

- tiên sỹ y học, Trường Đại học Y Hà Nội.
- Angle EH (1907).** Malocclusion of the teeth, Philadelphia, SS White, 122.
 - Kazutaka Kasai (1998).** Soft tissue adaptability to hard tissues in facial profiles. Am J Orthod Dentofacial Orthop, 113, 84-674.
 - Trần Tuấn Anh (2017).** Nghiên cứu một số đặc điểm hình thái, chỉ số đầu-mặt ở một nhóm người Việt độ tuổi từ 18-25 có khớp cắn bình thường và
 - Khuôn mặt hài hòa. Luận án tiến sỹ y học, trường Đại học Y Hà Nội.
 - Charles J. Burstone and Legan H.L. (1980).** Soft tissue cephalometric analysis for orthognathic surgery. Journal of oral surgery (American Dental Association: 1965), 38(10), 744-751.
 - Burstone CJ (1958).** The integumental profile. Angle Orthod, 44, 1-25.

ĐÁNH GIÁ KẾT QUẢ ĐIỀU TRỊ GHÉP TẾ BÀO GỐC TỦY XƯƠNG TỰ THÂN CHO BỆNH NHÂN CHẤN THƯƠNG CỘT SỐNG LIỆT TỦY HOÀN TOÀN TẠI BỆNH VIỆN HỮU NGHỊ VIỆT ĐỨC

Vi Quỳnh Hoa*, Đỗ Thanh Hòa*, Nguyễn Mạnh Khánh*, Nguyễn Đình Hòa*, Nguyễn Thị Hương*, Nguyễn Thị Thu Hà**

TÓM TẮT.

Mục tiêu: Đánh giá kết quả điều trị ghép tế bào gốc (TBG) tủy xương tự thân cho bệnh nhân chấn thương cột sống liệt tủy hoàn toàn. **Đối tượng và phương pháp nghiên cứu:** 84 bệnh nhân chấn thương cột sống liệt tủy hoàn toàn; được chia làm 2 nhóm: nhóm chứng (42 bệnh nhân) và nhóm ghép tế bào gốc tủy xương tự thân (42 bệnh nhân). Đánh giá mức độ cải thiện ở bệnh nhân dựa vào thang điểm AIS, SF36 và MRI. **Kết quả:** Sau ghép TBG 12 tháng, nhóm chứng có 2 bệnh nhân (5%) cải thiện AIS từ A lên B. Nhóm ghép TBG có 16 trên 42 BN (38%) cải thiện AIS từ A lên B hoặc C hoặc D; chất lượng cuộc sống của 42 bệnh nhân có cải thiện (theo thang điểm SF36); có sự giảm về độ tổn thương ống sống tối đa (MCC), độ chèn ép ống sống tối đa (MSCC) (theo kết quả MRI).

Từ khóa: Tế bào gốc tủy xương, chấn thương cột sống liệt tủy hoàn toàn.

SUMMARY

ASSESSMENT OF THE OUTCOMES OF AUTOLOGOUS BONE MARROW STEM CELLS TRANSPLANT FOR PATIENTS WITH COMPLETE SPINALL CORD INJURY AT VIET DUC UNIVERSITY HOSPITAL

Objective: To assess the outcomes of autologous bone marrow stem cells transplant for patients with complete spinal cord injury. **Subjects and methods:** 84 patients with complete spinal cord injury were divided into 2 groups: the control group (42 patients) and the autologous bone marrow stem cells transplant group (42 patients). To assess the improvement in patients based on AIS, SF36 and MRI. **Results:** After

12 months, the control group had 2 patients (5%) who improved AIS from A to B. The stem cell transplant group had 16 of 42 patients (38%) who improved AIS from A to B or C or D; the general health status of 42 patients improved in the SF36 scale; there was a decrease in MCC and MSCC (according to MRI results).

Keywords: Bone marrow stem cells, complete spinal cord injury.

I. ĐẶT VẤN ĐỀ

Chấn thương cột sống (CTCS) là tình trạng cột sống và tủy sống bị thương tổn do chấn thương gây ra. Trong CTCS thì nhóm CTCS liệt tủy hoàn toàn (LTHT) là một thách thức trong điều trị. Bệnh nhân có nhiều di chứng và diễn biến tâm lý phức tạp ảnh hưởng đến đời sống của bệnh nhân, gia đình và xã hội. Phương pháp điều trị phẫu thuật cơ bản giúp cố định cột sống, giải phóng chèn ép nhưng khả năng phục hồi tủy gần như rất thấp.

Trước thực tế này, nghiên cứu một phương pháp điều trị kết hợp đã trở nên cấp thiết đối với các nhà lâm sàng trên thế giới và Việt Nam. Vì vậy, liệu pháp sử dụng tế bào gốc (TBG) từ nhiều nguồn gốc khác nhau đã được tiến hành nghiên cứu để điều trị bệnh nhân CTCS LTHT. Trong đó, nguồn TBG tự thân từ tủy xương (gồm TBG tạo máu CD34+ và TBG trung mô CD73+, CD90+, CD105+) có nhiều ưu điểm vượt trội, đã được chúng tôi nghiên cứu nhằm mục tiêu: *Đánh giá kết quả điều trị ghép TBG tủy xương tự thân cho bệnh nhân CTCS LTHT.*

II. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

1. Đối tượng nghiên cứu: 84 bệnh nhân CTCS liệt tủy hoàn toàn, chia làm 2 nhóm: nhóm chứng gồm 42 bệnh nhân được mổ cố định cột sống, không ghép tế bào gốc; nhóm ghép TBG

*Bệnh viện HN Việt Đức

**Bệnh viện Quân đội trung ương 108

Chịu trách nhiệm chính: Vi Quỳnh Hoa

Email: bshoabvvd@gmail.com

Ngày nhận bài: 16.12.2019

Ngày phản biện khoa học: 21.01.2020

Ngày duyệt bài: 3.2.2020

gồm 42 bệnh nhân được mổ cố định cột sống, và ghép tế bào gốc.

2. Phương pháp nghiên cứu.

Thiết kế nghiên cứu: Mô tả tiền cứu, can thiệp lâm sàng theo dõi dọc có nhóm chứng.

Chỉ tiêu nghiên cứu:

- Đặc điểm đối tượng nghiên cứu: tuổi, giới.
- Số lượng TB CD34+; TB CD73+ / CD90+ / CD105+ ghép cho bệnh nhân.
- Thang điểm AIS (The ASIA Impairment Scale, 2011): phân loại và đánh giá mức độ tổn thương tủy sống: A (Hoàn toàn: mất hoàn toàn cảm giác hay vận động (VĐ) ở đoạn S4-S5), B (Không hoàn toàn: còn cảm giác, không có VĐ

dưới TT S4-S5), C (Không hoàn toàn: còn VĐ dưới nơi TT, trên 50% các cơ chính dưới TT <3), D (Không hoàn toàn: còn VĐ dưới TT, trên 50% các cơ chính có sức cơ ≥ 3), E (Bình thường: cảm giác và VĐ bình thường) [5].

- Thang điểm đánh giá chất lượng cuộc sống (SF36) [1].

- MRI cột sống: L (chiều dài tổn thương tủy sống), R (chiều rộng tổn thương ống sống), MCC (độ tổn thương ống sống tối đa), MSCC (độ chèn ép tủy tối đa).

Xử lý số liệu: Số liệu được xử lý trên phần mềm SPSS 16.0 và Microsoft Excel.

III. KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU

1. Đặc điểm đối tượng nghiên cứu

Bảng 1: Đặc điểm đối tượng nghiên cứu

Nhóm BN		Nhóm chứng (n=42)	Nhóm ghép TBG (n=42)
Tuổi n (%)	18 – 30	19 (45%)	17 (40%)
	31 – 40	13 (31%)	15 (36%)
	41 – 50	5 (12%)	6 (14%)
	51 – 60	5 (12%)	4 (10%)
	Tổng	42 (100%)	42 (100%)
Giới n (%)	Nam	37 (88%)	38 (90%)
	Nữ	5 (12%)	4 (10%)
	Tổng	42 (100%)	42 (100%)

Nhận xét: Không có sự khác biệt về tuổi, giới giữa hai nhóm chứng và nhóm ghép TBG ($p > 0.05$). Nam giới chiếm chủ yếu. Nhóm tuổi từ 18-30 chiếm tỷ lệ cao nhất.

2. Kết quả xác định thành phần TBG

Bảng 2: Liều ghép tế bào CD 34(+), tế bào CD73+ / CD90+ / CD105+ (n=42)

Chỉ số	Liều ghép TB/lần (Trung bình \pm SD)	Tổng liều TB ghép (Trung bình \pm SD)
Số lượng TB CD34(+) ($\times 10^6$)	13,25 \pm 6,41	39,75 \pm 16,27
Số lượng TB CD73+ / CD90+ / CD105+ ($\times 10^3$)	50,02 \pm 38,44	150,07 \pm 113,28

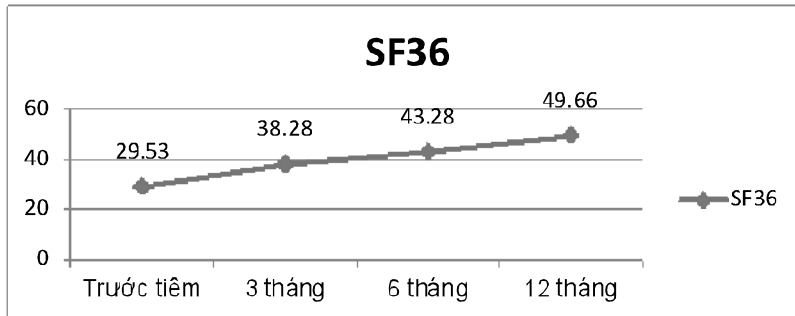
Nhận xét: Số lượng TBG ghép cho bệnh nhân lần lượt là $(39,75 \pm 16,27) \times 10^6$ TB CD34+ và $(150,07 \pm 113,28) \times 10^3$ TB CD73+ / CD90+ / CD105+.

3. Kết quả điều trị ghép TBG

Bảng 3: Đánh giá phục hồi thần kinh theo thang điểm AIS

Nhóm	Thời gian	n	Mức A	Mức B	Mức C	Mức D	Mức E
Nhóm chứng	Ban đầu	42	42 (100%)	0	0	0	0
	3 tháng	42	40 (95%)	2 (5%)	0	0	0
	6 tháng	42	40 (95%)	2 (5%)	0	0	0
	12 tháng	42	40 (95%)	2 (5%)	0	0	0
Nhóm ghép TBG	Trước ghép	42	42 (100%)	0	0	0	0
	3 tháng	42	28 (67%)	14 (33%)	0	0	0
	6 tháng	42	26 (62%)	13 (31%)	3 (7%)	0	0
	12 tháng	42	26 (62%)	12 (29%)	3 (7%)	1 (2%)	0

Nhận xét: Nhóm chứng: 2 bệnh nhân (5%) hồi phục AIS từ A lên B. Nhóm ghép TBG: sau 12 tháng, 29% BN chuyển từ A-B, 7% từ A-B sang C và 2% sang D.



Biểu đồ 1: Chỉ tiêu trung bình chung của SF36 trước và sau ghép (n=42)

Nhận xét: Chỉ tiêu trung bình chung của SF36 tăng dần sau ghép ($p < 0,001$).

Bảng 4: Kết quả MRI ở thời điểm trước ghép TBG

Nhóm	L (mm)	R (mm)	MCC (%)	MSCC (%)
Nhóm chứng (n = 42)	60,32 ± 7,85	5,67 ± 1,86	29,15 ± 3,87	30,18 ± 3,45
Nhóm ghép TBG (n = 42)	66,02 ± 22,58	6,07 ± 2,29	34,23 ± 14,77	37,89 ± 16,87
p	>0,05	>0,05	>0,05	>0,05

Nhận xét: Chỉ số L, R, MCC và MSCC ở hai nhóm chứng và nhóm ghép TBG không có sự khác biệt ($p > 0,05$).

Bảng 5: Kết quả MRI ở thời điểm sau ghép 12 tháng

Nhóm	L (mm)	R (mm)	MCC (%)	MSCC (%)
Nhóm chứng (n = 42)	57,75 ± 7,45	6,56 ± 2,95	25,15 ± 1,96	27,01 ± 2,03
Nhóm ghép TBG (n = 42)	38,45 ± 13,40	8,19 ± 1,97	13,00 ± 5,67	14,97 ± 6,80
p	<0,05	<0,05	<0,05	<0,05

Nhận xét: Nhóm ghép TBG có L là 38,45 ± 13,40 mm, MCC là 13,00 ± 5,67% và MSCC là 14,97 ± 6,80%; thấp hơn so với nhóm chứng với $p < 0,05$. R là 8,19 ± 1,97mm, lớn hơn so với nhóm chứng với $p < 0,05$.

IV. BÀN LUẬN

Nghiên cứu trên 84 BN CTCS LTHT, được chia làm 2 nhóm: nhóm chứng (gồm 42 BN không ghép TBG) và nhóm ghép TBG (gồm 42 BN được ghép TBG).

Số lượng TB CD34+ và TB CD90+/CD73+/CD105+ ghép cho bệnh nhân

TBG tủy xương bao gồm TBG tạo máu (HSC) và TBG trung mô (MSC). HSC đã được nghiên cứu và dấu ấn đặc hiệu là phân tử CD34. Gần đây, nhiều nghiên cứu đã báo cáo về khả năng biệt hóa " mềm dẻo" của HSC, mở ra cơ hội cho các nghiên cứu ứng dụng HSC trong điều trị tái tạo các cơ quan tổ chức khác nhau trong cơ thể. Tế bào gốc trung mô (MSC) là những tế bào đệm của tủy xương, dưới các tác động kích thích của các yếu tố phát triển, tế bào gốc trung mô có thể biệt hoá thành các tế bào có nguồn gốc trung mô trong đó có tế bào thần kinh. Biểu hiện các kháng nguyên bề mặt đặc hiệu của MSC là CD90+/CD73+/CD105+ và CD45-/CD34-. Tổng liều ghép cho bệnh nhân trong nghiên cứu của chúng tôi có số lượng tế bào CD34+ là

39,75x10⁶; TB CD73+/CD90+/CD105+ là 1,5x10⁵ (Bảng 2). Tương tự nghiên cứu của tác giả Zurab Kakabadze (2016) lượng tế bào CD34(+) là 12,2 x 10⁶ TB, MSC là 2,2 x 10⁵ TB [7].

Đánh giá mức độ hồi phục thần kinh, nghiên cứu dựa vào thang điểm AIS

Theo dõi 42 bệnh nhân nhóm chứng (AIS- A), sau ghép 3 tháng, 6 tháng, 12 tháng chỉ có 5% cải thiện thang điểm AIS từ A lên B (Bảng 3). Nghiên cứu của tác giả Jenna L. Robbins và cộng sự (2015) cho thấy ở nhóm chứng không có sự cải thiện AIS trong khi ở nhóm ghép TBG có tỉ lệ 19/40 bệnh nhân có sự cải thiện [2]. Kirshblum và cộng sự (2004) đánh giá sự phục hồi tự nhiên trên 987 bệnh nhân ở 16 trung tâm thu được kết quả: 94,4% AIS-A không phục hồi, chỉ có khoảng 3,5% AIS-A sang AIS-B và 1,05% AIS-A sang AIS-C hoặc D [3].

Nhóm bệnh nhân ghép TBG được theo dõi ở các thời điểm: 3 tháng có 33% cải thiện từ AIS-A lên B, 6 tháng có thêm 5% cải thiện từ AIS-A lên B hoặc C, 12 tháng có thêm 2% cải thiện lên AIS-D (Bảng 3). Kết quả này có sự tương đồng với nghiên cứu của tác giả của Seung Hwan

Yoon và cs (2007) 30,4% bệnh nhân cải thiện từ AIS - A lên B hoặc C [6].

Đánh giá chất lượng cuộc sống theo thang điểm SF36

SF 36 được xây dựng bởi nhóm nghiên cứu y tế (Medical Outcomes Study – MOS) thuộc tập đoàn RAND. Bộ 36 câu hỏi bao gồm 8 tiêu chí đánh giá về tình trạng sức khoẻ và tâm sinh lý, cụ thể : (1) hoạt động thể lực, (2) các hạn chế do sức khoẻ thể chất, (3) các hạn chế do vấn đề tinh thần, (4) sinh lực, (5) sức khoẻ tinh thần, (6) hoạt động xã hội, (7) cảm giác đau, (8) sức khoẻ chung [1]. Kết quả nghiên cứu của chúng tôi cho thấy ở các thời điểm 3 tháng, 6 tháng và 12 tháng đều có sự cải thiện rõ rệt đặc biệt là tiêu chí (8) đánh giá tình trạng sức khoẻ chung (Biểu đồ 1).

MRI (Cộng hưởng từ)

CHT đánh giá các tổn thương: máu tụ, phù tủy, chèn ép tủy, cắt ngang tủy... và đánh giá khả năng hồi phục và cải thiện sau điều trị. Hình ảnh MRI của bệnh nhân chấn thương cột sống trong cả hai nhóm trước khi điều trị cho thấy: chiều dài tủy sống tổn thương của nhóm chứng và nhóm ghép TBG là 60,32 mm và 66,02 mm, độ rộng tủy sống là 5,67 mm và 6,07 mm. Giá trị L và R của nhóm chứng và nhóm ghép TBG cho thấy có sự chênh lệch nhỏ giữa mức độ tổn thương của hai nhóm. Chỉ số MCC, MSCC ở nhóm chứng lần lượt là 29,15%, 30,18% thấp hơn ở nhóm ghép TBG lần lượt là 34,23%, 37,89% (Bảng 4). Tuy nhiên, sự khác biệt này không có ý nghĩa ($p > 0,05$). Điều này cho thấy nghiên cứu đã lựa chọn hai nhóm bệnh nhân có sự tương đồng nhất định về mức độ chấn thương trước khi điều trị. Việc đưa ra các so sánh với nhóm chứng tương đồng đã loại bỏ được các yếu tố nhiễu như: trình độ phẫu thuật, phục hồi tự nhiên.

Tuy nhiên, khi so sánh kết quả MRI của 2 nhóm chứng và nhóm ghép TBG cùng thời điểm quan sát 12 tháng sau ghép, kết quả cho thấy chiều dài tổn thương nhóm ghép TBG $38,45 \pm 13,40$ thấp hơn nhiều so với nhóm chứng $57,75 \pm 7,45$, chiều rộng của tủy sống rộng hơn nhiều ở nhóm ghép TBG $8,19 \pm 1,97$ so với nhóm chứng $6,56 \pm 2,95$ (Bảng 5). Thêm vào đó, MCC và MSCC nhóm ghép TBG cũng đồng thời thấp hơn so với nhóm chứng. Sự khác biệt của các biến tương ứng ở hai nhóm có ý nghĩa thống kê. Điều này có thể khẳng định sự phục hồi về cấu

trúc cột sống, tủy sống liên quan đến yếu tố TBG cấy ghép. Như vậy không thể phủ nhận vai trò TBG, sự tham gia của TBG trong môi trường tổn thương tủy sống không những chỉ chống viêm, điều hoà miễn dịch mà còn đóng vai trò tái tạo, phục hồi phần tủy sống bị tổn thương với sự cải thiện về chiều dài tổn thương, giảm đường kính của nang mô sẹo. Park và cs (2011) đã ghi nhận sự mất đi nang mô sẹo và tăng chiều rộng tủy sống trên phim MRI [4].

V. KẾT LUẬN

Nghiên cứu trên 84 bệnh nhân CTCS LHTT được chia làm 2 nhóm: nhóm chứng và nhóm ghép TBG

Sau 12 tháng ghép TBG tự thân từ tủy xương (TBG tạo máu và TBG trung mô), có 16 trên 42 BN (38%) cải thiện AIS từ A lên B hoặc C hoặc D; chất lượng cuộc sống của 42 bệnh nhân có cải thiện (theo thang điểm SF36); có sự giảm về độ tổn thương ống sống tối đa (MCC), độ chèn ép ống sống tối đa (MSCC) (theo kết quả MRI).

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Hays RD, Sherbourne CD, Mazel RM. The RAND 36-Item Health Survey 1.0. Health Econ, 1993, 2 (3), 217-227.
2. Jenna L Robbins, BA, Priyanka R Kumar et al. Clinical Utility of Mesenchymal Stem Cells in the Treatment of Spinal Cord Injury. Contemporary Spine Surgery, 2015, 16 (6).
3. Kirshblum S, Millis S, McKinley W et al. Late neurologic recovery after traumatic spinal cord injury. Archives of physical medicine and rehabilitation, 2004, 85 (11), 1811-1817.
4. Park Jin Hoon, Kim Dae Yul, Sung Inn Young et al. Long-term results of spinal cord injury therapy using mesenchymal stem cells derived from bone marrow in humans. Neurosurgery, 2011, 70 (5), 1238-1247.
5. Steven C. Kirshblum, Stephen P. Burns, Fin Biering-Sorensen et al. International standards for neurological classification of spinal cord injury (Revised 2011). The Journal of Spinal Cord Medicine, 2011, 34 (6), 535-546.
6. Yoon Seung Hwan, Shim Yu Shik, Park Yong Hoon et al. Complete spinal cord injury treatment using autologous bone marrow cell transplantation and bone marrow stimulation with granulocyte macrophage-colony stimulating factor: phase I/II clinical trial. Stem cells, 2007, 25 (8), 2066-2073
7. Zurab Kakabadze, Nickolas Kipshidze, Konstantine Mardaleishvili et al. Phase 1 Trial of Autologous Bone Marrow Stem Cell Transplantation in Patients with Spinal Cord Injury. Stem cells international, 2016.