

Nghiên cứu sử dụng TBG tủy xương tự thân trong điều trị khớp giả, hoại tử vô khuẩn chỏm xương đùi và kéo dài chi

Nguyễn Thị Thu Hà^{1*}, Lý Tuấn Khải¹, Nguyễn Thanh Bình¹, Lê Văn Đoàn¹
Đỗ Tiến Dũng¹, Lê Hồng Hải¹, Nguyễn Mạnh Khánh²

¹Bệnh viện Trung ương Quân đội 108

²Bệnh viện Việt Đức

Ngày nhận bài 20.3.2015, ngày chuyển phản biện 2.4.2015, ngày nhận phản biện 3.5.2015, ngày chấp nhận đăng 8.5.2015

Việc sử dụng tế bào gốc (TBG) tủy xương trong điều trị một số tổn thương xương khớp hiện đang được các tác giả trong và ngoài nước quan tâm nghiên cứu. Ở Việt Nam, công trình nghiên cứu sử dụng TBG tủy xương tự thân trong điều trị khớp giả (KG), hoại tử vô khuẩn chỏm xương đùi (CXĐ) và kéo dài chi là một trong những công trình nghiên cứu đầu tiên trong lĩnh vực này, tạo cơ sở cho nhiều nghiên cứu tiếp theo. Nghiên cứu nhằm thực hiện các mục tiêu: 1) Đánh giá kết quả điều trị KG thân xương dài, hoại tử vô khuẩn CXĐ, kéo dài chi bằng ghép TBG tủy xương tự thân; 2) Xác định mối liên quan giữa số lượng TBG được ghép với hiệu quả điều trị. Trong tổng số 228 bệnh nhân (BN) được nghiên cứu, có 142 BN KG thân xương dài, 50 BN hoại tử vô khuẩn CXĐ giai đoạn I, II (theo ARCO) và 36 BN tằm vóc thấp được kéo dài chi. Với phương pháp tiêm trực tiếp 20-30 ml khối TBG tự thân chiết tách từ 250-350 ml dịch tủy xương vào vị trí tổn thương, kết quả cho thấy, 84,5% BN KG đã liền xương với thời gian trung bình là $19,8 \pm 9,5$ tuần và đã được ghép nhiều TBG trung mô hơn so với những BN không liền xương; 82% BN hoại tử vô khuẩn CXĐ đạt kết quả điều trị từ khá, tốt đến rất tốt (theo thang điểm Harris) đã được ghép số lượng TBG trung mô nhiều hơn so với nhóm đạt kết quả điều trị trung bình và kém; những BN kéo dài chi được ghép TBG có thời gian liền xương trung bình cho 1 cm kéo dài là $29,5 \pm 4,5$ ngày, giảm đáng kể so với không sử dụng TBG. Sau quá trình theo dõi kết quả điều trị 5 năm sau ghép, có thể kết luận: TBG tủy xương tự thân sử dụng trong điều trị KG, hoại tử vô khuẩn CXĐ và kéo dài chi có hiệu quả tốt và an toàn, có mối liên quan thuận giữa số lượng TBG được ghép và kết quả điều trị.

Từ khóa: hoại tử vô khuẩn CXĐ, kéo dài chi, KG, TBG tủy xương.

Chỉ số phân loại 3.2

Đặt vấn đề

Tủy xương là một tổ chức chứa nhiều loại TBG khác nhau như TBG tạo máu, TBG trung mô, tế bào tiền thân nội mạc... Những TBG này có rất nhiều tiềm năng và đã được ứng dụng trong nhiều phương pháp điều trị dựa trên cơ sở tế bào, đặc biệt là những phương pháp điều trị sửa chữa, tái tạo tổ chức. Một trong những ứng dụng thuộc loại này đã được một số tác giả trên thế giới nghiên cứu trong những năm gần đây và đã thu được những kết quả đầy hứa hẹn, đó là sử dụng TBG tủy xương trong điều trị những tổn thương xương, khớp khó hồi phục [1-3]...

Ở Việt Nam, lần đầu tiên từ năm 2007, nhóm nghiên cứu của chúng tôi gồm các bác sỹ chuyên ngành huyết học và chấn thương chỉnh hình đã tiến hành đề tài nghiên cứu: “Sử dụng TBG tủy xương tự thân trong điều trị KG, hoại tử vô khuẩn CXĐ và kéo dài chi” với

2 mục tiêu: 1) Đánh giá kết quả điều trị các tổn thương; 2) Xác định mối liên quan giữa số lượng TBG được ghép với hiệu quả điều trị. Những kết quả của đề tài chính là những cơ sở khoa học đầu tiên cho việc triển khai những đề tài sau này như “Nghiên cứu xây dựng quy trình sử dụng TBG tạo máu tự thân để điều trị các tổn thương cơ, khớp, xương khó liền” [1]... Dưới đây là những kết quả nghiên cứu chính về sử dụng TBG tủy xương tự thân trong điều trị KG, hoại tử vô khuẩn CXĐ và kéo dài chi.

Đối tượng và phương pháp nghiên cứu

Đối tượng nghiên cứu

228 BN tuổi từ 18 đến 58 (166 nam và 62 nữ) có các tổn thương xương khớp được điều trị bằng ghép TBG tủy xương tự thân tại Viện Chấn thương chỉnh hình - Bệnh viện

*Tác giả chính: Tel: 0912533555, Email: thuhahh108@vnn.vn

APPLYING AUTOLOGOUS BONE MARROW STEM CELL IN TREATMENT OF LONG BONE NONUNIONS, ASEPTIC FEMORAL HEAD OSTONECROSIS AND LIMB LENGTHENING

Summary

Using bone marrow stem cell (BMSC) in treatment of bone and joint diseases has been researched in this study. The research objectives are to: 1) evaluate the effect of autologous BMSC on treatment of long bone nonunions, aseptic femoral head osteonecrosis and limb lengthening; 2) determine the relationship between the number of grafted stem cells and the clinical outcome. This study has been conducted on 142 patients with long bone nonunions, 50 patients with aseptic femoral head osteonecrosis, and 36 patients with limbs lengthened by Ilizarov's principle. Methods: 20-30 milliliters of autologous BMSC mass separated from 250-350 milliliters of aspirated bone marrow fluid have been injected into the sites of bone lesions. The results have shown that: 84.5% patients with bone nonunions have achieved bone union with the bone healing time of 19.8 ± 9.5 weeks; 82% patients with aseptic femoral head osteonecrosis have had good outcome (based on Harris criteria); the bone healing time for 1 centimeter of length in patients with lengthened limbs and grafted BMSC has been 29.5 ± 4.5 days, significantly shorter than that in patients without grafting BMSC. The patients followed up approximately 5 years after being grafted by BMSC have had good outcomes. In conclusion, autologous bone marrow stem cell grafting is a safe and effective method in treatment of long bone nonunion, aseptic femoral head osteonecrosis and limb lengthening; there is a relationship between the number of grafted stem cells and the clinical outcome.

Keywords: aseptic femoral head osteonecrosis, bone marrow stem cell, limb lengthening, nonunion.

Classification number 3.2

Trung ương Quân đội 108 và Khoa Chấn thương chỉnh hình - Bệnh viện Việt Đức từ tháng 2.2007 đến tháng 8.2012, bao gồm:

+ 142 BN KG thân xương dài (nhóm I)

+ 50 BN hoại tử vô khuẩn CXĐ giai đoạn I, II (theo ARCO [4]) (nhóm II)

+ 36 BN điều trị kéo dài chi theo nguyên lý Ilizarov hết giai đoạn căng dẫn (nhóm III).

Phương pháp nghiên cứu

Thiết kế nghiên cứu: tiền cứu, can thiệp lâm sàng cắt ngang có theo dõi dọc.

Các kỹ thuật sử dụng trong nghiên cứu:

- Xét nghiệm tế bào máu và tủy xương: sử dụng máy đếm tế bào tự động CD1800 (Abbott - Hoa Kỳ) và phương pháp tế bào học kính hiển.

- Tách khối TBG từ dịch hút tủy xương: mỗi BN được chọc hút thu gom 250-350 ml dịch tủy xương từ hai mào chậu sau. Khối TBG được tách bằng phương pháp ly tâm gradient tỷ trọng sử dụng dung dịch Ficoll ($\rho = 1,077$) hoặc máy tách tế bào tự động COMTEC (Fresenius - Đức), huyền dịch bằng nước muối sinh lý để có thể tích cuối cùng là 30 ml [1].

- Xác định thành phần TBG tạo máu CD34⁺: sử dụng phương pháp tế bào dòng chảy theo hướng dẫn của ISHAGE [5].

- Xác định TBG trung mô bằng kỹ thuật nuôi cấy cụm nguyên bào sợi CFU-F (Colony forming unit - Fibroblast) với môi trường nuôi cấy của Stem cell technologies (Canada) [6].

- Kỹ thuật tiêm TBG tủy xương vào ổ KG và ổ căng dẫn: khối TBG tủy xương được ghép qua da vào ổ KG tại phòng mổ vô trùng, có trợ giúp của X-quang tăng sáng và C-arm [7].

- Đánh giá kết quả sau ghép từ 6 tháng trở lên dựa trên khám lâm sàng và hình ảnh trên phim X-quang.

- Kỹ thuật tiêm TBG vào CXĐ hoại tử: khối TBG tủy xương được ghép vào vị trí ổ hoại tử CXĐ qua đường khoan giảm áp tại phòng mổ vô trùng, có trợ giúp của X-quang tăng sáng và C-arm [2, 8].

- Đánh giá kết quả theo thang điểm Harris tại các thời điểm sau ghép 1 tháng, 3 tháng, 6 tháng, 1 năm, những năm tiếp theo mỗi năm 1 lần [9].

Xử lý số liệu: bằng các thuật toán thống kê với phần

mềm SPSS 18.0.

Kết quả nghiên cứu

Kết quả xác định các thành phần của khối TBG

Các chỉ số đánh giá thành phần TBG tạo máu và TBG trung mô trong khối TBG của 3 nhóm bệnh nhân nghiên cứu được thể hiện trong bảng 1.

Bảng 1: thành phần TBG tạo máu và TBG trung mô trong khối TBG

Chỉ số	Nhóm I ($\bar{X} \pm SD$)	Nhóm II ($\bar{X} \pm SD$)	Nhóm III ($\bar{X} \pm SD$)
n	142	50	36
Tỷ lệ CD34 ⁺ (%)	1,25±0,60	1,04±0,61	1,29±0,64
Tổng số CD34 ⁺ (x10 ⁶)	16,4±8,6	13,7±11,5	14,9±9,3
Số lượng tế bào tạo cụm CFU-F/ml (x10 ³)	2,21±1,50	1,23±0,70*	1,83±1,24
Tổng số CFU-F (x10 ³)	70,6±51,9	48,6±31,0*	60,1±36,8

*p^{I-II} < 0,05

Nhận xét: các chỉ số đánh giá thành phần TBG tạo máu (tỷ lệ và tổng số tế bào CD34⁺) trong khối TBG là tương đương giữa 3 nhóm BN, sự khác biệt không có ý nghĩa thống kê. Các chỉ số đánh giá thành phần TBG trung mô trong khối TBG (nồng độ tế bào tạo cụm CFU-F có trong 1 ml và tổng số tế bào tạo cụm CFU-F) của nhóm I (nhóm BN KG) cao hơn so với nhóm II (nhóm BN hoại tử CXĐ) có ý nghĩa thống kê với p < 0,05.

Kết quả liền xương của nhóm KG thân xương dài (nhóm I)

Kết quả đánh giá liền xương ở 142 BN có 142 ổ KG với thời gian theo dõi trung bình 21 tháng (9-39 tháng) được thể hiện trong bảng 2.

Bảng 2: tỷ lệ liền xương và thời gian liền xương trên phim X-quang

Vị trí KG	n	Liền xương		Thời gian liền xương ($\bar{X} \pm SD$) (tuần)	Không liền	
		n	%		n	%
Cẳng chân	95	81	85,3	21,4±10,2	14	14,7
Đùi	19	16	84,2	16,8±4,5	03	15,8
Cánh tay	10	08	80,0	15,5±3,8	02	20,0
Cẳng tay	18	15	83,3	22,7±13,6	03	16,7
Tổng số	142	120	84,5	19,8±9,5	22	15,5

Nhận xét: tỷ lệ đạt liền xương của tất cả các BN là 84,5% (120/142 BN). Thời gian liền xương trên phim X-quang của tất cả các BN là 19,8±9,5 tuần; có 22/142

BN không liền xương, chiếm tỷ lệ 15,5%.

Mối liên quan giữa số lượng TBG được ghép với kết quả điều trị liền xương được thể hiện trong bảng 3.

Bảng 3: liên quan giữa số lượng TBG được ghép với kết quả điều trị liền xương

Chỉ số	Liền xương ($\bar{X} \pm SD$)	Không liền ($\bar{X} \pm SD$)	p
n	120	22	
Tỷ lệ CD34 ⁺ (%)	0,57±0,35	0,56±0,39	>0,05
Tổng số CD34 ⁺ (x10 ⁶)	17,5±8,50	16,9±11,8	>0,05
Số lượng tế bào tạo cụm CFU-F/ml (x10 ³)	2,40±1,43	1,03±0,98	<0,05
Tổng số CFU-F (x10 ³)	79,6±54,3	31,1±29,9	<0,05

Nhận xét: số lượng tế bào CD34⁺/ml, tổng số tế bào CD34⁺ được ghép của nhóm BN đạt được liền xương tương tự như của nhóm BN không đạt được liền xương nhưng số lượng tế bào tạo cụm CFU-F/ml và tổng số tế bào tạo cụm CFU-F cao hơn có ý nghĩa thống kê (p < 0,05).

Kết quả điều trị của nhóm hoại tử vô khuẩn CXĐ (nhóm II)

Kết quả điều trị của nhóm II tính theo thang điểm Harris trước và sau ghép TBG được thể hiện ở bảng 4.

Bảng 4: kết quả điều trị theo điểm chức năng khớp háng Harris trước và sau ghép TBG

Điểm Harris	Trước ghép TBG		Sau ghép TBG (10 đến 40 tháng)	
	n	%	n	%
<60 (Kém)	0	0	01	2,0
60-69 (Trung bình)	10	20,0	08	16,0
70-79 (Khá)	28	56,0	06	12,0
80-89 (Tốt)	07	14,0	06	12,0
91-100 (Rất tốt)	05	10,0	29	58,0
Tổng số	50	100	50	100

Nhận xét: đánh giá theo thang điểm Harris, sau ghép TBG tùy xương tự thân đã có 41 BN (82%) đạt kết quả khá, tốt, rất tốt và 8 BN (16%) có kết quả trung bình, 1 BN (2%) có kết quả kém. Số BN đạt rất tốt tăng đáng kể, từ 5 BN (10%) trước ghép lên 29 BN (58%) sau khi được ghép TBG.

Mối liên quan giữa số lượng TBG được ghép với kết quả điều trị theo thang điểm Harris được thể hiện trong bảng 5.

Bảng 5: liên quan giữa số lượng TBG được ghép với kết quả điều trị theo thang điểm Harris

Chỉ số	Khá, tốt, rất tốt	Trung bình, kém	p
n	41	9	
Tỷ lệ CD34 ⁺ (%)	0,39±0,30	0,36±0,09	>0,05
Tổng số CD34 ⁺ (x10 ⁶)	14,81±7,20	13,63±6,27	>0,05
Số lượng tế bào tạo cụm CFU-F/ml (x10 ³)	1,33±0,93	0,92±0,20	<0,05
Tổng số CFU-F (x10 ³)	47,7±36,8	32,2±19,2	<0,05

Nhận xét: tỷ lệ tế bào CD34⁺, tổng số lượng tế bào CD34⁺ trong khối TBG được ghép của nhóm BN có kết quả điều trị từ khá đến tốt tương tự như nhóm BN có kết quả điều trị kém và trung bình. Tuy nhiên, số lượng tế bào tạo cụm CFU-F/ml và tổng số tế bào tạo cụm CFU-F được ghép của nhóm BN có kết quả điều trị từ khá đến tốt cao hơn nhóm BN có kết quả điều trị trung bình và kém, sự khác biệt có ý nghĩa thống kê (p<0,05).

Kết quả liền xương của nhóm khuyết hổng xương sau kéo dài chi (nhóm III)

Các chỉ số tế bào của khối TBG tiêm vào ổ cấy dẫn của 2 chi được thể hiện trong bảng 6.

Bảng 6: các chỉ số tế bào của khối TBG tiêm vào ổ cấy dẫn

Chỉ số	Khối TBG thu được	Khối TBG tiêm cho 1 ổ cấy dẫn
n	36	72
Tỷ lệ CD34 ⁺ (%)	1,29±0,64	1,25±0,60
Tổng số CD34 ⁺ (x10 ⁶)	14,9±9,3	8,70±4,20
Số lượng tế bào tạo cụm CFU-F/ml (x10 ³)	1,83±1,24	1,83±1,24
Tổng số CFU-F (x10 ³)	60,1±36,8	30,8±26,2

Nhận xét: khối TBG thu được sau chiết tách của mỗi BN được chia thành 2 phần đều nhau để tiêm vào 2 ổ cấy dẫn của 2 chi nên tổng số tế bào CD34⁺ và CFU-F của khối TBG tiêm cho 1 ổ cấy dẫn chỉ tương đương 1/2 chỉ số của khối TBG thu được của 1 BN.

Bảng 7 thể hiện thời gian liền xương/cm của nhóm kéo dài chi đơn thuần so với nhóm có kết hợp tiêm TBG.

Bảng 7: thời gian liền xương/cm kéo dài xương

Nhóm BN	n	Độ dài ổ cấy dẫn (cm)	Thời gian liền xương/cm kéo dài (ngày)	p
Kéo dài chi	80	5,9±2,9	39,3±6,3	<0,001
Kéo dài chi + tiêm TBG	72	7,2±4,1	29,5±4,5	

Nhận xét: thời gian liền xương của nhóm kéo dài chi theo phương pháp Ilizarov đơn thuần và nhóm có kết hợp tiêm TBG có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê với p<0,001.

Kết quả theo dõi xa

Kết quả theo dõi xa của 3 nhóm BN sau ghép TBG được thể hiện trong bảng 8.

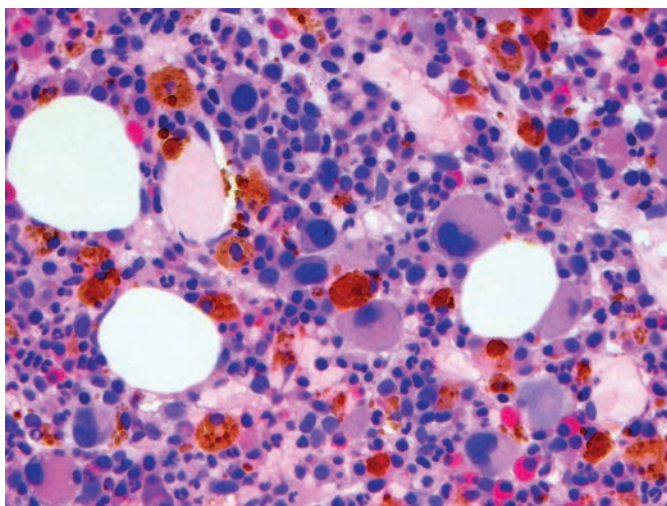
Bảng 8: kết quả theo dõi xa của 3 nhóm BN sau ghép TBG

Nhóm BN	n	Thời gian theo dõi trung bình (năm)	Chức năng vận động	Biến chứng
KG (nhóm I)	96	5,7±1,6	Tốt	Không
Hoại tử CXĐ (nhóm II)	35	4,9±1,1	Tốt	Không
Kéo dài chi (nhóm III)	32	5,1±1,2	Tốt	Không

Nhận xét: những BN ở 3 nhóm bệnh đã được điều trị bằng ghép TBG tủy xương tự thân được theo dõi sau ghép khoảng thời gian trung bình 5 năm đã cho thấy chức năng vận động của khớp, chi tốt, không có biến chứng liên quan đến ghép.

Bàn luận

Nghiên cứu được tiến hành trên 228 BN tuổi trưởng thành (166 nam, 62 nữ). Về mặt tổn thương, có 142 BN bị KG các thân xương dài (đùi, cẳng chân, cánh tay và cẳng tay), 50 BN bị hoại tử vô khuẩn CXĐ giai đoạn I và II theo ARCO và 36 BN kéo dài chi nâng chiều cao. Các BN được điều trị dựa theo phương pháp của Gangji [8] và Hernigou [2, 7] theo một quy trình thống nhất: chọc hút khoảng 250-350 ml dịch tủy xương từ xương mào chậu, tách chiết cô đặc để thu được khối TBG với thể tích 20-30 ml. Đối với BN KG và kéo dài chi, khối TBG được tiêm qua da vào tổn thương dưới hướng dẫn của C-arm và X-quang tăng sáng; đối với BN hoại tử vô khuẩn CXĐ, khối TBG được đưa vào vùng hoại tử chỏm qua đường khoan giảm áp, có hướng dẫn của C-arm và X-quang tăng sáng. Tất cả các BN đã được tiến hành quy trình điều trị an toàn, không có biến chứng phải xử lý,



Tế bào gốc tủy xương

ngoại trừ 1 BN hoại tử vô khuẩn CXĐ khi tiêm TBG bị rò rỉ dịch vào khe khớp nên BN đau, phải xử trí và kết quả điều trị bị ảnh hưởng (kết quả kém).

Ở nhóm BN KG thân xương dài (nhóm I), khối TBG ghép vào ổ KG có tổng số TBG tạo máu là $16,4 \pm 8,6 \times 10^6$ và tổng số TBG trung mô là $70,6 \pm 51,9 \times 10^3$. Thời gian đánh giá kết quả liền xương tối thiểu 6 tháng sau ghép TBG tủy xương. Nếu sau 6 tháng không thấy biểu hiện liền xương được coi là thất bại và phải xem xét ghép TBG tủy xương lần 2 hoặc chuyển phương pháp điều trị khác. Trong nghiên cứu này, chúng tôi đánh giá kết quả ở 142 BN có 142 ổ KG với tỷ lệ liền xương là 84,5% (120/142 BN), trong đó xương cẳng chân là 85,3% (81/95 BN), xương đùi là 84,2% (16/19 BN), xương cánh tay là 80% (8/10 BN) và xương cẳng tay là 83,3% (15/18 BN); thời gian liền xương là $19,8 \pm 9,5$ tuần. Hernigou ghép TBG tủy xương cho 60 trường hợp KG teo hết thân xương chày đạt tỷ lệ liền xương 88,3% và thời gian liền xương trung bình là 12 tuần (4-16 tuần) [7]. Một số nghiên cứu khác đã công bố tỷ lệ liền xương là 57-94% [3]. Kết quả nghiên cứu của chúng tôi cho thấy, nhóm BN liền xương được nhận khối TBG có nồng độ TBG trung mô (TB tạo cụm CFU-F/ml) và tổng số lượng TBG trung mô cao hơn có ý nghĩa thống kê so với nhóm BN không liền xương, còn nồng độ và tổng số lượng TBG tạo máu thì tương tự nhau giữa hai nhóm. Như vậy, các thành phần tế bào có trong khối TBG có ảnh hưởng đến hiệu quả liền xương nhưng vai trò của từng loại tế bào là không như nhau. Ảnh hưởng của TBG tạo máu không rõ rệt, còn ảnh hưởng của số lượng TBG trung mô tới quá trình liền xương là khá rõ ràng. Theo Hernigou, số lượng TBG tủy xương ghép cho BN ảnh hưởng tới kết quả liền xương. Trong 60 BN KG thân xương chày được ghép TBG tủy xương, tác giả thấy 7 BN không liền xương có nồng độ và tổng số TBG trung mô được xác định qua nuôi cấy

CFU-F tương ứng là 634 ± 187 tế bào/cm³ và 19324 ± 6843 tế bào, thấp hơn có ý nghĩa thống kê so với 53 BN liền xương [7].

Ở nhóm BN hoại tử vô khuẩn CXĐ (nhóm II), khối TBG được tiêm vào vị trí hoại tử ở chỏm qua đường khoan giảm áp có số lượng tế bào CD34⁺ là $13,7 \pm 11,5 \times 10^6$, số lượng TBG trung mô là $48,6 \pm 31,0 \times 10^3$. Thời gian theo dõi sau ghép TBG trung bình là 23,8 tháng (từ 10-40 tháng). Đánh giá theo thang điểm Harris sau ghép TBG có 6 BN (12%) đạt kết quả khá, 6 BN (12%) đạt kết quả tốt và 29 BN (58%) đạt kết quả rất tốt. Còn lại 8 BN (16%) có kết quả trung bình, 1 BN (2%) có kết quả kém. Nhóm BN có kết quả điều trị từ khá trở lên nhận được khối TBG có tổng số lượng TBG trung mô cao hơn có ý nghĩa thống kê so với nhóm BN có kết quả điều trị trung bình và kém ($47,7 \pm 36,8 \times 10^3$ so với $32,2 \pm 19,2 \times 10^3$, $p < 0,05$). Còn thành phần TBG tạo máu của khối TBG thì tương tự nhau giữa hai nhóm. Với kết quả thu được có thể thấy, BN được ghép nhiều TBG trung mô hơn có kết quả điều trị tốt hơn. Hernigou và cộng sự đã thông báo kết quả nghiên cứu ở 116 BN với 189 khớp háng được điều trị bằng khoan giảm áp và tiêm TBG, những BN này được theo dõi trung bình là 7 năm (5-11 năm), kết quả cho thấy có 34/189 khớp háng (chiếm 18%) cần phải thay khớp háng nhân tạo. Các tác giả cũng nhận thấy, những BN phải thay khớp háng nhân tạo được ghép số lượng TBG trung mô ít hơn có ý nghĩa thống kê so với các BN còn lại [2].

Ở những BN kéo dài chi (nhóm III), thời gian liền xương trung bình cho 1 cm kéo dài ở nhóm BN có kết hợp ghép TBG với độ dài trung bình của ổ cẳng dẫn 7,2 cm là $29,5 \pm 4,5$ ngày, ngắn hơn có ý nghĩa ($p < 0,001$) so với nhóm BN chỉ điều trị kéo dài chi bằng phương pháp căng dẫn theo nguyên lý Ilizarov đơn thuần với độ dài trung bình của ổ cẳng dẫn là 5,9 cm. Kitoh và cộng sự (2006) [10] tiêm TBG trung mô lấy từ tủy xương tự thân sau khi nuôi cấy vào ổ cẳng dẫn trong kéo dài chi đã đạt được thời gian liền xương trung bình là 28,6 ngày/cm kéo dài ở nhóm kéo dài chi nâng chiều cao với độ dài trung bình của ổ cẳng dẫn là 8,3 cm. Như vậy, thời gian liền xương trung bình của nhóm kéo dài chi trong nghiên cứu của chúng tôi cũng tương đương với kết quả nghiên cứu của Kitoh và cộng sự. Đỗ Tiến Dũng (2001) [11] tiến hành kéo dài chi nâng chiều cao cho 101 BN với những ổ cẳng dẫn có độ dài trung bình 5,8 cm nhưng không tiêm TBG tủy xương, kết quả đạt được thời gian liền xương trung bình cho 1 cm kéo dài là 39 ngày. Trong nghiên cứu này, chúng tôi cũng đã theo dõi đồng thời 40 BN kéo dài chi với 80 ổ cẳng dẫn theo nguyên lý Ilizarov đơn thuần không ghép TBG, thời gian liền xương trung bình cho 1 cm kéo dài đạt được là $39,3 \pm 6,3$ ngày. Như vậy, với việc

tiêm bổ sung TBG tủy xương vào ổ căng dẫn, thời gian liền xương cho 1 cm kéo dài đã giảm đi đáng kể (khoảng 25%). Kết quả này cho thấy, tiêm khối TBG tủy xương vào ổ căng dẫn ngay sau khi hết giai đoạn căng dẫn rất có hiệu quả vì thời gian liền xương được rút ngắn sẽ làm giảm thời gian nằm viện, giảm chi phí, BN được tập vận động sớm làm giảm biến chứng và nhanh chóng phục hồi chức năng vận động của hai chi dưới.

163/228 BN (chiếm tỷ lệ 71%) ở 3 nhóm được theo dõi với thời gian trung bình khoảng 5 năm sau ghép TBG, bao gồm 96 BN KG thân xương dài, 35 BN hoại tử vô khuẩn CXĐ (thuộc nhóm BN có kết quả điểm Harris sau ghép khá, tốt và rất tốt) và 32 BN kéo dài chi. Kết quả cho thấy, các BN đều có chức năng vận động chi, khớp tốt, không có biến chứng liên quan đến điều trị bằng TBG tủy xương tự thân. Đặc biệt là không có BN nào xuất hiện khối u tại nơi ghép TBG, điều mà các nhà nghiên cứu vẫn lo lắng. Có thể TBG tủy xương là loại TBG ở người trưởng thành nên khả năng tạo khối u thấp hoặc không có. Hơn nữa, trong nghiên cứu này, chúng tôi sử dụng TBG tủy xương tự thân nên cũng đảm bảo không có những biến chứng do không hòa hợp tổ chức gây nên. Kết quả theo dõi xa của chúng tôi cũng phù hợp với kết quả của các tác giả khác [2, 7, 8, 12].

Tóm lại, ở cả 3 nhóm BN sử dụng TBG tủy xương tự thân ghép vào vị trí tổn thương đều cho thấy hiệu quả rõ rệt trong điều trị liền xương và phục hồi tổn thương, trong đó số lượng TBG trung mô được ghép tỷ lệ thuận với kết quả điều trị. Tuy nhiên, đây cũng chỉ là những kết quả bước đầu, cần tiếp tục mở rộng nghiên cứu với số lượng BN lớn hơn và có những phương pháp đánh giá tốt hơn để có thể minh chứng một cách chính xác vai trò của TBG tủy xương trong điều trị.

Kết luận

Qua nghiên cứu ứng dụng phương pháp điều trị ghép TBG tủy xương tự thân cho 228 BN có các tổn thương xương khớp khó hồi phục tại Bệnh viện Trung ương Quân đội 108 và Bệnh viện Việt Đức từ tháng 2.2007 đến tháng 8.2012 và theo dõi đến tháng 1.2015 cho thấy:

- Ghép TBG tủy xương có hiệu quả rõ rệt và an toàn trong điều trị liền xương và phục hồi các tổn thương xương khớp:

- + Nhóm BN KG thân xương dài có tỷ lệ liền xương là 84,5% với thời gian liền xương là $19,8 \pm 9,5$ tuần.

- + Nhóm BN hoại tử vô khuẩn CXĐ: 82% BN có kết quả điều trị từ khá đến rất tốt theo thang điểm Harris.

- + Nhóm BN kéo dài chi có thời gian liền xương trung bình cho 1 cm kéo dài là $29,5 \pm 4,5$ ngày.

- + Theo dõi trong khoảng thời gian sau ghép 5 năm và đến tháng 1.2015 cho thấy, chức năng vận động tốt, không có biến chứng, không tạo khối u tại nơi ghép.

- Có mối liên quan thuận giữa số lượng TBG được ghép và kết quả điều trị:

- + Các BN KG liền xương và những BN hoại tử vô khuẩn CXĐ có kết quả điều trị từ khá đến rất tốt đã được ghép số lượng TBG trung mô cao hơn rõ rệt so với những BN KG không liền xương và những BN hoại tử vô khuẩn CXĐ có kết quả điều trị trung bình, kém.

- + Các BN kéo dài chi kết hợp với ghép TBG tủy xương có thời gian liền xương trung bình cho 1 cm kéo dài ngắn hơn đáng kể so với nhóm không sử dụng TBG tủy xương ($29,5 \pm 4,5$ ngày và $39,3 \pm 6,3$ ngày).

Tài liệu tham khảo

- [1] Nguyễn Thị Thu Hà và cs (2011), “Nghiên cứu xây dựng quy trình sử dụng TBG tạo máu tự thân để điều trị các tổn thương cơ, khớp, xương khớp liền”, *đề tài độc lập cấp nhà nước, mã số ĐTĐL.2008 T/15*.
- [2] Hernigou P and Beaujean F (2002), “Treatment of osteonecrosis with autologous bone marrow grafting”, *Clin Orthop Relat Res.*, **405**, pp.14-23.
- [3] Ippokratis P, Theodora G, George K, et al (2010), “Efficacy of minimally invasive techniques for enhancement of fracture healing: evidence today”, *International Orthopaedics (SICOT)*, **34**, pp.3-12, DOI 10.1007/s00264-009-0892-0.
- [4] ARCO (Association Research Circulation Osseous) (1992), “Committee on Terminology and Classification”, *ARCO News*, pp.41-46.
- [5] Sutherland D.R, Anderson L, Keeney M, et al (1996), “The ISHAGE guidelines for CD34⁺ cell determination by flow cytometry”, *J Hematotherapy*, **5**, pp.213-236.
- [6] Emer C (2005), “Culture of Human and Mouse Mesenchymal Cells”, *Methods in Molecular Biology*, **Vol.290**: Basic Cell Culture Protocols, Third Edition, Edited by: C.D Helgason and C.L Miller © Humana Press Inc., Totowa, N.J.
- [7] Hernigou P, Poignard A, Beaujean F, et al (2005), “Percutaneous Autologous Bone-Marrow Grafting for Nonunions. Influence of the Number and Concentration of Progenitor Cells”, *J Bone Joint Surg Am.*, **87**, pp.1430-1437.
- [8] Gangji V, Hauzeur J.P, Matos C, et al (2004), “Treatment of Osteonecrosis of the Femoral Head with Implantation of Autologous Bone-Marrow Cells. A Pilot Study”, *J Bone Joint Surg Am.*, **86**, pp.1153-1160.
- [9] Harris W.H (1969), “Traumatic arthritis of the hip after dislocation and acetabular fractures: treatment by mold arthroplasty. An end-result study using a new method of result evaluation”, *J Bone Joint Surg Am*, **51(4)**, pp.737-55.
- [10] Kitoh H, Kitokoji T, and Tsuchiya (2007), “Transplantation of culture expanded bone marrow cells and platelet rich plasma in distraction osteogenesis of the long bones”, *Bone.*, **40**, pp.522-528.
- [11] Đỗ Tiến Dũng (2001), “Điều chỉnh sự chênh lệch độ dài hai chi dưới bằng phẫu thuật kéo dài chi theo nguyên lý của Ilizarov”, *Luận án tiến sĩ y học*, Học viện Quân y.
- [12] Astori G, Soncin S, Cicero V.L, et al (2010), “Bone marrow derived stem cells in regenerative medicine as Advance Therapy Medicinal Products”, *Am J Transpl Res*, **2(3)**, pp.285-295.