình $n = \frac{2c}{\sigma^2} + 1$ (*)

Trong đó:

n: cỡ mẫu cho mỗi nhóm nghiên cứu

c = 7,9 (Tra bảng với độ tin cậy 95%, lực mẫu 80%)

σ: hệ số ảnh hưởng (effect size) $\sigma = \frac{\bar{x}_1 - \bar{x}_2}{SD_{control}}$ (**) (công thức Glass)

\bar{x}_1 và \bar{x}_2 là giá trị trung bình của nhóm chứng và nhóm can thiệp, SD_{control} là độ lệch chuẩn của nhóm chứng ước tính theo các nghiên cứu trước đó.

- Dựa theo nghiên cứu của Beer L năm 2013: đánh giá nồng độ IL6 của bệnh nhân phẫu thuật mạch vành có TKNT khi THNCT: thay các giá trị vào công thức chúng tôi được n = 40 bệnh nhân / mỗi nhóm.

2.2. Quy trình nghiên cứu

- **Phương pháp nghiên cứu**

Nghiên cứu lâm sàng, tiền cứu, có nhóm đối chứng

- **Phác đồ điều trị**

- Bệnh nhân được khám, làm các xét nghiệm trước mổ.

- Kháng sinh dự phòng: cefamandol 30 mg/kg, nhắc lại 15 mg/kg/2h.

- Bệnh nhân được gây mê nội khí quản (NKQ) theo phác đồ của bệnh viện tim Hà Nội: sau khởi mê và đặt NKQ, bệnh nhân được thở máy kiểm soát thể tích: Vt 7-8 ml/kg PBW, tần số 12 chu kỳ/phút, FiO₂ 60%, PEEP 5.

- Khi THNCT chạy đủ lưu lượng, bệnh nhân được chia thành 2 nhóm: nhóm can thiệp được tiếp tục TKNT với Vt 5-6 ml/kg PBW, tần số 6 chu kỳ/phút, PEEP 5 cm H₂O, FiO₂ 21%; nhóm chứng không TKNT, để phổi xẹp.

- Sau khi hoàn thành miêng nối cuối cùng, tiến hành bóp bóng oxy 100% đuổi khí khỏi nhĩ trái.

- Sau khi ngừng THNCT, cả 2 nhóm bệnh nhân được TKNT kiểm soát thể tích: Vt 7-8 ml/kg PBW, 12 chu kỳ/phút, FiO₂ 60%, PEEP 5.

- Kết thúc cuộc mổ, bệnh nhân được chuyển về hồi sức, tiếp tục TKNT theo phương thức trên. Bệnh nhân được giảm đau theo phác đồ của hồi sức: propofol 1-2mg/kg/h + morphine 0,01-0,02mg/kg/h.

- Rút NKQ khi đủ tiêu chuẩn

- Chuyển khỏi khoa hồi sức và ra viện khi đủ tiêu chuẩn

• Thu thập số liệu

- Các thông số: tuổi, giới, cân nặng, chiều cao, tiền sử bệnh, điểm EuroSCORE 2, ASA, NYHA, Chỉ số thuốc trợ tim, vận mạch (VIS): được tính bằng = liều (dobutamin + dopamin) + 100 x (liều noradrenalin + liều adrenalin) ($\mu\text{g}/\text{kg}/\text{ph}$).

- Các dấu ấn viêm: Số lượng bạch cầu đếm trước mổ, sau mổ 6h, 24h, 48h, 72h. PCT được xét nghiệm trước mổ và sau mổ 24h. CRP được xét nghiệm trước mổ, sau mổ 24 giờ và hàng ngày cho đến ngày 7 sau mổ. IL6 được xét nghiệm trước mổ, sau mổ 6h, 24h, 48h, 72h.

- Khí máu động mạch được làm trước mổ, ngay sau THNCT và ngay sau khi về hồi sức. Lactat máu động mạch được làm trước mổ, sau ngừng THNCT, sau về hồi sức, sau mổ 24h.

- Các thông số cơ học phổi: áp lực đỉnh, áp lực trung bình, áp lực cao nguyên, độ giãn nở phổi, sức cản đường thở được đo trước khi mở ngực và sau đóng da. Các thông số này được đo bằng cách giữ nút inspiratory hold/3s, ghi lại thông số trên màn hình, đo 3 lần liên tiếp cách 60s và lấy giá trị trung bình.

- Xquang phổi thẳng: chụp trước mổ, sau về hồi sức, sau mổ 24h

- Các thông số lâm sàng: thời gian chạy THNCT, cặp động mạch chủ, thời gian thở máy, nằm hồi sức và nằm viện, số lượng máu mất trong 24h đầu, khối lượng máu truyền, các biến chứng phổi.

Một số định nghĩa và tiêu chuẩn

- Các biến chứng phổi:

+ Nhiễm trùng hô hấp: khi bệnh nhân nghi ngờ bị nhiễm trùng hô hấp, cần dùng kháng sinh điều trị, có 1 hoặc nhiều hơn các triệu chứng sau: có sự thay đổi tính chất đờm, có hình ảnh mờ mới xuất hiện hoặc có sự thay đổi các hình mờ trên xquang, sốt, bạch cầu $> 12\text{G}/\text{l}$.

+ Suy hô hấp: PaO_2 máu $< 60\text{mmHg}$ khi thở khí trời, hoặc $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2 < 300$, $\text{SaO}_2 < 90\%$, bệnh nhân cần phải thở oxy

- *Tràn dịch màng phổi*: Phim xquang ngực có hình ảnh tù góc sườn hoành, hình mờ làm mất hình vòm hoành 1 bên khi chụp tư thế đứng, hình ảnh đẩy các cấu trúc trong lồng ngực, hoặc phim chụp nằm có hình mờ một nửa ngực với các bóng mạch máu và bờ tim bình thường.

- *Xẹp phổi*: Hình mờ ở phổi kèm co kéo trung thất, rốn phổi hoặc vòm hoành về phía tổn thương, kèm theo hình ảnh tăng thông khí bù trừ ở vùng phổi lành.

- *Co thắt phế quản*: bệnh nhân xuất hiện tiếng ran rít, ran ngáy mới cần điều trị bằng thuốc giãn phế quản.

- Tiêu chuẩn ARDS

- Triệu chứng hô hấp nặng lên hay mới xuất hiện trong vòng 1 tuần.

- Xquang phổi thẳng: có hình ảnh mờ lan tỏa cả hai phổi không giải thích được do tràn dịch hay xẹp phổi.

- Nguồn gốc của suy hô hấp: không do suy tim hay quá tải dịch.

- Mức độ rối loạn oxy hóa máu:

+ Nhẹ: $200 < \text{PaO}_2/\text{FiO}_2 \leq 300$ mmHg với $\text{PEEP} \geq 5$ cm H_2O

+ Trung bình: $100 < \text{PaO}_2/\text{FiO}_2 \leq 200$ với $\text{PEEP} \geq 5$ cm H_2O

+ Nặng: $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2 \leq 100$ với $\text{PEEP} \geq 5$ cm H_2O

• Xử lý số liệu

Số liệu xử lý bằng phần mềm thống kê y học. Các test thống kê đều sử dụng khoảng tin cậy là 95%.

- *Phân tích sự khác biệt*: Các biến định tính được mô tả biến bằng số tuyệt đối hoặc tỷ lệ %. Biến định lượng được tính giá trị trung bình, trung vị, phương sai. Sử dụng các phép toán thích hợp để phân tích sự khác biệt.

- **Phân tích sự kết hợp:** Sử dụng mô hình hồi quy tuyến tính, mô hình hồi quy Logistic để xác định ảnh hưởng của các yếu tố nguy cơ độc lập đối với các biến phụ thuộc. Sử dụng mô hình diện tích dưới đường cong ROC để xác định khả năng chẩn đoán của xét nghiệm với biến số lâm sàng.

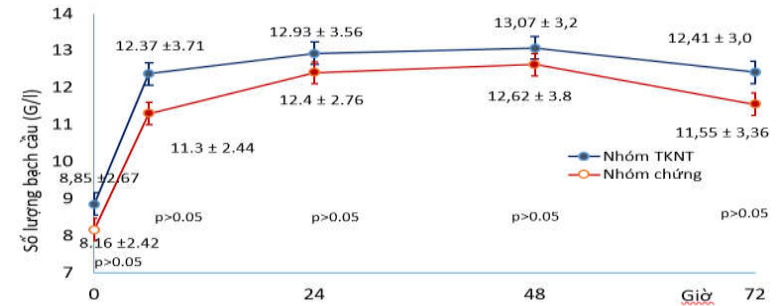
Chương 3: KẾT QUẢ

Từ tháng 1/2015 đến tháng 12/2016 có 80 bệnh nhân được đưa vào nghiên cứu, chia thành 2 nhóm. Nhóm THNT có tuổi trung bình $64,15 \pm 8,8$ năm; NYHA 2 là 40/40 bệnh nhân; áp lực động mạch phổi tâm thu $26,02 \pm 4,4$; EuroSCORE 2 là $2,2 \pm 1,04$. Nhóm không TKNT có tuổi trung bình $65,45 \pm 7,2$ năm; NYHA 2 là 39/40 bệnh nhân; áp lực động mạch phổi tâm thu $26,75 \pm 4,7$; EuroSCORE 2 là $2,4 \pm 1,1$. Không có sự khác biệt giữa 2 nhóm.

Bảng 3.1. Thời gian chạy THNCT, thời gian cấp động mạch chủ, tình trạng huyết động sau phẫu thuật

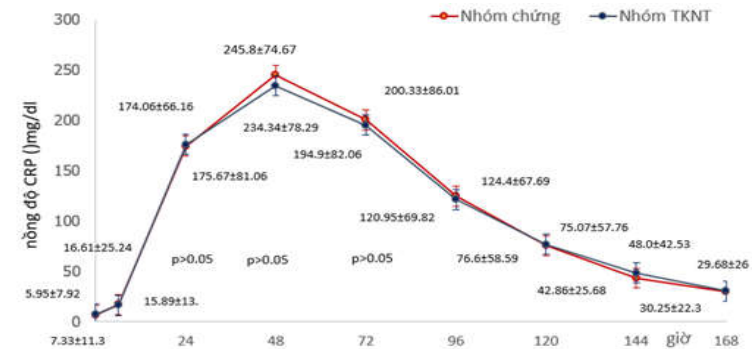
| Đặc điểm | TKNT (n = 40) | Nhóm chứng (n = 40) | p |
|-------------------------------|------------------|------------------------|---------|
| Thời gian chạy THNCT (phút) | $103,8 \pm 25,2$ | $108,02 \pm 23,2$ | $>0,05$ |
| Thời gian cấp ĐMC (phút) | $85,4 \pm 22,6$ | $88,1 \pm 20,02$ | $>0,05$ |
| Số lượng cầu chủ vành | $3,55 \pm 0,7$ | $3,55 \pm 0,8$ | $>0,05$ |
| BN có trợ tim, vận mạch (n,%) | 6 (15%) | 5 (12,5%) | $>0,05$ |
| Chỉ số VIS | $9,17 \pm 2,0$ | $8,2 \pm 3,1$ | $>0,05$ |

Nhận xét: Không có sự khác biệt về thời gian THNCT, thời gian cấp động mạch chủ và số cầu chủ vành giữa 2 nhóm bệnh nhân; không có sự khác biệt về số BN phải điều trị thuốc trợ tim vận mạch và chỉ số trợ tim, vận mạch giữa 2 nhóm bệnh nhân nghiên cứu.



Biểu đồ 3.1. Sự khác biệt về số lượng bạch cầu giữa 2 nhóm nghiên cứu

Nhận xét: Số lượng bạch cầu ở giờ 6 sau phẫu thuật (PT) tăng có ý nghĩa so với trước PT, không có động học rõ rệt ở các thời điểm sau đó. Không có sự khác biệt về số lượng bạch cầu giữa 2 nhóm nghiên cứu ở các thời điểm trước, sau PT.



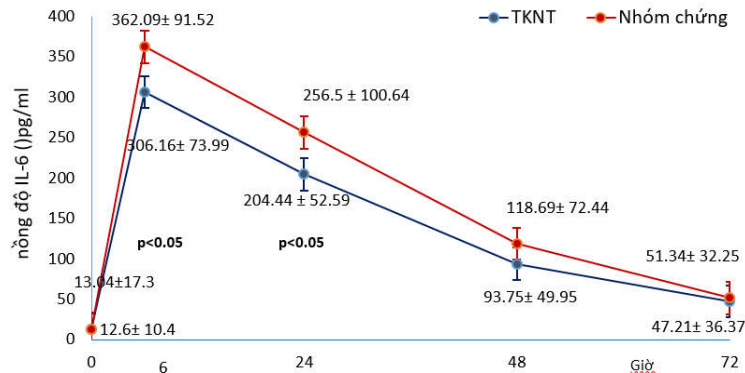
Biểu đồ 3.2. Sự khác biệt nồng độ CRP giữa 2 nhóm

Nhận xét: Nồng độ CRP tăng sau PT, đạt đỉnh ở 48 giờ sau PT rồi giảm dần. Không có sự khác biệt nồng độ CRP giữa 2 nhóm bệnh nhân ở các thời điểm lấy mẫu.

Bảng 3.2. Đặc điểm nồng độ procalcitonin

| Đặc điểm | Nhóm TKNT (n = 40) | Nhóm chứng (n = 40) | p |
|---------------------------|-----------------------|------------------------|------------------|
| Trước phẫu thuật (ng/ml) | 0,09 ±0,11 | 0,12 ±0,23 | > 0,05 |
| Sau PT 24 giờ (ng/ml) | 1,87 ±4,2 | 4,3 ±10,7 | < 0,05 |
| p (trước PT - 24h sau PT) | <0,05 | <0,05 | |

Nhận xét: Nồng độ PCT thời điểm 24h sau PT tăng có ý nghĩa thống kê so với trước PT. Nồng độ PCT của nhóm TKNT ở thời điểm 24h sau phẫu thuật thấp hơn nhóm không TKNT có ý nghĩa thống kê.

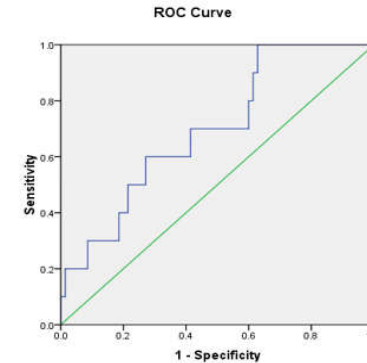
**Biểu đồ 3.3. Sự khác biệt nồng độ IL-6 của 2 nhóm nghiên cứu**

Nhận xét: Nồng độ IL-6 đạt đỉnh ở giờ 6 sau PT rồi giảm dần. Nồng độ IL6 thời điểm 6h và 24h sau phẫu thuật của nhóm bệnh nhân có TKNT thấp hơn có ý nghĩa thống kê so với nhóm không TKNT.

Bảng 3.3. Mối liên quan giữa nồng độ IL6 và nhiễm trùng hô hấp

| Đặc điểm | Nhóm nhiễm trùng hô hấp (n=10) | Nhóm không nhiễm trùng hô hấp (n=70) | p (t test) |
|-----------------------|-----------------------------------|---|-----------------|
| Trước PT (pg/ml) | 16,9 ± 17,2 | 12,24 ±13,77 | >0,05 |
| Sau PT 6 giờ (pg/ml) | 392,63 ± 98,54 | 325,77 ± 83,08 | <0,05 |
| Sau PT 24 giờ (pg/ml) | 276,57 ± 99,05 | 223,86 ± 80,27 | >0,05 |
| Sau PT 48 giờ (pg/ml) | 144,5 ± 78,7 | 100,8 ± 59,2 | >0,05 |
| Sau PT 72 giờ (pg/ml) | 65,7 ± 37,3 | 46,9 ± 33,3 | >0,05 |

Nhận xét: Nồng độ IL6 thời điểm 6h sau PT của nhóm nhiễm trùng hô hấp cao hơn nhóm không nhiễm trùng hô hấp có ý nghĩa thống kê

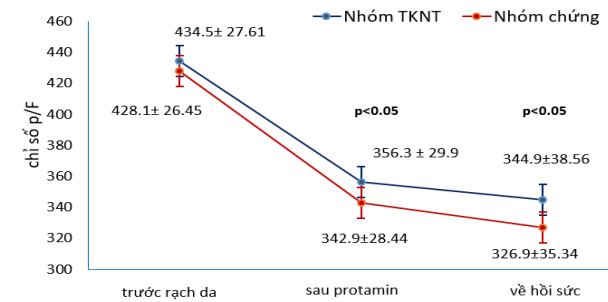
**Biểu đồ 3.4. Đường cong ROC của nồng độ đỉnh IL-6 (giờ 6 sau phẫu thuật) và nhiễm trùng hô hấp**

Nhận xét: Diện tích dưới đường cong của nồng độ đỉnh IL-6 với nhiễm trùng hô hấp là 0,697 ($p < 0,05$). Điểm cutoff của IL-6 với nhiễm trùng hô hấp là 373,2pg/ml (độ nhạy 60%, độ đặc hiệu 72,9%)

Bảng 3.4. Tác động của TKNT lên một số chỉ số cơ học phổi

| Đặc điểm | | Trước THNCT | Sau THNCT | p (trước sau) |
|--|----------------------|---------------------|---------------------|-----------------|
| PIP (cmH ₂ O) | TKNT (n=40) | 17,29 ± 4,34 | 17,41 ± 3,87 | >0,05 |
| | Không TKNT (n=40) | 16,95 ± 3,89 | 17,95 ± 3,58 | >0,05 |
| | P (2 nhóm) | >0,05 | >0,05 | |
| Pplateau (cmH ₂ O) | TKNT (n=40) | 14,42 ± 3,93 | 14,8 ± 3,56 | >0,05 |
| | Không TKNT (n=40) | 14,13 ± 3,96 | 15,69 ± 3,27 | <0,05 |
| | P (2 nhóm) | >0,05 | >0,05 | |
| Pmean (cm H ₂ O) | TKNT (n=40) | 8,1 ± 2,87 | 9,15 ± 2,55 | >0,05 |
| | Không TKNT (n=40) | 7,91 ± 2,16 | 9,62 ± 2,02 | <0,05 |
| | P (2 nhóm) | >0,05 | >0,05 | |
| Resistance (cmH ₂ O/l/s) | TKNT (n=40) | 13,9 ± 4,86 | 13,09 ± 3,72 | >0,05 |
| | Không TKNT (n=40) | 12,42 ± 5,2 | 12,74 ± 3,78 | >0,05 |
| | P (2 nhóm) | >0,05 | >0,05 | |
| Compliance (ml/cmH ₂ O) | TKNT (n=40) | 52,32 ± 14,49 | 53,38 ± 11,28 | >0,05 |
| | Không TKNT (n=40) | 51,26 ± 14,22 | 52,61 ± 11,46 | >0,05 |
| | P (2 nhóm) | >0,05 | >0,05 | |

Nhận xét: P plateau và P mean của nhóm không TKNT sau THNCT tăng cao hơn trước THNCT, các thông số cơ học phổi khác không có sự khác biệt giữa các thời điểm đo. Không có sự khác biệt về các chỉ số cơ học phổi giữa 2 nhóm bệnh nhân tại từng thời điểm đo.

**Biểu đồ 3.5. Sự khác biệt chỉ số PaO₂/FiO₂ của 2 nhóm**

Nhận xét: Chỉ số PaO₂/FiO₂ thời điểm sau THNCT và sau khi về hồi sức đều thấp hơn so với trước PT. Chỉ số PaO₂/FiO₂ của nhóm TKNT cao hơn nhóm không TKNT ở 2 thời điểm này.

Bảng 3.5. Các biến chứng phổi

| | Nhóm TKNT (n=40) | | Nhóm chứng (n=40) | | p |
|---------------------|------------------|---------|-------------------|---------|-------|
| | n | Tỷ lệ % | n | Tỷ lệ % | |
| Nhiễm trùng hô hấp | 2 | 5.0 | 8 | 20.0 | <0.05 |
| Suy hô hấp | 7 | 17,5 | 9 | 22,5 | >0,05 |
| Co thắt phế quản | 0 | 0,0 | 0 | 0,0 | >0,05 |
| ARDS | 0 | 0,0 | 0 | 0,0 | >0,05 |
| Xẹp phổi | 6 | 15,0 | 2 | 5,0 | >0,05 |
| Tràn khí màng phổi | 1 | 2,5 | 0 | 0,0 | >0,05 |
| Tràn dịch màng phổi | 2 | 5,0 | 2 | 5,0 | >0,05 |
| Thâm nhiễm phổi | 6 | 15,0 | 2 | 5,0 | >0,05 |
| Phù phổi | 0 | 0,0 | 0 | 0,0 | >0,05 |

Nhận xét: Tỷ lệ nhiễm trùng hô hấp ở nhóm không TKNT cao hơn có ý nghĩa thống kê (p<0,05). Không có sự khác biệt giữa 2 nhóm bệnh nhân nghiên cứu về các biến chứng phổi khác.

Bảng 3.6. Tác động của TKNT lên một số kết cục lâm sàng

| Đặc điểm | Nhóm TKNT (n=40) | Nhóm chứng (n=40) | p |
|---------------------------|---------------------|----------------------|-------|
| Thời gian thở máy (giờ) | 12,2 ± 4,88 | 14,7 ± 4,8 | <0,05 |
| Thời gian hồi sức (giờ) | 68,1 ± 30,7 | 71,68 ± 28,43 | >0,05 |
| Thời gian hậu phẫu (ngày) | 9,8 ± 3,3 | 10,8 ± 3,8 | >0,05 |

Nhận xét: Thời gian thở máy ở nhóm TKNT thấp hơn có ý nghĩa thống kê so với nhóm chứng ($p < 0,05$).

Bảng 3.7. Phân tích hồi quy đa biến các yếu tố nguy cơ liên quan đến nhiễm trùng hô hấp

| Các biến độc lập | OR | CI 95% | p |
|---------------------|--------------|---------------------|-----------------|
| Can thiệp TKNT | 0,175 | 0,033 - 0,94 | <0,05 |
| THNCT ≥ 120 phút | 0,216 | 0,024 – 1,93 | >0,05 |
| Tuổi > 65 tuổi | 0,912 | 0,22 – 3,74 | >0,05 |
| Hút thuốc lá | 0,544 | 0,13 – 2,28 | >0,05 |
| Tổn thương thận cấp | 2,47 | 0,375 – 16,32 | >0,05 |

Nhận xét: TKNT có khả năng giảm nguy cơ mắc nhiễm trùng hô hấp của bệnh nhân ($OR = 0,175$ với $p < 0,05$)

Bảng 3.8. Phân tích hồi quy đa biến các yếu tố nguy cơ liên quan đến thời gian rút nội khí quản sớm (trước 8 giờ)

| Các biến độc lập | OR | CI 95% | p |
|---------------------|------------|-------------------|-----------------|
| Tuổi > 65 | 0,82 | 0,24 – 2,83 | >0,05 |
| THNCT ≥ 120 phút | 1,21 | 0,3 – 4,87 | >0,05 |
| Tổn thương thận cấp | 0,54 | 0,05 – 5,18 | >0,05 |
| Hút thuốc lá | 0,55 | 0,156 – 1,93 | >0,05 |
| Can thiệp TKNT | 4,9 | 1,2 – 19,6 | <0,05 |

Nhận xét: TKNT làm tăng khả năng rút nội khí quản sớm của bệnh nhân ($OR = 4,9$ với $p < 0,05$).

Chương 4: BÀN LUẬN

Không có sự khác biệt giữa 2 nhóm về tuổi, tình trạng suy tim, tăng áp phổi và các yếu tố nguy cơ trước mổ của biến chứng phổi; thời gian chạy THNCT, số lượng cầu chủ vành.

4.1. Tác động của TKNT bảo vệ phổi lên các đáp ứng viêm

4.1.1. Bạch cầu: Số lượng BC thời điểm 6h và 24h sau PT tăng có ý nghĩa so với trước PT, sau đó giữ ở mức cao đến đến và không có đỉnh rõ rệt (biểu đồ 3.1). Các nghiên cứu về động học của BC sau PT mạch vành có chạy THNCT cho thấy: BC tăng cao ngay sau THNCT và đạt đỉnh vào ngày 1- 2 sau PT, rồi giảm dần và trở về ngưỡng bình thường sau 21 ngày. Chúng tôi không thấy sự khác biệt về số lượng BC giữa 2 nhóm bệnh nhân ở các thời điểm sau PT. Các nghiên cứu về TKNT trong THNCT ít đánh giá số lượng BC. Nghiên cứu của Beer và cs cho thấy bệnh nhân được TKNT có BC ở thời điểm ngày 1 sau PT thấp hơn nhóm không TKNT. Do số lượng BC trong nghiên

cứu của chúng tôi không có động học rõ rệt, nên có thể không được so sánh ở thời điểm tăng cao nhất, dẫn đến sự khác biệt kết quả với tác giả Beer.

4.1.2. CRP: Kết quả ở biểu đồ 3.1 cho thấy: nồng độ CRP tăng ở 6h sau PT, đạt đỉnh vào ngày hậu phẫu 2 rồi giảm dần, đến ngày 7 gần trở về bình thường. Nồng độ CRP tăng có ý nghĩa thống kê so với trước PT. Động học này tương tự như động học chung của CRP sau các kích thích viêm nói chung và sau phẫu thuật tim.

Không có sự khác biệt về nồng độ CRP giữa nhóm TKNT và nhóm không thông khí, kết quả này tương tự như nghiên cứu của Beer và cộng sự, nồng độ CRP ngày 1 và ngày 5 sau PT mạch vành của nhóm TKNT và nhóm chứng không có sự khác biệt.

4.1.3. PCT: Cả 2 nhóm bệnh nhân đều có PCT tăng có ý nghĩa ở ngày 1 sau PT so với trước PT. Tuy nhiên, nhóm không TKNT có PCT ở ngày 1 tăng cao hơn có ý nghĩa so với nhóm được TKNT (bảng 3.2). Khi bệnh nhân được TKNT trong khi chạy THNCT, phổi không bị xẹp hoàn toàn và được tưới máu tốt hơn. 2 cơ chế này làm giảm tổn thương mạch máu phổi và màng phế nang mao mạch, giảm sự di chuyển của vi khuẩn từ phổi vào máu, giảm các kích thích của endotoxin, dẫn đến giảm tiết PCT. Điều này có thể giải thích cho sự khác biệt nồng độ PCT giữa 2 nhóm nghiên cứu.

4.1.4. IL-6: Nồng độ IL-6 đạt đỉnh ở 6 giờ sau THNCT, sau đó giảm dần. Đến ngày hậu phẫu 3, IL-6 giảm khá nhiều nhưng chưa trở về ngưỡng trước mổ (biểu đồ 3.3). Động học của IL-6 trong nghiên cứu của chúng tôi phù hợp với kết quả các nghiên cứu về động học IL-6 khi có các kích thích viêm cũng như sau THNCT.

Nồng độ IL-6 thời điểm 6h và 24h sau mổ của nhóm TKNT thấp hơn có ý nghĩa so với nhóm không TKNT (biểu đồ 3.3). Kết quả này tương tự như các nghiên cứu của các tác giả khác. Theo Beer và cs, nhóm TKNT có IL-6 ngày 1 và 5 sau mổ thấp hơn nhóm chứng. Durukan cũng ghi nhận IL-6 ở thời điểm ngay sau THNCT của nhóm TKNT thấp hơn nhóm chứng. Trong nghiên cứu của chúng tôi, nồng độ IL-6 của nhóm TKNT ở thời điểm đạt đỉnh (6 giờ và 24 giờ) thấp hơn nhóm không TKNT. Như vậy, TKNT có thể đã hạn chế đáp ứng viêm của bệnh nhân mà biểu hiện là giảm nồng độ IL-6.

Giá trị của IL-6 trong dự báo nhiễm trùng

Nồng độ IL-6 ở giờ 6 sau PT của nhóm bệnh nhân bị nhiễm trùng hô hấp cao hơn nhóm không nhiễm trùng (bảng 3.3). Đây là thời điểm IL-6 đạt đỉnh nồng độ, trong khi các bệnh nhân đều được chẩn đoán nhiễm trùng hô hấp ở ngày 3 hậu phẫu hoặc muộn hơn. Đường cong ROC của IL-6 với nhiễm trùng hô hấp cho thấy: IL-6 ở thời điểm 6 giờ sau phẫu thuật có giá trị dự báo với ngưỡng là 373,2 pg/ml, độ nhạy 60%, độ đặc hiệu 72,9% (biểu đồ 3.4).

Theo Sander, nồng độ IL-6 tăng cao có thể là biểu hiện của tổn thương nặng các mô và cơ quan, làm bệnh nhân dễ bị nhiễm trùng sau phẫu thuật. Đồng thời, IL-6 cũng là một dấu ấn dự báo các tổn thương phổi như viêm phổi, ARDS, phù phổi huyết động. Vì 2 lý do trên, tăng nồng độ IL-6 có thể dự báo nhiễm trùng hô hấp sau mổ.

Trong nghiên cứu của chúng tôi, nhóm TKNT có nồng độ IL-6 và tỷ lệ nhiễm trùng hô hấp thấp hơn nhóm chứng. Do các tổn thương phổi do viêm sẽ tạo thuận lợi cho vi khuẩn phát triển nên thông qua việc giảm đáp ứng viêm toàn thân và tại phổi, TKNT trong khi chạy THNCT có thể làm giảm nhiễm trùng hô hấp.

4.2. Tác động của TKNT bảo vệ phổi lên một số chỉ số cơ học phổi, lâm sàng và cận lâm sàng

4.2.1. Các thay đổi cơ học phổi

Nhìn chung, không có sự khác biệt cơ học phổi giữa 2 nhóm bệnh nhân nghiên cứu ở các thời điểm trước và sau THNCT. Tuy nhiên, khi xem xét từng nhóm, chúng tôi thấy P mean và P plateau của nhóm không TKNT ở thời điểm sau THNCT cao hơn so với trước THNCT; trong khi các áp lực này của nhóm TKNT khác biệt không có ý nghĩa thống kê (bảng 3.4). P plateau tăng có thể do tổn thương của nhu mô phổi. Việc không cài đặt PEEP và để phổi xẹp hoàn toàn trong gần 2 giờ (thời gian chạy THNCT) làm tăng tính thấm của màng phế nang mao mạch, ảnh hưởng xấu đến cơ học phổi. Về lý thuyết, TKNT trong THNCT sẽ tránh xẹp phổi hoàn toàn, giảm viêm và giảm thoát dịch vào phế nang nên sẽ cải thiện cơ học phổi. Tuy nhiên, lượng nước ngoài mạch ở phổi cũng có thể ảnh hưởng lên độ giãn nở phổi. Lượng nước này do của các yếu tố khác quyết định, như tình trạng suy tim, lượng dịch truyền, tính thấm màng phế nang mao mạch... Các nghiên cứu ghi nhận sự khác biệt về cơ học phổi đều ghi nhận sự khác biệt về lượng nước trong phổi. Kết quả nghiên cứu của chúng tôi cho thấy TKNT bảo vệ phổi trong THNCT có thể cải thiện cơ học phổi, nhưng sự khác biệt giữa 2 nhóm chưa có ý nghĩa thống kê, có thể vì thời gian THNCT chưa đủ dài.

4.2.2. Thay đổi chỉ số PaO₂/FiO₂

Sau mổ, các bệnh nhân đều có chỉ số PaO₂/FiO₂ thấp hơn trước mổ. Tuy nhiên, nhóm không TKNT có chỉ số này thấp hơn có ý nghĩa so với nhóm TKNT (Biểu đồ 3.5). Các nghiên cứu về oxy hóa máu sau THNCT đều ghi nhận có sự giảm giảm PaO₂ và tăng A-

aDO₂ sau mổ, chứng tỏ khả năng trao đổi oxy của phổi bị suy giảm. Trong khi đó, phần lớn các nghiên cứu về TKNT trong khi THNCT đều nhận thấy nhóm TKNT có chỉ số oxy hóa máu tốt hơn nhóm không TKNT (của các tác giả như Beer, Furqan, Alavi, Salama, Davoudi...). Có 2 nghiên cứu cho thấy TKNT không cải thiện oxy hóa máu của bệnh nhân. Trong 2 nghiên cứu này, bệnh nhân được TKNT trong khi THNCT với mức PEEP = 0. Như đã biết, mức PEEP > 0 sẽ tránh xẹp phổi, đồng thời làm giảm phù phổi khi có tăng áp lực mao mạch phổi và tăng tính thấm của màng phế nang - mao mạch. Các bệnh nhân của chúng tôi khi được TKNT bảo vệ phổi với PEEP 5 cm H₂O, đây có thể là lý do bệnh nhân được cải thiện chỉ số oxy hóa máu của bệnh nhân.

4.2.3. Biến chứng phổi

Nhóm TKNT có bệnh nhân nhiễm trùng hô hấp ít hơn nhóm không TKNT có ý nghĩa thống kê. Ngoài ra, các bất thường phổi khác không khác biệt giữa 2 nhóm (bảng 3.5).

Theo Kaam và cs, sau khi phổi xẹp vài giờ, màng phế nang mao mạch bị tổn thương và tăng tính thấm, chức năng của đại thực bào phế nang bị ảnh hưởng, làm giảm khả năng diệt vi khuẩn, tạo thuận lợi cho vi khuẩn di chuyển từ phổi vào máu. Ngoài ra, phổi xẹp làm tổn thương màng surfactant. Mà surfactant có khả năng ức chế vi khuẩn trực tiếp, ức chế endotoxin, ức chế giải phóng cytokine và làm giảm phản ứng viêm tại phổi. Tổn thương lớp surfactant do xẹp phổi cũng là một yếu tố tạo thuận lợi cho nhiễm khuẩn tại phổi. Theo Fujita, 36% bệnh nhân xẹp thùy phổi trên Xquang bị viêm phổi. Việc áp dụng TKNT bảo vệ phổi, tránh phổi xẹp có thể có tác dụng hạn nhiễm trùng phổi.

4.2.4. Thời gian thở máy và nằm viện

Nhóm TKNT có thời gian thở máy thấp hơn nhóm không TKNT, ngoài ra, không có sự khác biệt về thời gian nằm hồi sức và thời gian nằm viện (bảng 3.6). Các nghiên cứu về TKNT trong khi THNCT của các tác giả như Furqan, Salama, Dasgupta, Davoudi, Lindsay, cho thấy nhóm TKNT có sự cải thiện các tiêu chí thời gian điều trị.

4.2.4. Yếu tố nguy cơ đối với nhiễm trùng hô hấp và thời gian rút nội khí quản sớm

Dựa trên kết quả các nghiên cứu về yếu tố nguy cơ đối với viêm phổi và thở máy kéo dài, chúng tôi chọn các biến độc lập gồm: TKNT khi THNCT, tuổi trên 65, thời gian chạy THNCT trên 120 phút, hút thuốc lá, suy thận cấp sau mổ (creatinin tăng 1,5 lần so với trước mổ) để phân tích mối liên quan với nhiễm trùng hô hấp. Phân tích hồi quy logistic của các biến trên với biến phụ thuộc là nhiễm trùng hô hấp cho thấy: TKNT làm giảm nguy cơ bị nhiễm trùng hô hấp của bệnh nhân phẫu thuật mạch vành (OR = 0,175 với $p < 0,05$) (bảng 3.7).

Đồng thời, chúng tôi chọn các biến độc lập gồm: TKNT khi THNCT, tuổi trên 65, thời gian chạy THNCT trên 120 phút, hút thuốc lá, suy thận cấp sau mổ (creatinin tăng 1,5 lần so với trước mổ) để phân tích mối liên quan với khả năng rút nội khí quản sớm. Phân tích hồi quy logistic của các biến trên cho thấy: những bệnh nhân trong nhóm TKNT có khả năng rút NKQ trước 8h cao hơn nhóm không TKNT (OR = 4,9 với $p < 0,05$) (bảng 3.8).

KẾT LUẬN

1. Thông khí nhân tạo bảo vệ phổi trong khi chạy THNCT làm giảm đáp ứng viêm của bệnh nhân phẫu thuật mạch vành

- Nhóm bệnh nhân được TKNT có nồng độ IL-6 thời điểm 6h và 24h sau THNCT thấp hơn nhóm không TKNT, có nồng độ PCT thời điểm 24h sau phẫu thuật thấp hơn nhóm không TKNT.

2. Thông khí nhân tạo bảo vệ phổi trong khi chạy máy tuần hoàn ngoài cơ thể cải thiện chỉ số oxy hóa máu của bệnh nhân phẫu thuật mạch vành

- Nhóm bệnh nhân được TKNT có chỉ số PaO₂/FiO₂ ở thời điểm sau THNCT và sau khi về hồi sức cao hơn nhóm không TKNT.

3. Thông khí nhân tạo bảo vệ phổi trong khi chạy tuần hoàn ngoài cơ thể làm giảm khả năng nhiễm trùng hô hấp sau mổ và làm tăng khả năng rút nội khí quản sớm.

- Bệnh nhân nhóm TKNT có nguy cơ bị nhiễm trùng hô hấp thấp hơn nhóm không được TKNT (OR = 0,175, $p < 0,05$), nhóm bệnh nhân được TKNT có khả năng rút nội khí quản trước 8 giờ cao hơn nhóm không được TKNT (OR = 4,9, $p < 0,05$).

KIẾN NGHỊ

- Có thể áp dụng TKNT bảo vệ phổi trong khi chạy THNCT cho các bệnh nhân phẫu thuật mạch vành. Đây là biện pháp làm giảm đáp ứng viêm hệ thống, cải thiện chỉ số oxy hóa máu và có thể cải thiện nhiễm trùng hô hấp và thời gian thở máy cho bệnh nhân.
- Tiếp tục nghiên cứu với các bệnh nhân có nguy cơ tổn thương phổi sau phẫu thuật như có tiền sử bệnh phổi mạn tính, suy tim trước mổ, viêm phổi trước mổ, béo phì.

**DANH MỤC CÁC CÔNG TRÌNH NGHIÊN CỨU ĐÃ
CÔNG BỐ CÓ LIÊN QUAN ĐẾN ĐỀ TÀI LUẬN ÁN**

1. Hà Mai Hương, Đỗ Ngọc Sơn, Nguyễn Văn Chi, Nguyễn Đạt Anh (2016). Đánh giá sự thay đổi của các dấu ấn viêm hệ thống sau chạy máy tuần hoàn ngoài cơ thể trên bệnh nhân phẫu thuật bắc cầu nối chủ vành. *Tạp chí Y học Việt Nam*, số đặc biệt tháng 3-2016, 19-25.
2. Hà Mai Hương, Lương Quốc Chính, Đỗ Ngọc Sơn, Nguyễn Thị Dụ (2017). Tác động của thông khí tần số thấp và thể tích khí lưu thông thấp lên các dấu ấn viêm hệ thống trên bệnh nhân chạy máy tuần hoàn ngoài cơ thể phẫu thuật bắc cầu chủ vành. *Tạp chí Nghiên cứu y học*, số 2-2017, 63-69.
3. Hà Mai Hương, Lương Quốc Chính, Đỗ Ngọc Sơn, Nguyễn Văn Chi, Nguyễn Đạt Anh (2017). Tác động lên cơ học phổi và kết cục lâm sàng của thông khí tần số thấp và thể tích khí lưu thông thấp trong chạy máy tuần hoàn ngoài cơ thể phẫu thuật bắc cầu chủ vành. *Tạp chí Y học Việt Nam*, số chuyên đề tháng 8-2017, 128-134.

AND TRAINING

HANOI MEDICAL UNIVERSITY



HA MAI HUONG

**EVALUATE THE EFFECTS OF LUNG PROTECTIVE VENTILATION
DURING CARDIOPULMONARY BYPASS ON SYSTEMIC
INFLAMMATORY RESPONSE AND LUNG CONDITION IN PATIENTS
UNDERGOING CORONARY ARTERY SURGERY**

Speciality: EMERGENCY AND CRITICAL CARE MEDICINE

Code: 62720122

SUMMARY OF DOCTORAL THESIS

HA NOI – 2018

The Thesis is completed at:

MINISTRY OF EDUCATION MINISTRY OF HEALTH

HANOI MEDICAL UNIVERSITY

INTRODUCTION

Advisors:

1. **Professor NGUYEN THI DU, MD., PhD.**
2. **DO NGOC SON, MD., PhD.**

Criticizer 1: Associate Prof. PhD. Nguyen Dat Anh

Criticizer 2: Associate Prof. PhD. Cong Quyet Thang

Criticizer 3: Associate Prof. PhD. Mai Xuan Hien

This thesis presented at the Hanoi Medical University's Doctoral Degree granting Committee as a fulfillment of the Doctor of Science degree in Medicine

This session will be held at Hanoi Medical University

Time: Date:

More information of the thesis will be available at:

- National Library
- Library of Hanoi Medical University

2. Background

Respiratory complications are common after coronary artery bypass graft (CABG) surgery with the use of cardiopulmonary bypass (CPB), reduces the ability to recover after surgery, augments length of stay, mortality and treatment cost. Their three main causes are: systemic inflammatory response, ischemic-reperfusion lesion and atelectasis.

Until now, advances in surgery, anesthesia, intensive care have decreased the rate of postoperative respiratory complications, including mechanical ventilation (MV) during CPB. MV reduces atelectasis rate by keeping the alveoli open and decreases ischemia-reperfusion lesions by increasing the blood flow to the lung. Both processes indirectly reduce the systemic inflammatory response (SIR) in the lung.

Many studies support the use of MV during CPB, that MV improves oxygenation and lung mechanics, reduces inflammation and the extravascular lung water, duration of MV and length of stay. In Vietnam, currently there is no research on MV during CPB. Therefore, we conducted the study “**Evaluate the effects of lung protective ventilation during cardiopulmonary bypass on systemic inflammatory response and lung condition in patients undergoing coronary artery surgery**” with following objectives:

1. *Evaluate the effects of protective lung ventilation during CPB on several markers of systemic inflammatory response in patients undergoing coronary artery surgery.*
2. *Evaluate the effects of lung protective ventilation (LPV) during CPB on several lung mechanics, clinical parameters and respiratory complications in patients undergoing coronary artery surgery (CAS).*

2. The necessity of the study

CABG is the most commonly performed cardiac operation due to the increasing rate of coronary artery disease. In America, there is approximately 400,000 CAS cases per year. The postoperative respiratory complications rate fluctuates greatly, from 8 to 79%, depends on different studies. After CAS, it is generally about 3-8%.

In the recent decade, LPV during CPB is considered an easy to apply, low cost and effective method to reduce SIR and respiratory complications. Many studies showed results supporting the use of MV during CPB, few studies showed that it does not improve the respiratory condition of the patients. One large study on LPV during CPB is CPBvent, with big sample, good design, is on-going and results have not been reported. Therefore, LPV during CPB is a new strategy that needs to be studied to apply in conditions in Vietnam.

5. New contribution of the study

For the first time in Vietnam, LPV during CPB is being studied. We realize that LPV during CPB improve markers of SIR: patients with MV have lower level of IL-6 at 6h and 24h after CPB compared to control group. LPV during CPB improves oxygenation: MV group has higher PaO₂/FiO₂ when transferred to the ICU compared to control group. MV during CPB reduce the risk of postoperative respiratory infection and raise the possibility of early extubation. This is a simple, easy to apply, inexpensive method which should then be applied to patients undergoing CABG with CPB in Vietnam.

6. Structure of the assignment

The assignment includes pages: 2 pages of introduction, 34 pages of overview, 21 pages of subjects and study method, 27 pages of study results, 33 pages of discussion, conclusion and recommendations: 2

pages. There are 11 figures, 14 graphs, 32 tables, 1 diagrams and 132 references (02 Vietnamese and 130 international references).

Chapter 1: OVERVIEW

2.1. Respiratory complications after CABG with CPB

Rate of respiratory complications after general cardiac surgery is 7-15%, after CABG: 3-8%. Some authors conclude that this rate ranges from 8 to 79%, depends on different studies. Postoperative respiratory complications are various. According to definition of European Society of Anesthesiology, these complications include: respiratory infections (including pneumonia), respiratory failure (including ARDS), pleural effusion, pneumothorax, bronchospasm, aspiration pneumonia.

Risk factors of respiratory complications including: advanced age, preoperative heart failure, history of chronic lung disease, diabetes, smoking, long CPB time, complex surgery, neurological complications, phrenic nerve injury, postoperative pain, excessive fluid infusion, immobility, postoperative renal failure, excessive blood transfusion, re-operation, muscle weakness, aspiration, etc.

2.2. Mechanism of respiratory injury after coronary artery surgery with CPB

1.2.1. Systemic inflammatory responses: the CPB initiates the inflammatory response chain, activates complements system and white blood cells (WBC), increases cytokine excretion, causing the aggregation of WBC and infiltration through pulmonary capillaries. They make cells swollen and excrete protein into interstitial space, release hydrolysis enzyme, destroy alveolar-capillary membrane. The consequences of the inflammatory process are alveoli filled with plasma, red blood cells, degraded products of inflammatory process.

Clinically, patients have pulmonary edema, increasing lung resistance, decreasing lung compliance and decreasing oxygenation.

1.2.2. Ischemia-Reperfusion: the lung perfusion decreases during CPB and increases after CPB. The ischemia-reperfusion process leads to increased synthesis of free radicals, degradation of arachidonic acid, destruction of cell membranes, protein transformation, apoptosis and lung necrosis. Simultaneously, the ischemia-reperfusion also activates the inflammatory responses causing lung injury.

1.2.3. Lung atelectasis: due to the lung deflation during CPB, then inflated by bag-mask after CPB. Initial atelectasis includes collapsed alveoli. After that, it causes endothelial damage, necrosis of type I alveolar cell, damages of type II alveolar cell, increases permeability of alveolar-capillary membrane, leads to fluid excretion and infiltration of WBC into the alveoli, activation of WBC, cytokine excretion and neutrophils enzymes, causing inflammation and lung injury. In addition, when lung atelectasis is ventilated, the alveoli are not stable and easy to re-collapse. The collapse-open in many times leads to atelecto-trauma and alveolar inflammation.

1.2.4. Some inflammatory markers commonly used in clinical practice and in cardiac surgery

There are many markers used to evaluate and monitor the inflammatory condition, such as: CRP, IL-1, IL-2, IL-3, IL-6, IL-8, IL-10, TNF- α , ST-2, PCT, etc. Among them, CRP, IL-6, PCT are frequently used in clinical practice and in cardiac surgery. They can be also quantified in Vietnam.

- **C Reactive Protein (CRP)** is a common marker to diagnose, monitor and predict inflammatory responses. CRP is mainly

generated by liver cells, partly by monocyte, lymphocyte, respiratory epithelial cells, renal endothelial cells, and neurons. CRP is excreted 6-12 hours after stimulation, and reaches the peak at 24-48 hours.

- **Procalcitonin (PCT)** is a polypeptide of thyroid C cells. When there is stimulus (inflammation, tissue injury, infection), monocytes, liver cells, adipose cells synthesize and excrete PCT. PCT increases after 6-12 hours from the stimulation, peak at 24-48 hours.

- **Interleukin 6 (IL-6)** is a pre-inflammatory glycoprotein, which is generated by monocytes, eosinophils, alveolar and peritoneal macrophages, liver cells, endothelial cells. IL-6 is excreted after 30 minutes from the stimulation, peak after 4-6 hours. IL-6 is the direct inflammatory marker, which always increases after cardiac surgery with CPB and also a marker of lung injuries.

2.3. Measures to prevent lung injury after CABG

2.3.1. Measures without MV: Reduce CPB system size, biocompatible membrane system, blood re-transfusion, use BC filters, anti-inflammatory medications, lung perfusion during CPB.

2.3.2. Protective lung ventilation

LPV maintains low airway pressure with a Vt of 4-8 ml/kg, adequate PEEP and FiO₂, keeps the peak pressure less than 30 cmH₂O to avoid atelectasis and excessive alveolar inflation, reduces ventilator-related lung injuries. LPV is applied in CABG, it reduces the inflammatory responses, improves lung mechanics, shortens MV length compared to routine MV.

2.3.3. Lung protective ventilation during CPB

• Hypothesis on mechanical ventilation during CPB:

- LPV keeps alveoli open, avoid complete atelectasis. Therefore, LPV during CPB will reduce the harm of atelectasis such as inflammatory response, improve oxygenation and lung function.

- The lung is inflated, deflated according to the ventilation cycle, which leads to the passive elastance of bronchial arteries and veins, increases lung perfusion, reduces lung ischemia-reperfusion injury.

• **Experiment MV during CPB:**

Imura performed the experiment on pigs with CPB in 120 minutes, divided into 3 groups: no MV group, CPAP 5 cm H₂O group and a group with MV with V_t of 8-10 ml/kg, 5 breaths/minute, FiO₂ = 21%. Arterial blood gases, blood lactate, DNA quantification in bronchial fluid showed that the group with MV had better oxygenation, reduced ischemia-reperfusion injury. Ana-pathological images showed that all 3 groups had atelectasis and lung edema, the most severe injury were seen in non-MV group and least severe in MV group.

• **Studies on lung protective ventilation during CBP**

Studies on LPV during CPB showed that: MV reduces SIR, improves oxygenation and lung mechanics, shortens MV time and length of stay. Meta-analysis on MV during CPB also confirmed the improvement in oxygenation of the patients.

Chapter 2: SUBJECTS AND STUDY METHODS

2.3. Study subjects

All patients diagnosed with coronary artery disease having indications for isolated coronary artery bypass graft surgery.

• **Inclusion criteria**

- Age: 18-80 years old
- Indicated for CABG surgery

• **Exclusion criteria**

- EF < 40%
- BMI > 30
- Emergency surgery
- Previous cardiac/thoracic surgery

- EuroSCORE 2 > 5%
- History of chronic lung diseases
- Abnormal preoperative chest x-ray, arterial blood gases (paO₂< 60mmHg, PaCO₂>45 mmHg)
- Concomitant disorder requiring treatment with corticosteroid and/or other anti-inflammatory medications before and after surgery.

Sample size

- Calculated based on the formula of comparing two means
 $n = \frac{2c}{\sigma^2} + 1$ (*) In which: n: sample size for each study group

c = 7.9 (confidence 95%, power 80%)

σ : effect size $\sigma = \frac{\bar{x}_1 - \bar{x}_2}{SD_{control}}$ (**) (Glass formula)

\bar{x}_1 and \bar{x}_2 are means of control and intervened groups, respectively, SD control is the standard deviation of control group estimated based on previous studies.

- Based on the study of Beer L in 2013: evaluating IL6 concentration in patients undergoing coronary artery surgery with M during CPB: replace values into the formula, we calculated n = 40 patients/group.

2.4. Study process

- **Method:** Prospective, controlled clinical trial
- **Treatment protocol**
- Patients are examined and laboratory tests before operation
- Antibioprophylaxis: cefamandol 30 mg/kg, repeat dose: 15 mg/kg/2h
- Patients received general anesthesia with endotracheal tube (ET) according to the protocol of Hanoi Heart hospital: after initiation of anesthesia and intubation, patients are put on volume-controlled

ventilation: Vt 7-8 ml/kg PBW, respiratory rate: 12/minute, FiO₂ 60%, PEEP 5.

- When CPB is used with full flow, patients are divided into 2 groups: intervened group continues to receive MV with Vt 5-6 ml/kg PBW, respiratory rate: 6 cycles/min, PEEP 5 cm H₂O, FiO₂ 21%; control group with no mechanical ventilation, lungs are deflated.
- After anastomosis, use bag-mask to inflate the lung with 100% oxygen to remove air from left atrium.
- After CPB, both groups received volume-controlled ventilation with Vt 7-8 ml/kg PBW, 12 cycles/min, FiO₂ 60%, PEEP 5
- At the end of the operation, patients are transferred to the ICU with continued MV as described above. Analgesia is given: propofol 1-2mg/kg/h + morphine 0.01-0.02mg/kg/h.
- Extubation when extubation criteria are met.
- Transferred from the ICU and discharge when criteria are met.

- **Data collection**

- Age, gender, weight, height, medical history, EuroSCORE 2, ASA, NYHA, vasoactive-inotrope score (VIS): = dose (dobutamine + dopamine) + 100 x (noradrenaline + adrenaline) (µg/kg/min).
- Inflammatory markers: preoperative WBC, 6h, 24h, 48h, and 72h after surgery. PCT is tested before and 24h after surgery. CRP is tested before surgery, 24h after operation and daily until postoperative day 7. IL6 is tested before surgery, at 6h, 24h, 48h, 72h after operation.
- Arterial blood gases is done before surgery, after starting CPB and after transferring to ICU. Arterial lactate is done before surgery, after stopping CPB, after transferring to ICU and 24 hours after surgery.

- Lung mechanics: peak pressure, mean pressure, plateau pressure, lung compliance, airway resistance measured before open the chest and after skin closure. They are measured by holding the inspiratory hold button/3s, measured 3 consecutive times every 60 seconds and use the average value.
- Plain chest x-ray: performed preoperatively, after transferring to ICU, and 24 hours postoperatively.
- Clinical parameters: CPB duration, aortic cross-clamp time, MV time, volume of blood loss in the first 24 hours, blood transfusion volume, respiratory complications.

Some definitions and criteria

-Respiratory complications:

- + *Respiratory infections:* when the patient is suspected to have respiratory infection, and need to be treated with antibiotics, has one or more of these following symptoms: changes in the properties of the sputum, newly-seen blurred lesion or changes of blurred region on chest x-ray, fever, WBC > 12G/l.
- + *Respiratory failure:* arterial PaO₂ < 60mmHg on room air, or PaO₂/FiO₂ < 300, SaO₂ < 90%, patients require supplemental oxygen.
- *Pleural effusion:* blunting of the costo-phrenic angle on chest X-ray, the blurring of the diaphragm on one side on vertical position, the deflection of thoracic structures, or supine film has the blurring on one side of the chest with normal shadow of vasculature and heart borders.
- *Lung atelectasis:* a blurred region accompanied with contraction of the mediastinum, pulmonary hilar or diaphragm to injured side, accompanied with decompensated hyperventilation in normal area.

- *Bronchospasm*: new wheezing rales require treatment with broncho-dilator medications.

- *ARDS criteria*: Worsening respiratory symptoms or newly-onset within one week. Plan chest x-ray: diffused blurred region in both lungs that cannot be explained by pleural effusion or lung atelectasis. The respiratory failure cause is not heart failure or excess fluid.

Level of blood oxygenation disorder:

+ Mild: $200 < PaO_2/FiO_2 \leq 300$ mmHg with $PEEP \geq 5$ cm H₂O

+ Moderate: $100 < PaO_2/FiO_2 \leq 200$ with $PEEP \geq 5$ cm H₂O

+ Severe: $PaO_2/FiO_2 \leq 100$ with $PEEP \geq 5$ cm H₂O

• Data analysis

Data are analyzed by medical statistical software. Statistical tests use the confidence interval of 95%.

- **Differences analysis**: Qualitative variables are presented as numbers or percentage. Quantitative variables are presented as means, median, variance. Appropriate algorithm is used to analyze the differences. **Association analysis**: Linear regression model, logistic regression model is used to identify the effect of independent risk factors on dependent variable. Area under the curve model (ROC) is used to determine the capacity to diagnose of the laboratory test with clinical variables.

Chapter 3: RESULTS

From 1/2015 to 12/2016, there were 80 patients enrolled in the study, divided into 2 groups. MV group had the mean age of 64.15 ± 8.8 years; 40/40 patients had NYHA II; systolic pulmonary arterial pressure (PAPS) 26.02 ± 4.4 mmHg; EuroSCORE 2: 2.2 ± 1.04 . Non-MV group had the mean age of 65.45 ± 7.2 years; NYHA II:

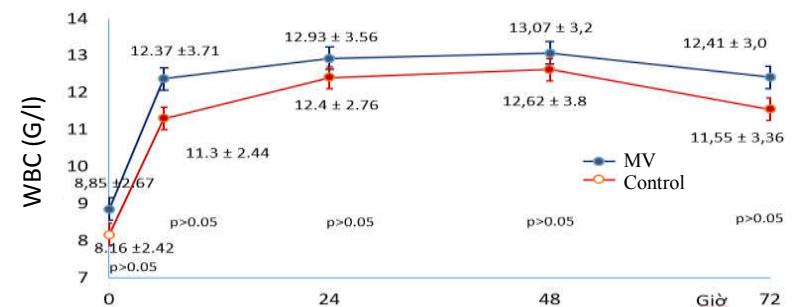
39/40 patients; PAPS: 26.75 ± 4.7 mmHg; EuroSCORE 2: 2.4 ± 1.1 .

There were no differences between 2 groups.

Table 3.1. CPB duration time, aortic cross-clamp time, postoperative hemodynamics

| Characteristics | MV group (n = 40) | Control group (n = 40) | p |
|----------------------------------|----------------------|---------------------------|-------|
| CPB duration time (min) | 103.8 ± 25.2 | 108.02 ± 23.2 | >0.05 |
| Aortic cross-clamp time (min) | 85.4 ± 22.6 | 88.1 ± 20.02 | >0.05 |
| Number of bypass grafts | 3.55 ± 0.7 | 3.55 ± 0.8 | >0.05 |
| Vasoactive, inotropes use (n, %) | 6 (15%) | 5 (12.5%) | >0.05 |
| Vasoactive-inotropes score | 9.17 ± 2.0 | 8.2 ± 3.1 | >0.05 |

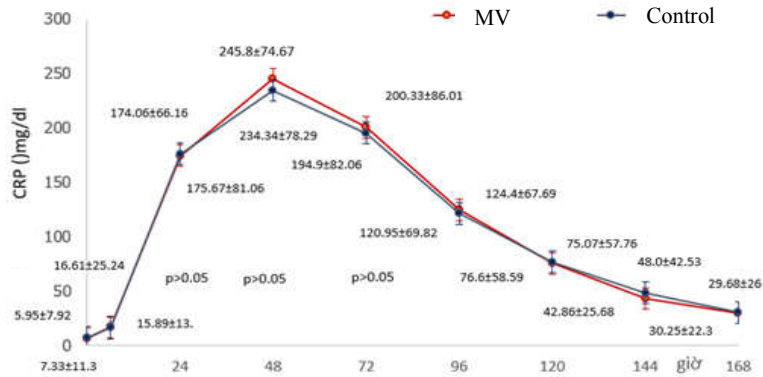
Comments: There were no differences in CPB time, aortic cross-clamp time, and number of bypass grafts, no differences in the number of patients required treatment with vasoactive and inotropes drugs and vasoactive-inotropes score between 2 groups.



Graph 3.1. The differences in WBC count between 2 groups

Comments: WBC count at 6 hours after surgery significantly increased compared to pre-operation, there was no apparent kinetic

at subsequent time points. There were no differences in WBC count between two study groups before and after surgery.



Graph 3.2. Differences in CRP levels between 2 groups

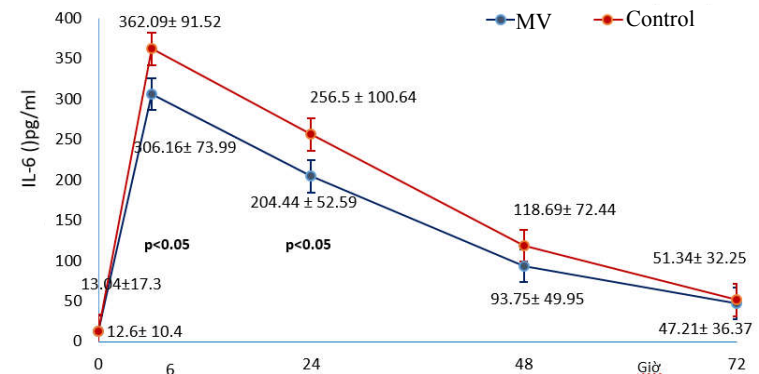
Comments: CRP levels increased after surgery, peaked at 48 hours post-operatively and then gradually decreased. There were no differences in CRP levels between two groups at sampling times.

Table 3.2. Characteristics of procalcitonin levels

| Characteristics | MV group (n = 40) | Control group (n = 40) | p |
|--------------------------------|-------------------|------------------------|------------------|
| Before surgery (ng/ml) | 0.09 ± 0.11 | 0.12 ± 0.23 | > 0.05 |
| 24 hours after surgery (ng/ml) | 1.87 ± 4.2 | 4.3 ± 10.7 | < 0.05 |
| p (before - 24h after surgery) | < 0.05 | < 0.05 | |

Comments: PCT levels at 24 hours after surgery increased significantly compared to preoperative values. PCT levels of

mechanical ventilation group at 24 hours after surgery was statistically lower than no-mechanical ventilation group.



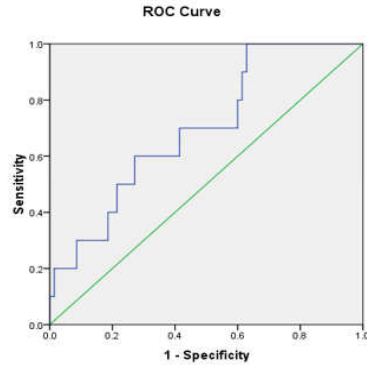
Graph 3.3. Differences in IL-6 levels between 2 study groups

Comments: IL-6 level peaked at 6 hours after surgery then gradually decreased. IL-6 levels at 6h and 24h after surgery of patients with MV were statistically lower than those of non-MV group.

Table 3.3. Relation between IL6 levels and respiratory infection

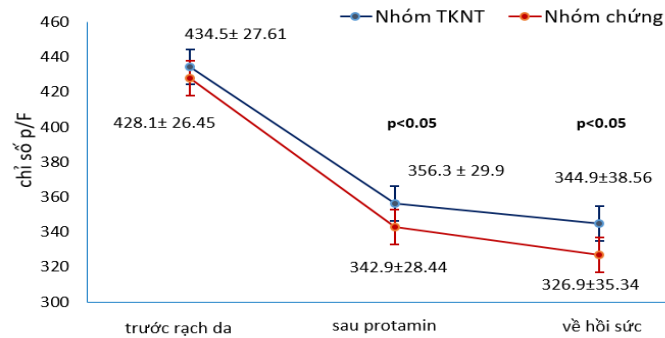
| Characteristics | Respiratory infection group (n=10) | No-respiratory infection (n=70) | p (t test) |
|---------------------------|------------------------------------|---------------------------------|------------------|
| Before surgery (pg/ml) | 16.9 ± 17.2 | 12.24 ± 13.77 | > 0.05 |
| 6h after surgery (pg/ml) | 392.63 ± 98.54 | 325.77 ± 83.08 | < 0.05 |
| 24h after surgery (pg/ml) | 276.57 ± 99.05 | 223.86 ± 80.27 | > 0.05 |
| 48h after surgery (pg/ml) | 144.5 ± 78.7 | 100.8 ± 59.2 | > 0.05 |
| 72h after surgery (pg/ml) | 65.7 ± 37.3 | 46.9 ± 33.3 | > 0.05 |

Comments: IL6 level at 6h after surgery of respiratory infection group were higher than that of no-respiratory infection group



Graph 3.4. ROC curve of peak level of IL-6 (6 hours after surgery) and respiratory infection

Comments: Area under curve of peak level of IL-6 with respiratory infection is 0.697 ($p < 0.05$). Cutoff point of IL-6 level with respiratory infection is 373.2pg/ml (sensitivity 60%, specificity 72.9%).



Graph 3.5. Differences in PaO₂/FiO₂ indices of two groups

Comments: PaO₂/FiO₂ index after CPB and after transferring to ICU were both lower to values before surgery. PaO₂/FiO₂ index of

mechanical ventilation group was higher than that of no-mechanical ventilation at two time points.

Table 3.4. Effects of mechanical ventilation on some lung mechanics

| Characteristics | | Before CPB | After CPB | P (before-after) |
|-------------------------------------|----------------------------------|---------------------|---------------------|------------------|
| PIP (cmH ₂ O) | Mechanical ventilation (n=40) | 17.29 ± 4.34 | 17.41 ± 3.87 | >0.05 |
| | No mechanical ventilation (n=40) | 16.95 ± 3.89 | 17.95 ± 3.58 | >0.05 |
| | P (2 groups) | >0.05 | >0.05 | |
| Pplateau (cmH ₂ O) | Mechanical ventilation (n=40) | 14.42 ± 3.93 | 14.8 ± 3.56 | >0.05 |
| | No mechanical ventilation (n=40) | 14.13 ± 3.96 | 15.69 ± 3.27 | <0.05 |
| | P (2 groups) | >0.05 | >0.05 | |
| Pmean (cm H ₂ O) | Mechanical ventilation (n=40) | 8.1 ± 2.87 | 9.15 ± 2.55 | >0.05 |
| | No mechanical ventilation (n=40) | 7.91 ± 2.16 | 9.62 ± 2.02 | <0.05 |
| | P (2 groups) | >0.05 | >0.05 | |
| Resistance (cmH ₂ O/l/s) | Mechanical ventilation (n=40) | 13.9 ± 4.86 | 13.09 ± 3.72 | >0.05 |
| | No mechanical ventilation (n=40) | 12.42 ± 5.2 | 12.74 ± 3.78 | >0.05 |
| | P (2 groups) | >0.05 | >0.05 | |
| Compliance (ml/cmH ₂ O) | Mechanical ventilation (n=40) | 52.32 ± 14.49 | 53.38 ± 11.28 | >0.05 |
| | No mechanical ventilation (n=40) | 51.26 ± 14.22 | 52.61 ± 11.46 | >0.05 |
| | P (2 groups) | >0.05 | >0.05 | |

Comments: P plateau and P mean of no-mechanical ventilation group after CPB increased compared to before CPB, other lung mechanics showed no differences in different time points. There were no differences in lung mechanics between two patient groups at each time points of measurement.

Table 3.5. Respiratory complications

| | MV group (n=40) | | Control group (n=40) | | p |
|-----------------------|--------------------|--------|-------------------------|--------|-------|
| | n | Rate % | n | Rate % | |
| Respiratory infection | 2 | 5.0 | 8 | 20.0 | <0.05 |
| Respiratory failure | 7 | 17.5 | 9 | 22.5 | >0.05 |
| Bronchospasm | 0 | 0.0 | 0 | 0.0 | >0.05 |
| ARDS | 0 | 0.0 | 0 | 0.0 | >0.05 |
| Lung atelectasis | 6 | 15.0 | 2 | 5.0 | >0.05 |
| Pneumothorax | 1 | 2.5 | 0 | 0.0 | >0.05 |
| Pleural effusion | 2 | 5.0 | 2 | 5.0 | >0.05 |
| Lung infiltration | 6 | 15.0 | 2 | 5.0 | >0.05 |
| Lung edema | 0 | 0.0 | 0 | 0.0 | >0.05 |

Comments: The rate of respiratory infection of no-mechanical ventilation group was statistically higher ($p < 0.05$). There were no differences between two study groups in respect to other respiratory complications.

Table 3.6. Effects of mechanical ventilation on some clinical outcomes

| Characteristics | MV group (n=40) | Control group (n=40) | p |
|--------------------------------|-----------------|-------------------------|-------|
| Duration on ventilator (hours) | 12.2 ± 4.88 | 14.7 ± 4.8 | <0.05 |
| ICU length of stay (hours) | 68.1 ± 30.7 | 71.68 ± 28.43 | >0.05 |
| Postoperative duration (days) | 9.8 ± 3.3 | 10.8 ± 3.8 | >0.05 |

Comments: Ventilation time of mechanical ventilation group was statistically shorter than that of control group ($p < 0.05$).

Table 3.7. Multivariate regression analysis of risk factors related to respiratory infection

| Independent variables | OR | CI 95% | p |
|-------------------------|-------|---------------|-------|
| Mechanical ventilation | 0.175 | 0.033 – 0.94 | <0.05 |
| CPB duration ≥ 120 mins | 0.216 | 0.024 – 1.93 | >0.05 |
| Age > 65 years old | 0.912 | 0.22 – 3.74 | >0.05 |
| Smoking | 0.544 | 0.13 – 2.28 | >0.05 |
| Acute kidney injury | 2.47 | 0.375 – 16.32 | >0.05 |

Comments: Mechanical ventilation has the ability to decrease risks of respiratory infection (OR = 0.175 with $p < 0.05$)

Table 3.8. Multivariate regression analysis of risk factors related to early extubation (within 8 hours)

| Independent variables | OR | CI 95% | p |
|------------------------|------|--------------|-------|
| Age > 65 years old | 0.82 | 0.24 – 2.83 | >0.05 |
| CPB ≥ 120 mins | 1.21 | 0.3 – 4.87 | >0.05 |
| Acute kidney injury | 0.54 | 0.05 – 5.18 | >0.05 |
| Smoking | 0.55 | 0.156 – 1.93 | >0.05 |
| Mechanical ventilation | 4.9 | 1.2 – 19.6 | <0.05 |

Comments: Mechanical ventilation increases the chance of early extubation for patients (OR = 4.9 with $p < 0.05$).

Chapter 4: DISCUSSION

There were no differences between two groups in age, heart failure, increased pulmonary pressure and other preoperative risk factors of respiratory complications; CPB duration, number of bypass grafts.

6.1. Effects of LPV on inflammatory response

4.1.1. White blood cells count: WBC count at 6h and 24h after surgery increased significantly compared to before surgery, then remained high and there was no apparent peak (table 3.1). Studies on the kinetic of WBC after CABG with CPB showed that: WBC increased greatly after CPB and peaked at postoperative day 1-2, then gradually decreased and returned to normal range after 21 days. We did not observe any difference in WBC count between 2 groups at different moments after surgery. Studies on MV during CPB rarely evaluate WBC count. Research of Beer showed that patients received MV had WBC count at postoperative day 1 lower than that of no-MV group. Because the WBC count in our study did not show a clear kinetic, comparison at the highest increase could not be performed, which led to different results with Beer's study.

4.1.2. CRP: Results in graph 3.1 showed: CRP level increased at 6h after surgery, peaked at postoperative day 2 and then gradually decreased, returned to near normal range in postoperative day 7. CRP level significantly increased compared to that before surgery. This kinetic is similar to general kinetic of CRP after inflammatory stimulus generally and after cardiac surgery particularly.

There were no differences in CRP levels between MV group and no-MV group, this result is comparable to study by Beer, CRP levels on postoperative day 1 and 5 after CABG of MV and control group did not differ significantly.

4.1.3. PCT: Both groups had significantly increased PCT compared to values before surgery. However, no-MV group had PCT on postoperative day 1 increased significantly compared to that of MV group (Table 3.2). When the patients were ventilated during CPB, lungs were not deflated completely and had better perfusion. These 2 mechanisms reduce alveolar-capillary injuries, decrease the translocation of bacteria from the lung into blood, reduce the stimulation of endotoxin, they lead to decreased PCT excretion. This can explain the difference in PCT levels between two groups.

4.1.4. IL-6: IL-6 level peaked at 6 hours after CPB, then decreased gradually. On postoperative day 3, IL-6 level significantly decreased but did not return to preoperative values (graph 3.3). Kinetic of IL-6 in our study is consistent with results from studies on kinetic of IL-6 after inflammatory stimulus as well as after CPB.

IL-6 levels at 6h and 24h after surgery of MV group were significantly lower than that of no-MV group (graph 3.3). This result is comparable to other studies. According to Beer, MV group had lower IL-6 levels on postoperative day 1 and 5 lower than those of control group. Durukan also documented that IL-6 level right after CPB of MV group was lower than that of control group. In our study, IL-6 level of MV group at peak time (6h and 24h) was lower than that of no-MV group. Therefore, MV may have limited the inflammatory response of patients, whose sign is decrease in IL-6 level.

Value of IL-6 in predicting infection

IL-6 level at 6h after surgery of patients with respiratory infection was higher than that of no-infection group (table 3.3). This is the time where IL-6 level peaks, while patients are diagnosed with respiratory infection on postoperative day 3 or later. ROC curve of

IL-6 with respiratory infection showed that: IL-6 level at 6h after surgery has the prognostic value with threshold of 373.2 pg/ml, sensitivity 60%, specificity 72.9% (graph 3.4).

According to Sander, highly increased IL-6 level maybe a sign of severe tissue and organ injury, which make the patients more prone to post-surgical infection. At the same time, IL-6 is also a marker that predicts lungs injuries such as pneumonia, ARDS, hemodynamic pulmonary edema. Due to the above reasons, increased IL-6 level can predict postoperative respiratory infection.

In our study, MV group has lower IL-6 level and lower rate of respiratory infection compared to control group. Because inflammatory lung injury will facilitate the growth of bacteria by reducing systemic and local inflammatory response, MV during CPB can reduce respiratory infection.

6.2. Effects of protective lung ventilation on some lung mechanics, clinical and pre-clinical parameters

6.2.1. Changes in lung mechanics

Over all, there were no differences in lung mechanics between 2 groups before and after CPB. However, when consider each group, we realize that P mean and P plateau of no-MV group after CPB were higher than those before CPB; while these pressures of MV group did not differ significantly (table 3.4). Increased P plateau can be caused by lung injury. Let the lung deflated completely in nearly 2 hours (CPB duration time) increases the permeability of alveolar-capillary membranes, negatively affect the lung mechanics. Theoretically, MV during CPB will avoid complete lung deflation, reduce inflammation and fluid accumulation in the alveoli and therefore improve lung mechanic. However, the volume of extravascular lung water can also affect the lung compliance. This volume is decided by other factors,

such as heart failure situation, volume of transfused fluid, permeability of alveolar-capillary membranes, etc. Studies have noted the differences in lung mechanics also noted the differences in extravascular lung water. Results of our study showed that LPV during CPB can improve lung mechanics, but the differences between two groups were not statistically significant, maybe because the CPB duration time was not long enough.

4.2.2. Changes in PaO₂/FiO₂ index

After surgery, all patients had lower PaO₂/FiO₂ index compared to before operation. However, no-MV group had significant decrease compared to MV group (Graph 3.5). Studies on oxygenation after CPB noted the decrease in PaO₂ and increase in A-aDO₂, demonstrated that the oxygen exchange in lungs is decreased. On the other hand, majority of studies on MV during CPB showed that MV group has higher oxygenation index compared to no-MV (studies by Beer, Furqan, Alavi, Salama, Davoudi, etc.). There are 2 studies noted that MV did not improve blood oxygenation of the patients. In these 2 studies, patients received MV during CPB with PEEP = 0. To our knowledge, PEEP >0 can avoid atelectasis, reduce pulmonary edema when capillary pressure increases and the permeability of alveolar-capillary membranes increases. Our patients received MV PEEP of 5 cm H₂O, this could be the reason why they had improved blood oxygenation index.

4.2.5. Respiratory complications

MV group had lower number of patients with respiratory infections compared to no-MV group, although the difference was not statistically significant. In addition, there were no differences in other respiratory complications between two groups (table 3.5).

Naveed et al studied 517 patients undergoing open heart surgery, in which 349 patients underwent coronary artery surgery and showed that the rate of pneumonia was 3%, respiratory failure (which required MV longer than 48 hours or re-intubation) was 8%. ARDS: 1%, atelectasis 20%[124].

According to Kaam, after the lungs are deflated for hours, alveolar-capillary membranes are injured and permeability increases, function of alveolar macrophage is affected, reduces the bactericidal capacity, facilitating bacteria to move from the lung into blood. In addition, deflated lung injure the surfactant membranes. Since surfactant is able to directly inhibit bacteria, inhibit endotoxin, inhibit cytokine excretion and reduce local inflammatory response, surfactant layers damage also facillates lung infection. According to Fujita, 36% of patients with lobe atelectasis on chest X-ray had pneumonia. The application of LPV, avoid lung deflation may be useful in preventing respiratory infection.

4.2.4. Ventilation time and hospital length of stay

MV group had shorter ventilation time compared to no-ventilation group, besides, there were no differences in ICU and hospital length of stay (table 3.6). Studies on MV during CPB by Furqan, Salama, Dasgupta, Davoudi, Lindsay, noted that it improved the treatment time.

4.2.6. Risk factors of respiratory infection and early extubation

Based on studies on risk factors of respiratory infection and prolonged ventilation, we chose the following independent factors: MV during CPB, age over 65, CPB time over 120 minutes, smoking, postoperative acute kidney injury (1,5-fold increase in creatinine compared to preoperative value) to analyze the relation between these factors and respiratory infection. Logistic regression of the

independent variables with dependent variable (respiratory infection) showed that: MV reduces the risk of respiratory infection in patients undergoing coronary artery surgery (OR = 0.175 with $p < 0.05$) (table 3.7).

Meanwhile, we chose independent factors including: MV during CPB, age over 65, CPB duration over 120 minutes, smoking, postoperative acute kidney injury (1,5-fold increase in creatinine compared to preoperative value) to analyze the association with the possibility for early extubation. Logistic regression of the above variables showed that: patients in MV group had the higher possibility for early extubation (within 8 hours) compared to no-mechanical ventilation group (OR = 4.9 with $p < 0.05$) (Table 3.8).

CONCLUSION

1. Protective mechanical lung ventilation during CPB reduces inflammatory response of patients undergoing coronary artery surgery

- Patient group which received MV had lower levels of IL-6 at 6h and 24h after CPB compared to those of no-mechanical ventilation group, PCT level at 24h after surgery lower than that of control group.

2. Protective mechanical lung ventilation during CPB improves blood oxygenation of patients undergoing coronary artery surgery

- Patient group with MV had higher PaO₂/FiO₂ after CPB and after transferring to the ICU compared to no-mechanical ventilation group.

3. Protective mechanical lung ventilation during CPB reduces the possibility of postoperative respiratory infection and increases the chance of early extubation.

- Patients in MV group had lower risks of respiratory infection (OR = 0.175, $p < 0.05$), higher chance of early extubation (within 8 hours) (OR = 4.9, $p < 0.05$) compared to no-MV group.

RECOMMENDATIONS

- Protective lung ventilation during CPB can be applied for patients undergoing coronary artery surgery. This method reduces systemic inflammatory response, improves blood oxygenation and can improve respiratory infection and shortens ventilation time for patients.
- Further investigations should be conducted on patients with risks of lung injuries after surgery such as patients with history of chronic lung diseases, preoperative heart failure and pneumonia, obesity.

THE LIST OF PUBLISHED ARTICLES RELATED TO THE THESIS

1. Ha Mai Huong, Do Ngoc Son, Nguyen Van Chi, Nguyen Dat Anh (2016). Evaluation of changes in postoperative systemic inflammatory markers in patients with coronary artery bypass surgery. VietNam Medical Journal, Special issue 3-2016, pages 19-25.
2. Ha Mai Huong, Luong Quoc Chinh, Do Ngoc Son, Nguyen Thi Du (2017). The effect of low frequency ventilation and low volume air circulation on systemic sepsis in patients outside the coronary artery bypass surgery. Journal of Medical Research, Vol 2-2017, pages 63-69.
3. Ha Mai Huong, Luong Quoc Chinh, Do Ngoc Son, Nguyen Van Chi, Nguyen Dat Anh. (2017) Effects on lung mechanics and clinical outcomes of low-frequency ventilation and low volume air flow in the external circulatory system of coronary artery bypass surgery. Viet Nam Medical Journal, Special issue 8-2017, pages 128-134.