

ĐẶT VẤN ĐỀ

Thoái hóa khớp là hậu quả của quá trình cơ học và sinh học làm mất cân bằng giữa tổng hợp và huỷ hoại của sụn và xương dưới sụn. Bệnh rất thường gặp và là một trong những nguyên nhân chính gây giảm, mất khả năng vận động ở người cao tuổi. Năm 2010, ở Mỹ có trên 27 triệu người mắc bệnh thoái hóa khớp trong khi con số này ở Anh là trên 8 triệu người [1]. Ở Việt Nam chưa có thống kê chính xác nào nhưng thoái hóa khớp chiếm tỷ lệ cao trong các bệnh lý cơ xương khớp, đặc biệt là thoái hóa khớp gối [2]. Việc điều trị bệnh hiện nay là gánh nặng rất tốn kém cho cá nhân người bệnh nói riêng và toàn xã hội nói chung với chi phí điều trị cao, hiệu quả chưa đạt được như mong muốn trong khi có nhiều tai biến nặng nề. Các phương pháp điều trị bao gồm giáo dục bệnh nhân về cách phòng ngừa bệnh, chống các tư thế xấu, giảm các yếu tố nguy cơ gây nặng bệnh kết hợp điều trị nội khoa và ngoại khoa [2, 3]. Điều trị nội khoa bao gồm các biện pháp không dùng thuốc như vật lý trị liệu: chiếu tia hồng ngoại, chườm nóng, tắm suối khoáng, đắp bùn... thường đơn giản, dễ làm, ít biến chứng song hiệu quả chưa cao. Các biện pháp dùng thuốc giảm đau, thuốc chống viêm không steroid có hiệu quả nhanh chóng nhưng do tác động toàn thân hay gây nhiều biến chứng như viêm loét dạ dày hành tá tràng, xuất huyết tiêu hóa, tăng huyết áp, tổn thương gan, thận... trong đó có biến chứng nặng có thể gây tử vong. Tiêm corticoid tại khớp gối có tác dụng cải thiện triệu chứng nhanh chóng nhưng dùng kéo dài có thể gây tổn thương thoái hóa sụn khớp hoặc gây biến chứng tại chỗ như phản ứng viêm khớp do tinh thể thuốc, nhiễm khuẩn khớp [3, 4]. Tiêm acid hyaluronic (chất nhờn) vào khớp có tác dụng tái tạo chức năng bôi trơn và chống xóc cho khớp nhưng theo nhiều nghiên cứu cho thấy hiệu quả không ổn định lâu dài, không có chức năng bảo vệ, tái tạo sụn khớp [5, 6]. Điều trị ngoại khoa chỉ được chỉ định trong những trường hợp có biến đổi giải phẫu khớp hoặc ở giai đoạn muộn của bệnh và thường gây tốn kém nhiều cho bệnh nhân.

Như vậy cần tìm ra một kỹ thuật điều trị mới, tác động tới sụn khớp theo hướng bảo tồn khớp một cách tự nhiên, độc lập hoặc phối hợp tốt với các phương

pháp điều trị hiện tại nhằm đem lại kết quả cao trong điều trị bệnh, hạn chế các biến chứng và nhu cầu thay khớp nhân tạo. Liệu pháp huyết tương giàu tiểu cầu (PRP-Platelet Rich Plasma) tự thân đã mở ra một hướng mới để điều trị thoái hóa khớp: điều trị bảo tồn khớp một cách tự nhiên, sinh lý nhất. Gần đây nhiều nghiên cứu trên thế giới đã đánh giá hiệu quả của liệu pháp trên trong điều trị bệnh thoái hóa khớp và cho kết quả tốt, đặc biệt khi so sánh với liệu pháp bổ xung chất nhờn cũng như giả dược, đồng thời các tác dụng không mong muốn của liệu pháp thường nhẹ [7-20]. Ở Việt Nam hiện có một số cơ sở y tế đã ứng dụng liệu pháp huyết tương giàu tiểu cầu tự thân trong một số lĩnh vực lâm sàng như thẩm mỹ, răng hàm mặt và cơ xương khớp. Tuy nhiên chưa có các nghiên cứu hệ thống về sử dụng liệu pháp huyết tương giàu tiểu cầu tự thân trong điều trị bệnh thoái hóa khớp gối nguyên phát. Vì vậy chúng tôi đã tiến hành thực hiện đề tài “**Nghiên cứu điều trị bệnh thoái hóa khớp gối nguyên phát bằng liệu pháp huyết tương giàu tiểu cầu tự thân**” với hai mục tiêu:

- 1. Nghiên cứu đặc điểm lâm sàng, cận lâm sàng của bệnh thoái hóa khớp gối nguyên phát.*
- 2. Đánh giá hiệu quả và tính an toàn của liệu pháp huyết tương giàu tiểu cầu tự thân trong điều trị bệnh thoái hóa khớp gối nguyên phát.*

CHƯƠNG 1

TỔNG QUAN

1.1. ĐẠI CƯƠNG VỀ BỆNH THOÁI HÓA KHỚP GỐI

1.1.1. Nguyên nhân, cơ chế bệnh sinh và các yếu tố nguy cơ của bệnh thoái hoá khớp

Thoái hoá khớp (THK) là tổn thương thoái hóa tiến triển chậm, tăng dần của sụn khớp, gây ra bởi sự kết hợp của rất nhiều yếu tố khác nhau như yếu tố gen, chuyển hóa, sinh hóa và cơ sinh học kèm theo các quá trình viêm xảy ra thứ phát. Quá trình thoái hóa tác động đến cả sụn, xương và màng hoạt dịch khớp trong đó tế bào sụn khớp là tế bào quan trọng nhất đáp ứng với sự thay đổi trong quá trình THK [21, 22]. Đặc trưng của bệnh là quá trình mất sụn khớp dần dần. Có hai cơ chế chính được cho là khởi phát quá trình THK: cơ chế thứ nhất, với đa số trường hợp là do tổn thương thoái hóa thường khu trú ở các vị trí chịu lực của sụn hay ở các vị trí sau chấn thương cho nên các chấn thương lặp đi lặp lại (các yếu tố sinh cơ sinh học) được cho là những yếu tố quan trọng dẫn đến khởi phát và gây ra thoái hóa khớp [2, 21, 23]. Các tế bào sụn sẽ phản ứng lại với các tác động trên bằng cách giải phóng ra các enzyme gây thoái hóa và tạo ra các đáp ứng sửa chữa không đầy đủ. Cơ chế thứ hai xảy ra ở một số ít trường hợp, chính các khiếm khuyết của sụn khớp, ví dụ sự thiếu hụt các gen tạo nên collagen typ 2 sẽ làm cho sụn khớp trở nên kém chịu lực hơn so với khớp bình thường, từ đó khởi phát quá trình THK [21]. Một khi quá trình THK được khởi phát, tiếp sau đó sẽ có một loạt các bất thường khác xảy ra, chúng bao gồm các dẫn truyền cơ học, sự tương tác qua lại giữa một loạt các protease, các yếu tố ức chế protease và các cytokine trên sụn khớp bị thoái hóa, dưới tác động của các yếu tố nguy cơ như béo phì, tuổi tác, các hormon... dẫn đến quá trình thoái hóa ở sụn, chất nền sụn khớp và các tổ chức ngoài sụn như xương dưới sụn, màng hoạt dịch...

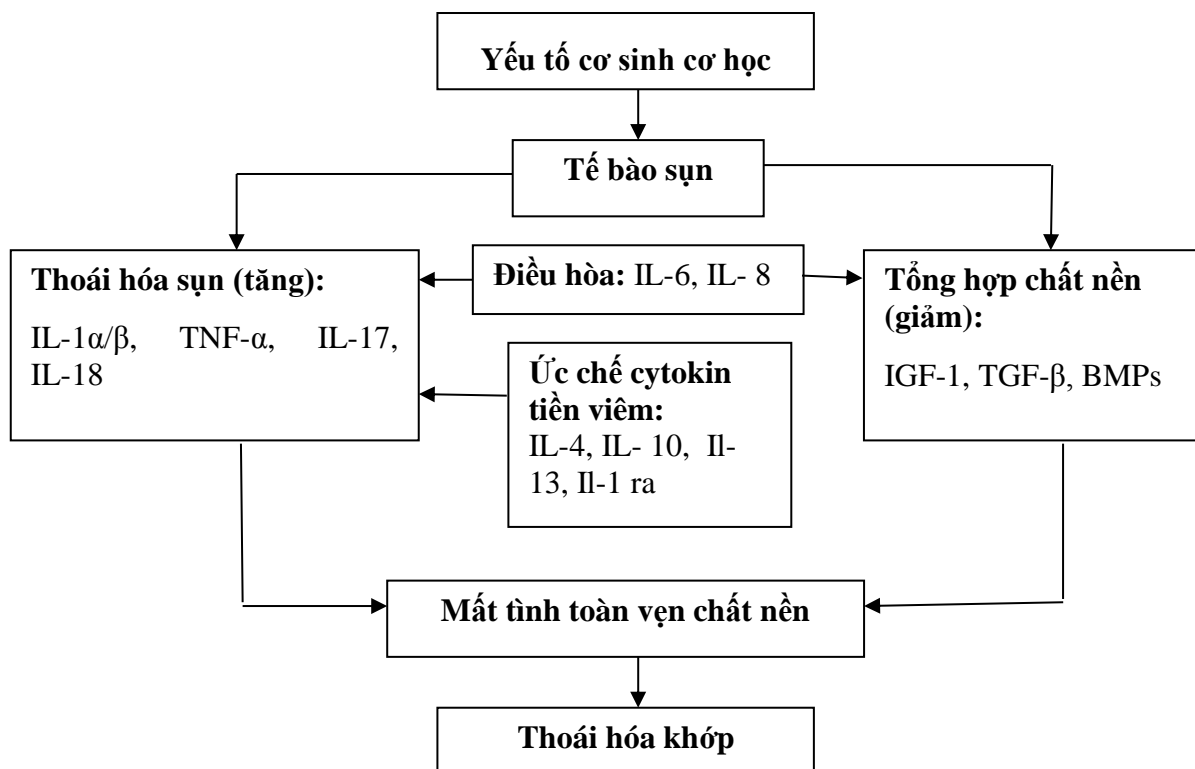
Điều hòa sinh tổng hợp chất căn bản của sụn khớp là các polypeptid trung gian, ví dụ như yếu tố tăng trưởng giống insulin 1 (IGF-1: insulin-like growth factor 1) và yếu tố tăng trưởng chuyển dạng β (TGF- β : transforming growth factor β). Các

yếu tố tăng trưởng này cùng với các protein tạo hình thái xương (BMPs- bone morphogenetics) được xếp vào nhóm tăng đồng hóa sụn (anabolic cartilage) [23]. Chúng có tác dụng kích thích sự tổng hợp chất căn bản sụn gồm chất kết dính và chất tạo keo. Sự thiếu hụt TGF- β góp phần gây thoái hóa, ngược lại TGF- β ức chế các cytokin dị hóa và do đó tham gia ức chế qua trình thoái hóa khớp. Vì vậy người ta đã nghiên cứu sử dụng TGF- β để chống THK và ngăn chặn hủy hoại sụn khớp [24]. IGF-1 có tác dụng làm giảm thoái hóa và kích thích sinh tổng hợp proteoglycan của chất nền sụn khớp [25].

Quá trình dị hóa sụn (catabolic cartilage): các quá trình liên quan tới sự giáng hóa của các proteoglycan đều được xúc tiến qua trung gian của các enzym tự tiêu, chúng có nguồn gốc chủ yếu từ các tiêu thể (lysosome), bao gồm các protease acid, các glycosidase và các sulfatase. Quá trình các tế bào sụn giải phóng ra các enzym collagenase và protease giáng hoá proteoglycan có thể được xúc tiến qua trung gian bởi IL-1 (là cytokin- protein trọng lượng phân tử thấp do các tế bào một nhân chế tiết ra, kể cả các tế bào một nhân ở trong bao hoạt dịch, và bởi chính cả các tế bào sụn). IL-1 kích thích tổng hợp prostromelysin (tiền stromelysin) và procollagenase (tiền collagenase. Khi có mặt một yếu tố làm giải phóng ra metalloproteinase, có thể là một aggrecanase, thì các chất tiền stromelysin và tiền collagenase sẽ chuyển đổi sang dạng hoạt động là stromelysin và collagenase, và dạng này cộng thêm với plasmin (hoặc được sản xuất ra tại chỗ hoặc từ nguồn toàn thân) sẽ gây phá huỷ mô sụn. Yếu tố hoại tử u (TNF) cũng có tác dụng tương tự với IL-1 nhưng hiệu quả của yếu tố này trên các tế bào sụn yếu hơn nhiều so với hiệu quả của IL-1. Các nghiên cứu *in vitro* và *in vivo* đã chứng minh rằng, IL-1 và TNF- α là các cytokine dị hoá nổi trội tham gia vào quá trình phá huỷ sụn khớp trong bệnh thoái hóa khớp. Ngoài hiệu quả cảm ứng các tế bào sụn tăng tổng hợp các enzym proteinase khác ra, IL-1 và TNF- α còn làm tăng quá trình tổng hợp các cytokin tiền viêm khác nữa, ví dụ như cytokin IL-17 và IL-18, và đến lượt mình các cytokin này lại tham gia vào quá trình tăng thoái hóa khớp [23, 26, 27].

Tóm lại, khớp trong THK bao gồm tập hợp của nhiều tổn thương trong đó tổn thương chính là ở phần sụn khớp với sự tham gia của nhiều yếu tố như quá tải khớp, vi chấn thương khớp... và các chất trung gian hóa học gây viêm: IL-1, TNF- α , IL-17, IL-18... Các yếu tố tăng trưởng IGF-1, TGF- β và BMPs tham gia vào quá trình tổng hợp chất căn bản của sụn khớp. Các cytokin như IL-4, IL-10, IL-13 và IL-1ra có vai trò ức chế sản xuất hay hoạt tính của các cytokin tiền viêm trong khi các cytokin khác như IL-4, IL-6 điều hòa quá trình này [2, 23, 26-30]. Như vậy các thuốc hoặc các phương pháp điều trị tác dụng ức chế quá trình thoái hóa hoặc tăng tổng hợp chất nền sẽ có tác dụng điều trị bệnh THK.

Tóm tắt cơ chế bệnh sinh trong bệnh thoái khớp gối (theo Goldring [23])



Theo cơ chế bệnh sinh của THK nêu ở trên ta thấy nhiều yếu tố đồng hóa và ức chế viêm/ dị hóa sụn và chất nền sụn khớp có trong huyết tương giàu tiểu cầu. Đây chính là cơ sở khoa học làm tiền đề cho việc áp dụng liệu pháp huyết tương giàu tiểu cầu (PRP) tự thân như là một phương pháp mới trong điều trị bệnh THK. PRP với thành phần chủ yếu là tiểu cầu có vai trò quan trọng trong quá trình làm

lành các tổn thương sụn, chất nền sụn khớp thông qua việc bài tiết các yếu tố tăng trưởng (GF-grow factors) và các cytokine chống viêm/ chống dị hóa và điều hòa sinh tổng hợp chất nền sụn khớp như IL-1ra, IL-4, IL-10 [3, 8, 23, 31, 32]. Đặc biệt trong số đó có TGF- β đóng vai trò quan trọng do thúc đẩy các tế bào gốc nguồn gốc trung mô (mesenchymal stem cell) như tế bào sụn, cơ, xương, mỡ và các nguyên bào xương... phân bào. Nó còn làm tăng chất nền cho tế bào sụn phát triển, tăng sinh tế bào sụn, tăng điều hòa tổng hợp proteoglycan- là yếu tố hóa ứng động hấp dẫn các tế bào gốc trung mô trong đó có tế bào tạo sụn [24, 31-35]. IGF là yếu tố quan trọng cần thiết trong đồng hóa sụn khớp cũng như tăng cường hiệu quả của các yếu tố tăng trưởng tìm thấy trong sụn khớp [23, 31], giảm thoái hóa và kích thích sinh tổng hợp proteoglycan của chất nền sụn khớp [25]. FGF, HGF và một số yếu tố tăng trưởng khác có trong PRP cũng góp phần làm tăng hoạt tính cảm ứng của tế bào sụn, thúc đẩy chuyển hóa và tái tạo sụn khớp [31, 33, 35]. IL-1ra có tác dụng chống viêm trong khi IL-4 và IL-10 ngoài tác dụng chống viêm ([3], dẫn theo [8]) còn có tác dụng điều hòa quá trình sinh tổng hợp sụn khớp và giảm thoái giáng chất nền sụn khớp [3, 23, 32]. Chính vì vậy liệu pháp PRP thực sự đã mở ra một hướng mới để điều trị THK: vừa chống viêm vừa tác động tới sụn khớp theo hướng bảo tồn khớp một cách tự nhiên.

Các yếu tố nguy cơ của thoái hóa khớp

Theo nhiều nghiên cứu cho thấy các yếu tố nguy cơ của THK bao gồm [36, 37]:

- Tuổi: tuổi càng cao thì tỷ lệ mắc bệnh càng nhiều.
- Giới tính và hormon: bệnh hay gặp ở nữ giới, có thể liên quan đến hormon estrogen.
- Chủng tộc: trong một số nghiên cứu ở Hoa Kỳ cho thấy tỷ lệ THK gỏi ở nữ giới là người Mỹ gốc Phi cao hơn chủng tộc khác (nhưng không đúng với nam giới).
- Các bệnh lý bẩm sinh hay mắc phải gây tổn thương khớp: thường hay gặp ở khớp háng hơn.
- Yếu tố gen: có mối liên quan chặt chẽ với THK bàn tay hơn là THK gỏi hay khớp háng.

- Hoạt động thể lực quá mức.
- Béo phì, đặc biệt là vòng bụng lớn, thường đi kèm các rối loạn chuyển hóa khác.
- Chấn thương.
- Thiếu hụt vitamin D và C có thể liên quan tới tăng tỷ lệ THK.

Cơ chế gây đau khớp trong bệnh thoái hóa khớp gối

Trong bệnh THK gối đau là nguyên nhân đầu tiên khiến bệnh nhân đi khám.

Sụn khớp không có hệ thần kinh, vì vậy đau có thể do các cơ chế sau [38]:

- Viêm màng hoạt dịch.
- Do kích thích của các vết rạn nứt nhỏ ở vùng đầu xương dưới sụn.
- Mọc gai xương làm kéo căng các đầu mút thần kinh ở màng xương.
- Sự co kéo của dây chằng trong khớp.
- Viêm bao khớp hoặc bao khớp bị căng phồng do phù nề quanh khớp.
- Các cơ bị co thắt.

1.1.2. Chẩn đoán bệnh thoái hoá khớp gối

1.1.2.1. Các đặc điểm lâm sàng

- Đau khớp gối kiểu cơ học: tăng khi vận động và đỡ đau khi nghỉ ngơi.
- Hạn chế vận động khớp: đi lại khó khăn, đặc biệt khi ngồi xổm, leo cầu thang.
- Dấu hiệu "phá rĩ khớp": là dấu hiệu cứng khớp buổi sáng kéo dài từ 15-30 phút. Cứng khớp sau khi nghỉ ngơi cũng thường gặp, bệnh nhân phải vận động một lúc mới trở lại bình thường.

- Triệu chứng tại khớp

- + Có thể sờ thấy các "ụ xương" ở quanh khớp gối. Ụ xương chính là các gai xương trên XQ.
- + Khám khớp trong đợt tiến triển thường thấy sưng: do tràn dịch hay chồi xương.
- + Có thể thấy nóng tại khớp trong các đợt tiến triển, song triệu chứng viêm tại chỗ thường không rầm rộ. Có thể thấy biến dạng khớp.
- + Tiếng lục khục khớp: các diện khớp cọ vào nhau khi cử động khớp gây ra tiếng lạo xạo, lục khục nghe thấy được hoặc cảm nhận được khi khám.

+ Khi cử động xương bánh chè khớp gối gây cọ sát các diện khớp với nhau có thể cảm thấy tiếng lạo xạo, đôi khi có thể nghe được (dấu hiệu “bào gổ”).

1.1.2.2. Xét nghiệm

- Xét nghiệm máu của bệnh nhân THK gối ít thay đổi, không có hội chứng viêm (tốc độ máu lắng, protein C phản ứng- CRP có giá trị bình thường).

- Xét nghiệm dịch khớp: không có hội chứng viêm, dịch khớp nghèo tế bào.

1.1.2.3. Các phương pháp thăm dò hình ảnh

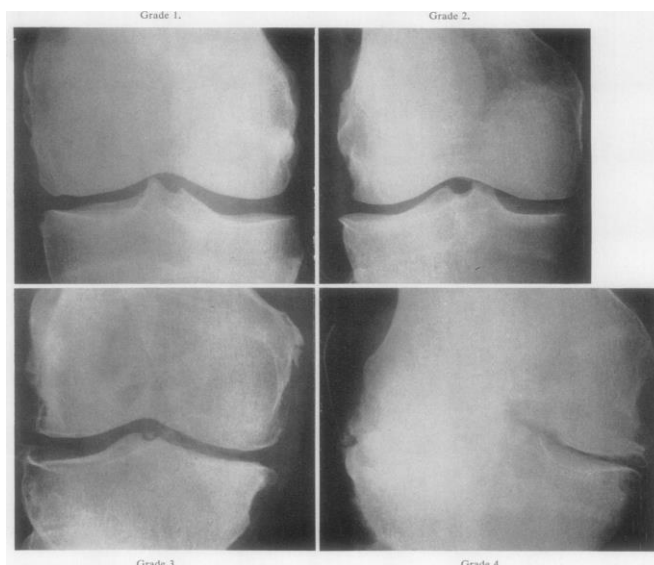
Chụp x quang khớp gối

Hình ảnh x quang (XQ) điển hình của THK bao gồm 5 đặc điểm [39, 40]:

- Hẹp khe khớp (joint space narrowing).
- Gai xương (osteophyte): hình mọc thêm xương thường ở rìa khe đùi chày hoặc ở xương bánh chè.
- Tồn thương bề mặt xương (bony contour) ở khoang đùi- chày làm diện khớp gồ ghề mất tính trơn nhẵn.
- Kết đặc (xơ) xương dưới sụn (subchondral sclerosis).
- Nang xương dưới sụn (cyst) hay gặp trong THK gối tiến triển nhanh.

Tiêu chuẩn chẩn đoán mức độ THK gối trên X quang của Kellgren-Lawrence [39, 41] trong đó đánh giá các mức độ tổn thương dựa vào atlas về hình ảnh XQ [42, 43]:

- + Giai đoạn 0: không có bất thường về khớp.
- + Giai đoạn 1: có gai xương nhỏ, không hẹp khe khớp.
- + Giai đoạn 2: có gai xương rõ và nghi ngờ có hẹp khe khớp.
- + Giai đoạn 3: có nhiều gai xương kích thước vừa, có hẹp khe khớp, có xơ xương dưới sụn và nghi ngờ có biến dạng bề mặt diện khớp.
- + Giai đoạn 4: có gai xương lớn, hẹp nhiều khe khớp, có xơ xương dưới sụn rõ và có biến dạng bề mặt diện khớp rõ.



Hình 1.1: Hình ảnh XQ 4 giai đoạn thoái hóa khớp gối theo Kellgren và Lawrence 1957 [39]

Các biện pháp chẩn đoán hình ảnh khác

- Cộng hưởng từ khớp gối (MRI): trước đây thường chỉ dùng trong những trường hợp khó, cần chẩn đoán sớm hay chẩn đoán phân biệt với các bệnh lý khác. MRI không chỉ đánh giá tốt các tổn thương sụn vốn là tổn thương cơ bản trong THK mà còn đánh giá tốt các tổn thương khác như màng hoạt dịch, xương dưới sụn, sụn chêm, dây chằng... Hiện nay MRI còn được sử dụng để theo dõi, đánh giá hiệu quả điều trị bệnh của một phương pháp điều trị.

- Siêu âm khớp (SÂ): đánh giá được bề dày sụn, tình trạng viêm màng hoạt dịch, tràn dịch khớp, kén khoeo chân... Đây là phương pháp đơn giản, an toàn, dễ thực hiện do đó có thể dùng để theo dõi tình trạng THK ở nhiều thời điểm khác nhau.

- Chụp cắt lớp vi tính khớp gối (CT): thường ít được sử dụng hơn do bệnh nhân phải chịu nhiều bức xạ trong khi giá trị mang lại không nhiều hơn X quang hay MRI.

- Y học hạt nhân: xạ hình xương, PET CT, PET MRI.

- Chụp CT, MRI kết hợp tiêm thuốc cản quang nội khớp gối (CT, MRI arthrography).

- Nội soi khớp (NSK): thường được sử dụng trong phối hợp điều trị hay để chẩn đoán ở các trường hợp sớm, khó, cần chẩn đoán phân biệt.

- OCT (Optical coherence tomography): là phương pháp chụp sụn khớp bằng tia hồng ngoại qua nội soi khớp có thể đánh giá tốt chất lượng sụn khớp [44].

1.1.2.4. Tiêu chuẩn chẩn đoán

Chẩn đoán THK gối nguyên phát theo tiêu chuẩn ACR 1991 [45-47], có độ nhạy 94%, độ đặc hiệu 88%, gồm:

1. Đau khớp gối.
2. Có gai xương ở rìa khớp trên Xquang.
3. Dịch khớp là dịch thoái hoá (dịch khớp trong, độ nhớt giảm hoặc bạch cầu dịch khớp dưới 2000 tế bào/ mm³).
4. Tuổi trên 40.
5. Cứng khớp dưới 30 phút.
6. Lao xạo khi cử động.

Chẩn đoán xác định khi có yếu tố 1, 2 hoặc 1, 3, 5, 6 hoặc 1, 4, 5, 6.

1.1.2.5. Phân loại thoái hóa khớp gối

Gồm 2 loại: THK nguyên phát: thường gặp ở người có tuổi, không tìm thấy nguyên nhân. THK thứ phát: tìm thấy nguyên nhân, thường sau chấn thương, bệnh chuyển hoá, hoặc viêm khớp.

Thoái hóa khớp gối thứ phát hay gặp các nguyên nhân sau: sau chấn thương: gãy xương vùng chi dưới, can lệch, đứt dây chằng khớp gối; bất thường trục khớp bẩm sinh: biến dạng trục chân cong ra hoặc cong vào; sau bệnh hoạt tử xương hoặc viêm xương sụn vô khuẩn vùng khớp gối; bệnh nội tiết, chuyển hóa: lắng đọng can xi sụn khớp, nhiễm sắt, đái tháo đường, cường giáp, cường cận giáp, gút; sau một số bệnh lý viêm như viêm khớp dạng thấp, viêm khớp gối nhiễm khuẩn, lao khớp gối; bệnh máu như Hemophilie gây chảy máu kéo dài trong ổ khớp; bệnh khớp do thần kinh [2].

1.1.3. Điều trị bệnh thoái hóa khớp gối

Mục đích điều trị: kiểm soát đau và sưng khớp, làm giảm tàn phế, cải thiện chất lượng cuộc sống, ngăn chặn quá trình tiến triển của bệnh cũng như giáo dục BN về

vai trò của bản thân trong điều trị bệnh. Việc điều trị dựa vào đặc điểm riêng của từng cá nhân, nguyện vọng của bản thân BN, chức năng và mức độ hoạt động của khớp, mức độ tổn thương, tình trạng các bệnh tật kèm theo trên cơ sở nghề nghiệp và chỗ ở hiện tại [48].

Các biện pháp điều trị bao gồm: điều trị không dùng thuốc, điều trị nội khoa dùng thuốc và điều trị ngoại khoa.

1.1.3.1. Các biện pháp không dùng thuốc

Các biện pháp không dùng thuốc đóng vai trò quan trọng trong điều trị bệnh THK gối. Bao gồm: giảm cân, điều chỉnh chế độ ăn, nghỉ ngơi, vật lý trị liệu phục hồi chức năng, tập luyện, đeo các dụng cụ hỗ trợ khi cần, nhiệt trị liệu (chườm nóng hoặc lạnh hay siêu âm liệu pháp), kích thích điện thần kinh qua da (transcutaneous electrical nerve stimulation- TENS), các biện pháp y học cổ truyền như sử dụng thảo dược, châm cứu, mát xa, thư giãn... Đặc biệt chú ý các phương pháp giáo dục và hỗ trợ xã hội cho bệnh nhân vì tính chất mạn tính, ảnh hưởng lâu dài của bệnh THK gối.

1.1.3.2. Các biện pháp dùng thuốc

Hiện nay chưa có một biện pháp điều trị bằng thuốc nào có thể làm ngừng sự tiến triển của tình trạng hủy khớp do thoái hóa.

Thuốc điều trị triệu chứng tác dụng nhanh

Thuốc giảm đau đơn thuần

Nhóm thuốc giảm đau đóng một vai trò quan trọng trong điều trị TKH gối. Các thuốc như paracetamol hay acetaminophen (tiền chất của paracetamol) nói chung dung nạp tốt. Thuốc giảm đau nhóm opioid như codein hay oxycodon nên tránh dùng kéo dài. Những thuốc nhóm này có thể hữu ích khi dùng ngắn ngày trong các đợt đau cấp. Cần chú ý các tác dụng phụ trên gan khi dùng kéo dài.

Thuốc chống viêm không steroid (CVKS)

Trong THK luôn có hiện tượng viêm màng hoạt dịch, điều này giải thích tác dụng của CVKS đối với triệu chứng viêm. Thuốc CVKS có thể chỉ định trong THK thể đau nhẹ mà không đáp ứng với paracetamol hoặc THK đau vừa hoặc nặng. CVKS có hiệu quả hơn paracetamol trong NC năm 2004 phân tích gộp từ 15 thử

nghiệm LS ngẫu nhiên có kiểm soát [49]. Theo hướng dẫn ĐT của ACR 2012 khuyến cáo sử dụng CVKS cùng với các biện pháp điều trị không dùng thuốc cho những BN THK không đáp ứng với paracetamol, đặc biệt cho những BN đau nhiều [50]. Khuyến cáo của EULAR dùng CVKS cho BN THK gôi không đạt được hiệu quả giảm đau khi dùng paracetamol [51]. Tuy nhiên việc dùng thuốc CVKS kéo dài có thể gây nhiều tác dụng phụ trên đường tiêu hóa, gan, thận, tim mạch.

Thuốc glucocorticoid

Đường toàn thân: chống chỉ định.

Đường tiêm nội khớp: có chỉ định trong đau khớp gôi do thoái hóa mà không đáp ứng với CVKS hoặc có chống chỉ định với VCKS ([52] dẫn theo Kalunian [48]). Thuốc glucocorticoid trong nhiều trường hợp có hiệu quả tốt đối với các dấu hiệu chức năng của THK. Chỉ tiến hành tiêm khớp khi chắc chắn không có nhiễm khuẩn khớp.

Thuốc điều trị triệu chứng tác dụng chậm

Hyaluronic Acid (HA) (còn gọi là chất nhờn) là một thuốc được dùng đường nội khớp. HA hoạt động bởi các cơ chế bao phủ và bôi trơn bề mặt sụn khớp, ngăn cản sự mất proteoglycane bởi các khuôn sụn, gián tiếp làm tăng cường chế tiết HA tự do, tự nhiên hoặc hyaluro hoá bởi các tế bào màng hoạt dịch. Nhiều nghiên cứu cho thấy hiệu quả giảm đau, cải thiện chức năng vận động của HA trong điều trị THK gôi [5]. Trong hướng dẫn điều trị về THK nói chung và THK gôi nói riêng, Hiệp hội thấp khớp học Mỹ (American College of Rheumatology- ACR) năm 2012 [50] không khuyến cáo sử dụng HA trong điều trị bệnh THK. Hướng dẫn của Hiệp hội thấp khớp học châu Âu (European League Against Rheumatism- EULAR) năm 2003 về điều trị THK gôi [51] khuyến cáo sử dụng HA trong điều trị bệnh THK với mục đích giảm đau (mức độ khuyến cáo 1B), cải thiện chức năng (mức độ khuyến cáo 1B). Theo Hiệp hội quốc tế nghiên cứu Thoái hóa khớp (Osteoarthritis Research Society International- OARSI) năm 2014, HA không có vai trò chắc chắn (uncertain) trong điều trị triệu chứng đau của THK gôi và không phù hợp (not appropriate) để trị THK nhiều khớp [53]. Ở Việt Nam thuốc vẫn được sử dụng rộng rãi và một số nghiên cứu cho thấy hiệu quả tốt [54].

Thuốc chống thoái hóa khớp tác dụng chậm (SYSADOA, viết tắt của SYmptomatic Slow Acting Drugs for OA)

Thuốc chống THK tác dụng chậm bao gồm glucosamine, chondroitin, diacerein và các chất không xà phòng hóa tác từ quả bơ và đậu nành (avocado/soybean unsaponifiables). Liều sử dụng glucosamine sunphat là 1500 mg, chondroitin 1200 mg và diacerein 100 mg mỗi ngày.

Một số thuốc khác

Thuốc chống sốt rét tổng hợp, methotrexate, colchicin, duloxetine, strontium ranelate và một số thuốc sinh học như Tanezumab đang được nghiên cứu đánh giá hiệu quả điều trị bệnh THK gối.

1.1.3.3. Điều trị ngoại khoa thoái hoá khớp

Điều trị dưới nội soi khớp (NSK): có thể rửa khớp, lấy bỏ các thành phần ngoại lai trong khớp (các mảnh sụn khớp bị bong ra, hoặc các thành phần bị calci hoá), sửa chữa các sụn tổn thương, cắt màng hoạt dịch khớp tùy theo tình trạng cụ thể.

Điều trị phẫu thuật: bao gồm thay khớp gối một phần hay toàn bộ chỉ định trong những trường hợp THK gối nặng, thất bại với các điều trị nội khoa bảo tồn và cả NSK, có giới hạn chức năng khớp gối rõ rệt trong vận động hàng ngày.

1.1.3.4. Các biện pháp điều trị bảo tồn đang được nghiên cứu áp dụng

Huyết tương giàu tiểu cầu, gen trị liệu và tế bào gốc: với mục đích là hướng tới điều trị tổn thương căn bản của sụn, tức là hướng tới điều trị nguyên nhân của bệnh THK, các phương pháp trên đang được nghiên cứu và ứng dụng ngày càng rộng rãi trong Y học nói chung và chuyên ngành cơ xương khớp nói riêng. Ngày càng nhiều nghiên cứu công bố những kết quả khả quan trong ứng dụng điều trị bệnh THK bằng các phương pháp trên, mở ra triển vọng mới trong điều trị bệnh.

1.1.4. Tình hình nghiên cứu bệnh thoái hóa khớp gối

1.1.4.1. Tình hình nghiên cứu trên thế giới

Bệnh THK đã được phát hiện từ rất lâu đời, khi kiểm tra các bộ xương người cổ người ta đã thấy các dấu hiệu của THK gối, khớp háng và cột sống [55]. Năm 1802, Heberden đã mô tả các hạt dưới da ở bàn tay mà sau nay gọi là hạt Heberden

trong THK bàn tay. Ba năm sau đó, Haygarth đã mô tả bệnh lý với các biểu hiện đau nhiều khớp đốt xa ở bàn ngón tay có các hạt tương tự. Năm 1897, Goldthwaite phân biệt hai nhóm bệnh viêm khớp mạn tính ở các khớp nhỏ bàn tay: thể teo hay gập ở người trẻ (sau này xác định là viêm khớp dạng thấp) và thể phì đại hay gập ở người nhiều tuổi hơn. Năm 1907, Garrod mô tả thể viêm khớp phì đại ở bàn tay một cách kỹ lưỡng và kết luận thể này không phải là bệnh viêm khớp dạng thấp. Kellgren và Moore năm 1952 đã đặt tên bệnh là thoái hóa nguyên phát khớp bàn tay và được Collins xếp vào nhóm bệnh khớp thoái hóa (degenerative joint disease) năm 1953 (dẫn theo [55]). Năm 1957, Kellgren và Lawrence lần đầu tiên mở ra một kỷ nguyên mới về bệnh THK khi xác định các đặc điểm xquang cũng như phân loại mức độ tổn thương của bệnh [39].

Từ đó đến nay, trên thế giới đã có nhiều nghiên cứu về THK gỏi từ nguyên nhân, cơ chế bệnh sinh, đặc điểm lâm sàng, cận lâm sàng và điều trị. Bệnh THK có thể xảy ra ở tất cả các khớp động nhưng tỷ lệ THK gỏi và khớp háng cao hơn so với các khớp khác [55].

Cơ chế của bệnh ban đầu được cho là do các yếu tố cơ học tác động làm tổn thương sụn khớp (dẫn theo [55]), nhưng ngày nay được xác định do đa yếu tố, trong đó có sự kết hợp của nhiều yếu tố khác nhau như yếu tố gen, chuyển hóa, sinh hóa và cơ sinh học kèm theo các quá trình viêm xảy ra thứ phát [21-23, 26, 27]. Quá trình thoái hóa tác động không chỉ ở sụn mà còn cả ở xương, màng hoạt dịch khớp trong đó tế bào sụn khớp là tế bào quan trọng nhất đáp ứng với sự thay đổi trong quá trình THK.

Các yếu tố nguy cơ của bệnh cũng được xác định như tuổi; giới tính và hormon: bệnh hay gập ở nữ giới, có thể liên quan đến hormon estrogen; chủng tộc; các bệnh lý bẩm sinh hay mắc phải gây tổn thương khớp; yếu tố gen; hoạt động thể lực quá mức; béo phì, đặc biệt là vòng bụng lớn, thường đi kèm các rối loạn chuyển hóa khác; chấn thương; thiếu hụt vitamin D và C có thể liên quan tới tăng tỷ lệ THK [36, 37].

Altman và cộng sự năm 1986 đưa ra cách phân loại bệnh THK nguyên phát và thứ phát dựa vào việc tìm được hay không tìm được các nguyên nhân và yếu tố nguy cơ. Ông cũng xây dựng tiêu chuẩn chẩn đoán bệnh THK gỏi và khớp háng dựa vào

triệu chứng lâm sàng và xét nghiệm. Các tiêu chuẩn này được thông qua tại Hội thảo khớp học ở Mỹ năm 1986 [56] và sửa đổi năm 1991[47] đến nay vẫn được áp dụng.

Các đặc điểm lâm sàng của bệnh cũng đã được nghiên cứu, bao gồm các triệu chứng đau kiểu cơ học, hạn chế vận động khớp, dấu hiệu phá vỡ khớp, lao xạo khớp khi vận động, khớp có thể sưng, biến dạng hay mất ổn định, teo cơ quanh khớp... [57]. Liu 2014 [58] khi nghiên cứu về đặc điểm đau trong bệnh THK gối nhận thấy 97% trường hợp từng ghi nhận có đau khớp gối xảy ra không liên tục và 46% trường hợp có đau khớp xảy ra liên tục trong một khoảng thời gian nhất định.

Có nhiều phương pháp chẩn đoán hình ảnh về THK gối được nghiên cứu, đánh giá. Theo Kellgren và Lawrence khi NC về đặc điểm XQ khớp gối đã kết luận đây là tiêu chuẩn quan trọng để chẩn đoán cũng như đánh giá mức độ nặng của THK gối [39]. Nên chụp khớp ở tư thế đứng chịu lực để đánh giá chính xác mức độ THK gối. Có thể chọn tư thế Lyon Schuss: chụp khớp gối bình diện thẳng với tư thế khớp gối hơi gấp nhẹ 30 độ. Theo Vignon (2003), ở tư thế này sẽ tăng khả năng bộc lộ khe khớp, tăng độ nhạy khi phát hiện những thay đổi của tình trạng hẹp khe [59]. Phương pháp phổ biến và được chấp nhận rộng rãi để đánh giá mức độ THK gối là chụp XQ ở tư thế đứng duỗi thẳng chân, chụp hướng trước- sau. Ở tư thế này hai mặt khớp sẽ áp vào nhau, nếu hai mặt sụn bị mòn hay thoái hóa sẽ làm khe khớp hẹp lại, khe khớp càng hẹp thì mức độ tổn thương sụn càng lớn. Nghiên cứu của Kellgren (1957) và Braun (2012) cho thấy khi chụp ở tư thế đứng chịu lực mới phản ánh đúng giai đoạn tổn thương của khớp, đặc biệt là tình trạng hẹp khe khớp [39, 60].

Nhiều NC của các tác giả Spannow (2010), Kazam (2011), Saarakkala (2012), Patel (2013) đã sử dụng SÂ để đánh giá tình trạng THK gối như đo bề dày sụn khớp, nghiên cứu những thay đổi ở cấu trúc và bề mặt sụn khớp ở những BN có đau khớp gối [61-64]. Iagnocco (1992) cho rằng có sự giảm đáng kể về chiều dày sụn khớp ở nhóm bệnh nhân THK và viêm khớp dạng thấp so với nhóm người bình thường, trong đó chiều dày sụn ở nhóm bệnh nhân THK có xu hướng giảm nhiều hơn [65]. Tuy nhiên theo NC của Kazam và cộng sự [61] không có sự khác biệt về chiều dày sụn khớp giữa người bình thường và BN có đau khớp gối ở tất cả các vị

trí đo. Sự khác biệt này có thể là do đối tượng NC khác nhau. Theo Spannow [64], bề dày sụn khớp bình thường khoảng từ 0,27 – 0,35 cm, chiều dày sụn khớp ở nam giới cao hơn ở nữ giới, chiều dày sụn khớp ở lõi cầu trong mỏng hơn lõi cầu ngoài và giảm dần theo tuổi. SÂ có thể phát hiện được những tổn thương sụn khớp ở các giai đoạn khác nhau trong THK. Ở giai đoạn sớm là tình trạng mất ranh giới rõ nét của sụn khớp, giai đoạn muộn hơn là tình trạng mất cấu trúc của sụn khớp và mỏng sụn khớp. Saarakkala (2012) [62] đã so sánh vai trò của SÂ trong phát hiện các tổn thương sụn khớp gối với tiêu chuẩn vàng là nội soi khớp. Kết quả NC cho thấy mức độ tổn thương sụn khớp được lượng hóa trên SÂ có tương quan chặt chẽ với mức độ tổn thương sụn khớp quan sát được qua nội soi. Tác giả Hall nghiên cứu đặc điểm SÂ ở 243 người chia 4 nhóm: bình thường (chứng), đau khớp không có biểu hiện trên XQ, THK gối trên XQ không đau và có đau khớp gối. Kết quả: tràn dịch khớp và dày MHD thường gặp ở cả 2 nhóm THK gối trên XQ không đau và có đau khớp gối, tuy nhiên tỷ lệ tràn dịch và dày MHD nặng gặp nhiều hơn ở nhóm có triệu chứng đau khớp. Mức độ nặng của 2 đặc điểm này liên quan đến mức độ nặng trên XQ (với $r = 0,6$ và $0,7$, $P < 0,01$) nhưng liên quan yếu với mức độ đau ($r = 0,3$, $p < 0,01$) [66].

Có nhiều NC cũng đánh giá mối liên quan giữa các đặc điểm lâm sàng và cận lâm sàng của BN THK gối. Theo Pavelka nghiên cứu trên 162 BN thoái hóa khớp gối mới mắc cho thấy có mối liên quan rất yếu (với $r = 0.196$, $p = 0.286$) giữa thang điểm Lequesne với mức độ nặng trên XQ [67]. Fukui và cs [68] trong NC kéo dài 3 năm ở 68 BN THK gối gồm 106 khớp đánh giá mối liên quan giữa các đặc điểm XQ (bề rộng khe khớp tối thiểu và gai xương) với LS (thang điểm JKOM- Japanese Knee Osteoarthritis Measure). Kết quả các tác giả nhận thấy chiều rộng khe khớp giảm trung bình $0,46 \pm 0,38$ mm/ năm ở 32% số khớp; 68% còn lại có khe khớp không hẹp thêm; chỉ số giảm trung bình là $0,13 \pm 0,14$ mm/ năm cho cả nhóm 106 khớp. Các thay đổi về gai xương gặp nhiều hơn, ở 66% trường hợp. Có mối liên quan giữa mức độ nặng của triệu chứng LS với mức độ khe khớp nhưng không liên quan với mức độ nặng của gai xương. Với những BN không thay đổi về XQ sau 3 năm theo dõi thì mức độ cải thiện triệu chứng LS tốt hơn so với nhóm có thay đổi về XQ.

Vai trò của MRI trong đánh giá THK gối đang ngày càng được nhấn mạnh. Có thể đánh giá riêng rẽ một thành phần trong khớp như đánh giá riêng về sụn theo thang điểm Outerbridge cải tiến [69], trong đó đặc biệt chú ý đến bề dày sụn; hay đánh giá tổng thể các thành phần trong khớp (whole-organ assessment) theo các thang điểm WOMRS (Whole-organ Magnetic Resonance Imaging Score [70], KOSS (Knee Osteoarthritis Scoring System) [71], BLOKS (Boston Leeds Osteoarthritis Knee Score) [72], MOAKS (MRI Osteoarthritis Knee Score) [73]... Hiện không có khuyến cáo nên lựa chọn phương pháp đọc nào, việc lựa chọn tùy thuộc vào mục đích sử dụng [60, 74]. Tuy nhiên thang điểm KOSS đã chứng tỏ có thể sử dụng để đánh giá tốt các thành phần trong khớp gối thoái hóa [71]

Tác giả Wluka (2004) dẫn theo nhiều NC cho thấy không có mối liên hệ chắc chắn về các thay đổi trên XQ khớp với các triệu chứng LS của THK như đau, chức năng vận động khớp [75]. Tuy nhiên với ưu thế vượt trội của MRI so với XQ khi đánh giá về sụn khớp, ông và cs đã tìm hiểu mối liên quan giữa thể tích sụn mâm chày đánh giá bằng MRI theo phần mềm Osiris và các triệu chứng của THK gối theo thang điểm WOMAC. Kết quả nghiên cứu trên 132 bệnh nhân THK gối mức độ nhẹ đến vừa sau 2 năm theo dõi cho thấy: tại thời điểm bắt đầu NC có mối liên quan yếu giữa triệu chứng đau, cứng khớp, chức năng vận động khớp với thể tích sụn mâm chày, BN có thể tích sụn ít hơn có triệu chứng lâm sàng nặng hơn. Sau 2 năm theo dõi cho kết quả: mức độ xấu hơn của triệu chứng LS có liên quan yếu với tốc độ mất sụn khớp. Từ đó các tác giả đi đến kết luận: sụn khớp chắc chắn là yếu tố liên quan nhưng không phải là yếu tố chủ yếu quyết định triệu chứng THK [75].

Raynauld và cs nghiên cứu 32 bệnh nhân THK gối ở giai đoạn 2,3 theo Kellgren và Lawrence, được chụp MRI đo bề dày và thể tích sụn bằng phần mềm Cartiscope ở các thời điểm bắt đầu nghiên cứu và 6,12,18 và 24 tháng sau. Kết quả: tại tất cả các thời điểm theo dõi đều ghi nhận sự mất sụn khớp với tốc độ mất trung bình: $3,8 \pm 5,1\%$ thể tích chung sụn khớp chung và $4,3 \pm 6,5\%$ sụn khoang đùi-chày trong sau 6 tháng, các con số tương ứng là $3,6 \pm 5,1\%$ và $4,2\% \pm 7,5\%$ sau 1 năm, $6,1\% \pm 7,2\%$ và $7,6\% \pm 8,6\%$ sau 2 năm. Tốc độ mất sụn cũng nhiều nhất ở

khoang đùi- chày trong, phản ánh đây là vùng chịu lực nhiều nhất của khớp. Các tác giả khuyến cáo có thể dùng MRI đo sụn khớp để đánh giá mức độ tiến triển của bệnh một cách chính xác. Ngoài ra không có mối liên quan rõ ràng giữa thể tích sụn mất với các thay đổi trên lâm sàng đánh giá bằng thang điểm VAS, SF-36 và WOMAC. Đồng thời cũng không có mối liên quan giữa thể tích sụn mất và thay đổi trên XQ [76]. Tác giả Catherine Phan khi theo dõi về hình thái sụn khớp (mất sụn toàn bộ, mất một phần) và phù tủy xương cho thấy: tỷ lệ mất sụn khớp tăng theo quãng thời gian theo dõi trong khi triệu chứng phù tủy xương giảm dần. Không có mối liên quan giữa thang điểm WOMAC với thể tích sụn mất hay với triệu chứng phù tủy xương [77].

Trong một NC của Potter (1998) so sánh giá trị của MRI đánh giá tổn thương sụn (phương pháp Outerbridge [78]) so với NSK (vốn là tiêu chuẩn vàng trong đánh giá sụn khớp) khi đánh giá tổn thương sụn khớp gôi cho thấy MRI có độ nhạy 87%, độ đặc hiệu 94%, độ chính xác 92%, giá trị dự báo dương tính 95% và giá trị dự báo âm tính 85%. Độ phù hợp chẩn đoán giữa MRI và NSK đạt mức hoàn hảo với chỉ số kappa là 0,93 [69]. Như vậy có thể thấy MRI có giá trị chẩn đoán tổn thương sụn khớp rất cao. Một nghiên cứu của Baysal (2004) so sánh mức độ phù hợp của đánh giá tổn thương sụn bằng chụp MRI 2D bán định lượng (theo phương pháp Outerbridge sửa đổi) so với phương pháp đánh giá thể tích sụn (3D) cho thấy thể tích sụn (3D) có liên quan mật thiết với mức độ tổn thương sụn (2D): mức độ tổn thương sụn trên 2D càng cao thì thể tích sụn càng thấp. Tuy nhiên ở mức độ 1 theo phương pháp Outerbridge sửa đổi thì không có sự tương xứng với thể tích sụn: thể tích sụn đo được trên 3D ở mức 1 cao nhất khi so với các giai đoạn khác kể cả với giai đoạn 0. Điều này được cắt nghĩa do ở giai đoạn 1 là giai đoạn phù tủy xương nên thể tích sụn to hơn [79].

Về điều trị bệnh thoái hóa khớp gôi, rất nhiều nghiên cứu trên thế giới đã đánh giá vai trò của các biện pháp không dùng thuốc và dùng thuốc. Nhìn chung, việc điều trị bệnh THK rất tốn kém cho cá nhân người bệnh nói riêng và toàn xã hội nói chung vì chi phí điều trị cao, hiệu quả chưa đạt được như mong muốn trong khi có

nhều tai biến nặng nề [1]. Điều trị nội khoa trong đó có thuốc giảm đau paracetamol, thuốc chống viêm không steroid có hiệu quả nhưng do tác động toàn thân hay gây nhiều biến chứng như viêm loét dạ dày hành tá tràng, xuất huyết tiêu hóa, tăng huyết áp, tổn thương gan, thận... trong đó có biến chứng nặng có thể gây tử vong [49, 80, 81]. Tiêm corticoid tại khớp gối có tác dụng cải thiện triệu chứng nhanh chóng nhưng dùng kéo dài có thể gây tổn thương thoái hóa sụn khớp hoặc gây biến chứng tại chỗ như phản ứng viêm khớp do tinh thể thuốc, nhiễm khuẩn khớp [3, 4]. Tiêm acid hyaluronic (chất nhờn) vào khớp có tác dụng tái tạo chức năng bôi trơn và chống xóc cho khớp nhưng theo nhiều nghiên cứu cho thấy hiệu quả không ổn định lâu dài, không có chức năng bảo vệ, tái tạo sụn khớp [5, 6]. Điều trị ngoại khoa bao gồm đục xương chính trực, nội soi khớp can thiệp, thay khớp gối nhân tạo một phần hay toàn phần chỉ được chỉ định trong những trường hợp có biến đổi giải phẫu khớp hoặc ở giai đoạn muộn của bệnh [82-84].

1.1.4.2. Tình hình nghiên cứu bệnh thoái hóa khớp gối tại Việt Nam

Ở Việt Nam, bệnh THK đã được tập trung nghiên cứu trong nhiều năm trở lại đây. Một nhóm các tác giả tập trung NC về sinh bệnh học THK: Đoàn Văn Đệ (2004) viết bài tổng quan về cơ chế bệnh sinh của bệnh THK [85]. Nguyễn Văn Triệu và cs đã nêu rõ cơ chế phân tử của sự thiếu hụt oxy trong hoạt hóa Hypoxia Inducible Factor 1 alpha (HIF-1 α) [86] và cơ chế phân tử của sự sản xuất ra MMPs (Matrix Metallo proteinases) ở TB sụn khớp bệnh nhân THK [87]. Nguyễn Ngọc Châu (2012) nghiên cứu về vai trò của IL-1 β và TNF- α trong cơ chế bệnh sinh THK [29].

Nghiên cứu của Nguyễn Thị Mộng Trang (2004) trong 3 năm (2/2001 đến tháng 2/2004) theo dõi ở khoa Nội cơ xương khớp bệnh viện Chợ Rẫy, kết quả cho thấy: có 27,2% BN THK nằm điều trị nội trú, trong đó 63,5% là nữ, 35,5% là nam; tỷ lệ THK gối là 52,5%, khớp háng 1,8% [88]. Một nghiên cứu của tác giả Đinh Thị Diệu Hằng (2013) [89] về thực trạng bệnh THK gối ở 2 xã của tỉnh Hải Dương trên một quần thể lớn cho thấy: trên 2153 người dân trên 40 tuổi có 27,1% đủ tiêu chuẩn chẩn đoán THK gối theo ACR 1991. Trong số được chẩn đoán THK gối có các đặc điểm lâm sàng: đau khi đứng lên khỏi ghế không vịn 92,8%, đau khớp ban đêm

71,9%, đau khi đi bộ 75,1%, đau khi lên xuống cầu thang 47,4%. Các đặc điểm trên XQ có 78,0% hẹp khe khớp (trong đó 64,0% hẹp khe đùi- chày, 71,7% hẹp khe đùi- chèn; bề rộng khe đùi- chày là $3,028 \pm 0,837$ mm, khe đùi- chèn $3,110 \pm 0,657$ mm, tỷ lệ gai xương 65%.

Nhóm NC khác tập trung mô tả đặc điểm lâm sàng, cận lâm sàng và tiêu chuẩn chẩn đoán THK gối. Nhóm này gồm các tác giả: Đặng Hồng Hoa (1997) nghiên cứu các đặc điểm LS và CLS của 42 BN được chẩn đoán THK gối theo ACR 1986 cho kết quả: về các triệu chứng LS: 54,8% đau khớp xuất hiện cả 2 bên, đau khi vận động 95,2%, đau tăng khi đứng lâu: 78,6%, kẹt khớp 73,8%, phá gi khớp 61,9%, bào gổ 78,6%; về xét nghiệm viêm: không có sự khác biệt với người bình thường không bị THK; về đặc điểm hình ảnh XQ khớp gối: gai xương 85,7%, hẹp khe khớp 83,3%, xơ xương dưới sụn 78,6%, gai xương chày nhọn 64,3% và nang xương 35,7%. Về mối liên hệ giữa các triệu chứng LS và đặc điểm XQ tác giả kết luận: có mối tương quan giữa các triệu chứng trong tiền sử với một số thay đổi trên XQ như hẹp khe khớp, mọc gai xương và xơ xương dưới sụn [90]. Nguyễn Thị Ái (2006) [91] cùng Nguyễn Thị Ngọc Lan và cs (2007) nghiên cứu đặc điểm lâm sàng và cận lâm sàng của 116 bệnh nhân THK gối cho kết quả: đau khớp khi hoạt động 80,2%, lạo xạo khớp khi cử động chiếm 85,3%, dấu hiệu bào gổ 74,1%, phì đại xương 51,7%, dị dạng trục chân 37,1%; đặc điểm Xquang khớp gối: 73,3% ở giai đoạn 3, 4 theo Kellgren và Lawrence, gai xương khe đùi chày chiếm 82,7%, gai xương khe đùi chèn 74,4%, hẹp khe khớp 73,3%. Trong nhóm BN trên có 10 BN được chụp MRI khớp gối với kết quả: hẹp khe 70%, gai xương 90%, tràn dịch khớp 40%, nang xương 20%, dày MHD 20%, rách sụn chêm 10%. Theo các tác giả có mối liên quan giữa mức độ sưng khớp với mức độ nặng trên XQ nhưng không có mối liên quan giữa thời gian đau với mức độ nặng và đặc điểm gai xương, hẹp khe trên XQ. Đồng thời khi so sánh vai trò của MRI so với XQ trong phát hiện các đặc điểm THK gối: MRI phát hiện gai xương tương tự XQ nhưng phát hiện tốt hơn về tổn thương phần mềm và khả năng phát hiện hẹp khe khớp sớm [92]. Nguyễn Vĩnh Ngọc và cs khi so sánh các tiêu chuẩn chẩn đoán THK gối theo ACR 1991 với ACR

1986 và Lequesne 1984 đã kết luận: tiêu chuẩn chẩn đoán THK gối theo ACR 1991 không bỏ sót BN trẻ, là tiêu chuẩn có triệu chứng đơn giản hơn, độ nhạy cao hơn tiêu chuẩn ACR 1987 và nên được sử dụng [93].

Rất nhiều NC gần đây đánh giá vai trò của SÂ khớp trong phát hiện và theo dõi các tổn thương THK gối. Lê Thị Liễu (2009) nghiên cứu siêu âm khớp gối của 43 BN với 86 khớp gối thoái hóa cho thấy SÂ phát hiện được 83,7% tràn dịch khớp, cao hơn so với khám phát hiện bằng lâm sàng là 72,1%; tỷ lệ phát hiện gai xương bằng SÂ tương đương phương pháp chụp XQ (83,7% so với 87%) và cao hơn so với xác định trên lâm sàng (11,6%), tỷ lệ gai xương khe đùi- chày trong là 74,4% so với 15% ở khe đùi- chày ngoài; bề dày sụn trung bình là $1,26 \pm 0,80$ mm; tăng sinh MHD chiếm 14% [94]. Tác giả Lưu Thị Bình (2013) [95] nghiên cứu trên 60 BN (103 khớp gối thoái hóa) cho thấy có 65,1% khớp có viêm màng hoạt dịch, 75,5% khớp viêm màng hoạt dịch trên SÂ có biểu hiện đau nặng trên lâm sàng, 72,6% khớp gối có tràn dịch trên SÂ có viêm MHD. Trong nghiên cứu của mình, tác giả nhận thấy có sự phù hợp về hình ảnh viêm MHD trên SÂ và MRI và nhận định: SÂ Doppler có khả năng phát hiện các tổn thương viêm MHD tốt, hơn nữa lại đơn giản, dễ làm và rẻ tiền hơn MRI. Lê Công Tiến (2013) [96] nghiên cứu về vai trò của SÂ trên 142 khớp gối thoái hóa ở 84 BN phát hiện: 94,4% gai xương khe đùi chày trong, 75,4% ở khe đùi chày ngoài; tràn dịch khớp gối trên 30,3%; tăng sinh MHD khớp 14,1%, kén Baker 14,1%, dị vật trong khớp 11,3%; và có tới 80% có tổn thương sụn phát hiện được trên SÂ. Cấn Thị Ánh Tuyết (2014) [97] mô tả mối liên quan giữa viêm MHD với các biểu hiện lâm sàng và cận lâm sàng ở BN THK gối cho kết quả: trên 62 BN (112 khớp gối thoái hóa) có 14,3% khớp có viêm MHD, 50% khớp có tràn dịch. Tác giả cũng tìm thấy mối liên quan giữa viêm MHD trên SÂ với các yếu tố khác như tuổi, mức độ nặng theo thang điểm VAS và thang điểm WOMAC cũng như với tốc độ máu lắng và chỉ số protein phản ứng (CRP). Từ đó tác giả kết luận: viêm MHD phát hiện bằng SÂ là một yếu tố quan trọng trong đánh giá tổn thương và tiên lượng bệnh THK gối.

Vai trò của MRI trong THK gối cũng được nghiên cứu trong thời gian gần đây. Nguyễn Xuân Thiệp (2013) [98] nghiên cứu trên 32 BN (54 khớp gối) bị thoái hóa cho kết quả: 100% có mất sụn ở ít nhất một vùng giải phẫu trong đó lõi cầu trong xương đùi hay gặp nhất (96%); 59,3% có mất xương, 70,1% có phù tủy xương, 38,9% có nang xương, 74,1% có gai xương, 90,7% có tràn dịch khớp. Tác giả cũng chỉ ra mối liên quan giữa hình ảnh MRI với biểu hiện LS và hình ảnh XQ khớp gối: mất xương ở lõi cầu trong, phù tủy xương, tràn dịch khớp trên MRI có liên quan đến mức độ đau của BN; trong khi đó mất sụn trên MRI không liên quan tới hẹp khe khớp trên XQ. Tống Thị Thu Hằng và cs (2014) [99] đã mô tả đặc điểm hình ảnh MRI tổn thương sụn khớp ở 26 BN THK gối giai đoạn 2, 3 theo phân độ Kellgren và Lawrence, có đối chiếu với NSK gối. Tác giả đánh giá tổn thương sụn ở 5 vị trí tổn thương trong khớp gối dựa trên phân độ của Shahriaree với 4 mức độ tổn thương (tương tự như phân loại Outerbridge [78]), đồng thời đo thể tích sụn theo phần mềm OSIRIX. Kết quả có 61,53% sụn thay đổi tín hiệu nhưng không thay đổi bề mặt sụn tại vị trí mâm chày ngoài, 65,35% có tổn thương bề mặt sụn ở khớp đùi-chè, tổn thương sụn 46,15% ở mâm chày ngoài, 42,30% ở lõi cầu trong nhưng chưa tổn thương lộ xương dưới sụn. Tổn thương sụn khớp độ 2 chiếm tỷ lệ cao nhất ở vị trí lõi cầu ngoài 80,76%, diện khớp đùi- chè 76,92%. Thể tích sụn đo bằng phần mềm OSIRIX cho kết quả tổn thương nhiều nhất ở sụn lõi cầu trong xương đùi và mâm chày trong (trên 2 cm³). Khi đối chiếu tổn thương sụn khớp trên MRI và NSK cho kết quả: không có sự khác biệt giữa 2 phương pháp khi đánh giá ở lõi cầu trong, ngoài và mâm chày trong; ngược lại có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê khi đánh giá sụn ở vị trí mâm chày ngoài và đùi- chè. Các tác giả nhận xét: các nghiên cứu NC ở nước ngoài đều cho thấy có sự phù hợp về đánh giá tổn thương sụn ở cả hai phương pháp ở tất cả các diện khớp.

Nhiều tác giả tập trung nghiên cứu các phương pháp điều trị THK gối. Nguyễn Mai Hồng (2006) có bài tổng quan về chẩn đoán và điều trị bệnh THK gối [100]. Cũng tác giả Nguyễn Mai Hồng và cs (2004) đã nghiên cứu về giá trị nội soi khớp trong chẩn đoán và điều trị THK gối [101]. Thái Hồng Ánh (2004) [102],

Nguyễn Văn Pho (2007) [54] đánh giá hiệu quả của acid hyaluronic trong điều trị bệnh THK. Bùi Đức Thịnh và cs (2004) có NC đánh giá vai trò của nước khoáng và bùn khoáng nóng trong điều trị bệnh THK gối và cột sống và cho thấy kết quả khả quan [103]. Nguyễn Thị Ngọc Lan (2009) nghiên cứu cho thấy uống glucosamin sulphat (Viartril- S) 1,5 g/ ngày có tác dụng tốt hơn meloxicam (Mobic) uống 7,5 mg/ ngày trong điều trị bệnh THK gối [104]. Tác giả Phạm Chí Lăng (2011, 2014) nghiên cứu hiệu quả của điều trị ngoại khoa bệnh THK gối bằng cắt xương sửa trục xương chày và cắt lọc khớp qua nội soi [105, 106]. Tuy nhiên tại Việt Nam hiện nay vẫn chưa có nghiên cứu hệ thống về ứng dụng liệu pháp huyết tương giàu tiểu cầu tự thân trong điều trị bệnh THK gối.

1.2. LIỆU PHÁP HUYẾT TƯƠNG GIÀU TIỂU CẦU TỰ THÂN

1.2.1. Huyết tương giàu tiểu cầu

1.2.1.1. Định nghĩa

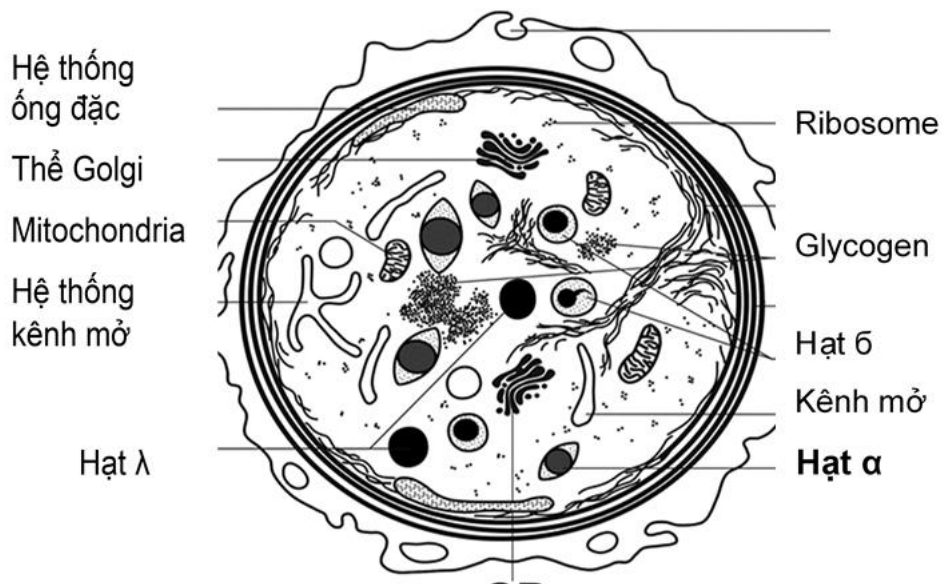
Huyết tương giàu tiểu cầu (PRP- Platelet rich plasma) được định nghĩa là một thể tích huyết tương tự thân có nồng độ tiểu cầu cao gấp nhiều lần mức cơ bản trong máu tĩnh mạch. Bình thường số lượng tiểu cầu trong máu khoảng từ 140.000 đến 400.000 tiểu cầu/ μ l máu (trung bình 200.000), trong khi đó số lượng tiểu cầu trong PRP cao hơn gấp nhiều lần, từ 2- 8 lần, so với mức trung bình [31, 32]. Sở dĩ cần một nồng độ lớn tiểu cầu trong PRP để điều trị vì vai trò quan trọng và chủ yếu của tiểu cầu trong liệu pháp PRP để điều trị nhiều bệnh lý khác nhau.

1.2.1.2. Cấu tạo, chức năng của tiểu cầu và hạt α

Tiểu cầu là các phân mảnh của mẫu tiểu cầu (megakaryocyte), một loại tế bào bạch cầu sinh ra ở tủy xương. Tiểu cầu là tế bào nhỏ nhất trong các tế bào máu, có hình tròn hoặc hình bầu dục với đường kính xấp xỉ 2 μ m (1,2- 2,3 μ m). Tiểu cầu trú ngụ trong các mạch máu và có nồng độ cao trong lách. Bình thường số lượng tiểu cầu trong máu từ 140.000 đến 400.000/mm (μ l). Thời gian sống trung bình của tiểu cầu là 10 ngày trước khi bị thực bào bởi các đại thực bào của hệ thống lưới nội mô.

Về cấu tạo, bên trong tiểu cầu là một siêu cấu trúc phức tạp, chủ yếu gồm một hệ thống vi quản ở ngoại vi, hệ thống ống dày đặc, ti lạp thể, nhiều hạt (alpha-

α , delta- δ , lambda- λ) và hệ thống các kênh mỡ. Trong tiểu cầu, hạt α có số lượng từ 50 đến 80 hạt và hình thành trong quá trình trưởng thành của mẫu tiểu cầu. Hạt có đường kính khoảng 200- 500 nm, được bao quanh bởi một lớp màng và chứa khoảng 30 loại protein có hoạt tính sinh học khác nhau, trong đó có thể kể đến các protein như yếu tố 4 tiểu cầu, yếu tố von Willebrand, fibrinogen, thrombospondin, protein S, yếu tố XIII... là những yếu tố quan trọng tham gia vào quá trình đông cầm máu của tiểu cầu. Hạt cũng chứa rất nhiều các protein bao gồm nhiều yếu tố tăng trưởng có chức năng quan trọng trong quá trình làm lành vết thương.



Hình 1.2: Cấu trúc tiểu cầu (theo Neumüller [107])

Chức năng của tiểu cầu: tiểu cầu có chức năng chính là tham gia vào quá trình đông- cầm máu và khởi đầu quá trình làm lành vết thương.

Tổng quan quá trình làm lành vết thương

Quá trình làm lành vết thương được chia làm 3 giai đoạn chồng chéo nhau: giai đoạn viêm (inflammation), giai đoạn tăng sinh (proliferation) và giai đoạn sửa chữa, tái tạo tổ chức (remodel) (theo Pietrzak [31]).

Đáp ứng đầu tiên khi xảy ra tổn thương ở mô là quá trình viêm. Khi máu thoát khỏi thành mạch bị tổn thương, tiểu cầu tham gia thực hiện chức năng cầm máu dẫn đến hình thành cục máu đông làm đầy tổn thương. Lúc này tiểu cầu đã

được hoạt hóa cùng với nhiều tế bào (TB) khác nhau và hạt α của tiểu cầu giải phóng các yếu tố tăng trưởng và các cytokine. Quá trình này hấp dẫn các TB di chuyển tập trung đến nơi tổn thương, tăng sinh, biệt hóa và tổng hợp các chất căn bản. Bạch cầu đa nhân trung tính là những TB viêm đầu tiên xâm nhập vào vị trí vết thương, hình thành sự bảo vệ chống lại quá trình nhiễm trùng cũng như loại bỏ các mô hoại tử. Đời sống của chúng ngắn, từ vài giờ đến vài ngày. Tiếp theo là các TB đơn nhân và TB lympho T: TB đơn nhân biệt hóa thành đại thực bào đóng vai trò chính hỗ trợ các TB đa nhân trung tính thực hiện chức năng cũng như bản thân nó giải phóng ra các yếu tố tác động trực tiếp đến quá trình viêm. Đời sống của các TB đơn nhân và lympho kéo dài từ nhiều ngày đến nhiều tháng. Sau đó các TB gốc nguồn gốc trung mô di chuyển tới khu vực tổn thương, nơi chúng sẽ biệt hóa thành các TB đặc hiệu tương ứng với mô tổn thương như TB xương, sụn, xơ, các TB mạch máu và mô khác. Các nguyên bào sợi cũng di cư tới, tăng sinh và sản xuất ra môi trường ngoại bào. TB biểu mô mạch máu cạnh mô tổn thương cũng tăng sinh, hình thành mạng lưới mao mạch tân tạo hướng về khu vực thương tổn, khởi động quá trình tăng sinh mạch máu. Gần về cuối giai đoạn viêm, tổ chức hạt mới hình thành, có màu hồng với đặc điểm là mô giàu mạch máu, nhiều TB xơ, TB viêm mạn tính nhưng không có tổ chức thần kinh. Đây là môi trường chuyên hóa thuận lợi cho quá trình sửa chữa mô tổn thương.

Giai đoạn tăng sinh: các mô hoại tử dần bị loại bỏ bởi quá trình trên và được thay thế bởi mô sống tương tự với mô trước khi bị tổn thương. Các nhân tố tại chỗ, bao gồm các yếu tố tăng trưởng nguồn gốc tiểu cầu, cytokine, hormone, chất dinh dưỡng, pH môi trường, áp lực khí oxy, môi trường điện- hóa học... thúc đẩy quá trình tăng sinh và biệt hóa các TB gốc nguồn gốc trung mô thành các nguyên bào xương, nguyên bào sụn, nguyên bào sợi và các TB khác cần cho sự tái tạo mô tương ứng.

Giai đoạn sửa chữa, tái tạo tổ chức: mô mới được tái tạo sẽ thay đổi hình dạng và cấu trúc cho giống với mô gốc. Tại đây mật độ các tế bào và mạch máu tăng lên, các TB sợi collagen, TB xương... tăng trưởng. Thời gian của giai đoạn sửa chữa, tái tạo có thể kéo dài nhiều năm.

Vai trò của tiểu cầu trong quá trình làm lành, sửa chữa vết thương

Khi tiểu cầu được hoạt hóa sẽ dẫn đến quá trình ly giải các hạt α của tiểu cầu, từ đó giải phóng ra nhiều loại protein có vai trò quan trọng đối với quá trình làm lành vết thương hay tổn thương [31, 32]. Một số protein quan trọng:

- Platelet-derived growth factor (PDGF- $\alpha\alpha$, $\beta\beta$, $\alpha\beta$): yếu tố tăng trưởng có nguồn gốc từ tiểu cầu có tác dụng hóa ứng động đối với đại thực bào- thu hút đại thực bào tới nơi tổn thương; phối hợp PDGF với TGF- β , IGF có tác dụng thúc đẩy tăng trưởng mạch máu, phân chia TB, hình thành da, chất căn bản xương, tổng hợp collagen.

- Transforming growth-factor-beta (TGF- β : $\beta 1$, $\beta 2$): yếu tố tăng trưởng chuyển dạng beta có tác dụng thúc đẩy các TB gốc nguồn gốc trung mô (sụn, xương, cơ, sợi....) và các nguyên bào xương... phân bào; thúc đẩy quá trình khoáng hóa của xương (khi phối hợp với PDGF). Các yếu tố tăng trưởng TGF- β còn phối hợp với IGF-1 và BMPs tham gia vào quá trình tổng hợp chất căn bản của sụn khớp [23].

- Vascular endothelial growth factor (VEGF): yếu tố tăng trưởng nội mạc mạch máu, thúc đẩy hình thành mạch máu.

- Epidermal growth factor (EGF): yếu tố tăng trưởng biểu bì, thúc đẩy tăng trưởng tế bào và sự biệt hóa, hình thành mạch máu, hình thành collagen.

- PDEGF (platelet-derived endothelial growth factor): yếu tố tăng trưởng nội mô nguồn gốc tiểu cầu.

- PDAF (platelet-derived angiogenesis factor): yếu tố tăng sinh mạch nguồn gốc tiểu cầu.

- ECGF (epithelial cell growth factor): yếu tố tăng trưởng tế bào biểu mô.

- Fibroblast growth factor-2 (FGF-2): yếu tố tăng trưởng nguyên bào sợi-2, thúc đẩy tăng trưởng của các TB biệt hóa và hình thành mạch máu.

- Insulin-like growth factor (IGF): yếu tố tăng trưởng giống Insulin, một điều tiết sinh lý học bình thường trong gần như mọi loại tế bào của cơ thể. IGF-1 còn phối hợp với các yếu tố tăng trưởng TGF- β và BMPs tham gia vào quá trình tổng hợp chất căn bản của sụn khớp [23].

Các yếu tố khác do tiểu cầu sinh ra như PF 4 (Platelet factor 4): yếu tố 4 tiểu cầu; Osteocalcin; Osteonectin; Fibrinogen, Vitronectin; Fibronectin; TSP-1: thrombospondin-1... và nhiều chất khác; trong đó nhóm các chất Fibrinogen, Fibronectin, Vitronectin và TSP-1 tham gia vào quá trình hình thành cục máu đông.

1.2.1.3. Quy trình tách huyết tương giàu tiểu cầu tự thân

Có rất nhiều quy trình chế tạo PRP với các kỹ thuật ly tâm và dụng cụ khác nhau đã được nghiên cứu (NC) sử dụng và cho ra nhiều sản phẩm PRP với nồng độ tiểu cầu cũng như nồng độ các yếu tố tăng trưởng khác nhau [108].

Quy trình tiến hành kỹ thuật tách chiết huyết tương giàu tiểu cầu

Về mặt thuật ngữ, PRP có nhiều tên gọi khác nhau tùy kỹ thuật tách chiết, dạng dùng (thể lỏng hay dạng gel) cho mỗi mục đích sử dụng khác nhau [108, 109].

Có nhiều quy trình chế tạo PRP với các kỹ thuật ly tâm và dụng cụ khác nhau đã được NC sử dụng và cho ra nhiều sản phẩm PRP với nồng độ tiểu cầu cũng như nồng độ các yếu tố tăng trưởng khác nhau [31, 108, 110, 111]. Nhìn chung bao gồm các bước: lấy máu (có thể dùng thuốc chống đông hoặc không), ly tâm (một lần hoặc hai lần), hoạt hóa tiểu cầu (bằng các chất hoạt hóa hoặc để hoạt hóa tự nhiên) hoặc dùng ngay tiểu cầu vẫn còn nguyên vẹn để sử dụng [31, 108]. Thời gian cho quá trình chuẩn bị PRP khác nhau tùy thuộc vào kỹ thuật sử dụng nhưng thường không quá 1 giờ.

Lấy máu: lấy máu tĩnh mạch, lượng máu lấy tùy thuộc vào vị trí tổn thương và yêu cầu điều trị: khi điều trị bệnh THK gối cần từ 3-6 ml PRP cho một khớp gối, khi đó lượng máu cần lấy tương ứng 10- 60 ml (vì thể tích PRP tách chiết được chiếm khoảng 10% đến 30% thể tích máu toàn phần, tùy vào kỹ thuật áp dụng). Kỹ thuật ACP (Autologous Conditioned Plasma) của hãng Arthrex có ưu điểm lấy ít máu (10- 15 ml) tách được khoảng 5-7 ml PRP để sử dụng [112, 113].

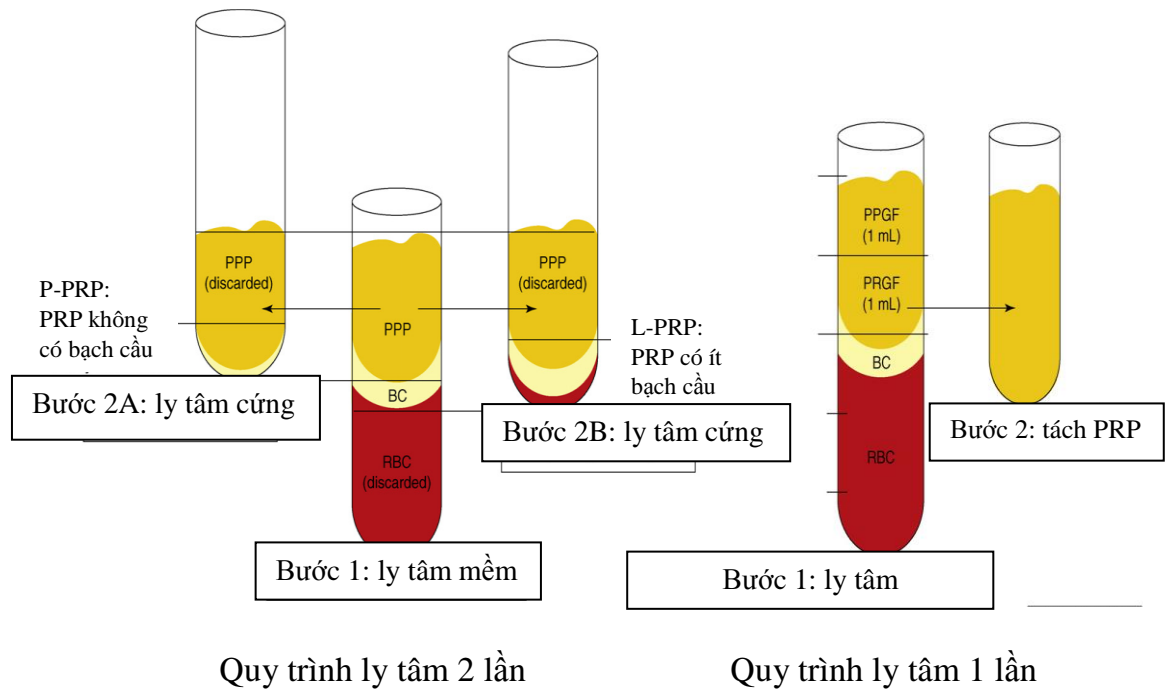
Chống đông: chất chống đông thường được cho sẵn vào ống lấy máu trước khi lấy máu tĩnh mạch, sau đó hỗn hợp này lắc đều và đem đi ly tâm. Có nhiều chất chống đông có thể được dùng nhưng hiện nay có hai chất được áp dụng nhiều nhất trên lâm sàng: ACD-A (anticoagulant citrate dextrose-A) hay CPD (citrate

phosphate dextrose) [31, 35, 108]. Theo kỹ thuật ACP thì có thể không cần dùng chất chống đông, nhất là trong trường hợp PRP được đem sử dụng ngay trong vòng 2 giờ sau khi tách [112]. Kỹ thuật tách PRF (platelet-rich fibrin) theo quy trình Choukroun cũng không cần chống đông và các chất hoạt hóa tiểu cầu [108].

Ly tâm: nhằm tách hồng cầu và huyết tương nghèo tiểu cầu (Platelet Poor Plasma- PPP) ra khỏi máu toàn phần, để lại phần lớn tiểu cầu và ít thể tích huyết tương. Nguyên tắc khi ly tâm là tránh tổn thương tiểu cầu, từ đó đảm bảo chất lượng giải phóng các protein tăng trưởng của tiểu cầu.

Về kỹ thuật tách PRP: kỹ thuật tách PRP kinh điển là lấy máu ngoại biên có chống đông, ly tâm hai bước: bước một với lực ly tâm mềm (soft spin) với tốc độ thường từ 1500- 2000vòng/ min (160-1000 g) trong thời gian ngắn từ 3-20 phút tùy kỹ thuật [108]; và bước hai với lực ly tâm cứng (hard spin) với tốc độ thường từ 3000 – 6000 vòng/ phút (đến 1000- 3000 g) với thời gian khoảng 20 phút [31, 108]. Quá trình ly tâm hai bước: lần đầu (soft spin) để tách hồng cầu ra khỏi huyết tương, để lại tiểu cầu, bạch cầu và các yếu tố đông máu. Sau ly tâm lần một thường có ba lớp dịch được tạo ra: lớp dưới cùng chứa hồng cầu (trọng lượng riêng 1,09), lớp giữa chứa tiểu cầu và bạch cầu còn gọi là lớp buffy coat (trọng lượng riêng 1,06), lớp trên cùng chứa huyết tương (trọng lượng riêng 1,03).

Thể tích lớp giữa chiếm khoảng 10% thể tích máu được lấy sẽ được ly tâm lần thứ hai (hard spin) nhằm tách tiếp phần huyết tương nữa ra (đây chính là huyết tương nghèo tiểu cầu- PPP) để lại phần PRP còn lại chủ yếu là tiểu cầu, ít bạch cầu (tùy kỹ thuật mà bạch cầu có ít hay nhiều), yếu tố đông máu và một thể tích nhỏ huyết tương cùng rất ít hồng cầu còn sót lại. Trường hợp lấy PRP không có bạch cầu (P-PRP) thì sau lần ly tâm đầu lấy không đến lớp hồng cầu- để tránh lấy bạch cầu có nhiều ở lớp buffy coat (bước 2A); trường hợp lấy PRP có bạch cầu (L-PRP) thì có thể hút sâu hơn xuống lớp hồng cầu như Hình 2.3 (bước 2B).



Hình 1.3: Kỹ thuật ly tâm hai lần và một lần (theo Ehrenfest và cs [108])

Ngoài kỹ thuật ly tâm kinh điển với hai bước, về sau một số tác giả cải tiến kỹ thuật tách PRP theo hướng đơn giản hơn là ly tâm một lần với lực ly tâm thấp và để cục đông fibrin hình thành một cách tự nhiên không can thiệp gọi là Platelet Rich Fibrin (PRF) hay Fibrin Clot (FC) theo phương pháp Choukroun [108]; hoặc ly tâm một lần bằng lực ly tâm thấp (1500 vòng/ phút, tương đương 400 g) trong thời gian ngắn (5 phút) lấy được PRP dạng lỏng như phương pháp ACP (Autologous Conditioned Plasma) của Arthrex [112, 113]. Cả hai kỹ thuật trên đều không cần dùng chất hoạt hóa tiểu cầu mà đảm bảo giữ tiểu cầu nguyên vẹn để quá trình hoạt hóa xảy ra tự nhiên sau khi sử dụng. Với kỹ thuật quay ly tâm một lần thì sản phẩm không phải là PRP thực sự, thay vào đó là hỗn hợp PRP và PPP với nồng độ tiểu cầu không cao bằng kỹ thuật ly tâm 2 lần. Tuy nhiên hiệu quả của sản phẩm ly tâm một lần theo phương pháp ACP đã được chứng minh trên in vitro và in vivo khi so sánh với các kỹ thuật tách PRP khác cũng như so sánh với điều trị bằng acid hyaluronic [14, 113-115].

Mọi kỹ thuật ly tâm khi tiến hành đều có thể lẫn một ít hồng cầu và bạch cầu vào cùng với tiểu cầu. Tùy kỹ thuật mà số lượng bạch cầu và hồng cầu lẫn vào ít hay nhiều. Theo một số NC, khi lượng PRP chứa nhiều bạch cầu có thể dẫn đến tình trạng bạch cầu hoạt hóa giải phóng ra MMPs (matrix metalloproteinases) và IL-1 β (interleukin) và một số enzym tiêu protein gây thoái giáng chất căn bản, hủy hoại mô xung quanh, ức chế tăng sinh tế bào ([114], dẫn theo Mazzocca [113]). Ngược lại theo một số NC khác (dẫn theo Ehrenfest [108]) thì bạch cầu có tác dụng chống nhiễm khuẩn và điều hòa miễn dịch, sản xuất ra VEGF- một yếu tố tăng trưởng quan trọng trong tăng sinh mạch máu. Tuy nhiên cũng theo tài liệu trên thì vai trò tích cực và tiêu cực của bạch cầu trong PRP vẫn còn nhiều vấn đề cần nghiên cứu thêm.

Hoạt hóa tiểu cầu trong PRP để giải phóng các protein tăng trưởng chứa trong hạt α . Một khi đã tách chiết được PRP, trong môi trường chống đông dung dịch này sẽ ổn định trong khoảng 8 giờ hoặc lâu hơn, từ đó cho phép lấy máu trước một thời gian nhất định để chuẩn bị trước khi tiến hành điều trị [31, 35]. Tuy nhiên đa số tác giả khuyến cáo nên lấy máu ngay trước khi tiến hành điều trị để đảm bảo tiểu cầu sẽ không bị hoạt hóa sớm, do đó đảm bảo chất lượng tiểu cầu cũng như chất lượng các protein bài tiết bởi tiểu cầu. Phương pháp hay dùng để hoạt hóa tiểu cầu là cho hỗn hợp thrombin/ calci clorua vào dung dịch PRP. Thrombin sẽ trực tiếp hoạt hóa tiểu cầu để giải phóng các protein (đồng thời gián tiếp gây ra sự đông máu), calci clorua sẽ tách thành ion calci 2+ hoạt hóa prothrombin để chuyển thành thrombin bổ xung cho quá trình hoạt hóa và gắn với citrate trong ACD-A để tạo ra quá trình chống đông.

Tuy nhiên theo một số kỹ thuật tách PRP mới hiện nay không cần hoạt hóa tiểu cầu mà để hoạt hóa tự nhiên như kỹ thuật ly tâm một lần của Choukroun (Choukroun's PRF) [108] hay ACP của Arthrex [112]: lấy PRP chứa tiểu cầu nguyên vẹn chưa hoạt hóa để tiêm vào vị trí tổn thương, sau đó tiểu cầu sẽ tự hoạt hóa và giải phóng các yếu tố tăng trưởng. Một NC trên in vitro cho thấy hiệu quả của PRP không cần hoạt hóa trên tăng sinh tế bào gốc nguồn gốc trung mô và biệt hóa thành sụn [115]; NC khác cho thấy PRP có hoạt hóa ức chế sinh sụn và xương

nhiều hơn so với PRP không hoạt hóa, đồng thời cho thấy PRP không hoạt hóa làm tăng hình thành xương và sụn trên cả in vitro và in vivo [116].

Khi cục máu đông được hình thành sẽ khởi động quá trình hoạt hóa tiểu cầu và ngay lập tức các hạt α của tiểu cầu giải phóng ra các protein trên. Trong vòng 10 phút đầu sau hoạt hóa hạt α sẽ bài tiết ra khoảng 70% và trong vòng 1 giờ đầu giải phóng 95- 100% số lượng protein. Sau đó tiểu cầu sẽ tổng hợp thêm các protein trên để bổ sung vào các hạt α dự trữ trong bào tương tiểu cầu. Quá trình này diễn ra liên tục cho đến khi tiểu cầu chết (thời gian sống của tiểu cầu khoảng 5- 10 ngày) [31],[117].

1.2.2. Quy trình tách PRP theo phương pháp ACP của hãng Arthrex

Là kỹ thuật tách PRP ly tâm một lần, lấy tiểu cầu nguyên vẹn không hoạt hóa. Ưu điểm [112, 113]:

- Cho phép lấy máu nhanh và tách được PRP đạt tới số lượng tiểu cầu và nồng độ các yếu tố tăng trưởng tối ưu, hiệu quả.

- Kỹ thuật tách dùng bơm tiêm đôi (double syringe) thuận tiện và an toàn, trong đó toàn bộ các quá trình tách chiết PRP được thực hiện theo một quy trình khép kín, đảm bảo vô khuẩn tối đa.

- Hệ thống tách theo kỹ thuật này dễ sử dụng, thời gian thực hiện nhanh (5 phút ly tâm) so với các kỹ thuật khác (từ 15-30 phút) giúp rút ngắn thời gian chuẩn bị.

- Số lượng bạch cầu, đặc biệt là các bạch cầu đa nhân trung tính có hại đối với PRP rất thấp [113].

- Lấy một thể tích máu thấp (10- 15ml máu) có thể tách được thể tích PRP với số lượng các yếu tố tăng trưởng tương đương với thể tích máu từ 60- 120 ml máu nếu áp dụng các phương pháp khác.

Hiệu quả của PRP tách theo phương pháp ACP của hãng Arthrex đã được chứng minh trên in vitro [114, 115], được FDA công nhận vào 12/12/2008 [118] và cho phép sử dụng trong điều trị bệnh THK gối tại nhiều trung tâm [14].

1.2.3. Tình hình nghiên cứu sử dụng huyết tương giàu tiểu cầu tự thân trong điều trị bệnh thoái hóa khớp gối

1.2.3.1. Tình hình nghiên cứu trên thế giới

Về ứng dụng kinh điển của tiểu cầu, thành phần chính của PRP, trong y học là trong điều trị và ngăn ngừa chảy máu ở những trường hợp giảm tiểu cầu nặng gây xuất huyết hoặc có nguy cơ gây xuất huyết. Với mục đích này, tên gọi của dạng chế phẩm truyền máu là huyết tương giàu tiểu cầu (PRP) và nồng độ tiểu cầu chuẩn để truyền thường đạt tới $500 \times 10^9/l$ [108]. Cách đây hơn 40 năm người ta đã sử dụng chế phẩm từ tiểu cầu của máu để cầm máu và làm lành vết thương với việc sử dụng keo fibrin (fibrin glue) tạo thành từ fibrinogen hoạt hóa bởi thrombin và can xi. Sau này dạng keo fibrin thương mại từ huyết tương người như chế phẩm Tisseel của hãng Baxter- Hoa Kỳ đã được sử dụng rộng rãi. Tuy nhiên việc sử dụng keo fibrin tự thân mới được coi như lựa chọn tối ưu vì hạn chế được các nguy cơ lây nhiễm nhưng lại vướng mắc ở khâu sản xuất khá phức tạp cũng như giá thành đắt [108]. Khoảng 20 năm trở lại đây thì các nghiên cứu về huyết tương giàu tiểu cầu tự thân trong các lĩnh vực y học khác nhau được nghiên cứu và sử dụng ngày càng rộng rãi hơn.

Các NC cũng nhấn mạnh việc sử dụng liệu pháp PRP cần thận trọng và chú ý những chống chỉ định. Những người đang bị nhiễm trùng huyết, dị ứng với thrombin- nếu dùng thrombin để hoạt hóa tiểu cầu, ung thư đang hóa trị, chức năng tiểu cầu bất thường, đang điều trị chống đông máu, Hb dưới 100 g/l, tiểu cầu máu dưới $105/\mu l$... không nên điều trị theo kỹ thuật này [119]. Những BN đang dùng thuốc chống viêm không steroid (CVKS) trong vòng 48h và corticoid tại chỗ hoặc toàn thân trong vòng 14 ngày trước khi lấy máu để tách PRP có thể ảnh hưởng đến hiệu quả của PRP do ức chế hiệu quả của các yếu tố tăng trưởng và các đáp ứng viêm. Vì vậy các tác giả khuyến cáo không nên dùng thuốc chống viêm không steroid và corticoid trong vòng 2-14 ngày trước và sau điều trị PRP [8, 10, 119].

PRP có rất nhiều ứng dụng trên lâm sàng [7-10, 14, 17, 18, 31-34, 119-125] với tác dụng chung là thúc đẩy nhanh quá trình lành vết thương, rút ngắn thời gian điều trị bệnh, làm giảm nhiễm trùng sau phẫu thuật, giảm đau và mất máu. Những

lĩnh vực có thể ứng dụng PRP bao gồm: phẫu thuật răng miệng; phẫu thuật hàm mặt; phẫu thuật thẩm mỹ và chỉnh hình; điều trị loét da và phần mềm mạn tính trong bệnh đái tháo đường... Trong chuyên ngành cơ xương khớp từ 20 năm nay đã ứng dụng PRP rất nhiều trong các lĩnh vực chấn thương thể thao: viêm gân và các điểm bám tận như viêm lồi cầu ngoài- lồi cầu trong xương cánh tay, viêm lồi củ xương chày, viêm cân gan chân, viêm gân gót, bệnh lý rách gân bao xoay, đứt dây chằng chéo khớp gối; kích thích sự lành vết thương phần mềm cũng như làm nhanh liền xương trong phẫu thuật... Đặc biệt trong khoảng 5-7 năm trở lại đây, huyết tương giàu tiểu cầu tự thân đã được nghiên cứu sử dụng rất nhiều trong điều trị các bệnh lý có tổn thương sụn khớp nói chung và THK gối nói riêng cho kết quả khả quan cùng rất ít tác dụng phụ.

Nhiều nghiên cứu về đặc điểm, tác dụng và tai biến, tác dụng phụ của PRP đã được nghiên cứu trong những năm gần đây được chúng tôi tóm tắt trong bảng 1.1.

Bảng 1.1: Tóm tắt các nghiên cứu sử dụng PRP điều trị bệnh thoái hóa khớp gối

STT	Nghiên cứu	Mức độ bằng chứng	Số BN PRP	Số BN nhóm chứng	Giai đoạn KL	PP tách PRP	Thể tích máu tách (ml)	Tiêu cầu PRP/ TC máu
1	Sanchez 2008 [7]	Thử nghiệm LS có đối chứng	30	30 HA	1-4	Ly tâm 1 lần	34	X 2
2	Sampson 2010 [8]	Thử nghiệm LS	14	0	1-4	Ly tâm 1 lần	54	X 4,5
3	Kon và cs 2010 [9]	Thử nghiệm LS	91	0	0-4	Ly tâm 2 lần	150 (chia 4 phần)	X 6
4	Kon và cs 2011 [10]	Thử nghiệm LS có đối chứng	50	50 LHA và 50 HHA	0-4	Ly tâm 2 lần	150 (chia 4 phần)	X 6
5	Li và cs 2011 [11]	Thử nghiệm LS ngẫu nhiên có đối chứng	15	15	1-4	NA	NA	NA

6	Filardo và cs 2012 [12]	Thử nghiệm LS ngẫu nhiên so sánh 2 phương pháp ly tâm 1 lần và 2 lần	144	0	0-4	72 BN ly tâm 1 lần, 72 BN ly tâm 2 lần	36 ml cho PP ly tâm 1 lần; 150 ml ly tâm 2 lần	X 1,5 (ly tâm 1 lần) X 4,7 ly tâm 2 lần
7	Filardo, Kon và cs 2012 [13]	Thử nghiệm LS ngẫu nhiên có nhóm chứng	54	55 HA	0-3	Ly tâm 2 lần	150	X 5
8	Cerza và cs 2012 [14]	Thử nghiệm LS ngẫu nhiên có nhóm chứng	60	60 HA	1-3	ACP ly tâm 1 lần	12	X 3-5
9	Spakova và cs 2012 [15]	Thuần tập, theo dõi đọc có nhóm chứng	60	60 HA	1-3	Ly tâm 3 lần	27	X 4,5
10	Sanchez 2012 [16]	Thử nghiệm LS ngẫu nhiên, mù đôi, có nhóm chứng	89	87 HA	1-3	Ly tâm 1 lần	36	NA
11	Halpern và cs 2013 [17]	Thuần tập, theo dõi đọc	22	0	0-2	NA	20	NA
12	Patel và cs 2013 [18]	Thử nghiệm LS ngẫu nhiên, mù đôi, theo dõi đọc có nhóm giả được đối chứng (nhóm PRP gồm nhóm tiêm 1 mũi và 2 mũi cách nhau 3 tuần)	102 khớp: 52 khớp tiêm 1 mũi 50 khớp tiêm 2 mũi	46 khớp tiêm nước muối sinh lý	1-2	Ly tâm 1 lần	100	3,1
13	Say và cs 2013 [19]	Thuần tập, theo dõi đọc có nhóm chứng	45	45 HA	1-3	Ly tâm 1 lần	30	X 4
14	Hassan và cs 2015 [20]	Thuần tập, theo dõi đọc	20	0	1-2	Ly tâm 2 lần	30	NA

Bảng 1.1. Tóm tắt các nghiên cứu sử dụng PRP điều trị bệnh thoái hóa khớp gối (tiếp)

STT	Nghiên cứu	Thể tích PRP tiêm	Số mũi tiêm	Khoảng cách tiêm (tuần)	Thời điểm đánh giá	Tiêu chí đánh giá	Kết quả	Tai biến, tác dụng phụ
1	Sanchez và cs 2008	6-8 ml	3	1	2 tháng	Điểm đau WOMAC cải thiện trên 40%	33,3% nhóm PRP cải thiện, 10% nhóm HA có cải thiện	Đau phản ứng viêm, tràn dịch nhẹ
2	Sampson và cs 2010	6 ml	3	4	2,5,11,18,52 tuần	Brittberg-Peterson VAS KOOS SÂ bề dày sụn	8/13 cải thiện tốt Bề dày sụn có cải thiện	Tăng cảm giác đau trong thời gian ngắn
3	Kon và cs 2010	5 ml	3	3	2, 6, 12 tháng	EQ VAS IKDC Mức độ hài lòng	Giảm đau và cải thiện chức năng rõ ràng 80% BN hài lòng	Đau nhẹ, thường tự khỏi 1 BN sưng 2 tuần
4	Kon và cs 2011	5 ml	3	2	2, 6 tháng	EQ VAS IKDC Mức độ hài lòng	2 tháng: PRP = LHA > HHA, sau 6 tháng: PRP > HHA > LHA Mức độ hài lòng: PRP 82%, HHA 66%, LHA 64% BN trẻ, giai đoạn nhẹ: cải thiện tốt hơn	Đau nhẹ, tự khỏi, không có biến chứng nghiêm trọng
5	Li và cs 2011	3,5 ml	3	3	3,4,6 tháng	IKDC, Lequesne WOMAC	Thời điểm sau 3,4 tháng: không có sự khác biệt giữa PRP và HA, thời điểm 6 tháng: PRP > HA	TD phụ nhẹ, không có sự khác biệt giữa 2 nhóm

6	Filardo và cs 2012	5 ml	3	3	2,6,12 tháng	IKDC EQ-VAS Mức độ hài lòng	Cả 2 nhóm ly tâm 1 và 2 lần đều có cải thiện LS rõ, không có sự khác biệt Kết quả tốt hơn ở nhóm trẻ, giai đoạn nhẹ 76,4% nhóm ly tâm 1 lần hài lòng so với 80,6% ở nhóm ly tâm 2 lần	Tác dụng phụ gồm đau và sưng nhẹ hay gặp hơn ở nhóm ly tâm 2 lần
7	Filardo, Kon và cs 2012	5 ml	3	3	2,6,12 tháng	IKDC KOOS EQ-VAS	Kết quả tương tự nhau giữa 2 nhóm điều trị PRP và HA; tuy nhiên ở nhóm giai đoạn KL 3 (nặng nhất) thì xu hướng cải thiện tốt hơn ở nhóm điều trị PRP so với nhóm HA ở các thời điểm 6 và 12 tháng sau	Đau và tràn dịch nhẹ sau tiêm ở một số BN, tự giới hạn; trong đó nhóm tiêm PRP cao hơn nhóm HA
8	Cerza và cs 2012	5,5 ml	4	1	4,12, 24 tuần	WOMAC	PRP có hiệu quả tốt hơn và giữ tác dụng lâu dài hơn HA. Ở giai đoạn nặng thì PRP tốt hơn rõ ràng so với HA	Đau không đáng kể, thường tự khỏi
9	Spakova và cs 2012	3 ml	3	1	3, 6 tháng	WOMAC	PRP có hiệu quả hơn HA ở cả 2 thời điểm theo dõi	Nhẹ, ít ở 10% nhóm PRP
10	Sanchez 2012	8 ml	3	1	24 tuần	WOMAC Lequesne	PRP > HA	TD phụ nhẹ

11	Halpern và cs 2013	6 ml	1		1,3,6, 12 tháng	VAS, WOMAC MRI khớp (ở 15 BN)	VAS và WOMAC cải thiện rõ 80% MRI không xấu đi; 83,3% không thay đổi ở khe đùi-chày ngoài, 73,3% khe đùi- chày trong; 6,7% tốt lên ở khe đùi- chày trong	NA
12	Patel và cs	8 ml	1 và 2	3	1,5; 3; 6 tháng	WOMAC VAS Mức độ hài lòng	Nhóm tiêm PRP 1 mũi và 2 mũi có hiệu quả tương tự nhau và hơn nhóm giả dược; giai đoạn 1 cải thiện tốt hơn giai đoạn 2; 67,3% nhóm tiêm 1 mũi PRP và 64% nhóm tiêm 2 mũi hài lòng so với 4,3% hài lòng ở nhóm giả dược	22,2% (nhóm tiêm 1 mũi); 44% mũi 1, 20% mũi 2 (nhóm tiêm 2 mũi) có buồn nôn, chóng mặt, đau đầu, vã mồ hôi
13	Say và cs 2013	2,5 ml	1		3, 6 tháng	KOOS VAS	PRP tốt hơn rõ ràng so với HA	Không có TD phụ
14	Hassan và cs 2015	5 ml	6	4	6 tháng	VAS IKDC SÂ khớp	Cải thiện LS rõ so với trước điều trị. Trên SÂ: giảm tăng sinh mạch và bề dày MHD khớp	25% đau nhẹ, khỏi sau 1 tuần; 5% đau tăng rõ

NA: Not Available (không có dữ liệu); KL: phân giai đoạn theo Kellgren và Lawrence; LHA: HA trọng lượng phân tử thấp, HHA: HA trọng lượng phân tử cao; KOOS (Knee injury and Osteoarthritis Outcome Score) và IKDC (International Knee Documentation Committee) là các thang điểm đánh giá khớp gối

Các nghiên cứu trên và một số nghiên cứu khác nữa đã được nhiều tác giả như Chang [126], Laudy [127], Anitua [111], Khoshbin [128], Kon [129], Sampson [32], Park [130] phân tích, đánh giá tổng hợp và kết luận cho thấy vai trò rõ ràng của huyết tương giàu tiểu cầu trong điều trị bệnh lý thoái hóa khớp gối nói riêng và bệnh lý sụn khớp nói chung. Tóm lại, với tác động vào cơ chế bệnh sinh của bệnh THK, kỹ thuật tách chiết PRP đơn giản, an toàn do lấy máu tự thân, liệu pháp điều trị PRP đang hứa hẹn là một trong những lựa chọn điều trị tốt cho bệnh nhân THK gối.

1.2.3.2. Tình hình nghiên cứu tại Việt Nam

Tại Việt Nam hiện nay, huyết tương giàu tiểu cầu tự thân đã được áp dụng một cách tự phát tại một số cơ sở y tế để điều trị về thẩm mỹ, một số bệnh lý viêm gân và các điểm bám tận, trong chấn thương thể thao, trong răng hàm mặt và cả trong bệnh THK gối với nhiều kỹ thuật tách chiết PRP khác nhau. Nghiên cứu của tác giả Bùi Hồng Thiên Khanh và cs [131] đánh giá liệu pháp phối hợp tế bào gốc nguồn gốc mô mỡ với PRP cho thấy hiệu quả trong điều trị THK gối. Tuy nhiên chưa có một tác giả nào sử dụng liệu pháp PRP đơn độc để điều trị bệnh THK gối được tiến hành với số lượng BN nhiều, có nhóm chứng và được theo dõi hiệu quả cũng như các tác dụng phụ một cách hệ thống, chặt chẽ. Vì vậy chúng tôi tiến hành đề tài này ngoài mục tiêu nghiên cứu đặc điểm lâm sàng và cận lâm sàng của bệnh thoái hóa khớp gối nguyên phát còn mục tiêu đánh giá hiệu quả và tính an toàn của liệu pháp huyết tương giàu tiểu cầu tự thân trên bệnh nhân THK gối nguyên phát.

CHƯƠNG 2

ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

2.1. ĐỐI TƯỢNG NGHIÊN CỨU

Nghiên cứu của chúng tôi gồm 84 BN với 122 khớp gối thoái hóa trong đó có 45 BN (65 khớp gối) nhóm can thiệp tiêm PRP tự thân và 39 BN (57 khớp gối) nhóm chứng tiêm acid hyaluronic (Hyalgan).

2.1.1. Cỡ mẫu

Công thức tính cỡ mẫu so sánh hai tỉ lệ sử dụng trong thử nghiệm lâm sàng (theo Sample size Determination in Health Studies, version 2.0.21, copyright World Health Organization) cho nghiên cứu thuần tập có nhóm chứng:

$$n = \frac{\left(z_{1-\alpha/2} \sqrt{(1+k)\bar{\lambda}^2} + z_{1-\beta} \sqrt{k\lambda_1^2 + \lambda_2^2} \right)^2}{k(\lambda_1 - \lambda_2)^2}$$

Trong đó:

λ_1 : tỷ lệ cải thiện triệu chứng đau thành công sau 2 tháng điều trị ở nhóm điều trị PRP, theo nghiên cứu của Sanchez và cộng sự [7] là 33,4%.

λ_2 : tỷ lệ cải thiện triệu chứng đau thành công sau 2 tháng điều trị ở nhóm điều trị acid hyaluronic, theo nghiên cứu của Sanchez và cộng sự [7] là 10%.

$\bar{\lambda}$: giá trị trung bình của λ_1 và λ_2 .

α : độ tin cậy ($\alpha = 5$).

$1-\beta$: lực mẫu (ở đây lực mẫu là 80%), β là sai lầm loại 2.

k : hệ số tỷ lệ giữa hai nhóm can thiệp và nhóm chứng, ở đây lấy $k= 1$, tức 1 BN nhóm can thiệp cần 1 BN nhóm chứng.

Kết quả $n= 32$ (cần ít nhất 32 BN thuộc nhóm can thiệp và 32 BN thuộc nhóm chứng). NC của chúng tôi chọn được 84 BN (122 khớp gối) trong đó có 45 BN (65 khớp gối) nhóm can thiệp và 39 BN (57 khớp gối) nhóm chứng.

2.1.2. Tiêu chuẩn lựa chọn

- BN trên 40 tuổi.
- Được chẩn đoán THK gối nguyên phát theo tiêu chuẩn ACR 1991 [45] gồm:
 1. Đau khớp gối
 2. Có gai xương ở rìa xương (Xquang)
 3. Dịch khớp là dịch thoái hoá (dịch khớp trong, độ nhớt giảm hoặc bạch cầu dịch khớp dưới 2000 tế bào/ mm³)
 4. Tuổi trên 40
 5. Cứng khớp dưới 30 phút
 6. Lạo xạo khi cử động.
 Chẩn đoán xác định khi có yếu tố 1, 2 hoặc 1, 3, 5, 6 hoặc 1, 4, 5, 6.
- Thời gian đau khớp gối mạn tính kéo dài trên 3 tháng.
- Có thang điểm VAS khi đánh giá mức độ đau khớp gối trên 6/10 điểm.
- Đau không kiểm soát được dù đã áp dụng ít nhất 2 liệu pháp điều trị dưới đây trở lên: tiêm corticoid tại chỗ, tiêm acid hyaluronic tại chỗ, dùng thuốc giảm đau chứa paracetamol, thuốc chống viêm giảm đau không steroid, liệu pháp vật lý trị liệu, châm cứu, đeo dụng cụ trợ giúp khớp gối, thay đổi lối sống.
 - Giai đoạn bệnh: chỉ chọn BN có Xquang khớp gối ở giai đoạn 2, 3 theo phân loại của Kellgren và Lawrence.
 - Đồng ý tham gia nghiên cứu.

2.1.3. Tiêu chuẩn loại trừ

- Thoái hóa khớp gối thứ phát:
 - + Sau chấn thương.
 - + Bệnh lý tổn thương cấu trúc khớp gối bẩm sinh.
 - + Bệnh lý xương, sụn tại khớp gối.
 - + Các tổn thương cấu trúc bao khớp, dây chằng dẫn đến tổn thương thoái hóa khớp gối.
 - + Thoái hóa khớp gối do một số bệnh lý khác: bệnh khớp do vi tinh thể, do nguyên nhân thần kinh, do chuyển hóa, Hemophilia, bệnh nội tiết...
 - Mắc các bệnh lý hệ thống: đái tháo đường, viêm khớp dạng thấp, bệnh máu trong đó có các bệnh lý rối loạn chức năng tiểu cầu, bệnh lý tim mạch nặng, nhiễm khuẩn toàn thân, bệnh lý ác tính, suy giảm miễn dịch, đang dùng liệu pháp chống đông...
 - Nồng độ Hemoglobin máu dưới 110g/l.

- Tiểu cầu máu dưới 150.000 /mm³.
- Thai nghén.
- Tiêm corticoid/ acid hyaluronic tại khớp gối tổn thương với mũi tiêm gần nhất trong vòng 6 tuần trước khi bắt đầu tham gia nghiên cứu.
- Tiền sử phẫu thuật kể cả nội soi khớp gối hay nhiễm khuẩn khớp gối thoái hóa.
- Xquang có THK gối giai đoạn 1, 4 theo phân loại Kellgren và Lawrence.
- Không đồng ý tham gia nghiên cứu.

Trường hợp bệnh nhân đang dùng thuốc chống viêm không steroid thì phải ngừng trong vòng 1 tuần trước điều trị tiêm PRP hoặc acid hyaluronic.

2.2. PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

- Tiến cứu, can thiệp theo dõi dọc có nhóm chứng.
- Thời gian và địa điểm nghiên cứu: các bệnh nhân THK được điều trị nội và ngoại trú tại Khoa Cơ Xương Khớp bệnh viện Bạch Mai từ tháng 8-2011 đến 6-2015.

2.2.1. Quy trình nghiên cứu

2.2.1.1. Lựa chọn BN đủ tiêu chuẩn ở phần đối tượng nghiên cứu, chia làm 2 nhóm theo cách kiểu lấy mẫu ngẫu nhiên theo phương pháp: bác sỹ điều trị chọn ngẫu nhiên BN đủ tiêu chuẩn nghiên cứu trước khi quyết định chọn phương pháp điều trị, nếu khám ngày lẻ sẽ tư vấn cho BN về phương pháp điều trị bằng liệu pháp PRP, khám ngày chẵn thì tư vấn về phương pháp điều trị acid hyaluronic (HA), nếu BN đồng ý điều trị theo tư vấn (PRP hoặc HA) thì chọn vào nhóm can thiệp hoặc nhóm chứng. Nếu BN nào không đồng ý điều trị theo tư vấn thì loại khỏi nghiên cứu, điều trị bằng các biện pháp thông thường.

- Nhóm can thiệp điều trị bằng PRP: gồm 45 bệnh nhân (BN) với 65 khớp gối được đáp ứng tiêu chuẩn lựa chọn và loại trừ, điều trị bằng tiêm PRP vào khớp gối thoái hóa theo liệu trình 3 mũi, cách 1 tuần 1 mũi.

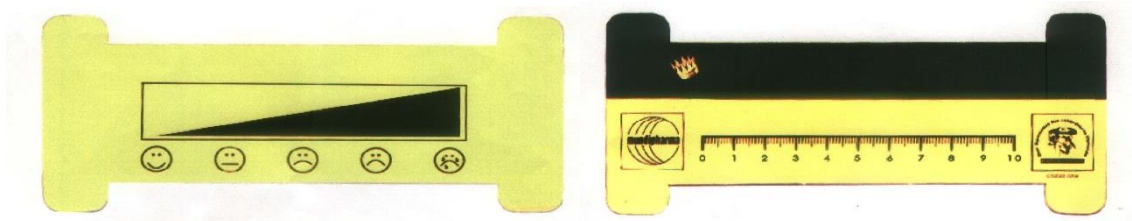
- Nhóm chứng điều trị bằng acid hyaluronic (HA) gồm 39 BN với 57 khớp gối có cùng đặc điểm như nhóm can thiệp, đáp ứng được tiêu chuẩn lựa chọn và loại trừ bên dưới, điều trị bằng tiêm Hyalgan theo liệu trình 3 mũi, cách 1 tuần tiêm 1 mũi.

2.2.1.2. Tất cả các bệnh nhân được khám lâm sàng, làm các xét nghiệm cận lâm sàng theo các thông số nghiên cứu:

Các thông số nghiên cứu	Công cụ đánh giá
1. Triệu chứng lâm sàng, cận lâm sàng THK	
Thời gian mắc bệnh	Hỏi bệnh
- Tuổi, giới, nghề nghiệp - Thói quen sinh hoạt - Chiều cao, cân nặng, BMI, HA	Hỏi bệnh Hỏi bệnh Đo, tính
Tiền sử: - Chấn thương, bệnh nội khoa, dùng thuốc	Hỏi bệnh
Triệu chứng cơ năng: đau, tính chất đau, CKBS.. Lượng hóa mức độ đau khớp, cứng khớp chức năng vận động khớp	Hỏi bệnh Thang điểm VAS, WOMAC
Triệu chứng thực thể: lục khúc khớp, bào gồ, sưng nóng đỏ, tràn dịch, ụ xương, kén Baker, teo cơ	Khám, đo
Xét nghiệm: tế bào máu ngoại biên, tốc độ máu lắng, CRP, mỡ máu Định lượng tiểu cầu, bạch cầu, hồng cầu trong PRP	Xét nghiệm máu Xét nghiệm
TGF- β 1 (trong PRP, PPP)	Định lượng theo pp ELISA
XQ khớp gối: gai xương, hẹp khe, xơ xương dưới sụn, nang xương Giai đoạn XQ: phân giai đoạn	Chụp XQ khớp gối thẳng, nghiêng tư thế đứng Theo Kellgren và Lawrence
Siêu âm khớp gối: bề dày sụn, tràn dịch, viêm MHD, gai xương, kén Baker	Siêu âm khớp gối theo EULAR
Đặc điểm cộng hưởng từ khớp gối	Chụp MRI, đánh giá theo thang điểm KOSS
1. Đánh giá hiệu quả ĐT: Hiệu quả điều trị: đánh giá các thay đổi LS, CLS, so sánh trước, sau ĐT; so sánh giữa 2 nhóm NC và nhóm chứng Tai biến, tác dụng phụ: Mức độ đau Tràn dịch, tràn máu Nhiễm khuẩn khớp, phần mềm quanh khớp Tai biến toàn thân	Các thuật toán thống kê Hỏi Khám

2.2.2. Các thông số nghiên cứu cụ thể

- Tuổi: tính theo năm, giới: nam, nữ.
- Nghề nghiệp: lao động trí óc, chân tay.
- Thời gian bị bệnh: tính từ khi có triệu chứng đau khớp gối đầu tiên, tính bằng đơn vị tháng.
- Các hoạt động thể thao, thói quen sinh hoạt có thể ảnh hưởng đến khớp gối: chạy, đi bộ, ngồi xổm.
- Các thuốc BN đã sử dụng để điều trị: thuốc giảm đau nhóm paracetamol, thuốc chống viêm không steroid, tiêm corticoid, tiêm chất nhờn...
- Các bệnh kèm theo: đái tháo đường, tăng huyết áp, rối loạn mỡ máu, loãng xương.
- Triệu chứng đau khớp gối: thời gian xuất hiện đau, hoàn cảnh xuất hiện: đau khi đi bộ, leo cầu thang, ngồi xổm, đứng lâu.
- Đánh giá mức độ đau theo thang điểm VAS (Visual Analog Scales): thang điểm VAS được dùng để đánh giá cảm giác đau chủ quan của bệnh nhân tại thời điểm nghiên cứu.
- + Cấu tạo thước đo VAS: được chia 10 vạch (từ 0 - 10, tương đương 10cm) mỗi vạch lại chia nhỏ 10 mm (tổng 100 mm). Vạch 0 tương ứng là không đau = 0 điểm, vạch 10 tối đa là đau dữ dội nhất = 10 điểm.



Hình 2.1: Thang điểm VAS

- + Cường độ đau tính theo VAS được đánh giá theo 4 mức sau: Không đau: 0 điểm; Đau nhẹ: 1- 4 điểm; Đau trung bình: 5- 7 điểm; Đau nặng: 8-10 điểm.

- Thời gian phá gỉ khớp: biểu hiện bằng khó vận động khớp sau một thời gian nghỉ dài hoặc sau ngủ dậy, khớp gối bị cứng lại, BN phải dùng tay kéo căng chân hoặc tự vận động cho đến khi thấy khớp mềm ra hoặc tự vận động dễ dàng, đánh giá theo thời gian phút.

- Tiếng lục khục khi cử động khớp: khi BN vận động các diện khớp cọ vào nhau gây ra tiếng lạo xạo, lục khục nghe thấy được hoặc cảm nhận được khi khám.
Đánh giá: có / không.

- Đánh giá khả năng vận động khớp gối theo thang điểm WOMAC:

Thang điểm WOMAC (Western Ontario and McMaster Universities) gồm có 24 chỉ số đánh giá ở 3 mục: đau, cứng khớp và hạn chế vận động (theo phụ lục 2) [132]. Trong đó:

+ Điểm đau WOMAC tối thiểu: 0, điểm đau WOMAC tối đa: 20

+ Điểm cứng khớp WOMAC tối thiểu: 0, điểm cứng khớp WOMAC tối đa: 8

+ Điểm vận động WOMAC tối thiểu: 0, điểm vận động WOMAC tối đa: 68

+ Điểm WOMAC tổng tối thiểu: 0; điểm tổng tối đa: 96

- Đo chiều cao (m), cân nặng (kg).

- Đo huyết áp: theo khuyến cáo của Hiệp hội Tim mạch học Việt Nam 2014, trong đó coi là tăng huyết áp khi huyết áp tâm thu ≥ 140 mmHg và/ hoặc huyết áp tâm trương ≥ 90 mmHg.

- Tính chỉ số khối cơ thể BMI (Body Mass Index) theo công thức: $BMI = \text{Cân nặng}/(\text{chiều cao})^2 = \text{kg}/\text{m}^2$. Phân loại BMI theo Hiệp hội Đái tháo đường Đông Nam Á chia các mức độ: Thiếu cân: $BMI < 18,5$; Bình thường: $18,5 \leq BMI \leq 22,9$; Thừa cân: $23 \leq BMI < 24,9$; Béo phì: $BMI \geq 25$.

- Quan sát lệch trục khớp gối: đánh giá theo Kraus và cs: trục bình thường từ $178,5-180^0$, trục là vẹo trong (chữ O) khi $< 178,5^0$ và vẹo ngoài (chữ X) khi $> 180^0$ [133].

-Ụ xương: sờ thấy ở quanh khớp gối, rắn chắc, không di động, không đau.

- Dấu hiệu bào gỗ: khi cử động xương bánh chè khớp gối gây cọ sát các diện khớp với nhau có thể cảm thấy tiếng lạo xạo, đôi khi có thể nghe được.

- Tràn dịch khớp gối: khám thấy khớp gối có dịch, dấu hiệu bập bênh xương bánh chè dương tính.

- Kén khoeo chân (kén Baker): sờ thấy khối căng phồng ở sau khoeo chân.

*** Chụp X quang khớp gối**

- Chụp X quang tại khoa Chẩn đoán hình ảnh bệnh viện Bạch Mai, sử dụng máy chụp kỹ thuật số Shimaru (Nhật Bản). Chụp X quang quy ước khớp gối tổn thương ở hai tư thế thẳng nghiêng:

+ Tư thế đứng thẳng trước- sau: BN đứng thẳng sát ngay trước hộp phim, hai mắt cá trong sát nhau, mặt hướng về phía chùm tia, tia hướng thẳng góc với mặt phim ở trung tâm [133, 134].

+ Tư thế nghiêng: BN nằm nghiêng về bên chân định chụp, đầu gối đặt trên phim và gấp một góc 45^0 , điều chỉnh để bờ dưới xương bánh chè nằm ngay trung tâm phim và bình diện của các lồi cầu thẳng góc với phim, hướng phim từ mặt trên xuống [134].

- Tiêu chuẩn phim đạt yêu cầu: trên phim thấy rõ đường viền của từng xương, phân biệt được các mốc giải phẫu, thấy được rõ ranh giới giữa võ và tủy xương.

- Đọc kết quả do bác sỹ chuyên khoa Chẩn đoán hình ảnh Bệnh viện Bạch Mai được tập huấn trước đọc và không biết về tình trạng lâm sàng và cận lâm sàng của BN đảm nhiệm.

- Đánh giá hình ảnh tổn thương:

+ Trục khớp gối là góc đo tạo bởi trục của xương chày và xương đùi; góc đo này có thể xác định trên máy vi tính bằng phần mềm chuyên biệt hoặc xác định bằng đo tay theo cách: trục xương đùi xác định bằng đường thẳng đi qua điểm giữa xương đùi cách bề mặt khớp 10 cm song song với 2 mép bên xương đùi và đến điểm giữa khuyết liên lồi cầu. Trục xương chày xác định bằng đường thẳng đi qua điểm giữa hai gai mâm chày và song song với 2 mép bên của xương chày. Đánh giá trục khớp theo Kraus và cs: trục bình thường từ $178,5-180^0$, trục là vẹo trong (chữ O) khi $< 178,5^0$ và vẹo ngoài (chữ X) khi $> 180^0$ [133].

+ Chiều rộng tuyệt đối khe khớp ở vị trí lồi cầu trong (ngoài) đo trên máy vi tính bằng phần mềm chuyên biệt hoặc đo bằng thước xác định bằng khoảng cách giữa 2 đường thẳng: một đường là đường tiếp tuyến với vị trí thấp nhất của lồi cầu trong (ngoài) xương đùi, một đường là đường tiếp tuyến với vị trí thấp nhất của mâm chày trong (ngoài). Khe đùi- chè: đo khoảng cách chỗ hẹp nhất giữa lồi cầu ngoài xương đùi

và bờ ngoài xương bánh chè. Ngoài ra còn đánh giá độ hẹp tương đối theo thang Có/ Không hẹp dựa vào Atlas XQ theo Altman và cs [28].

+ Đánh giá gai xương ở 3 vị trí: khe đùi- chày trong, khe đùi- chày ngoài, khe đùi- chè. Gai xương có thể ở các vị trí: bờ trong/ ngoài xương chày và/ hoặc xương đùi (gai xương vùng rìa), bờ trên và dưới xương bánh chè. Đánh giá theo tiêu chuẩn: Có/ Không có.

+ Đặc xương dưới sụn là hình ảnh bản xương dày và tăng cản quang so với bình thường. Đánh giá theo tiêu chuẩn: Có/ Không có.

+ Nang xương: hình hốc nhỏ và sáng hơn xung quanh với rìa xung quanh mỏng, nằm ở trong phần xương đặc quanh khớp gối. Đánh giá theo tiêu chuẩn: Có/ Không có.

+ Bất thường bề mặt xương là hình ảnh bề mặt xương bị lồi lõm và/ hoặc mất tính liên tục ở 5 vị trí: mặt lồi cầu trong, lồi cầu ngoài, mâm chày trong, mâm chày ngoài, xương bánh chè. Đánh giá theo tiêu chuẩn: Có/ Không có.

+ Chẩn đoán giai đoạn thoái hoá khớp gối trên Xquang theo Kellgren và Lawrence [42]:

Giai đoạn 0: không có bất thường về khớp.

Giai đoạn 1: có gai xương nhỏ, không hẹp khe khớp.

Giai đoạn 2: có gai xương rõ và nghi ngờ có hẹp khe khớp.

Giai đoạn 3: có nhiều gai xương kích thước vừa, có hẹp khe khớp, có xơ xương dưới sụn và nghi ngờ có biến dạng bề mặt diện khớp.

Giai đoạn 4: có gai xương lớn, hẹp nhiều khe khớp, có xơ xương dưới sụn rõ và có biến dạng bề mặt diện khớp rõ.

* **Siêu âm** khớp gối bằng kỹ thuật theo hướng dẫn của EULAR [135, 136] và đọc kết quả do bác sỹ chuyên khoa Cơ Xương Khớp bệnh viện Bạch Mai được tập huấn trước và không biết về tình trạng lâm sàng và cận lâm sàng của BN thực hiện, dùng máy siêu âm Medison Accuvix 10.0 đầu dò tần số 10 MHz.

Xác định các đặc điểm sau:

- Dịch khớp gối đo ở tư thế nằm ngửa, duỗi thẳng chân: đặt nhẹ đầu dò tại vị trí ngay bờ trên xương bánh chè, song song với gân cơ tứ đầu đùi, đo lượng dịch là

vùng giảm âm đồng nhất tại vị trí túi cùng dưới gân, chỗ dày nhất. Đơn vị tính: mm.

Đánh giá mức độ tràn dịch trên siêu âm:

+ Độ 0: không tràn dịch khi bề dày < 4mm.

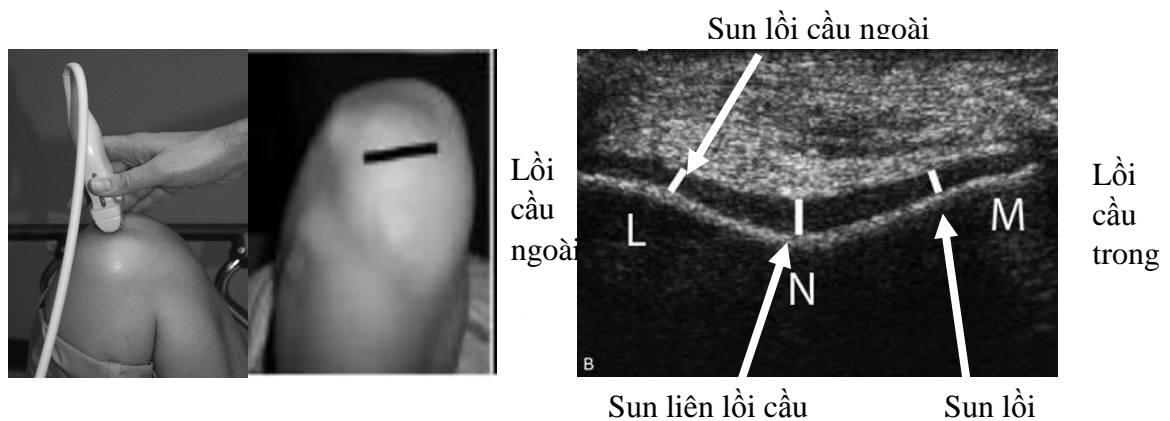
+ Độ I (ít- trung bình): tràn dịch vừa: từ $4 \leq - < 10$ mm.

+ Độ II (tràn dịch nhiều): ≥ 10 mm.

- Màng hoạt dịch khớp gối dày: đo ở tư thế chân gấp 45 độ, không dày khi bề dày nhất < 4 mm, có dày lan tỏa khi ≥ 4 mm và lan tỏa, dày khu trú khi chỉ có một vùng màng hoạt dịch dày ≥ 4 mm.

- Gai xương: là vùng tăng âm ở rìa khớp có bóng cản phía sau, đo ở mặt cắt dọc bên trong và ngoài khe đùi- chày. Đánh giá: Có/Không có.

- Bề dày sụn: tư thế bệnh nhân nằm ngửa, gối tổn thương gấp tối đa, đầu dò siêu âm đặt ngay trên bờ trên của xương bánh chè, mặt cắt vuông góc với trục của chân, song song với khe đùi chày. Kỹ thuật đo: đo bề dày lớp sụn của đầu dưới xương đùi tại các vị trí liên lồi cầu N (intercondylar notch), lồi cầu ngoài L (lateral condyle), lồi cầu trong M (medial condyle), trong đó lấy vị trí L, M cách 2/3 độ dài đoạn sụn lồi cầu trong, lồi cầu bên tính từ vị trí N. Đơn vị tính: mm.



Hình 2.2: Tư thế siêu âm khớp gối và vị trí đo bề dày sụn (theo Kazam [61])

* *Chụp cộng hưởng từ* khớp gối: sử dụng máy cộng hưởng từ có từ lực 1.5 Tesla của hãng Siemens, CHLB Đức, do hai bác sỹ chuyên khoa Chẩn đoán hình ảnh bệnh viện Bạch Mai được tập huấn protocol đọc và không biết về tình trạng lâm sàng và cận lâm sàng của BN thực hiện.

Bệnh nhân ở tư thế nằm. Gối gấp nhẹ 150 độ.

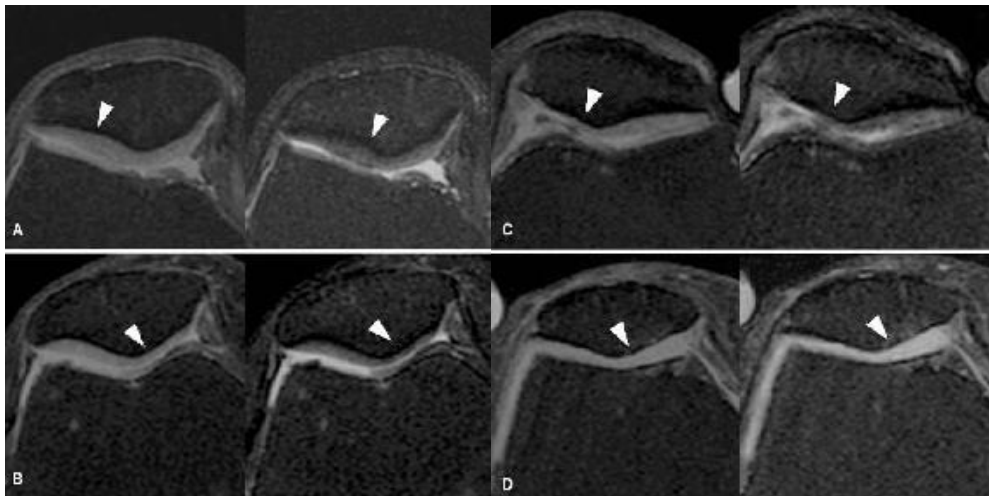
Chụp cộng hưởng từ khớp gối coil khớp gối [71, 137] với các lớp cắt: Coronal PD T2W dual SE, chiều dày lát cắt 5 mm, khoảng cách 0,5 mm; Sagital PD T2W dual SE, chiều dày lát cắt 4 mm, khoảng cách 0,4 mm; Axial T2W TSE xóa mỡ, chiều dày lát cắt 2 mm, khoảng cách giữa các lát 0 mm; Sagital PD 3DT1WGE xóa mỡ, chiều dày lát cắt mỏng 1,5mm, khoảng cách giữa các lát 0 mm để đánh giá sụn khớp. Tổng thời gian chụp 30 phút.

Đánh giá theo thang điểm KOSS [71] theo các thành phần trong khớp: sụn khớp, gai xương, nang xương, phù tủy xương, sụn chêm, tràn dịch khớp, viêm màng hoạt dịch và kén Baker. Trong đó các thành phần gồm sụn khớp, gai xương, nang xương, phù tủy xương được đánh giá ở 3 xương, 9 vị trí: xương bánh chè gồm mào xương, mặt trong và mặt ngoài; xương đùi gồm mặt trong rãnh ròng rọc, mặt ngoài rãnh ròng rọc, mặt lồi cầu trong và mặt lồi cầu ngoài xương đùi; xương chày gồm mâm chày trong, mâm chày ngoài. Tổn thương sụn ở khớp đùi- chày được đánh giá ở cả hình ảnh coronal và sagital SE, tổn thương sụn ở khớp đùi- chè được đánh giá ở hình ảnh axial TSE, sagital GE và SE.

Các tiêu chí đánh giá tổn thương sụn gồm: độ sâu và diện tích bề mặt:

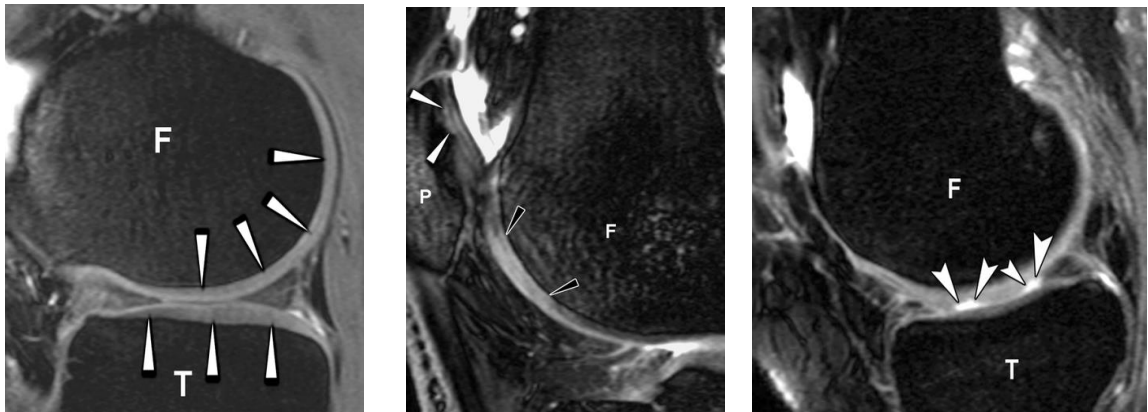
Độ sâu	Bề rộng diện tích bề mặt	Điểm KOSS
Mức 0, không tổn thương	Mức 0, không tổn thương	0
Mức 1, mất sụn trên 50%	Mức 1, nhẹ (<5 mm)	1
Mức 2, mất sụn trên 50% nhưng không mất hoàn toàn	Mức 2, vừa (5-10 mm)	2
Mức 3, mất hoàn toàn sụn	Mức 3, nặng (>10 mm)	3

Diện tích mất sụn đều được đánh giá bằng đường kính lớn nhất của vùng tổn thương.



Hình 2.3: Tổn thương độ sâu sụn bánh chè ở các mức

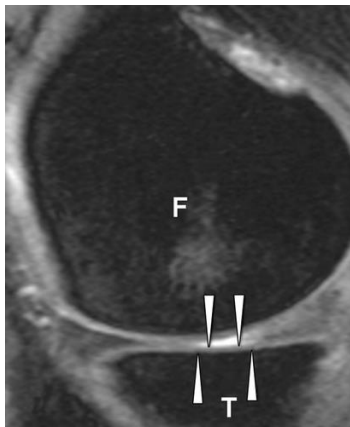
Hình A: 0 (KOSS =0), hình A: mức 1, hình C: mức 2, hình D; mức 3 (theo Kornaat [71])



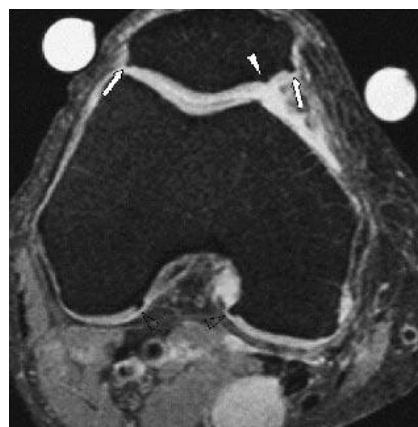
Sụn bình thường

Mất sụn sâu độ 1

Mất sụn sâu độ 2



Mất sụn sâu độ 3



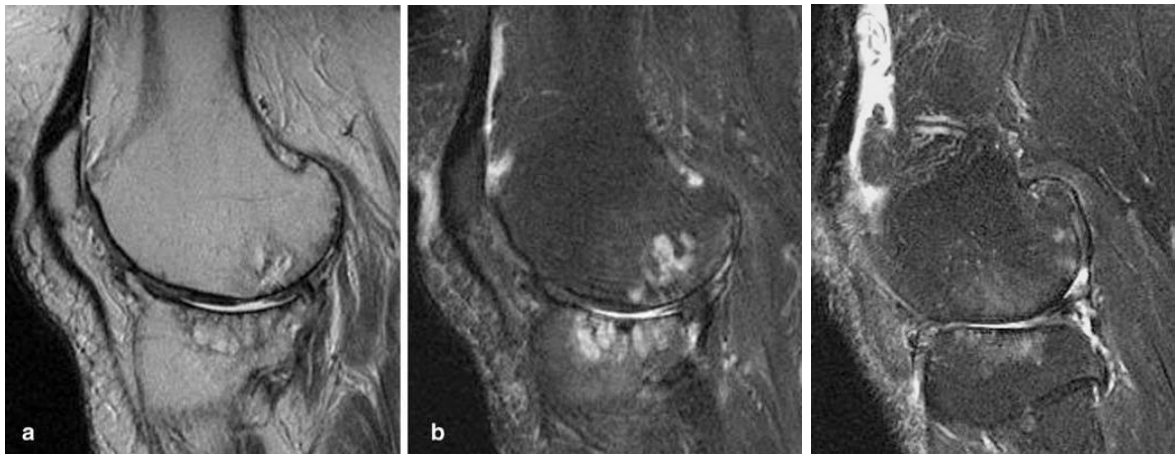
Hình gai xương

Hình 2.4: Phân 3 mức độ tổn thương mất sụn (theo Duc và cs [138]) và gai xương vùng rìa (mũi tên trắng), vùng gian lồi cầu (đầu mũi tên đen) và gai vùng trung tâm (đầu mũi tên trắng) (theo Kornaat và cs [71])

Gai xương: là vùng xương lồi ra khỏi bề mặt xương, có thể nhìn thấy trên ảnh axial, sagittal hoặc coronal. Gai xương có thể thấy ở vùng rìa, vùng trung tâm hoặc vùng gian lồi cầu.

Gai xương được cho điểm theo các mức độ: độ 0: không có gai xương, độ 1: gai nhỏ < 3 mm, độ 2: 3-5 mm, độ 3: > 5 mm, trong kích thước gai được đo từ chân đến đỉnh gai.

Nang xương dưới sụn: là các ổ ranh giới rõ nét có tăng tín hiệu trên xung T2W nằm ở vùng xương dưới sụn. Nang xương được cho điểm: độ 0: không có nang, độ 1: nang có kích thước < 3 mm, độ 2: 3-5 mm, độ 3: > 5 mm.



Hình 2.5: Tổn thương nang xương trên T2 (hình a) thấy rõ trên T2 xóa mỡ (hình b), phù tủy xương (hình c) trên T2 xóa mỡ, theo Guermazi [139].

Phù tủy xương: là các vùng thường thấy trên xung T1 là hình ảnh tín hiệu thấp không đồng nhất. Ngược lại, trên xung T2 hoặc STIR sẽ là vùng tăng tín hiệu. Đánh giá mức độ tổn thương: độ 0: không có phù tủy, độ 1: nhẹ, đường kính vùng phù dưới 5 mm, độ 2: vừa, đường kính từ 5mm- 20 mm, nặng: > 20 mm.

Sụn chêm: đánh giá cả 2 sụn chêm trong và sụn chêm ngoài ở các vị trí sừng trước, thân, sừng sau; xem có rách không, kiểu rách: 1: rách ngang, 2: rách đứng, 3: rách nan hoa, 4: rách phức tạp, 5: rách kiểu quai xô. Ngoài ra xem có lồi sụn chêm hay không: lồi là sự nhô ra của sụn chêm khỏi rìa mâm chày và chia độ lồi: độ 0: không lồi, độ 1: lồi < 1/3 bề rộng sụn chêm, độ 2: 1/3-2/3 bề rộng, độ 3: lồi > 2/3 bề rộng sụn chêm.

Thoái hóa sụn chêm: dựa vào đậm độ proton (tín hiệu) với các mức độ: độ 0: không thay đổi, độ 1: ổ nhỏ, tín hiệu trung bình; độ 2: ổ tín hiệu trung bình ở trong sụn chêm và được bao bọc bởi vòng giảm tín hiệu rộng, độ 3: ổ tín hiệu trung bình mở rộng trong khi vùng giảm tín hiệu bao quanh hẹp (rìa mỏng).

Tràn dịch khớp: là vùng giảm tín hiệu trên T1W, tăng trên xung T2W ở cả các ảnh coronal, sagittal và axial. Trên xung GE xóa mỡ cho phép phân biệt với giảm tín hiệu do viêm màng hoạt dịch. Đánh giá mức độ tràn dịch ở các vị trí: túi cùng trên xương bánh chè, ngách bên trong xương bánh chè, ngách bên ngoài xương bánh chè, khoang sau khớp đùi-chày, gân khoeo, quanh dây chằng chéo trước, quanh dây chằng chéo sau và quanh sụn chêm. Đánh giá: độ 0: không tràn dịch, độ 1 (tràn dịch ít): tràn dịch ở 1-2 vị trí, độ 2 (tràn dịch vừa): 3- 7 vị trí, độ 3 (tràn dịch nhiều): tất cả 8 vị trí đều tràn dịch.

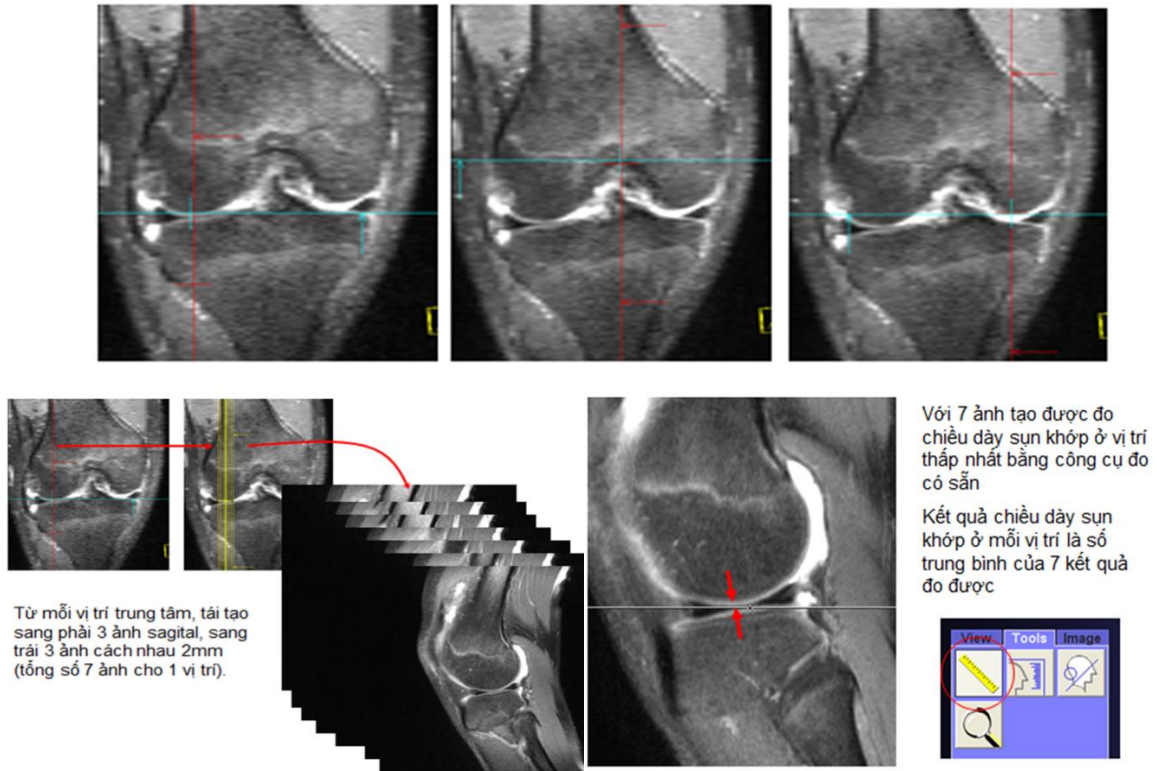
Viêm màng hoạt dịch: là sự dày lên và/ hoặc bất thường của màng hoạt dịch vốn bình thường là vùng tăng tín hiệu thành rìa mỏng như nét bút chì. Đánh giá: có/ không viêm màng hoạt dịch.

Kén Baker khoeo chân: ổ tăng tín hiệu trên T2W dual SE, tín hiệu trung bình trên xung PD, phân loại: có/ không.

Đo bề dày sụn khớp:

Vị trí đo chiều dày sụn khớp: đánh giá chiều dày sụn khớp trên cả lớp cắt đứng ngang (coronal) và đứng dọc (sagittal) qua hai lồi cầu. Vị trí đứng dọc qua lồi cầu được lựa chọn ở chỗ thấp nhất (đỉnh) của lồi cầu. Vị trí qua hố liên lồi cầu lấy chỗ cao nhất. Trong trường hợp lồi cầu bị phá hủy thì chọn ở vị trí sụn khớp mỏng nhất. Lớp cắt đứng ngang đi qua điểm giữa lồi cầu (vị trí 6h).

Vị trí thấp nhất lõi cầu ngoài (N) Vị trí cao nhất hố liên lõi cầu (G) Vị trí thấp nhất lõi cầu trong (T)



Hình 2.6: minh họa cách xác định vị trí và đo bề dày sụn (theo protocol khoa Chẩn đoán Hình ảnh bệnh viện Bạch Mai)

Các kết quả đo trên được thực hiện bởi 2 chuyên gia về chẩn đoán hình ảnh. Khi so kết quả, nếu:

- Chênh lệch > 20% của kết quả nhỏ thì cần thực hiện lại phép đo.
- Chênh lệch < 20% của kết quả nhỏ chấp nhận kết quả. Lúc đó chỉ số chung là kết quả trung bình của 2 kết quả tương ứng.

* **Xét nghiệm khác:** các xét nghiệm cơ bản được thực hiện tại các phòng xét nghiệm chuyên khoa tại bệnh viện Bạch Mai.

- Tế bào máu ngoại vi (gồm cả số lượng tiểu cầu trong máu toàn phần), đếm tiểu cầu trong, đếm tế bào dịch khớp bằng máy Cell- Dyn 3700 (hãng Abbott labs) của khoa Huyết học và truyền máu, bệnh viện Bạch Mai.

- Xét nghiệm sinh hóa máu: glucose, ure, creatinin, SGOT, SGPT, CRP, mỡ máu... tại khoa Sinh hóa bệnh viện Bạch Mai.

Trong đó đánh giá là rối loạn mỡ máu khi có một trong các chỉ số sau (theo khuyến cáo của Hội tim mạch học Việt Nam về rối loạn lipid máu [140]):

+ Cholesterol toàn phần: ≥ 240 mg/dL (6,2 mmol/L).

+ HDL- C < 40 mg/dL (1,0 mmol/L) ở nam giới và < 50 mg/dL (1,3 mmol/L) ở nữ.

+ LDL Cholesterol > 160 (4,1 mmol/L).

+ Triglyceride ≥ 500 mg/dL ($\geq 5,6$ mmol/L).

Chẩn đoán bệnh đái tháo đường theo tiêu chuẩn của Hội Nội tiết học Việt Nam 2012 [141]:

+ Mức glucose huyết tương lúc đói $\geq 7,0$ mmol/l (≥ 126 mg/dl). Hoặc:

+ Mức glucose huyết tương $\geq 11,1$ mmol/l (200 mg/dl) ở thời điểm 2 giờ sau nghiệm pháp dung nạp glucose bằng đường uống. Hoặc:

+ HbA1c $\geq 6,5\%$ (48 mmol/l theo Liên đoàn Sinh hóa Lâm sàng Quốc tế-IFCC). Hoặc:

+ Có các triệu chứng của đái tháo đường (lâm sàng); mức glucose huyết tương ở thời điểm bất kỳ $\geq 11,1$ mmol/l (200 mg/dl).

- Định lượng TGF- β 1 trong PRP: lấy 0,5-1 ml PRP định lượng tại viện Vệ sinh dịch tễ trung ương theo kỹ thuật ELISA, bộ kit Quantikine ELISA kit (DB100, R&D Systems, Hong Kong Ltd) theo quy trình hướng dẫn của nhà sản xuất.

- Định lượng TGF- β 1 trong máu toàn phần: lấy 5 ml máu tĩnh mạch ngoại vi, ly tâm bằng máy ly tâm với tốc độ 3000 vòng/ phút (lực ly tâm khoảng 2000G) tại khoa Huyết học truyền máu bệnh viện Bạch Mai để tách huyết tương nghèo tiểu cầu (PPP). Lấy 1 ml PPP trữ vào tủ đông ở nhiệt độ -70 đến -80°C để dùng định lượng TGF- β 1 trong PPP theo kỹ thuật và bộ kit ELISA như trên.

2.2.3. Các can thiệp điều trị

Nhóm nghiên cứu được:

Lấy 15 ml máu TM ngoại biên khi điều trị cho 1 khớp gối (30 ml cho 2 khớp) để tách PRP theo quy trình kỹ thuật ACP của hãng Arthrex.

- Bộ dụng cụ tách PRP theo kỹ thuật của hãng Arthrex [112]:



Bơm hai nòng và nắp dây



Kim bướm đường kính 19 G, garo, tem, bông, cồn, chất chống đông ACD-A



Bộ trục quay với 4 bầu chứa để bơm tiêm và ống cân bằng



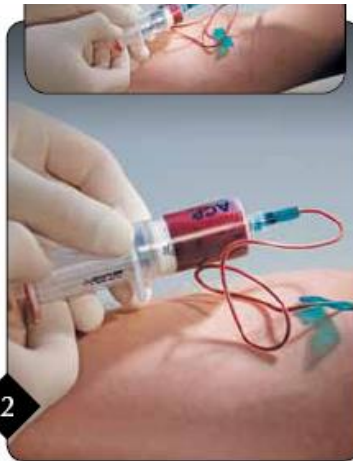
Máy ly tâm

- Các bước tiến hành: gồm 6 bước



1

Lấy 1,5 ml ACD-A vào bơm to (trường hợp PRP dùng trong vòng 30 phút không cần cho ACD-A)



2

Lấy 15 ml máu tĩnh mạch vào 1 bơm, tốc độ hút 1ml/2 giây



3

Đặt 2 bơm chứa máu vào 2 bầu chứa, 2 bầu còn lại để 2 ống đối trọng để giữ cân bằng



Quay ly tâm trong vòng 5 phút ở tốc độ 1500 vòng/phút (lực ly tâm khoảng 350G), sau đó lấy 2 ống máu chứa PRP ra (ở tư thế thẳng đứng, tránh lẫn PRP với hồng cầu)

Rút nhẹ bơm nhỏ bên trong bằng cách bấm vào chuôi đỏ của bơm to bên ngoài, sau đó từ từ hút lớp PRP màu vàng vào bơm nhỏ

Xoáy nhẹ bơm nhỏ ra, lấy được khoảng 7-8 ml PRP trong mỗi bơm

Hình 2.7: Bộ dụng cụ và quy trình tách PRP theo kỹ thuật ACP (Arthrex) [112]

Lấy 6ml PRP tiêm vào khớp gối (lượng PRP còn lại: lấy khoảng 1-2 ml gửi tới khoa Huyết học truyền máu bệnh viện Bạch Mai đếm số lượng tiểu cầu/ μ l PRP và trữ khoảng 0,5-1 ml vào tủ đông ở nhiệt độ -70°C để dùng định lượng TGF- β 1 trong PRP sau này).

- Tiêm 6 ml PRP đã hoạt hóa vào vị trí túi cùng ngoài cơ túi đầu đùi khớp gối tổn thương theo kỹ thuật tiêm khớp gối đường trước ngoài, tư thế BN ngồi gấp 90 độ (theo Hướng dẫn Quy trình kỹ thuật tiêm khớp- Bộ Y tế, Bệnh viện Bạch Mai).

- Tư thế của bệnh nhân: bệnh nhân ngồi ở trên giường tựa lưng vào tường với khớp gối gấp 90 độ. Tiến hành tiêm khớp: đâm kim vào khớp gối vuông góc với mặt da, ở vị trí dưới xương bánh chè 1cm, phía ngoài gân bánh chè, hướng kim về khuyết gian lồi cầu của xương chày.

- Sau tiêm hướng dẫn bệnh nhân gấp duỗi thụ động khớp gối tiêm 3 lần, sau đó cho nghỉ ở tư thế nằm, trong vòng 24h sau tiêm dặn bệnh nhân hạn chế vận động khớp gối.

- Liệu trình tiêm PRP: gồm 03 mũi, cách 1 tuần tiêm 1 mũi.

Nhóm chứng tiêm acid hyaluronic (Hyalgan):

- Thuốc acid hyaluronic (Hyalgan) của hãng Fidia, Itali, mỗi ống tiêm 2 ml chứa 20 mg sodium hyaluronate trọng lượng phân tử thấp (500-730 kDalton):



Hình 2.8: Thuốc tiêm Hyalgan (Fidia, Italia)

- Tiêm khớp gối giống như kỹ thuật tiêm PRP.
 - Sau tiêm hướng dẫn bệnh nhân gấp duỗi thụ động khớp gối tiêm 3 lần, sau đó cho nghỉ ở tư thế nằm, trong vòng 24h sau tiêm dặn bệnh nhân hạn chế vận động khớp gối.

- Liệu trình tiêm Hyalgan: gồm 3 mũi, cách 1 tuần tiêm một mũi.

Lưu ý: trường hợp có dịch khớp gối thì hút hết dịch khớp rồi mới tiêm PRP hoặc Hyalgan.

Các nhóm nghiên cứu và nhóm chứng đều được:

- Không dùng thuốc chống viêm không steroid và các thuốc chống thoái hóa khớp tác dụng chậm thuộc nhóm glucosamin, chondroitin, ức chế interleukin-1.
 - Hướng dẫn thay đổi lối sống.
 - Trường hợp BN đau nhiều: cho BN uống thuốc giảm đau Tylenol 650mg liều 1- 3v/ ngày, mỗi lần 1v. Khi đó liều thuốc giảm đau cần dùng và thời gian dùng thuốc được coi là một chỉ tiêu nghiên cứu.

2.2.4. Theo dõi, đánh giá kết quả điều trị thông qua các chỉ số lâm sàng, hình ảnh

Thời điểm theo dõi và đánh giá:

Tất cả các BN đều được đánh giá các thông số lâm sàng ở thời điểm sau: T0: trước tiêm mũi 1, T1: trước khi tiêm mũi 2, T2: trước khi tiêm mũi 3, T6, T10, T26:

sau khi kết thúc liệu trình tiêm lần lượt là 1 tháng, 2 tháng và 6 tháng. Một số BN sẽ được đánh giá sau 12 tháng (T52).

Khám lâm sàng: tại các thời điểm từ T0, T1, T2, T6, T10, T26, T52.

Siêu âm: T0, T1, T2, T6, T10, T26, T52: siêu âm đánh giá tình trạng dịch, màng hoạt dịch viêm; trong đó thời điểm T26 và T52 sẽ đánh giá bề dày sụn khớp.

Chụp XQ, MRI: T0, T26, T52.

Mức độ hài lòng: T26, T52. Đánh giá theo thang điểm nhìn tương tự thang điểm đau VAS, thông qua hỏi bệnh nhân với các mức độ: rất hài lòng, hài lòng (chấp nhận được), không hài lòng. Mức độ hài lòng được đánh giá theo 4 mức

- + Không hài lòng: 0- 4 điểm
- + Chấp nhận (hài lòng): 5- 7 điểm
- + Rất hài lòng: 8-10 điểm

2.2.5. Đánh giá tác dụng không mong muốn của liệu pháp PRP, acid hyaluronic

Tính an toàn của liệu pháp bao gồm các tác dụng không mong muốn có liên quan đến biện pháp điều trị được ghi nhận (nếu xảy ra) tại các thời điểm từ T0 đến T26 và T52 cũng như ở bất kỳ thời điểm nào trong khoảng 1 năm theo dõi.

Đánh giá tác dụng không mong muốn của liệu pháp

- Các tai biến tại khớp:
 - + Viêm màng hoạt dịch khớp: dày màng hoạt dịch khớp và/hoặc tràn dịch khớp đánh giá trên lâm sàng, siêu âm.
 - + Đau tăng sau tiêm: theo thang điểm VAS.
 - + Nhiễm khuẩn phần mềm quanh khớp, viêm khớp nhiễm khuẩn: theo các tiêu chuẩn lâm sàng, xét nghiệm dịch khớp (tế bào, vi sinh).
 - + Chảy máu khớp: chọc khớp có dịch máu.
- Triệu chứng toàn thân: nhức đầu, chóng mặt, mẩn ngứa, sốt...: đánh giá theo các tiêu chuẩn thông thường vẫn sử dụng trên lâm sàng.

Các BN bỏ điều trị sẽ được đánh giá tại các thời điểm trước khi bỏ điều trị và tìm hiểu nguyên nhân bỏ điều trị.

2.3. XỬ LÝ SỐ LIỆU

- Số liệu thu thập được nhập bằng phần mềm EpiData.
- Xử lý bằng chương trình IBM SPSS 20.0, ý nghĩa các thuật toán được nhận định theo phương pháp thống kê y học.

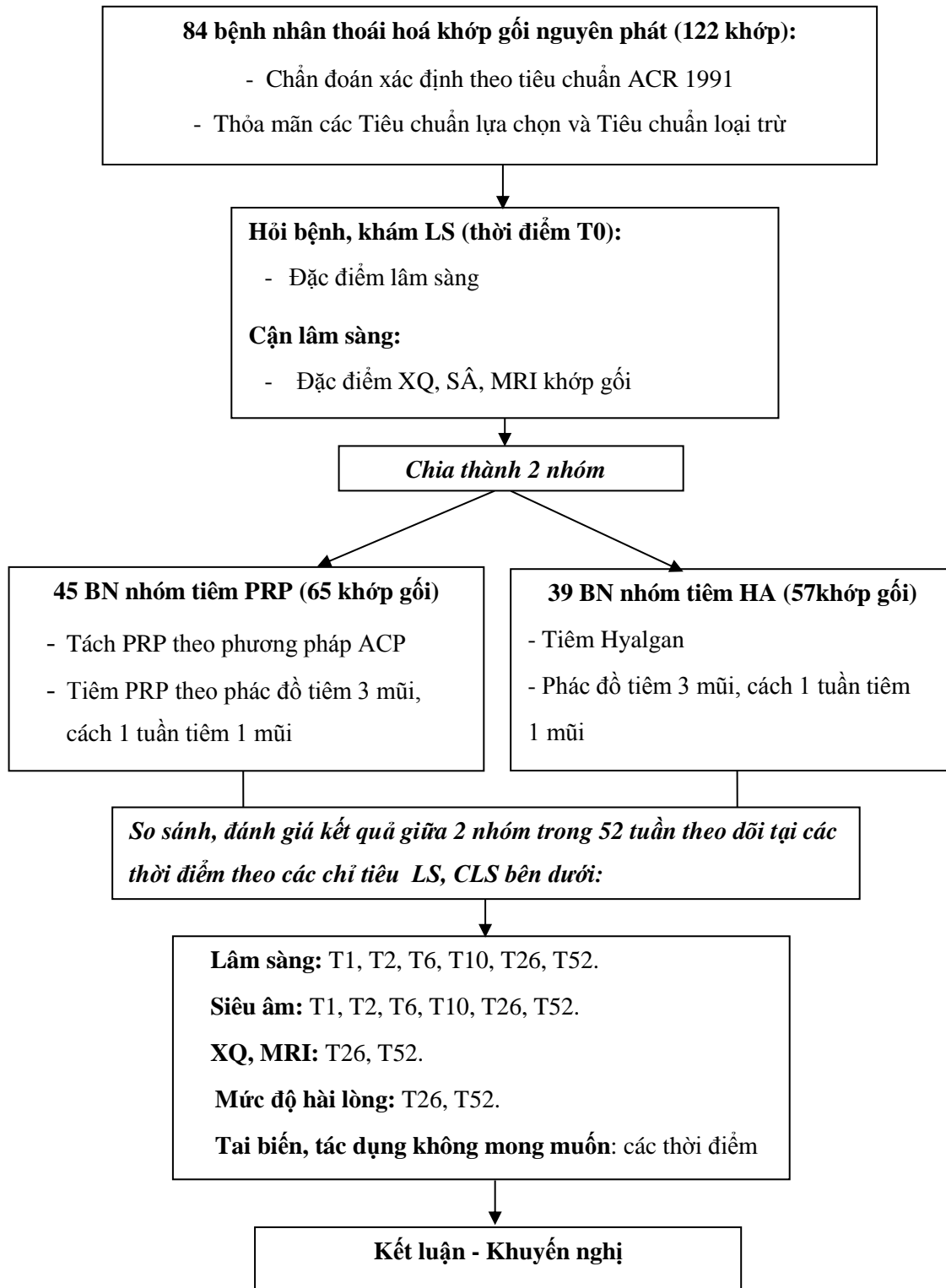
2.4. ĐỊA ĐIỂM VÀ THỜI GIAN NGHIÊN CỨU

- Địa điểm nghiên cứu: Khoa Cơ Xương Khớp bệnh viện Bạch Mai.
- Thời gian nghiên cứu: từ tháng 8/2011 đến tháng 6/2015.

2.5. ĐẠO ĐỨC TRONG NGHIÊN CỨU

- Đề cương nghiên cứu được sự đồng ý của Hội đồng xét duyệt đề cương nghiên cứu trường Đại học Y Hà Nội.
- Các phác đồ điều trị được tiến hành với sự cho phép của Bộ Y tế, bệnh viện Bạch Mai và khoa Cơ Xương Khớp (Phần phụ lục).
- Trước khi tiến hành thu thập thông tin cho nghiên cứu, các đối tượng nghiên cứu được thông báo về mục đích, quy trình nghiên cứu và ký Bản chấp nhận tham gia nghiên cứu, và chỉ tiến hành nghiên cứu đối với những người tự nguyện tham gia nghiên cứu. Nghiên cứu không ảnh hưởng gì đến quyền lợi của người bệnh trong quá trình khám và chữa bệnh.
- Người bệnh có thể ngừng tham gia nghiên cứu vào bất cứ thời điểm nào.
- Các thông tin về bệnh và cá nhân đối tượng nghiên cứu được giữ bí mật.
- Các khía cạnh đạo đức khác trong nghiên cứu đều được tuân thủ theo tuyên ngôn Helsinki năm 1966 và những điểm trọng tâm trong hội nghị về đạo đức trong nghiên cứu khoa học tại Tokyo năm 2000.

SƠ ĐỒ NGHIÊN CỨU



CHƯƠNG 3

KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU

3.1. ĐẶC ĐIỂM CHUNG CỦA NHÓM NGHIÊN CỨU

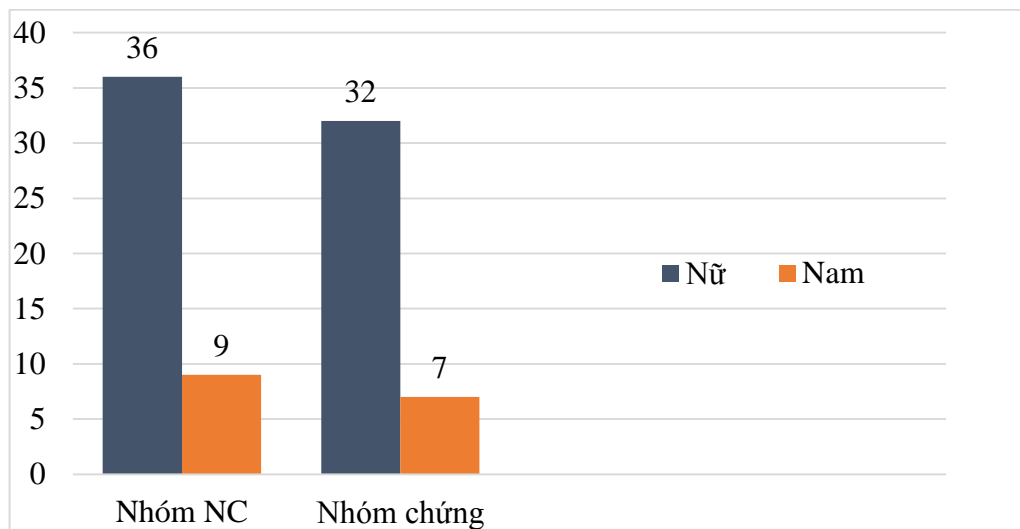
3.1.1. Đặc điểm về tuổi

Bảng 3.1: Đặc điểm về tuổi

Tuổi (năm)	Số bệnh nhân: n (%)		
	Nhóm PRP, n=45	Nhóm HA, n=39	Nhóm NC, n=84
40 – 59	27 (32,1%)	15 (17,9%)	42 (50%)
60 – 69	12 (14,3%)	15 (17,9%)	27 (32,1%)
≥ 70	6 (7,1%)	9 (10,8%)	15 (17,9%)
Tổng	45 (53,6%)	39 (46,4%)	84 (100%)
Trung bình:	59,7±7,16 (46-75)	62,5 ± 8,67 (47-82)	61,0 ± 7,98 (46-82)
P	>0,05		

Nhận xét: Không có khác biệt về tuổi giữa 2 nhóm.

3.1.2. Đặc điểm về giới



Biểu đồ 3.1: Đặc điểm về giới

Nhận xét: Tỷ lệ nam/ nữ là 1/4, khác biệt có ý nghĩa thống kê với $p < 0,01$.

3.1.3. Đặc điểm nghề nghiệp

Bảng 3.2: Đặc điểm nghề nghiệp

Nghề nghiệp	Số bệnh nhân: n (%)			P
	Nhóm PRP	Nhóm HA	Nhóm NC	
Lao động chân tay	24 (53,3%)	28 (71,8%)	52 (61,9%)	p> 0,05
Lao động trí óc	21 (46,7%)	11 (28,2%)	32 (38,1%)	
P	>0,05			

Nhận xét: Không có sự khác biệt về tỷ lệ loại hình lao động giữa 2 nhóm

3.1.4. Tiền sử sử dụng thuốc và các bệnh kèm theo

Bảng 3.3: Tiền sử sử dụng thuốc và các bệnh kèm theo

Đặc điểm	Nhóm PRP		Nhóm HA		Nhóm NC		P
	n	Tỷ lệ (%)	n	Tỷ lệ (%)	n	Tỷ lệ (%)	
Paracetamol	18	40	12	30,8	30	35,7	>0,05
NSAID	36	80	31	79,5	67	79,7	>0,05
Thuốc điều trị cơ bản	38	84,4	31	79,5	69	82,1	>0,05
Hút dịch	16	35,6	12	30,8	28	33,3	>0,05
Tiêm corticoid	29	64,4	23	59,0	52	61,9	>0,05
Tiêm HA	25	46,7	12	28,9	37	44,0	<0,05
RL mỡ máu	27	60,0	17	43,6	44	52,4	>0,05
Đái tháo đường	5	11,1	9	23,1	14	16,7	>0,05
Tăng huyết áp	18	40,0	18	46,2	36	42,8	>0,05
Loãng xương	10/24	41,7	11/20	55,0	21/44	47,7	>0,05

Nhận xét: Không có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê về tiền sử điều trị giữa 2 nhóm ngoài trừ nhóm tiêm PRP có tiền sử tiêm HA nhiều hơn nhóm tiêm HA với $p < 0,05$.

3.1.5. Một số đặc điểm so sánh giữa 2 nhóm can thiệp

Bảng 3.4: Đặc điểm nhân trắc của 2 nhóm điều trị

Đặc điểm	Nhóm PRP, n=45	Nhóm HA, n=39	Nhóm NC, N=84	P
Số khớp gối can thiệp	65 khớp: - 25 BN (55,6%) tiêm 1 khớp - 20 BN (44,4%) tiêm 2 khớp	57 khớp: - 21 BN (53,8%) tiêm 1 khớp - 18 BN (46,2%) tiêm 2 khớp	122 khớp: - 46 BN (54,8%) tiêm 1 khớp - 38 BN (45,2%) tiêm 2 khớp	> 0,05
T.g mắc bệnh (tháng)	40 ± 36,9 (6-168)	35 ± 29,8 (6-120)	37 ± 33,7 (6- 168)	> 0,05
BMI	24,5 ± 2,76 (19,1-31,6)	23,5 ± 2,68 (19,0- 30,8)	24,0 ± 2,75 (19,0- 31,6)	> 0,05
18,5 đến 22,9	17 (37,8%)	16 (41,0%)	33 (39,3%)	
23 đến 24,9	8 (17,8%)	15 (38,5%)	23 (27,4%)	
≥ 25	20 (44,4%)	8 (20,5%)	28 (33,3%)	

Nhận xét: Không có sự khác biệt về các chỉ số nhân trắc trước điều trị của 2 nhóm can thiệp với $p > 0,05$.

Bảng 3.5: Đặc điểm lâm sàng của 2 nhóm điều trị

Đặc điểm	Nhóm PRP, n=45	Nhóm HA, n=39	Nhóm NC, N=84	P
G.đ bệnh:	65 khớp:	57 khớp:	122 khớp:	
<i>G.đoạn 2</i>	36 khớp (55,4%)	29 khớp (50,9%)	65 khớp (53,3%)	> 0,05
<i>G.đoạn 3</i>	29 khớp (44,6%)	28 khớp (49,1%)	57 khớp (46,76%)	
Các chỉ số LS trước điều trị (t0) (Tính theo số khớp can thiệp, N = 122)				
VAS	6,82 ± 0,89 (6-9)	6,82 ± 0,82 (6-8)	6,82 ± 0,85 (6-9)	>0,05
<i>TB (5-7)</i>	53 (81,5%)	41 (71,9)	94 (77,0%)	
<i>Nặng (8-10)</i>	12 (18,5%)	16 (28,1%)	28 (23,0%)	
WOMAC:	38,3± 10,8(18- 68)	36,1 ± 11,46 (14- 61)	36,8±11,19 (14- 68)	>0,05
<i>Đau</i>	7,5 ± 2,65 (2- 13)	6,7 ± 2,27 (2- 10)	7,1 ± 2,50 (2- 13)	
<i>Cứng khớp</i>	2,2 ± 1,44 (0- 5)	2,1 ± 1,73 (0- 5)	2,2 ± 1,57 (0- 5)	
<i>Vận động</i>	28,6±7,74 (13- 50)	26,2 ± 8,15 (11- 48)	27,5 ± 7,97 (11- 50)	

Nhận xét: Không có sự khác biệt về giai đoạn bệnh và các thang điểm VAS, WOMAC trước điều trị của 2 nhóm can thiệp với $p > 0,05$.

3.2. TRIỆU CHỨNG LÂM SÀNG, CẬN LÂM SÀNG

3.2.1. Triệu chứng lâm sàng

3.2.1.1. Triệu chứng cơ năng

Bảng 3.6: Triệu chứng cơ năng

Đặc điểm	Nhóm nghiên cứu, N=122 khớp	
	n	Tỷ lệ
Kiểu đau:		
<i>Đau kiểu cơ học</i>	119	97,5%
<i>Đau kiểu viêm</i>	3	2,5%
Đau khi ngủ		
<i>Không đau</i>	39	32,0%
<i>Đau khi cử động</i>	56	45,9%
<i>Đau khi không cử động</i>	27	22,1%
Đau khi nghỉ ngơi	57	54,9%
Đau khi đứng	109	89,3%
Đau khi đi bộ		
<i>Không đau</i>	1	0,8%
<i>Đau khi đi một đoạn</i>	85	69,7%
<i>Đau ngay khi đi</i>	36	29,5%
Đau khi leo cầu thang	122	100%
Đau khi chuyển tư thế	73	59,8%
Phá gị khớp:		
<i>Không</i>	30	24,6%
<i>Dưới 15 p</i>	65	53,3%
<i>Trên 15 ph</i>	27	22,1%

Nhận xét: Các triệu chứng thường gặp nhất bao gồm đau khi leo cầu thang (100%), đau khi đi bộ (99,2%), đau kiểu cơ học (97,5%), đau khi đứng (89,3%), phá gị khớp (75,6%).

3.2.1.2. Triệu chứng thực thể

Bảng 3.7: Triệu chứng thực thể

Đặc điểm	Nhóm nghiên cứu, N=122 khớp	
	n	Tỷ lệ
Lục khục khớp	110	90,2%
Bào gổ	63	51,6%
Nhiệt độ da bình thường	121	99,2%
Nóng	1	0,8%
Sờ thấy ụ xương	27	22,1%
Tràn dịch lâm sàng	29	23,8%
Kén Baker	4	3,3%

Nhận xét: Các triệu chứng thực thể hay gặp gồm nhiệt độ da bình thường (99,2%), lục khục khớp (90,2%), dấu hiệu bào gổ (51,6%).

3.2.2. Triệu chứng cận lâm sàng

3.2.2.1. Đặc điểm x quang khớp gối

Bảng 3.8: Đặc điểm XQ khớp gối

Đặc điểm XQ	Vị trí	Nhóm nghiên cứu, N=122 khớp	
		n	Tỷ lệ
Trục khớp	Trị số tuyệt đối (độ)	179,9 ± 4,24 (171-198)	
	Bình thường	56	45,9%
	Chữ X	25	20,5%
	Chữ O	41	33,6%
Bề rộng khe khớp tuyệt đối (mm)	Đùi- Chày trong	4,5 ± 1,69	
	Đùi- Chày ngoài	6,2 ± 1,96	
	Đùi- Chè	3,8 ± 2,30	
Độ hẹp tương đối	Chung	84	68,9%
	Đùi- Chày trong	65	53,3%
	Đùi- Chày ngoài	26	21,3%
	Đùi- Chè	56	45,9%

Gai xương	Chung	113	92,6%
	Đùi- Chày trong	97	79,5%
	Đùi- Chày ngoài	71	58,2%
	Đùi- Chè	98	80,3%
Đặc xương dưới sụn	Chung	106	86,9%
	Mặt lồi cầu trong	18	14,8%
	Mặt lồi cầu ngoài	7	5,7%
	Mâm chày trong	102	83,6%
	Mâm chày ngoài	38	31,1%
	Mặt bánh chè	2	1,6%
Nang xương	Chung	8	6,6%
	Mặt lồi cầu trong	3	2,5%
	Mặt lồi cầu ngoài	0	0%
	Mâm chày trong	4	3,3%
	Mâm chày ngoài	1	0,8%
	Mặt bánh chè	0	0%
Bất thường bề mặt	Chung	22	18,0%
	Mặt lồi cầu trong	5	4,1%
	Mặt lồi cầu ngoài	0	0%
	Mâm chày trong	15	12,3%
	Mâm chày ngoài	5	4,1%
	Mặt bánh chè	9	7,4%

Nhận xét: - 45,9% trục khớp bình thường, 33,6% lệch trục chữ O.

- 68,9% khớp có hẹp tương đối, trong đó hẹp khe đùi- chày trong chiếm tỷ lệ cao nhất (53,3%).

- 92,6% khớp có gai xương trong đó hay gặp nhất ở khe đùi- chè (80,3%) và đùi chày- trong (79,5%).

- 86,9% khớp có đặc xương dưới sụn trong đó vị trí thường gặp nhất ở mâm chày trong (83,6%).

3.2.2.2. Đặc điểm siêu âm khớp gối

Bảng 3.9: Đặc điểm siêu âm khớp gối

Có tất cả 122 khớp được siêu âm ở thời điểm bắt đầu điều trị

Đặc điểm	Nhóm nghiên cứu, N=122 khớp	
	n	Tỷ lệ
Bề dày dịch khớp trung bình (mm)	1,5±2,5 (0-11,2)	
Không có dịch	97	79,5%
Dịch ít- TB	24	19,7%
Dịch nhiều	1	0,8%
MHD < 4 mm	120	98,4%
MHD ≥ 4mm, LT	1	0,8%
MHD ≥ 4mm, nốt	1	0,8%
Gai xương:	100	82,0%
+ Khe Đ-CT	96	78,7%
+ Khe Đ-CN	76	62,3%
Kén Baker	19	15,6%
Trật sụn chêm	4	3,3%
Dị vật khớp (can xi)	6	4,9%
Bề dày sụn vị trí L (mm)	2,0±0,63 (0,4-4,1, n= 121)	
Bề dày sụn vị trí M (mm)	1,8±0,52 (0,6-3,5, n= 121)	
Bề dày sụn vị trí N (mm)	2,2±0,58 (0,2-3,5, n= 121)	

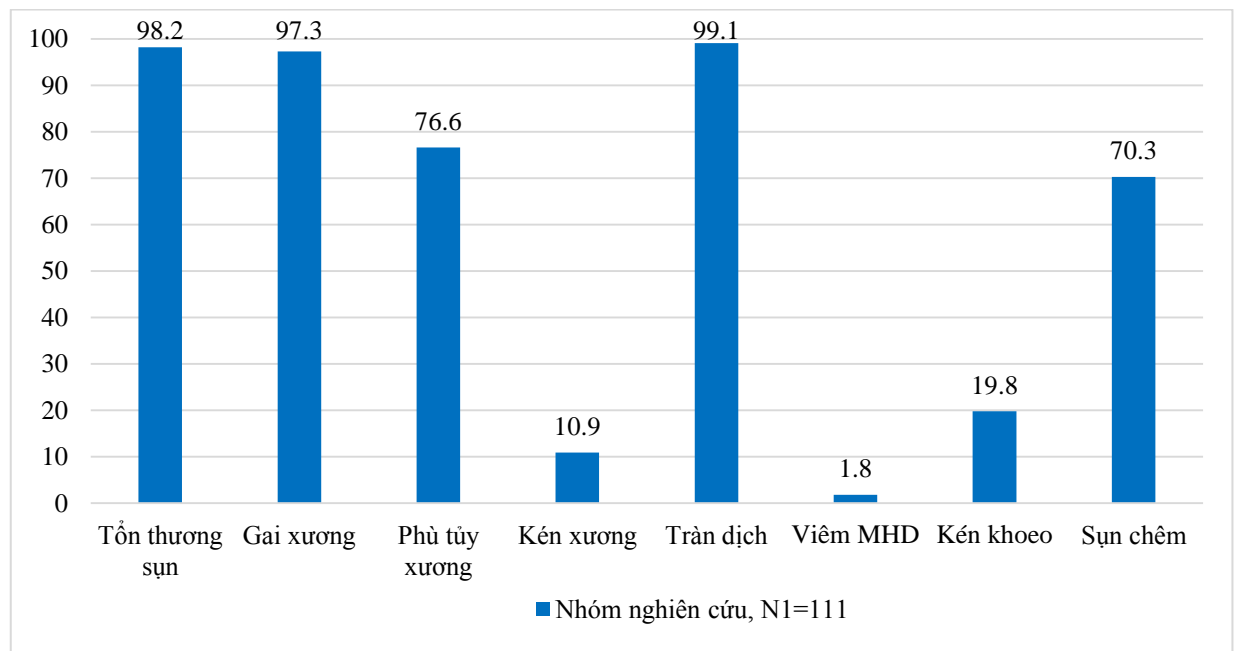
Ghi chú: 1 BN nhóm HA có can xi hóa tại vị trí khớp không đo được bề dày sụn

Nhận xét: - Tỷ lệ tràn dịch khớp trên siêu âm chiếm 20,5% trong đó đa số tràn dịch ở mức độ ít đến trung bình (19,7%).

- Hầu hết (98,4%) số khớp có màng hoạt dịch không dày (dưới 4 mm).
- Gai xương chiếm tỷ lệ 82,0% trong đó ở khe đùi- chày trong 78,7%.
- Tỷ lệ kén Baker chiếm 15,6% số khớp.

3.2.2.3. Đặc điểm hình ảnh cộng hưởng từ khớp gối

Tỷ lệ các tổn thương trên cộng hưởng từ khớp gối (có 111 khớp gối chụp MRI)



Biểu đồ 3.2: Tỷ lệ các tổn thương trên cộng hưởng từ khớp gối

Nhận xét: Tràn dịch (99,1%), tổn thương sụn (98,2%), gai xương (90,2%) và phù tủy xương (76,6%) hay gặp nhất; viêm màng hoạt dịch khớp ít gặp nhất (1,8%).

Đặc điểm tổn thương sụn

Bảng 3.10: Đặc điểm vị trí và mức độ tổn thương bề rộng sụn khớp trên MRI

Vùng	Nhóm nghiên cứu, n (%), N1=111 khớp			
	Không tổn thương	Độ 1	Độ 2	Độ 3
Mào bánh chè	35 (31,5%)	42 (37,8%)	26 (23,4%)	8 (7,2%)
Mặt trong bánh chè	45 (40,5%)	13 (11,7%)	35 (31,5%)	18 (16,2%)
Mặt ngoài chè	60 (54,1%)	10 (9,0%)	19 (17,1%)	22 (20,7%)
Tỷ lệ xương bánh chè	96 (86,5%)			
Mặt trong ròng rọc	60 (54,1%)	7 (6,3%)	17 (15,3%)	27 (24,3%)
Mặt ngoài ròng rọc	74 (66,7%)	9 (8,1%)	13 (11,7%)	15 (13,5%)
Mặt lồi cầu trong	26 (23,4%)	4 (3,6%)	22 (19,8%)	59 (53,2%)
Mặt lồi cầu ngoài	63 (56,8%)	9 (8,1%)	20 (18,0%)	19 (17,1%)
Tỷ lệ xương đùi	99 (89,2%)			
Mâm chày trong	34 (30,6%)	9 (30,6%)	19 (17,1%)	49 (44,1%)
Mâm chày ngoài	87 (78,4%)	11 (9,9%)	6 (5,4%)	7 (6,3%)
T.lệ xương chày	84 (75,7%)			
T.lệ chung	Nhóm nghiên cứu: 109 (98,2%), N1=111			

Nhận xét: Có 98,2 số khớp có tổn thương sụn trong đó xương đùi gặp tỷ lệ tổn thương sụn cao nhất (89,2%), sau đó đến xương bánh chè (86,5%), xương chày (75,7%); vị trí tổn thương hay gặp nhất và cũng nặng nhất là mặt lồi cầu trong xương đùi (tổn thương độ 3 chiếm tỷ lệ 53,2%) và mâm chày trong (tổn thương độ 3 chiếm tỷ lệ 44,1%).

Bảng 3.11: Đặc điểm vị trí và mức độ tổn thương độ sâu sụn khớp trên MRI

Vùng	Mức độ sâu của tổn thương sụn: n (%), N1= 111 khớp			
	Không tổn thương	Độ 1	Độ 2	Độ 3
Mào bánh chè	36 (32,4%)	26 (23,4%)	15 (13,5%)	34 (30,6%)
Mặt trong bánh chè	45 (40,5%)	28 (25,2%)	21 (18,9%)	17 (15,3%)
Mặt ngoài chè	59 (53,2)	14 (12,6%)	20 (18,0)	18 (16,2)
Mặt trong ròng rọc	58 (52,3%)	16 (14,4%)	21 (18,9%)	16 (14,4%)
Mặt ngoài ròng rọc	74 (66,7%)	11 (9,9%)	15 (13,5%)	11 (9,9%)
Mặt lồi cầu trong	26 (23,4%)	14 (12,6%)	28 (25,2%)	43 (38,7%)
Mặt lồi cầu ngoài	63 (56,8%)	22 (19,8%)	19 (17,1%)	7 (6,3%)
Mâm chày trong	35 (31,5%)	11 (9,9%)	22 (19,8%)	43 (38,7%)
Mâm chày ngoài	87 (78,4%)	13 (11,7%)	7 (6,3%)	4 (3,6%)
T.lệ chung	109 (98,2%)			

Nhận xét: Vị trí tổn thương hay gặp nhất và cũng nặng nhất là mặt lồi cầu trong xương đùi (tổn thương độ 3 chiếm tỷ lệ 38,7%) và mâm chày trong (độ 3 chiếm tỷ lệ 38,7%).

Đặc điểm tổn thương gai xương**Bảng 3.12: Đặc điểm tổn thương gai xương khớp gối trên MRI**

Vùng	Mức độ tổn thương gai xương: n (%), N1= 111 khớp				
	Vị trí	Không tổn thương	Độ 1	Độ 2	Độ 3
Mào bánh chè	R	97 (87,5%)	10 (9,0%)	3 (2,7%)	1 (0,9%)
	TT	108 (97,3%)	3 (2,7%)	0 (0%)	0 (0%)
Mặt trong bánh chè	R	22 (19,8%)	64 (57,7%)	17 (15,3%)	8 (7,2%)
	TT	80 (72,1%)	24 (21,6%)	7 (6,3%)	0 (0%)
Mặt ngoài chè	R	8 (7,2%)	68 (61,3%)	27 (24,3%)	8 (7,2%)
	TT	101 (91,0%)	8 (7,2%)	2 (1,8%)	0 (0%)
T.lệ XBC		108 (97,3%)			
Mặt trong khớp rỗng rọc	R	17 (15,3%)	24 (21,6%)	28 (25,2%)	42 (37,8%)
	GLC	60 (54,1%)	23 (20,7%)	18 (16,2%)	10 (9,0%)
	TT	102 (91,9%)	5 (4,5%)	1 (0,9%)	3 (2,7%)
Mặt ngoài khớp rỗng rọc	R	27 (24,3%)	39 (35,1%)	32 (28,8%)	13 (11,7%)
	GLC	56 (49,5%)	36 (32,4%)	19 (17,1%)	1 (0,9%)
	TT	107 (96,4%)	4 (3,6%)	0 (0%)	0 (0%)
Mặt lõm cầu trong	R	17 (15,3%)	22 (19,8%)	29 (26,1%)	43 (38,7%)
	GLC	68 (61,3%)	12 (10,8%)	12 (10,8%)	19 (17,1%)
	TT	106 (95,5%)	5 (4,5%)	0 (0%)	0 (0%)
Mặt lõm cầu ngoài	R	30 (27,0%)	29 (26,1%)	37 (33,3%)	15 (13,5%)
	GLC	64 (57,7%)	31 (27,9%)	11 (9,9%)	5 (4,5%)
	TT	102 (91,9%)	8 (7,2%)	1 (0,9%)	0 (0%)
T.lệ XD		106 (95,5%)			
Mâm chày trong	R	46 (41,4%)	18 (16,2%)	23 (20,7%)	21,6%)
	TT	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)
Mâm chày ngoài	R	52 (46,8%)	28 (25,2%)	21 (18,9%)	10 9,0%)
	TT	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)
T.lệ XC		76 (68,5%)			
T.lệ chung		108 (97,3%)			

Ghi chú: R: gai vùng rìa, TT: gai vùng trung tâm, GLC: gai vùng gian lõm cầu; XBC: xương bánh chè, XD: xương đùi, XC: xương chày.

Nhận xét: - 97,3% khớp có gai xương trong đó tỷ lệ gai xương ở bánh chè cao nhất (97,3%), sau đó đến xương đùi (95,5%), xương chày (68,5%).

- Gai vùng rìa hay gặp nhất, gai trung tâm ít gặp nhất; không gặp gai trung tâm ở mâm chày.

- Kích thước gai nhỏ (độ 1, 2) chiếm tỷ lệ cao nhất.

Đặc điểm tổn thương phù tủy xương

Bảng 3.13: Đặc điểm tổn thương phù tủy xương khớp gối trên MRI

Vùng	Mức độ tổn thương phù tủy: n (%), N1= 111 khớp			
	Không tổn thương	Độ 1	Độ 2	Độ 3
Mào bánh chè	109 (98,2%)	0 (0%)	2 (1,8%)	0 (0%)
Mặt trong bánh chè	106 (95,5%)	0 (0%)	3 (2,7%)	2 (1,8%)
Mặt ngoài chè	102 (91,9%)	0 (0%)	5 (4,5%)	3 (2,7%)
Tỷ lệ tổn thương xương bánh chè	13 (11,7%)			
Mặt trong khớp rỗng rọc	80 (72,1%)	4 (3,6%)	20 (18,0%)	7 (6,3%)
Mặt ngoài khớp rỗng rọc	100 (90,1%)	1 (0,9%)	7 (6,3%)	3 (2,7%)
Mặt lồi cầu trong	75 (67,7%)	6 (5,4%)	24 (21,6%)	6 (5,4%)
Mặt lồi cầu ngoài	99 (89,2%)	1 (0,9%)	9 (8,1%)	2 (1,8%)
Tỷ lệ tổn thương x.đùi	72 (64,9%)			
Mâm chày trong	64 (57,7%)	8 (7,2%)	31 (27,9%)	8 (7,2%)
Mâm chày ngoài	96 (86,5%)	5 (4,5%)	9 (8,1%)	1 (0,9%)
Tỷ lệ tổn thương x.chày	54 (48,6%)			
Tỷ lệ tổn thương phù tủy chung	85 (76,6%)			

Nhận xét: Phù tủy xương chiếm tỷ lệ 76,6% số khớp, hay gặp nhất ở mâm chày trong (42,3%) và mặt lồi cầu trong (32,3%), ít gặp nhất ở xương bánh chè (11,7%), mặt ngoài khớp rỗng rọc. Đa số phù tủy có kích thước trung bình (độ 2).

Đặc điểm tổn thương kén xương dưới sụn**Bảng 3.14: Đặc điểm tổn thương kén xương dưới sụn khớp gối trên MRI**

Vùng	Mức độ tổn thương kén xương: n (%), N1= 111 khớp			
	Không tổn thương	Độ 1	Độ 2	Độ 3
Mào bánh chè	111 (100%)	0	0	0
Mặt trong bánh chè	111 (100%)	0	0	0
Mặt ngoài chè	109 (98,2%)	0	1 (0,9%)	1 (0,9%)
Tỷ lệ tổn thương xương bánh chè	2 (1,8%)			
Mặt trong ròng rọc	110 (99,1%)	0	1 (0,9%)	0
Mặt ngoài ròng rọc	110 (99,1%)	0	0	1 (0,9%)
Mặt lõi cầu trong	109 (98,2%)	0	1 (0,9%)	1 (0,9%)
Mặt lõi cầu ngoài	110 (99,1%)	0	0	1 (0,9%)
Tỷ lệ tổn thương x.đùi	5 (4,5%)			
Mâm chày trong	105 (94,6%)	2 (1,8%)	3 (2,7%)	1 (0,9%)
Mâm chày ngoài	110 (99,1%)	0	1 (0,9%)	0
Tỷ lệ tổn thương x.chày	7 (6,3%)			
Tỷ lệ chung	12 (10,9%)			

Nhận xét: Tỷ lệ kén xương gặp 10,9%, hay gặp nhất ở xương chày (6,3%), xương đùi (4,5%).

Đặc điểm tổn thương sụn chêm

Bảng 3.15: Đặc điểm tổn thương sụn chêm khớp gối trên MRI

Kiểu tổn thương Vùng tổn thương		Rách	Lồi	Thoái hóa	Mất sụn
		n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
Sụn chêm trong	Sừng trước	0 (0,0%)	4 (3,6%)	5 (4,5%)	1 (0,9%)
	Sừng sau	15 (13,5%)	8 (7,2%)	22 (19,8%)	2 (1,8%)
	Thân	15 (13,5%)	50 (45,0%)	24 (22,5%)	2 (1,8%)
Sụn chêm ngoài	Sừng trước	0 (0,0%)	3 (2,7%)	4 (3,6%)	2 (1,8%)
	Sừng sau	1 (0,9%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	1 (0,9%)
	Thân	1 (0,9%)	2 (1,8%)	3 (2,7%)	2 (1,8%)
Tỷ lệ tổn thương		18 (16,2%)	55 (49,5%)	37 (33,3%)	5 (4,5%)
Tỷ lệ chung		78 (70,3%), N1=111 khớp			

Nhận xét: Có 70,3% sụn chêm bị ít nhất một trong các tổn thương (rách, lồi, thoái hóa, mất sụn) trong đó tổn thương lồi chiếm tỷ lệ cao nhất (49,5%), thoái hóa (33,3%), rách (16,2%), mất sụn (4,5%). Tổn thương sụn chêm trong nhiều hơn ở sụn chêm ngoài trong đó tổn thương ở vùng thân sụn chiếm tỷ lệ cao nhất.

Đặc điểm tổn thương tràn dịch, kén Baker, viêm màng hoạt dịch

Bảng 3.16: Đặc điểm tổn thương tràn dịch, kén Baker, viêm màng hoạt dịch trên cộng hưởng từ

Tổn thương	n (%), N1=111 khớp
Tràn dịch	100 (99,1%)
Mức độ tràn dịch:	
<i>Độ 0 (không tràn dịch)</i>	1 (0,9%)
<i>Độ 1 (tràn dịch ít)</i>	5 (4,5%)
<i>Độ 2 (tràn dịch vừa)</i>	105 (94,6%)
<i>Độ 3 (tràn dịch nhiều)</i>	0 (0%)
Kén Baker	22 (19,8%)
Viêm màng hoạt dịch	2 (1,8%)

Nhận xét: 94,6% số khớp tràn dịch mức độ vừa (từ 2 vị trí trở lên); 19,8% số khớp có kén Baker và 1,8% có viêm MHD trên MRI.

Đặc điểm bề dày sụn khớp trên MRI

Bảng 3.17: Đặc điểm bề dày sụn khớp trên MRI

Bề dày sụn	Nhóm PRP/ HA/NC: TB± Std (min, max)			
	Nhóm PRP n= 63	Nhóm HA n=48	Nhóm NC N= 111	P
Lồi cầu ngoài (N) (mm)	1,3 ± 0,31 (0,2-1,9)	1,5 ± 0,36 (0,3-2,2)	1,4 ± 0,34 (0,2-2,2)	< 0,05
Vùng gian lồi cầu (G) (mm)	1,5 ± 0,46 (0,1-2,6)	1,7 ± 0,26 (0,8-2,3)	1,6 ± 0,40 (0,1-2,6)	< 0,05
Lồi cầu trong (T) (mm)	0,9 ± 0,43 (0,0-2,0)	1,0 ± 0,56 (0,0-2,1)	1,0 ± 0,49 (0,0-2,1)	>0,05

Nhận xét: Bề dày sụn ở vị trí ngoài (N), gian lồi cầu (G) của nhóm chứng lớn hơn ở nhóm tiêm PRP có ý nghĩa thống kê với $p < 0,05$ trong khi ở vị trí lồi cầu trong (T) không có sự khác biệt.

3.2.2.4. Đặc điểm huyết tương giàu tiểu cầu

Đặc điểm huyết tương giàu tiểu cầu tách theo kỹ thuật ACP (Arthrex)

Bảng 3.18: Đặc điểm huyết tương giàu tiểu cầu tách theo kỹ thuật ACP (Arthrex)

Đặc điểm	Nhóm PRP (n= 39 BN)	Nhóm HA (n= 10 BN)	Nhóm NC (N2= 49 BN)
Hồng cầu (T/l)	4,43 ± 0,705 (4,06-5,58)	4,61±0,447(4,12-5,56)	4,46± 0,661(4,06-5,58)
Hb (g/l)	132,3±12,9 (111-164)	128,8±10,09(117-146)	131,6±12,38 (111-164)
Thể tích PRP (ml)	7,5±0,51 (6,5-8,5)	7,7±0,49 (7,0-8,5)	7,5 ± 0,51 (6,5 - 8,5)
N.độ TC (G/l):			
- PRP	429 ± 104,2 (279-697)	465 ± 84,5 (342-617)	436 ± 100,8 (279-697)
- Máu	225±65,3 (160-339)	299 ± 63,1 (230-436)	240 ± 70,8 (160-436)
N.độ BC (G/l):			
- PRP	0,52 ± 0,62 (0- 2,60)	0,54 ± 0,50 (0,05-1,75)	0,52 ± 0,59 (0,00-2,60)
- Máu	7,04 ± 1,62 (4,1-11,38)	7,5 ± 1,61 (5,15-10,17)	7,1 ± 1,61 (4,1-11,38)
TGF-β1 (ng/ml)			
- PRP	135,7 ± 100,27 (5,6- 400,5)	198,9 ± 121,64 (64,8-391,76)	148,6 ± 106,74 (5,6- 400,50)
- Máu toàn phần	13,7 ± 13,9 (0,6- 62,34)	14,2 ± 15,2 (0,98- 51,8)	13,8 ± 14,04 (0,6- 62,34)

Nhận xét: Không có sự khác biệt về các đặc điểm huyết học giữa 2 nhóm can thiệp; nồng độ tiểu cầu trong PRP cao gấp 1,8 lần, nồng độ TGF-β1 trong PRP cao gấp 10 lần so với trong máu toàn phần; nồng độ bạch cầu trong PRP thấp.

Mối liên quan giữa nồng độ tiểu cầu PRP và TGF- β 1 với một số đặc điểm lâm sàng và huyết học

Bảng 3.19: Mối liên quan giữa nồng độ tiểu cầu PRP và TGF- β 1 với một số đặc điểm lâm sàng và huyết học

	Tuổi	Giới	Tg mắc bệnh	BMI	Giai đoạn bệnh	VAS	WOMAC	Tiểu cầu máu	Tiểu cầu PRP	
Tiểu cầu PRP	0,43	0,81	0,74	0,28	0,19	0,29	0,59	0,43**	1	p
TGF- β 1	0,55	0,12	0,87	0,62	0,85	0,60	0,33	0,31*	0,37**	p

*Ghi chú: * : $p < 0,05$; ** : $p < 0,01$*

Nhận xét: Theo phân tích hệ số tương quan rp (Pearson's correlation coefficients) thì nồng độ tiểu cầu và TGF- β 1 trong PRP không có mối tương quan với tuổi, giới, thời gian mắc bệnh, BMI, giai đoạn bệnh, chỉ số VAS và WOMAC; có mối tương quan trung bình yếu với tiểu cầu máu và tiểu cầu PRP.

3.3. ĐÁNH GIÁ HIỆU QUẢ, TÍNH AN TOÀN CỦA LIỆU PHÁP HUYẾT TƯƠNG GIÀU TIỂU CẦU TỰ THÂN

3.3.1. Đánh giá hiệu quả điều trị của liệu pháp huyết tương giàu tiểu cầu tự thân

3.3.1.1. Đánh giá hiệu quả điều trị trên lâm sàng

Trong số 84 BN (122 khớp) tại thời điểm bắt đầu điều trị, theo dõi sau 6 tháng còn 70 BN (106 khớp): nhóm điều trị PRP 38 BN (58 khớp)- nhóm điều trị HA 32 BN (48 khớp), sau 12 tháng còn 30 BN (44 khớp): nhóm điều trị PRP 22 BN (33 khớp) và nhóm điều trị HA 8 BN (11 khớp).

Đánh giá hiệu quả qua thay đổi triệu chứng cơ năng tại các thời điểm theo dõi

Bảng 3.20: Tỷ lệ thay đổi các triệu chứng cơ năng tại các thời điểm theo dõi

Thời điểm	T0		T6		T10		T26		T52	
	PRP n=58	HA n=48	PRP n=58	HA n=48	PRP n=58	HA n=48	PRP n=58	HA n=48	PRP n=33	HA n=11
Đau kiểu cơ học (n, %)	55 94,8	48 100,0	58 100,0	48 100,0	58 100,0	48 100,0	48 82,8	48 100	27 81,8	11 100
Đau kiểu viêm	3 5,2	0 0	0 0	0 0	0 0	0 0	0 0	0 0	0 0	0 0
Không đau	0 0	0 0	0 0	0 0	0 0	0 0	10 17,2	0 0	6 18,2	0 0
p							< 0,05		< 0,05	
Đau khi nằm ngủ <i>Không đau</i>	17 29,3	18 37,5	52 89,7	35 72,9	52 89,7	43 89,6	52 89,7	35 72,9	23 69,7	2 18,2
Đau khi cử động <i>Đau khi không cử động</i>	26 44,8	21 43,8	6 10,3	13 27,1	6 10,3	5 10,4	6 10,3	13 27,1	10 30,3	9 81,8
p			< 0,05				< 0,05		< 0,01	
Đau khi nghỉ ngôi	33 56,9	21 43,8	3 5,2	6 12,5	2 3,4	3 6,2	2 3,4	5 10,4	5 15,2	4 36,4
p							> 0,05			
Đau khi đứng	48 82,8	45 93,8	18 31,0	19 39,6	11 19,0	7 14,6	11 19,0	19 39,6	14 42,4	10 90,9
p									< 0,05	

Nhận xét: Ở nhóm tiêm PRP có 17,2% số khớp sau điều trị 6 tháng và 18,2% số khớp sau điều trị 12 tháng hết đau hoàn toàn so với không có BN nào nhóm tiêm HA đạt được hết đau hoàn toàn ($p < 0,05$). Tỷ lệ cải thiện triệu chứng đau khi nằm ngủ ở nhóm tiêm PRP cao hơn nhóm tiêm HA ở các thời điểm T6, T26 và T52 có ý nghĩa thống kê, trong khi tỷ lệ cải thiện triệu chứng đau khi đứng chỉ khác biệt ở thời điểm T52 và triệu chứng đau khi nghỉ ngơi đều giảm ở cả 2 nhóm không có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê.

Bảng 3.21: Tỷ lệ thay đổi các triệu chứng cơ năng tại các thời điểm theo dõi (tiếp)

Thời điểm	T0		T6		T10		T26		T52	
Nhóm ĐT	PRP n=58	HA n=48	PRP n=58	HA n=48	PRP n=58	HA n=48	PRP n=58	HA n=48	PRP n=33	HA n=11
Đau khi đi bộ (n,%)	0	1	5	2	8	7	25	4	5	2
<i>Không đau</i>	0,0	2,1	8,6	4,2	13,8	14,6	43,1	8,3	15,2	18,2
Đau khi đi một đoạn	46	29	51	40	47	38	31	41	25	8
	79,3	60,4	87,9	83,3	81,0	79,2	53,4	85,4	75,8	72,7
	12	18	2	6	3	3	2	3	3	1
Đau ngay khi đi	20,7	37,5	3,4	12,5	5,2	6,2	3,4	6,2	9,1	9,1
p							< 0,01			
Đau khi leo cầu thang	57	45	58	46	54	46	43	46	29	11
	98,3	93,8	100,0	95,8	93,1	95,8	74,1	95,8	87,9	100
p							< 0,01			
Đau khi chuyển tư thế	34	21	8	12	7	5	6	17	8	9
	58,6	43,8	13,8	25,0	12,1	10,4	10,3	35,4	24,2	81,8
p							<0,05		< 0,01	
Phá gị khớp <i>Không</i>	12	15	40	27	44	32	48	27	23	3
	20,7	31,2	69,0	56,2	75,9	66,7	82,3	56,2	69,7	27,3
<i>Dưới 15 p</i>	42	13	18	19	14	16	10	21	10	7
	72,4	27,1	31,0	39,6	24,1	33,3	17,2	43,8	30,3	63,6
<i>Trên 15 ph</i>	4	20	0	2	0	0	0	0	0	1
	6,9	41,7	0,0	4,2	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	9,1
p	< 0,01						< 0,01		< 0,05	

Nhận xét: Ở thời điểm T26, tỷ lệ đau khi đi bộ và đau khi leo cầu thang ở nhóm tiêm PRP thấp hơn nhóm tiêm HA có ý nghĩa thống kê với $p < 0,01$, ở thời điểm T26 và T52 đau khi chuyển tư thế ở nhóm tiêm PRP thấp hơn nhóm tiêm HA với $p < 0,05$. Tỷ lệ phá gị khớp ở nhóm tiêm HA cao hơn nhóm tiêm PRP ở thời điểm T0, nhưng ở thời điểm T26 và 52 thì tỷ lệ này thấp hơn ở nhóm tiêm HA với $p < 0,05$.

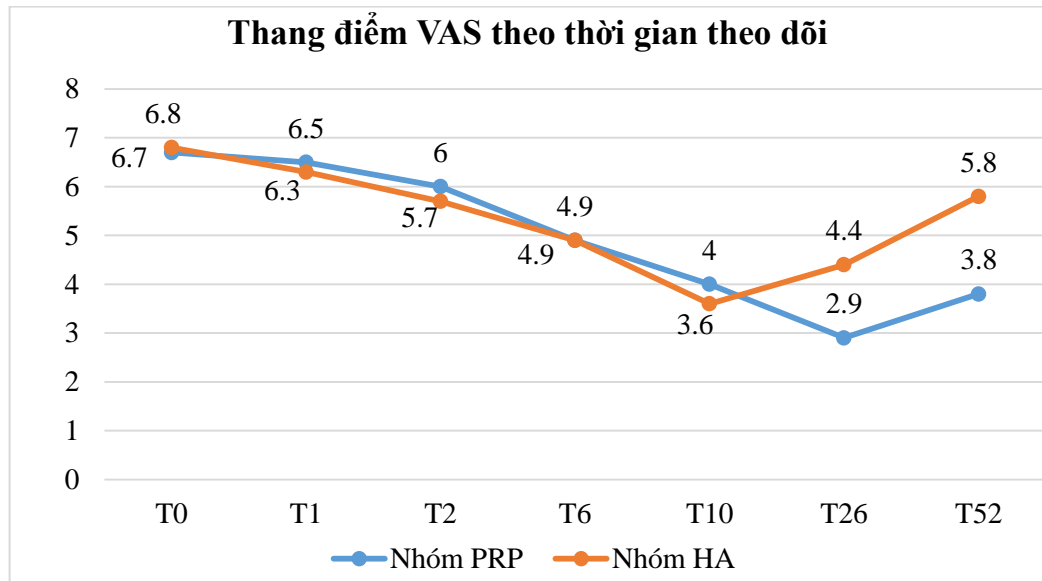
Đánh giá hiệu quả qua thay đổi triệu chứng thực thể tại các thời điểm theo dõi

Bảng 3.22: Tỷ lệ thay đổi các triệu chứng thực thể tại các thời điểm theo dõi

Thời điểm	T0		T6		T10		T26		T52	
Nhóm ĐT	PRP n=58	HA n=48	PRP n=58	HA n=48	PRP n=58	HA n=48	PRP n=58	HA n=48	PRP n=33	HA n=11
Lục khục khớp (n, %)	55 94,8	43 89,6	54 93,1	43 89,6	49 84,5	42 87,5	48 82,8	43 89,6	29 87,9	9 81,9
Bào gổ	36 62,1	23 47,9	36 62,1	22 45,8	34 58,6	20 41,7	32 55,2	21 43,8	23 69,7	7 63,6
Nh. độ da b. thường	57 98,3	48 100,0	57 98,3	48 100,0	57 98,3	48 100	58 100	48 100	33 100	11 100
Sờ thấy ụ xương	14 24,1	10 20,8	14 24,1	9 18,8	14 24,1	9 18,8	14 24,1	9 18,8	10 30,3	1 90,9
Tràn dịch lâm sàng	16 27,6	12 25,0	8 13,8	11 22,9	10 17,2	7 14,6	9 15,5	9 18,8	1 3,0	4 36,4
p									< 0,05	
Kén Baker	0 0,0	3 6,2	0 0,0	1 2,1	0 0,0	1 2,1	0 0,0	1 2,1	0 0,0	1 2,1

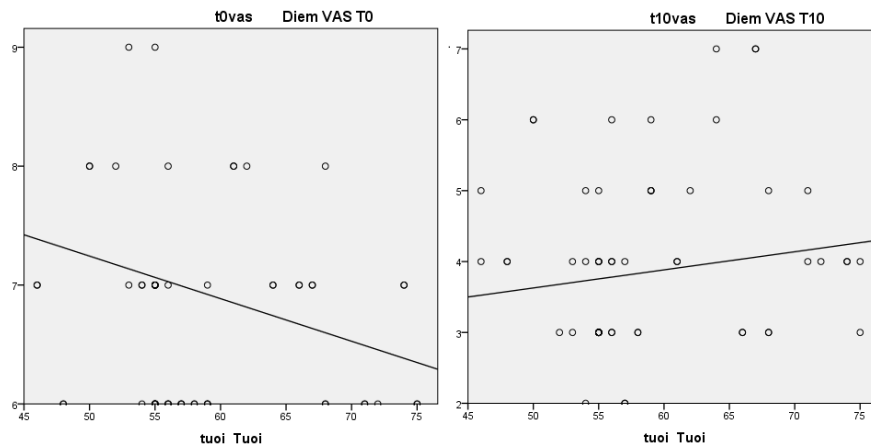
Nhận xét: Hầu hết các triệu chứng thực thể không có sự khác biệt giữa 2 nhóm và không cải thiện theo thời gian có ý nghĩa thống kê ngoại trừ dấu hiệu tràn dịch trên lâm sàng ở nhóm PRP thấp hơn có ý nghĩa so với nhóm HA ở thời điểm T52 với $p < 0,05$.

Đánh giá hiệu quả điều trị theo thang điểm VAS



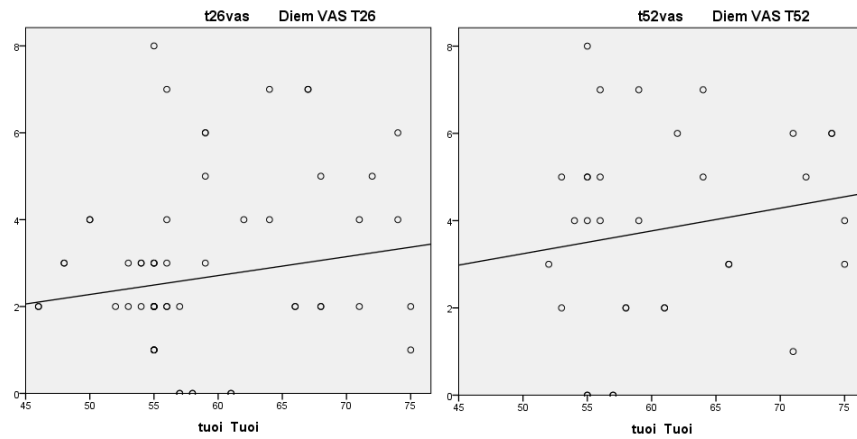
Biểu đồ 3.3: Diễn biến thang điểm VAS ở 2 nhóm can thiệp

Nhận xét: Thang điểm VAS giảm dần từ T0 đến T10 ở cả 2 nhóm tiêm PRP và tiêm HA; từ sau T10 thang điểm VAS ở nhóm tiêm PRP tiếp tục giảm đến T26 sau đó mới tăng dần, trong khi ở nhóm tiêm HA, thang điểm VAS tăng dần ngay từ sau T10, khác biệt có ý nghĩa thống kê với $p < 0,05$.



VAS t0

VAS t10



VAS t26

VAS t52

Biểu đồ 3.4: Thay đổi thang điểm VAS theo tuổi ở nhóm tiêm PRP

Nhận xét: Ở thời điểm trước điều trị, thang điểm VAS có chiều hướng nhẹ ở nhóm cao tuổi; tại các thời điểm sau 2, 6 và 12 tháng sau, thang điểm VAS nặng nhất ở nhóm bệnh nhân cao tuổi

Bảng 3.23: Tỷ lệ cải thiện 30% điểm VAS theo giai đoạn x quang

Thời điểm	T6-T0 (1 tháng)		T10-T0 (2 tháng)		T26-T0 (6 tháng)		T52-T0(12 tháng)		p
	PRP	HA	PRP	HA	PRP	HA	PRP	HA	
Giai đoạn 2	16/33 (48,5%)	15/26 (57,7%)	27/33 (81,8%)	26/26 (100,0%)	29/33 (87,9%)	21/26 (80,8%)	17/23 (73,9%)	2/7 (28,6%)	< 0,05
Giai đoạn 3	6/25 (24,0%)	6/22 (27,3%)	16/25 (64,0%)	17/22 (77,3%)	19/25 (76,0%)	10/22 (45,5%)	2/10 (20,0%)	0/4 (0,0%)	
Tỷ lệ chung	22/58 (37,9%)	21/48 (43,8%)	43/58 (74,1%)	43/48 (89,6%)	48/58 (82,8%)	31/48 (64,6%)	19/33 (57,6%)	2/11 (18,2%)	
p	> 0,05		< 0,05		< 0,05		< 0,05		

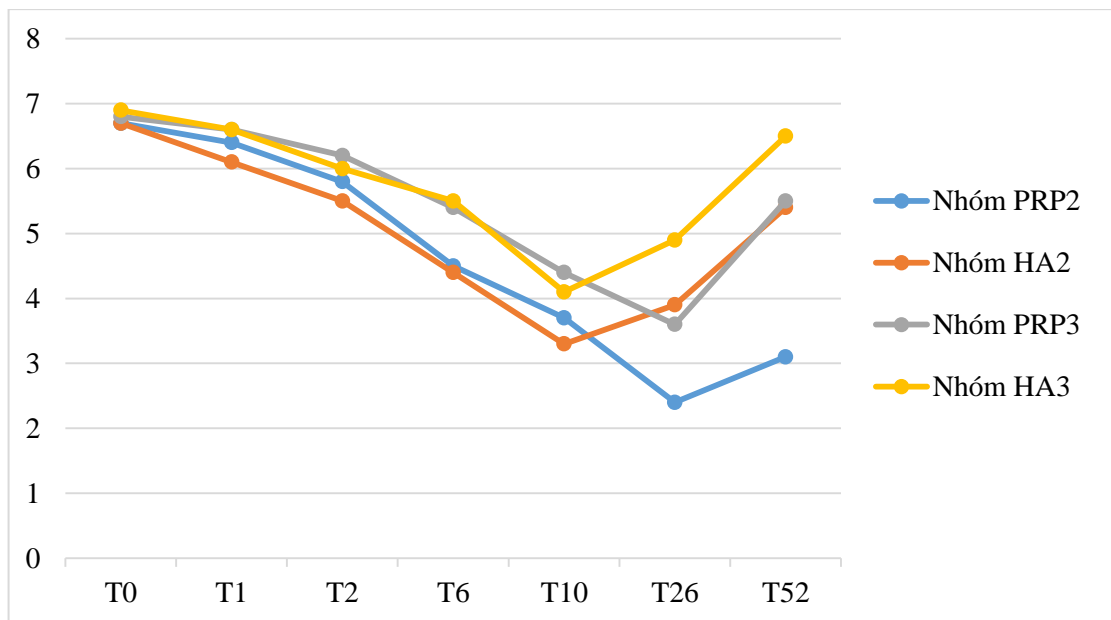
Nhận xét: Ở tất cả các thời điểm tỷ lệ cải thiện đau ở giai đoạn 2 cao hơn giai đoạn 3 có ý nghĩa thống kê với $p < 0,05$ đối với cả 2 nhóm. Ở thời điểm sau điều trị 1 tháng không có khác biệt về tỷ lệ cải thiện đau giữa 2 nhóm có ý nghĩa thống kê với $p > 0,05$; ở thời điểm 2 tháng tỷ lệ cải thiện ở nhóm tiêm HA cao hơn nhóm tiêm PRP có ý nghĩa thống kê; ở thời điểm sau 6 và 12 tháng điều trị tỷ lệ cải thiện ở nhóm tiêm PRP cao hơn nhóm tiêm HA có ý nghĩa thống kê với $p < 0,05$.

Bảng 3.24: Thay đổi thang điểm VAS ở 2 nhóm can thiệp theo giai đoạn x quang

Giai đoạn 2							
VAS đau	T0, n=59	T1, n=59	T2, n=59	T6, n=59	T10, n=59	T26, n=59	T52, n=30
Nhóm HA	6,7 ± 0,79 26	6,1 ± 0,74 26	5,5 ± 0,71 26	4,4 ± 1,13 26	3,3 ± 0,67 26	3,9 ± 1,10 26	5,4 ± 1,27 7
Nhóm PRP	6,7 ± 0,91 33	6,4 ± 0,86 33	5,8 ± 1,08 33	4,5 ± 1,1 33	3,7 ± 0,88 33	2,4 ± 1,89 33	3,1 ± 2,17 23
P tx-t0		> 0,05	> 0,05	> 0,05	< 0,05	< 0,001	< 0,05
Giai đoạn 3							
VAS đau	T0, n=47	T1, n=47	T2, n=47	T6, n=47	T10, n=47	T26, n=47	T52, n=14
Nhóm HA	6,9 ± 0,81 22	6,6 ± 0,95 22	6,0 ± 1,13 22	5,5 ± 1,26 22	4,1 ± 1,15 22	4,9 ± 1,13 22	6,5 ± 0,58 4
Nhóm PRP	6,8 ± 0,72 25	6,6 ± 0,87 25	6,2 ± 1,00 25	5,4 ± 1,04 25	4,4 ± 1,53 25	3,6 ± 1,95 25	5,5 ± 1,35 10
P tx-t0		> 0,05	> 0,05	> 0,05	> 0,05	< 0,01	> 0,05

Nhận xét: Ở nhóm BN có giai đoạn 2 trên XQ tại thời điểm T1,T2,T6 điểm VAS giữa 2 nhóm không có sự khác biệt; tại thời điểm T10, điểm VAS nhóm HA cải thiện tốt hơn nhóm PRP; tại thời điểm T26, T52 điểm VAS nhóm PRP cải thiện tốt hơn nhóm HA có ý nghĩa thống kê với $p < 0,001$ và $p < 0,05$.

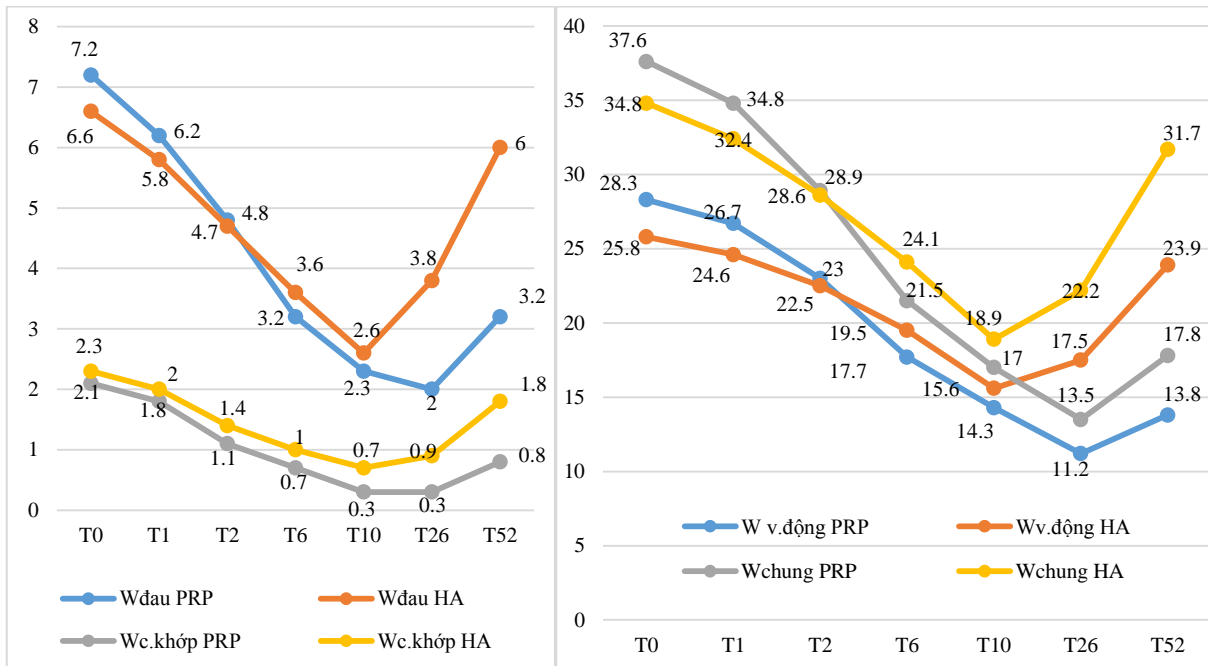
Ở nhóm BN có giai đoạn 3 trên XQ, đến thời điểm T10, thang điểm VAS giữa 2 nhóm khác biệt không có ý nghĩa thống kê; đến thời điểm sau 6 tháng điều trị, điểm VAS nhóm PRP cải thiện hơn nhóm HA có ý nghĩa thống kê với $p < 0,01$; đến thời điểm T52 điểm VAS nhóm PRP vẫn thấp hơn nhóm HA nhưng sự khác biệt không có ý nghĩa thống kê với $p > 0,05$.



Biểu đồ 3.5: So sánh thay đổi thang điểm VAS ở các nhóm can thiệp theo giai đoạn XQ

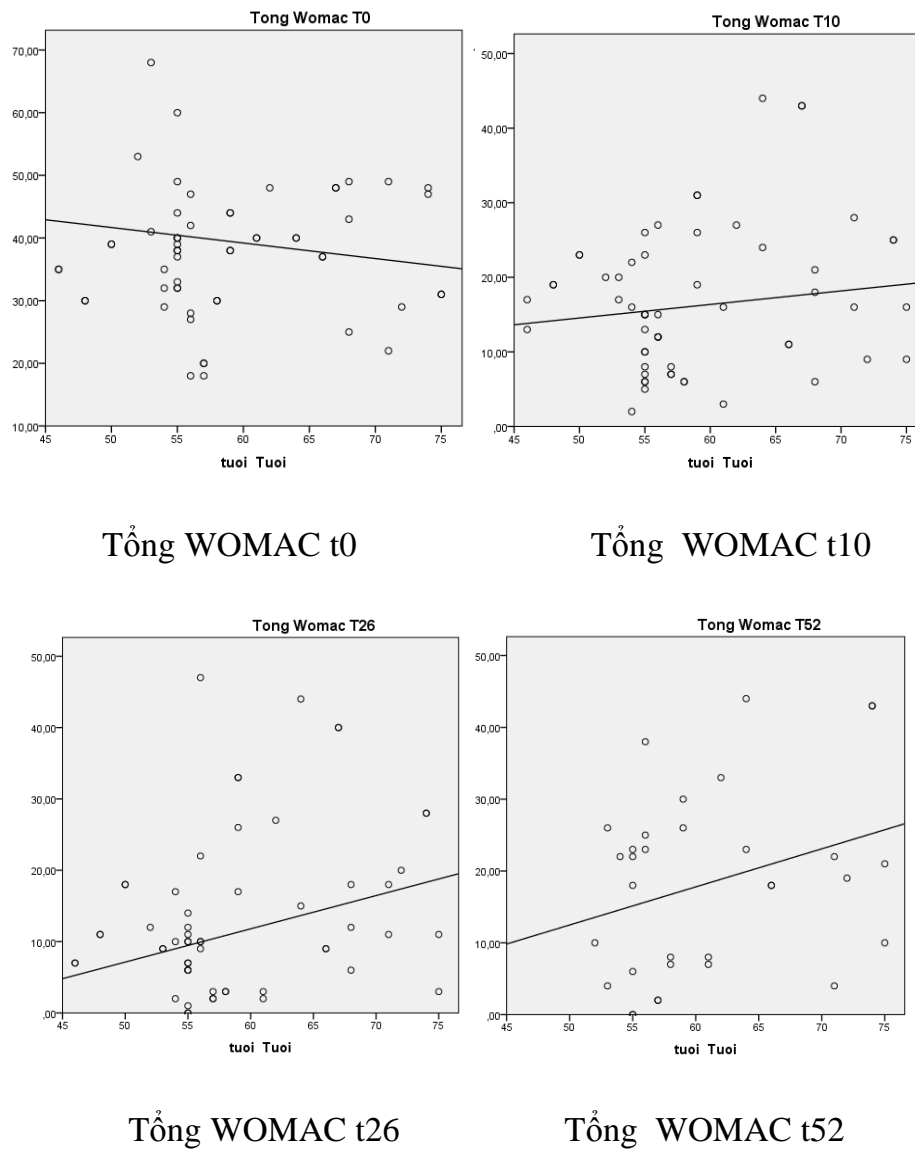
Nhận xét: Sau thời điểm T10, trên thang điểm VAS, nhóm tiêm PRP có XQ ở giai đoạn 2 cải thiện tốt nhất, nhóm tiêm HA ở giai đoạn 2 tương đương với nhóm tiêm PRP có XQ ở giai đoạn 3 trong khi nhóm tiêm HA có XQ giai đoạn 3 cải thiện kém nhất.

Đánh giá hiệu quả điều trị dựa trên thang điểm WOMAC



Biểu đồ 3.6: Đánh giá hiệu quả điều trị dựa trên thang điểm WOMAC

Nhận xét: Ở thời điểm T0 đến T10, thang điểm WOMAC đau, cứng khớp, vận động và WOMAC chung không có sự khác biệt ở cả 2 nhóm can thiệp có ý nghĩa thống kê với $p < 0,05$; đến thời điểm T26 và T52 điểm WOMAC đau, cứng khớp, vận động và WOMAC chung của nhóm PRP thấp hơn nhóm HA có ý nghĩa thống kê với $p < 0,05$.



Biểu đồ 3.7: Thay đổi thang điểm WOMAC chung theo tuổi ở nhóm tiêm PRP

Nhận xét: Ở thời điểm trước điều trị, thang điểm WOMAC chung có chiều hướng nhẹ ở nhóm cao tuổi; tại các thời điểm theo dõi sau điều trị, đặc biệt sau 2, 6 và 12 tháng sau, thang điểm WOMAC nặng nhất ở nhóm bệnh nhân cao tuổi.

So sánh kết quả điều trị ở nhóm tiêm PRP và nhóm chứng đánh giá bằng thang điểm đau WOMAC theo giai đoạn bệnh (theo Kellgren và Lawrence)

Bảng 3.25: Tỷ lệ cải thiện 50% thang điểm WOMAC đau theo giai đoạn

Thời điểm	T6-T0 (1 tháng)		T10-T0 (2 tháng)		T26-T0 (6 tháng)		T52-T0 (12 tháng)		p
	PRP	HA	PRP	HA	PRP	HA	PRP	HA	
Giai đoạn 2	28/33 84,8%	19/26 73,1%	31/33 93,9%	22/26 84,6%	29/33 87,9%	14/26 53,8%	19/23 82,6%	2/7 28,6%	<0,05
Giai đoạn 3	11/25 44,0%	9/22 40,9%	18/25 72%	16/22 72,7%	19/25 76,0%	10/22 45,5%	5/10 50%	0/4 0,0%	
Chung	39/58 (67,2%)	28/48 (58,3%)	49/58 (84,5%)	38/48 (79,2%)	48/58 (82,8%)	24/48 (50%)	24/33 (72,7%)	2/11 (18,2%)	
P	> 0,05		> 0,05		< 0,05		< 0,05		

Nhận xét: Ở tất cả các thời điểm trong cả 2 nhóm điều trị, tỷ lệ cải thiện đau ở giai đoạn 2 cao hơn giai đoạn 3 có ý nghĩa thống kê với $p < 0,05$; không có sự khác biệt về tỷ lệ cải thiện mức độ đau WOMAC 50% ở các thời điểm sau 1 và 2 tháng sau điều trị giữa 2 nhóm; ở thời điểm 6 và 12 tháng tỷ lệ cải thiện đau trong nhóm tiêm PRP cao hơn nhóm tiêm HA có ý nghĩa thống kê ($p < 0,05$).

So sánh kết quả điều trị ở nhóm tiêm PRP và nhóm chứng đánh giá bằng thang điểm WOMAC chung theo giai đoạn bệnh

Bảng 3.26: Kết quả điều trị ở nhóm PRP và nhóm HA đánh giá bằng thang điểm WOMAC chung theo giai đoạn XQ

Giai đoạn 2							
WOMAC chung	T0, n=59	T1, n=59	T2, n=59	T6, n=59	T10,n=59	T26,n=59	T52,n=30
Nhóm HA	31,9 ± 10,94 26	29,6 ± 10,30 26	26,5 ± 10,30 26	20,3 ± 9,14 26	16,6 ± 8,99 26	20,2 ± 9,03 26	34,6 ± 8,36 7
Nhóm PRP	37,5 ± 10,59 33	33,7 ± 11,34 33	28,5 ± 10,70 33	19,5 ± 8,64 33	14,6 ± 7,77 33	10,1 ± 8,43 33	13,0 ± 9,50 23
P tx-t0		> 0,05	> 0,05	>0,05	> 0,05	< 0,001	< 0,001
Giai đoạn 3							
WOMAC chung	T0, n=47	T1, n=47	T2, n=47	T6, n=47	T10,n=47	T26,n=47	T52,n=14
Nhóm HA	38,4 ± 11,38 22	35,7 ± 12,21 22	30,9 ± 10,78 22	28,5 ± 11,59 22	21,6 ± 9,29 22	24,5 ± 9,16 22	30,7 ± 8,38 4
Nhóm PRP	37,9 ± 8,89 25	36,3 ± 8,80 25	29,6 ± 8,36 25	24,3 ± 9,46 25	20,0 ± 11,22 25	18,0 ± 13,29 25	30,6 ± 11,18 10
P tx-t0		> 0,05	> 0,05	>0,05	>0,05	< 0,05	>0,05

Nhận xét: - Ở giai đoạn 2, tại thời điểm sau 6 và 12 tháng theo dõi, thang điểm WOMAC chung cải thiện rõ ở nhóm tiêm PRP so với nhóm tiêm HA với $p < 0,05$ trong khi ở các thời điểm trước đó không có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê.

- Ở giai đoạn 3: không có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê về điểm WOMAC chung giữa 2 nhóm ở giai đoạn 3 với $p > 0,05$ tại các thời điểm T0 đến T10 và T52; tại thời điểm T52 điểm WOMAC chung cải thiện ở nhóm tiêm PRP tốt hơn có ý nghĩa thống kê với $p < 0,05$.

3.3.1.2. Đánh giá hiệu quả liệu pháp huyết tương giàu tiểu cầu tự thân trên CLS

Đánh giá hiệu quả liệu pháp PRP tự thân và HA trên thay đổi bề rộng khe khớp

Bảng 3.27: Đánh giá hiệu quả điều trị trên thay đổi bề rộng khe khớp theo XQ

Chênh lệch chiều dày khe khớp (mm)	Nhóm PRP (so sánh cặp trước- sau ĐT, T- test)					
	(T0-T26) n=55	(T26-T52) n=16	(T0-T52) n=18	p t0-t26	p t26-t52	p t0-t52
Khe đùi chày trong	0,36±1,33	0,54±0,92	0,29±1,38	0,057	0,053	0,378
Khe đùi chày ngoài	0,07±1,47	0,19±1,05	0,78±1,52	0,708	0,472	0,044
Khe đùi chẻ	-0,08±1,53	0,20±0,56	-0,19±2,02	0,680	0,173	0,696
	Nhóm HA (so sánh cặp trước- sau ĐT, T- test)					
	(T0-T26) n=47	(T26-T52) n=7	(T0-T52) n=8	P t0-t26	pt26-t52	p t0-t52
Khe đùi chày trong	0,04±1,56	0,43±1,13	0,50±2,73	0,859	0,356	0,620
Khe đùi chày ngoài	0,06±1,39	0,71±0,76	0,63±1,41	0,762	0,047	0,250
Khe đùi chẻ	0,23±0,94	0,14±0,69	0,25±1,98	0,094	0,604	0,732

Nhận xét: Ở 2 nhóm điều trị, chênh lệch bề dày khe khớp ở các vị trí trước và sau điều trị giảm không có ý nghĩa thống kê trừ vị trí khe đùi chày ngoài tại thời điểm T52: nhóm PRP giảm có ý nghĩa thống kê so với T0 (p=0,044); ở nhóm HA giảm có ý nghĩa thống kê so với T26 (p=0,047).

Đánh giá hiệu quả liệu pháp huyết tương giàu tiểu cầu tự thân và HA trên SÂ

Bảng 3.28: Đánh giá hiệu quả điều trị trên siêu âm bề dày sụn khớp

Chênh lệch chiều dày sụn khớp (mm)	Nhóm PRP (so sánh cặp trước- sau ĐT, T- test)					
	(T0-T26) n=58	(T26-T52) n=33	(T0-T52) n=33	p t0-t26	p t26-t52	p t0-t52
L	-0,17±0,49	0,22±0,56	0,05±0,54	0,011	0,034	0,563
M	-0,30±0,45	0,26±0,54	-0,05±0,48	0,000	0,009	0,563
N	-0,17±0,51	0,08±0,51	-0,12±0,62	0,013	0,403	0,267
	Nhóm HA (so sánh cặp trước- sau ĐT, T- test)					
	(T0-T26) n=47	(T26-T52) n=7	(T0-T52) n=8	p t0-t26	p t26-t52	p t0-t52
L	0,34±0,64	0,05±0,30	0,30±0,55	0,001	0,571	0,087
M	0,16±0,41	0,17±0,24	0,27±0,37	0,012	0,036	0,027
N	0,13±0,54	0,21±0,31	0,27±0,44	0,093	0,039	0,06

Nhận xét: Ở nhóm tiêm PRP, cả 3 vị trí L, N, M ở thời điểm T26 bề dày sụn đều tăng cao (từ 0,17 đến 0,30 mm) có ý nghĩa thống kê với $p < 0,05$ so với T0 trong khi thời điểm T52 bề dày sụn không khác biệt so với T0; thời điểm T52 so với T26 thì bề dày sụn ở vị trí L, M giảm có ý nghĩa thống kê trong khi vị trí N không có sự khác biệt

Ở nhóm tiêm HA: có 1 BN không đánh giá được bề dày sụn trên SÂ do tại vị trí đo có đám can xi hóa lớn, tuy nhiên trên MRI vẫn đánh giá được. Theo thời gian theo dõi thì bề dày sụn ở cả 3 vị trí đều giảm (từ 0,13 đến 0,34mm) trong đó vị trí L, M giảm có ý nghĩa thống kê ở thời điểm T26; ở thời điểm T52 bề dày sụn vẫn giảm ở cả 3 vị trí nhưng khác biệt có ý nghĩa thống kê chỉ ở vị trí M (khi $p < 0,05$).

Đánh giá hiệu quả liệu pháp PRP tự thân trên cộng hưởng từ

Bảng 3.29: Đánh giá hiệu quả điều trị theo bề dày sụn trên MRI

Chênh lệch chiều dày sụn khớp (mm)	Nhóm PRP (so sánh cặp trước- sau ĐT, T- test)					
	(T0-T26) n=48	(T26-T52) n=13	(T0-T52) n=14	p t0-t26	pt26-t52	p t0-t52
Ngoài (N)	-0,13±0,19	0,11±0,29	-0,08±0,22	0,000	0,189	0,212
Trong (T)	-0,07±0,33	-0,08±0,44	-0,05±0,56	0,172	0,498	0,735
Giữa (G)	-0,09±0,28	0,05±0,35	-0,20±0,60	0,027	0,630	0,228
	Nhóm HA (so sánh cặp trước- sau ĐT, T- test)					
	(T0-T26) n=15	(T26-T52) n=5	(T0-T52) n=6	p t0-t26	Pt26-t52	p t0-t52
Ngoài (N)	0,09±0,23	0,02±0,04	0,22±0,39	0,140	0,374	0,228
Trong (T)	0,18±0,23	0,12±0,16	0,22±0,26	0,009	0,178	0,093
Giữa (G)	0,07±0,13	0,04±0,09	0,17±0,16	0,065	0,374	0,054

Nhận xét: Ở nhóm tiêm PRP bề dày sụn ở vị trí ngoài (N) và giữa (G) tăng lên (tăng 0,13 và 0,09 mm) ở T26 so với T0 có ý nghĩa thống kê với $p < 0,05$ trong khi vị trí trong (T) không thay đổi. Tại các thời điểm khác thay đổi không có ý nghĩa thống kê. Ở nhóm tiêm HA bề dày sụn ở vị trí trong (T) giảm ở thời điểm T26 so với T0 có ý nghĩa thống kê với $p < 0,05$ trong khi các vị trí khác sự thay đổi đều theo xu hướng giảm so với trước điều trị nhưng không có ý nghĩa thống kê.

3.3.2. Tính an toàn của liệu pháp huyết tương giàu tiểu cầu tự thân

3.3.2.1. Các tai biến, tác dụng không mong muốn của liệu pháp

Bảng 3.30: Tai biến, tác dụng không mong muốn của hai nhóm tiêm PRP và HA

Thời điểm	T1		T2		T3	
	PRP(65)	HA (57)	PRP (65)	HA (57)	PRP (65)	HA (57)
Đau 6h	5 (7,7%)	5 (8,8%)	1 (1,5%)	4 (7,0%)	0 (0%)	0 (0%)
Số khớp (Liều giảm đau)	1 (2v) 2 (3v)	2 (1v) 1 (2v)	1 (3v)	3 (2v)	0	0
Đau 12h	6 (9,2%)	4 (7,0%)	7 (10,8%)	5 (8,8%)	1 (1,5%)	1 (1,8%)
Số khớp (Liều giảm đau)	1 (1v)	0	1 (1v) 1 (3v)	1 (1v) 1 (2v)	0	0
Đau tăng 24h	7 (10,8%)	8 (14,0%)	7 (10,8%)	7 (12,3%)	2 (3,1%)	5 (8,8%)
Số khớp (Liều giảm đau)	1 (3v)	2(2v) 1(3v)	1 (3v)	4 (2v)	1 (1v)	4 (2v)
Đau trên 24h	7 (10,8%)	7 (12,3%)	7 (10,8%)	4 (7,0%)	3 (4,6%)	2 (3,5%)
Số khớp (Liều giảm đau)	3 (2v) 1 (3v)	6 (3v)	1 (2v) 2 (3v)	2 (2v) 2 (3v)	1 (1v)	1 (2v)
Tổng số lần khớp đau	25 (38,5%)	24 (41,1%)	22 (33,8%)	20 (35,1%)	6 (0,9%)	8 (1,4%)
Viêm MHD/tràn dịch khớp	11 (16,9%)	13 (22,8%)	10 (15,4%)	15 (26,3%)	9 (13,8%)	13 (22,8%)
NK khớp	0	0	0	0	0	0
Nhức đầu	2 (3,1%)	0	0	0	0	0
Chóng mặt	2 (3,1%)	0	0	0	0	0

Nhận xét: Tỷ lệ đau giữa 2 nhóm và số lần dùng thuốc giảm đau ít, liều dùng thuốc giảm đau thấp và không có sự khác biệt giữa 2 nhóm can thiệp (*trừ ở thời điểm sau tiêm mũi 1 liều giảm đau cần dùng ở nhóm tiêm HA cao hơn*); tỷ lệ đau sau tiêm mũi 3 thấp hơn sau tiêm hai mũi đầu ở cả 2 nhóm can thiệp; tỷ lệ xuất hiện tràn dịch mới sau tiêm ở nhóm HA cao hơn nhóm PRP nhưng khác biệt không có ý nghĩa thống kê; không có tai biến và tác dụng phụ nghiêm trọng ở cả 2 nhóm.

3.3.3. Đánh giá mức độ hài lòng

Bảng 3.31: Đánh giá mức độ hài lòng sau điều trị

Mức độ hài lòng	Sau 6 tháng ĐT, n=106		P (χ^2 -test)	Sau 12 tháng ĐT, n=44		P (χ^2 -test)
	Nhóm PRP (58)	Nhóm HA (48)		Nhóm PRP (33)	Nhóm HA (11)	
Không HL	5 (8,6%)	7 (14,6%)	< 0,001	5 (15,2%)	7 (63,6%)	< 0,01
Hài lòng	20 (34,5%)	33 (68,8%)		14 (42,4%)	4 (36,4%)	
Rất HL	33 (56,9%)	8 (16,7%)		14 (42,4%)	0 (0%)	

Nhận xét: Tỷ lệ rất hài lòng trong nhóm điều trị PRP (56,9%) cao hơn nhóm điều trị HA (16,7%) có ý nghĩa thống kê ở thời điểm sau 6 tháng ($p < 0,001$) và sau 12 tháng (42,4% so với 0%) ($p < 0,01$).

Bảng 3.32: Đánh giá mức độ hài lòng theo giai đoạn bệnh

Giai đoạn XQ	Mức độ hài lòng	Sau 6 tháng ĐT, n=106		P (χ^2 -test)	Sau 12 tháng ĐT, n=44		P (χ^2 -test)
		Nhóm PRP	Nhóm HA		Nhóm PRP	Nhóm HA	
Giai đoạn 2	Không HL	2 (6,1%)	1 (3,8%)	<0,001	1 (4,3%)	3(42,9%)	< 0,01
	Hài lòng	7(21,2%)	17(65,4%)		8 (34,8%)	4(57,1%)	
	Rất HL	24(72,7%)	8 (30,8%)		14(60,9%)	0 (0%)	
Giai đoạn 3	Không HL	3 (12,0%)	6 (27,3%)		4 (40%)	4 (100%)	
	Hài lòng	13(52,0%)	16(72,7%)		6 (60%)	0 (0%)	
	Rất HL	9 (36,0%)	0 (0%)		0 (0%)	0 (0%)	

Nhận xét: Ở cả 2 nhóm điều trị PRP và HA, tỷ lệ rất hài lòng trong số BN XQ ở giai đoạn 2 cao hơn số BN XQ ở giai đoạn 3 có ý nghĩa thống kê ở cả 2 thời điểm sau 6 tháng ($p < 0,001$) và sau 12 tháng điều trị ($p < 0,01$). Sau 6 tháng điều trị, nhóm HA không có BN giai đoạn 3 rất hài lòng so với 36,0% ở nhóm PRP; sau 12 tháng điều trị nhóm HA không có BN nào ở cả 2 giai đoạn rất hài lòng, thấp hơn so với nhóm PRP (giai đoạn 2 có 60,9% rất hài lòng) và giai đoạn 3 không có BN rất hài lòng.

3.3.4. Bệnh nhân bỏ theo dõi

Bảng 3.33: Thời điểm và lý do bỏ theo dõi

STT	Nhóm	Thời điểm bỏ theo dõi	Lý do bỏ theo dõi
1	PRP	T13	Có đỡ, lý do cá nhân
2	PRP	T6	Có đỡ, lý do cá nhân
3	PRP	T26	Có đỡ, lý do cá nhân
4	HA	T6	Không đỡ, dùng thuốc chống viêm NSAID
5	HA	T6	Không đỡ, dùng thuốc chống viêm NSAID
6	PRP	T6	Không đỡ, dùng thuốc chống viêm NSAID
7	HA	T10	Đau tăng, dùng thuốc NSAID
8	PRP	T10	Có đỡ, lý do cá nhân
9	HA	T26	Đau tăng, dùng thuốc NSAID
10	HA	T10	Không đỡ, dùng thuốc chống viêm NSAID
11	PRP	T10	Có đỡ, lý do cá nhân
12	HA	T6	Có đỡ, lý do cá nhân
13	HA	T26	Có đỡ, lý do cá nhân
14	HA	T26	Có đỡ, lý do cá nhân
15	HA	T10	Có đỡ, lý do cá nhân
16	PRP	T6	Không đỡ, dùng thuốc chống viêm NSAID

Ghi chú: số TT 4,5 và 13,14 thể hiện 2 khớp gối của cùng 1 BN

Nhận xét: Có 7 BN mỗi nhóm (tổng là 14 BN với 16 khớp gối) bỏ theo dõi ở các thời điểm khác nhau: 5 BN ngay sau khi kết thúc điều trị (3 thuộc nhóm PRP, 2 thuộc nhóm HA), 6 BN bỏ theo dõi sau khi được thăm khám sau 1 tháng (3 nhóm PRP, 3 nhóm HA), 3 BN bỏ theo dõi sau khi được thăm khám sau 2 tháng (1 PRP, 2 HA).

CHƯƠNG 4

BÀN LUẬN

4.1. ĐẶC ĐIỂM CHUNG CỦA NHÓM NGHIÊN CỨU VÀ NHÓM CHỨNG

4.1.1. Đặc điểm tuổi

Tuổi trung bình trong nghiên cứu của chúng tôi: nhóm nghiên cứu là $59,7 \pm 7,16$ (46-75) tuổi, nhóm chứng là $62,5 \pm 8,67$ (47-82), tuổi trung bình chung là $61,0 \pm 7,98$ (46-82) (theo bảng 3.1). Như vậy không có sự khác biệt về tuổi giữa 2 nhóm can thiệp và nhóm chứng với $p > 0,05$. So sánh độ tuổi trung bình với một số nghiên cứu cho kết quả tương tự NC của Nguyễn Thị Ái (2006) [91] là 62 ± 10 và nghiên cứu của Đặng Hồng Hoa (1997) [90] là $58,6 \pm 10$ tuổi, thấp hơn một chút so với NC của Nguyễn Văn Pho [54] là $63,2 \pm 10$. Hồ Phạm Thục Lan và cs khảo sát trên 658 người trưởng thành nhận thấy tỷ lệ THK tăng theo tuổi: 8% ở nhóm 40-49 tuổi, 30% ở nhóm 50-59 và 61,1% ở nhóm trên 60 tuổi [142]. Nhiều nghiên cứu cho thấy thoái hóa khớp nguyên phát có vai trò lớn của tuổi: tuổi càng cao thì tỷ lệ mắc bệnh càng cao [36, 37]. Theo thống kê tại Mỹ, tỷ lệ thoái hóa khớp gối gây triệu chứng chiếm khoảng 4,9% người lớn trên 26 tuổi, 12,1% người lớn trên 60 tuổi [1]. Theo Felson, tỷ lệ mắc bệnh thoái hóa khớp nói chung ở nhóm 65 tuổi cao gấp từ 2 đến 10 lần so với nhóm 30 tuổi và càng tăng khi tuổi càng cao [37]. Tuy nhiên trong nghiên cứu Framingham cho thấy tuổi là yếu tố nguy cơ thoái hóa rõ rệt hơn ở nhóm nữ giới (OR= 1,3) so với nam giới (OR= 0,9) [143].

4.1.2. Giới

Trong nghiên cứu của chúng tôi, đa số bệnh nhân là nữ chiếm tỷ lệ 81,0%, như vậy tỷ lệ nam/nữ là 1/4 (theo biểu đồ 3.1). Nhận xét này cũng tương tự với nhiều tác giả khác là tỷ lệ bị THK gối ở phụ nữ cao hơn nam giới: theo Đặng Hồng Hoa (1997) [90] nghiên cứu trên 42 BN thấy tỷ lệ nam/nữ = 1/6, Nguyễn Văn Pho [54] trong một NC can thiệp trên 151 bệnh nhân THK gối cũng cho kết quả tương tự là 1/6 trong khi NC của Nguyễn Thị Ái [91] trên 116 BN cho tỷ lệ là 1/5. Theo tác giả Felson [37] trước 50 tuổi, tỷ lệ thoái hóa ở đa số các khớp của nhóm nam

cao hơn nữ, nhưng từ sau 50 tuổi thì nhóm nữ cao hơn nam giới. Các tác giả cho rằng tỷ lệ nữ bị THK nhiều hơn nam do sự thay đổi hormone, đặc biệt sự thiếu hụt hormone estrogen sau mãn kinh [144]. Tổng kết của Bollet [145] hay Niu và cs [146] cũng cho thấy tỉ lệ mắc thoái hoá khớp ở nữ cao hơn nam giới và ở nữ thì tỉ lệ thoái hoá khớp gối, mức độ tổn thương và biến dạng khớp gối cũng cao hơn ở nam giới.

4.1.3. Nghề nghiệp

Có 61,9% bệnh nhân trong nghiên cứu của chúng tôi thuộc nhóm lao động chân tay (Bảng 3.2). Nhận xét của chúng tôi cũng tương tự với kết quả nghiên cứu của Đặng Hồng Hoa [90] khi nhóm bệnh nhân thoái hoá khớp có nghề nghiệp lao động chân tay chiếm tỉ lệ 64,3%. Yếu tố nghề nghiệp đã được chứng minh là một trong các yếu tố nguy cơ gây bệnh thoái hoá khớp [36, 147]. Cooper [148] trong một nghiên cứu trên 2101 người cả nam và nữ trên 50 tuổi cho thấy những người có tư thế ngồi xổm hay quỳ trên 30 phút mỗi ngày, hoặc lên xuống cầu thang máy bay trên 10 chuyến bay mỗi ngày có nguy cơ (OR) thoái hóa tăng lần lượt là 6,9; 3,4 và 2,7 lần. Những hoạt động như thường nhắc vật nặng trên 25kg, đi bộ trên 2 dặm (tương đương 3,2 km) hay đứng, ngồi trên 2 giờ mỗi ngày có yếu tố nguy cơ thấp hơn. Những nghề nghiệp có liên quan đến các hoạt động trên gồm giáo viên, y tá (hay gặp ở nữ), công nhân xây dựng, bảo trì điện, lính lái (ở nam) góp phần làm gia tăng sức nặng đè lên bề mặt khớp trong một thời gian quá trình dài. Ở Việt Nam, những nghề có công việc nặng nhọc kéo dài hoặc lặp đi lặp lại nhiều lần như: làm ruộng, gánh nặng, bưng bê, khuân vác nặng, đứng lâu, đi lên xuống cầu thang bộ nhiều lần trong ngày... là những nghề nghiệp có nguy cơ cao với bệnh thoái hoá khớp gối.

4.1.4. Chỉ số khối cơ thể và một số bệnh lý rối loạn chuyển hóa liên quan

Cùng với tuổi tác và yếu tố nghề nghiệp thì chỉ số khối lượng cơ thể cũng là yếu tố thúc đẩy thoái hoá khớp, đặc biệt là các khớp chịu lực như khớp gối, khớp háng. Theo cơ chế bệnh sinh thoái hoá khớp thì yếu tố cơ học (trong đó có béo phì) góp phần khởi phát cũng như làm gia tăng tốc độ thoái hoá của sụn khớp [2, 21, 26]. Nhóm nghiên cứu của chúng tôi có BMI ≥ 23 (thừa cân) chiếm 60,7% (bảng 3.4), nghiên cứu 42 BN của Đặng Hồng Hoa có BMI thừa cân chiếm 52,4% [90]. Tỷ lệ

thừa cân trong nhóm nghiên cứu của chúng tôi cao hơn là có thể là do điều kiện kinh tế ngày càng nâng cao nên bệnh béo phì của chúng ta ngày càng tăng.

Các nghiên cứu của nhiều tác giả đều nhận thấy vai trò của chỉ số khối lượng cơ thể ảnh hưởng đến thoái hoá khớp, đặc biệt là khớp gối. Theo Hồ Phạm Thục Lan và cs, tỷ lệ THK gối ở nhóm có BMI > 25kg/m² cao gấp 2 lần so với nhóm có BMI dưới 18,5 kg/m², và cứ tăng mỗi đơn vị BMI thì nguy cơ THK gối tăng 14% [142]. Theo nghiên cứu của Niu và cs trên 2,623 người (5,159 khớp gối) cho thấy người béo phì (BMI từ 30- <35 kg/m²) và rất béo phì (≥ 35 kg/m²) có nguy cơ THK gối trên X quang tăng cao gấp 2,4 và 3,2 lần người có BMI bình thường (< 25 kg/m²) [146]. Cơ thể béo phì gây thoái hoá khớp sớm hơn và tình trạng thoái hoá khớp nặng hơn, việc tăng cân quá mức tỉ lệ thuận với sự tăng các triệu chứng của bệnh. Ngược lại, việc giảm cân làm giảm nguy cơ THK: theo nghiên cứu Framingham, những phụ nữ giảm 5 kg trong vòng 10 năm sẽ giảm nguy cơ thoái hoá khớp gối xuống còn 50% [149].

Về mối liên quan giữa THK với một số bệnh lý thuộc hội chứng chuyển hóa: trong 84 BN ở NC của chúng tôi tỷ lệ có rối loạn mỡ máu chiếm 52,4%, tăng huyết áp là 42,8% và đái tháo đường là 16,7% (bảng 3.3). Tỷ lệ mắc các bệnh trên trong nghiên cứu của chúng tôi thấp hơn NC của Puenpatom và cs [150], trong đó ở nhóm THK có 75% kèm tăng huyết áp, 63% có béo phì, 30% có tăng đường huyết trong khi 44-47% gặp các rối loạn lipid khác nhau. Nghiên cứu của Tamer và cs trên 380 bệnh nhân THK gối nguyên phát cũng cho kết quả tỷ lệ mắc hội chứng rối loạn chuyển hóa cao ở nhóm bệnh nhân THK [151]. Nghiên cứu của chúng tôi cho tỷ lệ thấp hơn có lẽ vì nhóm BN của chúng tôi bị THK gối nhẹ, giai đoạn 2 và 3 theo Kellgren và Lawrence, hơn nữa BN Việt Nam thuộc chủng tộc châu Á có tỷ lệ rối loạn chuyển hóa thấp hơn chủng tộc châu Âu, Mỹ. Một nghiên cứu của tác giả Lê Na [152] cũng cho thấy có mối liên quan giữa các thành phần của hội chứng chuyển hóa là béo phì, vòng eo lớn, tăng huyết áp, tăng đường máu, tăng triglycerid, HDL-cholesterol thấp với bệnh THK gối.

4.2. TRIỆU CHỨNG LÂM SÀNG, CẬN LÂM SÀNG

4.2.1. Tiền sử dùng thuốc và các điều trị trước đây

Một trong những triệu chứng quan trọng của bệnh nhân THK gỏi là đau. Chính triệu chứng đau là yếu tố thúc đẩy BN đi khám hoặc tìm kiếm các biện pháp điều trị giảm đau khác nhau. Có thể thấy cả các thuốc được khuyến cáo trong các hướng dẫn điều trị bệnh chính thống cũng như các biện pháp dân gian đều được bệnh nhân sử dụng để điều trị bệnh. Trong nhóm NC của chúng tôi tỷ lệ BN đã sử dụng thuốc điều trị THK gỏi trước khi đến viện khá cao, với 79,7% dùng thuốc chống viêm không steroid, 82,1% dùng thuốc cơ bản như glucosamin, chondroitin, diacerin và 35,7% dùng thuốc giảm đau paracetamol. Tỷ lệ dùng các biện pháp điều trị tại chỗ như hút dịch (33,3%), tiêm corticoid (61,9%), tiêm acid hyaluronic (44%). Đặc biệt tỷ lệ tiêm corticoid là 61,9%. Chúng tôi cũng nhận thấy ở nhóm tiêm PRP có tỷ lệ tiền sử tiêm HA cao hơn hẳn so với nhóm tiêm HA (46,7% so với 28,9%) (bảng 3.3). Điều này cho thấy các BN chấp nhận dùng PRP như một biện pháp điều trị mới với hy vọng có tác dụng tốt hơn các điều trị trước đó họ đã từng sử dụng. Nhóm BN dùng các biện pháp trị liệu cổ truyền như châm cứu, thuốc Nam, vật lý trị liệu... do BN dùng với tần suất, thời gian, các biện pháp rất khác nhau nên gây khó khăn trong thống kê, đánh giá. Theo nghiên cứu của Nguyễn Văn Pho khi hỏi tiền sử dùng thuốc ở nhóm bệnh nhân THK can thiệp bằng tiêm GO-On cho thấy 100% BN dùng thuốc chống viêm không steroid, và 96,7% có tiêm corticoid tại chỗ [54].

4.2.2. Triệu chứng lâm sàng

4.2.2.1. Thời gian mắc bệnh

Trong nghiên cứu của chúng tôi, thời gian mắc bệnh trung bình là $40 \pm 36,9$ (6-168) tháng ở nhóm ĐT PRP và $35 \pm 29,8$ (6-120) tháng ở nhóm ĐT HA, tỷ lệ chung là $37 \pm 33,7$ (6- 168) tháng (bảng 3.4). Không có sự khác biệt về thời gian mắc bệnh giữa 2 nhóm điều trị với $p > 0,05$. Theo NC của Nguyễn Văn Pho [54] thời gian mắc bệnh trung bình trong NC là $4,3 \pm 2,7$ năm với thời gian mắc bệnh từ

1 đến 5 năm chiếm tỷ lệ cao nhất là 70,9%. Theo NC của Nguyễn Thị Ái [91], thời gian mắc bệnh từ 1 đến 5 năm chiếm tỷ lệ cao nhất 47,4%.

4.2.2.2. Triệu chứng cơ năng

Đau khớp gối là triệu chứng cơ năng đầu tiên và quan trọng nhất của bệnh THK gối, là nguyên nhân thúc đẩy BN đi khám bệnh. Trong nghiên cứu của chúng tôi 100% BN có dấu hiệu đau khớp gối (bảng 3.6). Điều này dễ hiểu vì tiêu chuẩn lựa chọn điều trị bệnh của chúng tôi là đau khớp gối mạn tính kéo dài trên 6 tháng và có thang điểm VAS khi đánh giá mức độ đau khớp gối trên 6/10 điểm. Theo thang điểm trung bình là $6,82 \pm 0,85$ (6-9) trong đó có 77,0% số khớp đau ở mức độ trung bình và 23% đau mức độ nặng. Theo thang điểm WOMAC đau có số điểm trung bình là $36,8 \pm 11,19$ (14- 68) (bảng 3.4).

Đau kiểu cơ học là kiểu đau đặc trưng của bệnh thoái hóa khớp: BN đau tăng khi vận động, giảm khi nghỉ ngơi. Trong NC của chúng tôi đau kiểu cơ học chiếm tỷ lệ 97,5% tương tự so với NC của Đặng Hồng Hoa [90] đau cơ học chiếm tỷ lệ 95,2%. Tuy nhiên gần đây cùng với sự tiến bộ của khoa học kỹ thuật có những thay đổi về cơ chế bệnh sinh của bệnh cho thấy bệnh sinh THK còn có sự tham gia của các yếu tố viêm như các cytokin, TNF α , IL1.... Vì vậy bệnh nhân không chỉ có đau kiểu cơ học mà còn đau kiểu viêm: đau cả khi nghỉ ngơi, đau tăng về đêm. Những BN này thường liên quan đến có tình trạng viêm MHD, tràn dịch nhiều hay THK gối nặng. Tuy nhiên nhóm đau kiểu viêm chỉ chiếm 2,5% trong nhóm khớp đau của chúng tôi (bảng 3.5).

Triệu chứng đau xuất hiện vào ban đêm ảnh hưởng đến giấc ngủ cũng là một triệu chứng đánh giá mức độ nặng của bệnh. Trong NC của chúng tôi đau về đêm chiếm 68%, trong đó đau khi cử động chiếm 45,9% và đau ngay cả khi nằm im chiếm tỷ lệ 22,1%. NC của Đặng Hồng Hoa có 47,6% BN đau khớp vào ban đêm.

Trong số 122 khớp đau trong NC của chúng tôi: đau khi đi bộ 99,2%, đau khi đứng lâu trên 30 phút là 89,3%, đau khi lên xuống cầu thang 100%, đau khi chuyển tư thế đứng lên khỏi ghế không vịn tay 59,8% (bảng 3.5). So với các NC của Đặng Hồng Hoa [90] đau khi đi bộ chiếm 95,2%, đau khi đứng lâu trên 30 phút là 78,6%,

đau khi lên cầu thang chiếm 59,5%, xuống cầu thang chiếm 69,0%, đau khi chuyển tư thế đứng lên khỏi ghế không vịn tay 61,9%. Nghiên cứu của Nguyễn Thị Ái [91] cũng cho các kết quả tương tự là đau khi đi bộ 89,7%, đau khi lên xuống cầu thang 80,2%, đau khi chuyển tư thế đứng lên khỏi ghế không vịn tay 80,2%. NC của Đinh Thị Diệu Hằng [89] có một số triệu chứng có các tần suất xuất hiện thấp hơn NC của chúng tôi như đau khi đi bộ 75,1%, đau khi đứng lâu 64,8%, đau khi lên xuống cầu thang là 48,2%, khi chuyển tư thế không vịn ghế chiếm 72,1%. Sở dĩ vậy vì NC của tác giả là ở cộng đồng, tình trạng THK thường ở mức nhẹ và trung bình.

Qua các con số thống kê các triệu chứng của các NC ở trên có thể kết luận đau khi vận động là một trong các triệu chứng đặc trưng của bệnh THK gối. Tuy nhiên có 54,9% khớp trong NC của chúng tôi có đau khi nghỉ ngơi. Kết quả NC của Đặng Hồng Hoa có 59,5% khớp đỡ đau khi nghỉ, có nghĩa là vẫn có 40,5% khớp vẫn đau khi nghỉ, thấp hơn so với kết quả NC của chúng tôi.

Dấu hiệu phá gi khớp là dấu hiệu cứng khớp gối thường gặp vào buổi sáng sau khi ngủ dậy và thường trong bệnh THK ít khi kéo dài quá 15-30 phút. Tuy nhiên cứng khớp vào bất kỳ thời điểm nào sau khi nghỉ ngơi cũng thường gặp, bệnh nhân phải vận động một lúc mới trở lại bình thường. NC của chúng tôi trong số 122 khớp gối có 75,4% khớp gối có dấu hiệu phá gi khớp. Theo Đặng Hồng Hoa trong 42 bệnh nhân THK gối có 61,9% BN có dấu hiệu này.

4.2.2.3. Triệu chứng thực thể

Lục khục khớp khi khám chiếm tỷ lệ 90,2% trong NC của chúng tôi (bảng 3.7). Kết quả này tương tự với kết quả nghiên cứu của Đặng Hồng Hoa (88,3%) hay Nguyễn Thị Ái (85,3%). Lạo xạo khi cử động là dấu hiệu chứng tỏ sụn khớp bị tổn thương, bề mặt sụn khớp không nhẵn mà sần sùi, gò ghề cùng với giảm độ nhớt dịch khớp. Đây là dấu hiệu quan trọng phản ánh trung thành tình trạng thoái hoá khớp gối mà trong các tiêu chuẩn chẩn đoán THK của Hiệp hội thấp khớp học Hoa Kỳ ACR 1986 [56] và ACR 1991 [47] đều có mặt. Theo NC của Altman tỷ lệ này gặp trong 89% trường hợp THK [56].

Bào gổ là dấu hiệu chứng tỏ có tổn thương khớp đùi chè trong THK gối. Dấu hiệu bào gổ trong NC của chúng tôi chiếm tỷ lệ 51,6%, thấp hơn tỷ lệ 74,1% trong NC của Nguyễn Thị Ái [91] hay 78,6% trong NC của Đặng Hồng Hoa [90]. Theo Đinh Thị Diệu Hằng [89] dấu hiệu bào gổ chỉ chiếm 16,4% thấp hơn các NC trên có thể là do đối tượng NC của tác giả là nghiên cứu cộng đồng, gồm cả những người khỏe mạnh và mắc bệnh THK gối giai đoạn sớm.

Nhiệt độ da vùng khớp bình thường trong NC của chúng tôi chiếm tỷ lệ 99,2%. Theo NC của Đặng Hồng Hoa tỷ lệ tương ứng là 73,8%. Theo NC của Altman [56] có tỷ lệ nhiệt độ da bình thường là 78%. Tỷ lệ này trong NC của chúng tôi cao hơn có thể do nhóm BN của chúng tôi đều ở giai đoạn X quang 2-3 theo Kellgren và Lawrence, tức THK gối ở mức trung bình, không có nhóm BN nặng.

Sờ thấy ụ xương hay phì đại đầu xương chiếm tỷ lệ 22,1% trong NC của chúng tôi. Phì đại xương là do cốt hoá xương ở xung quanh các gai xương ở đầu xương đùi và xương chày. Theo NC của Nguyễn Thị Ái triệu chứng thực thể này chiếm 51,7%, tương đương với kết quả nghiên cứu của Đặng Hồng Hoa là 52,4% và nhiều hơn NC của Đinh Thị Diệu Hằng chỉ có 9,8%. Theo Altman, phì đại đầu xương chiếm tỷ lệ 55%.

Trong NC của chúng tôi có 23,8% số khớp gối có tràn dịch phát hiện được trên lâm sàng tương đương NC của Đặng Hồng Hoa [90] là 26,2%. NC của Nguyễn Thị Ái [91] có tiền sử sưng khớp chiếm 45,7% cao hơn NC của chúng tôi. Theo Đinh Thị Diệu Hằng [89] triệu chứng tràn dịch khớp chỉ chiếm 3,9% thấp hơn các NC trên.

Tỷ lệ gặp kén Baker trong NC của chúng tôi thấp, chiếm 3,3% số khớp gối tổn thương, thấp hơn nhiều so với NC của Đặng Hồng Hoa là 26,2% [90]. Nghiên cứu trên cộng đồng của Đinh Thị Diệu Hằng có tỷ lệ gặp kén Baker là 1,8% [89].

4.2.3. Triệu chứng cận lâm sàng

4.2.3.1. Đặc điểm x quang

Trong 122 khớp trong NC của chúng tôi, góc trung bình của trục khớp là $179,9^{\circ} \pm 4,24^{\circ}$ (171° - 198°) trong đó nhóm NC và nhóm chúng có trục khớp lần lượt là $180,6^{\circ} \pm 3,65^{\circ}$ (173° - 195°) và $179,1^{\circ} \pm 4,75^{\circ}$ (171° - 198°) (bảng 3.8). Trong đó tỷ

lệ lệch trục khớp gối gặp trong 54,1% khớp chủ yếu gặp lệch trục dạng chân chữ O với 33,6% và chữ X là 20,5%. Theo NC của Nguyễn Thị Ái, có 37,1% số khớp lệch trục trong đó tỷ lệ lệch trục chữ O là 30,2%, chữ X là 6,9%. Kết quả nghiên cứu của Đặng Hồng Hoa lệch trục dạng chữ O chiếm 38,1%. Như vậy có thể thấy tỷ lệ lệch trục chữ O khá cao ở người bệnh nhân THK Việt Nam. Trong NC của Kraus [133] trên 114 khớp của 57 bệnh nhân THK thì cũng có 50% khớp ở nữ và 55,9% ở nam có lệch trục chữ O; 14,7% ở nam và 38,7% ở nữ có lệch trục chữ X. Theo nhiều NC, hiện tượng chân vòng kiềng (lệch trục chữ O) với trục khớp gối lệch vào trong làm căng thẳng sụn chêm khi hoạt động khớp, dồn lệch tải trọng chủ yếu lên khoang đùi- chày trong dẫn đến hay gặp THK gối ở vùng này.

Nghiên cứu của chúng tôi cho thấy có 68,9% khớp có hẹp khe khớp, trong đó 53,3% hẹp khe đùi- chày trong, 21,3% hẹp khe đùi- chày ngoài và 45,9% hẹp khe đùi- chày (bảng 3.8). Công cụ đánh giá hẹp khe khớp của chúng tôi dựa vào Atlas về hình ảnh XQ được xây dựng bởi Hiệp hội quốc tế nghiên cứu về bệnh thoái hóa khớp (Osteoarthritis Research Society International- OARSI) trong đó cho điểm mức độ hẹp khe đùi chày và gai xương cho riêng từng khoang đùi chày trong, đùi chày ngoài và khe đùi chày của khớp gối [28]. Thang điểm này được đánh giá nhạy hơn thang điểm Kellgren và Lawrence trong chẩn đoán thoái hóa khe đùi chày khớp gối [153] cũng như trong theo dõi dọc về mức độ thay đổi của tình trạng khe khớp [154]. NC của Đặng Hồng Hoa cho thấy tỷ lệ hẹp khe khớp nói chung là 83,3% trong đó tỷ lệ hẹp khe đùi- chày trong, đùi- chày ngoài và đùi- chày lần lượt là 81%, 54,7% và 71,4%. Ngoài ra chúng tôi còn đo độ rộng khe khớp tối thiểu (minimum joint space width) tuyệt đối trong đó, độ rộng trung bình của khe đùi- chày trong là $4,5 \pm 1,69$ mm, đùi- chày ngoài là $6,2 \pm 1,96$ mm, đùi- chày là $3,8 \pm 2,30$ mm. Theo NC của Đặng Hồng Hoa các con số tương ứng là $2,7 \pm 1,2$ mm, $4,3 \pm 1,1$ mm, $3,5 \pm 1,4$ mm. Sở dĩ tỷ lệ hẹp khe ít hơn và bề rộng khe khớp trong NC của chúng tôi lớn hơn NC của Đặng Hồng Hoa vì đối tượng NC của Đặng Hồng Hoa bao gồm cả những BN nặng, giai đoạn 4 trong khi chúng tôi chỉ có BN mức độ trung bình, ở giai đoạn 2,3 theo phân độ Kellgren và Lawrence. Tuy nhiên cả 2 NC đều cho thấy khe đùi- chày

trong hẹp hơn đáng kể so với khe đùi- chày ngoài. Đây là một đặc điểm của BN THK khi vùng chịu lực tỷ đè chủ yếu tác dụng đến khoang đùi- chày trong. Theo NC của Đinh Thị Diệu Hằng [89] trên nhóm có THK gối trên lâm sàng, tỷ lệ hẹp khe khớp là 78,0%, trong đó hẹp khe đùi- chày là 64,0%, đùi- chày là 61,7% với bề rộng khe đùi- chày là $3,0 \pm 0,84$ mm, khe đùi- chày là $3,1 \pm 0,66$ mm. Theo NC của Altman và cs [56], tỷ lệ hẹp khe khớp chiếm 84% với tỷ lệ hẹp khe đùi chày- trong 74% cao hơn so với khe đùi- chày 67% và đùi- chày ngoài 41%. NC này không đo bề dày tuyệt đối của khe khớp.

Gai xương cũng là một đặc điểm quan trọng trong chẩn đoán hình ảnh THK [39, 40, 47]. 92,6% số khớp trong nghiên cứu của chúng tôi có hình ảnh gai xương trên XQ trong đó vị trí đùi- chày trong có tỷ lệ gai xương là 79,5%, đùi- chày ngoài là 58,2% và đùi- chày chèn chiếm 80,3% (bảng 3.8). Kết quả trên tương tự NC của Đặng Hồng Hoa [90] với tỷ lệ gai xương chiếm 85,7% trong đó tỷ lệ các vị trí tương ứng là 78,6%; 73,8% và đùi chèn 83,3%. NC của Altman và cs có tỷ lệ gai xương 91% trong đó khe đùi- chày trong là 75%, khe đùi- chày ngoài 73% và đùi- chèn là 89%. Nhìn chung, các NC trên đều có tỷ lệ gai xương vùng khe đùi- chèn là cao nhất. So với NC của Nguyễn Thị Ái [91] 100% BN có gai xương trên X quang; tỷ lệ gai xương đùi- chày (bao gồm cả khe đùi chày trong và ngoài) là 82,7%, gai xương bánh chèn 74,4%. NC của Nagaosa và cs [155] cho thấy 45,6% (93/204) có gai rìa ngoài xương đùi, 54,9% (112/204) gai rìa ngoài xương chày so với 49,4% (101/204) gai rìa trong xương đùi và 49,5% (101/204) gai rìa trong xương chày, 35,3% (72/204) gai xương bánh chèn.

Trong NC của chúng tôi, đặc xương dưới sụn chiếm tỷ lệ 86,9%, trong đó đặc ở vùng mâm chày trong chiếm tỷ lệ cao nhất 83,6%, sau đó lần lượt là mâm chày ngoài, mặt lồi cầu trong là 31,1%; 14,8%. Mặt lồi cầu ngoài và mặt bánh chèn chiếm tỷ lệ thấp nhất với lần lượt là 5,7% và 1,6%. Theo NC của Đặng Hồng Hoa, tỷ lệ đặc xương dưới sụn là 78,6%, trong đó đặc xương khoang đùi- chày trong là 73,8%. NC của Nguyễn Thị Ái có tỷ lệ đặc xương dưới sụn vùng đùi- chày trong là 44,8%, đùi- chày ngoài là 16,4%. Các NC có các đánh giá khác nhau về tỷ lệ do cách đánh

giá theo vùng (ví dụ đùi- chày trong gồm cả xương đùi và xương chày ở diện trong) hay theo xương (xương đùi, xương chày, xương bánh chè) riêng rẽ nhưng đều thống nhất tổn thương ở khoang đùi- chày trong gặp với tỷ lệ cao nhất. Đây cũng là nơi có tỷ lệ hẹp khe khớp cao nhất do là vùng tổn thương chịu lực lớn nhất. Kết luận này cũng phù hợp với các kết quả NC của Altman [56] có tỷ lệ đặc xương dưới sụn là 80% trong đó đặc xương vùng đùi- chày trong chiếm tỷ lệ cao nhất 65%.

Nang xương là các hốc xương dưới sụn có dạng hình cầu, chu vi được giới hạn bởi một vỏ xương hình lá mỏng, nằm dưới sụn. Nhiều NC cho thấy các hốc xương và khuyết xương dưới sụn thường xuất hiện trong giai đoạn thoái hóa khớp tiến triển [156, 157]. Đối tượng nghiên cứu của chúng tôi giai đoạn bệnh ở mức độ trung bình, do đó tỷ lệ gặp nang xương trong nhóm NC của chúng tôi thấp, có 6,6% (8/122 khớp) có nang xương trong đó 4 ở vị trí mâm chày trong, 3 ở lồi cầu trong và 1 ở mâm chày ngoài. Tỷ lệ nang xương trong NC của Đặng Hồng Hoa là 35,7% và của Altman là 38% cao hơn của chúng tôi do sự khác biệt về giai đoạn bệnh như đã phân tích ở trên.

Bào mòn xương ở vùng bề mặt giáp với sụn biểu hiện bởi sự phẳng hoặc lõm bề mặt vốn bình thường hơi cong lồi. Bào mòn xương thường liên quan đến mức độ nặng của thoái hóa khớp gối. Trong NC của chúng tôi tỷ lệ bào mòn xương là 18,0% trong đó hay gặp nhất ở mâm chày trong (12,3%), mặt bánh chè (7,4%), mặt lồi cầu trong và mâm chày ngoài đều có tỷ lệ 4,1% trong khi không gặp bào mòn xương ở mặt lồi cầu ngoài (bảng 3.8). Theo Altman và cs [56], tỷ lệ bào mòn xương là 55% với 42% ở khoang đùi- chày trong và 21% ở khoang đùi- chày ngoài.

4.2.3.2. Đặc điểm siêu âm

Trong bệnh lý thoái hóa khớp, SÃ có khả năng phát hiện và đánh giá một loạt các bất thường như sụn trong (hyaline cartilage), dịch, màng hoạt dịch, sụn chêm, bao khớp và các túi hoạt dịch [158].

Trong NC của chúng tôi các thành phần tổn thương khớp trên SÃ bao gồm: tràn dịch khớp 20,5% với tỷ lệ tràn dịch ít- trung bình là 19,7%, tràn dịch nhiều 0,8%, bề dày dịch trung bình là $1,5 \pm 2,5$ (0-11,2) mm; dày màng hoạt dịch 1,6% (2/122

khớp); gai xương chiếm tỷ lệ 82,0% (trên XQ 92,6%) trong đó gai xương khe đùi-chày trong 78,7% (trên XQ 79,5%), gai xương khe đùi- chày ngoài 62,3% (trên XQ 58,2%); kén Baker khoeo chân 15,6% (trên lâm sàng phát hiện 3,3%) (bảng 3.9).

Theo nghiên cứu của Lê Thị Liễu [159] “Nghiên cứu vai trò của siêu âm khớp trong chẩn đoán bệnh thoái hóa khớp gối” trên 65 BN được chẩn đoán THK gối tuổi trung bình 60 ± 8 cho thấy các tổn thương trên SÂ bao gồm: tràn dịch khớp (57,7%), tăng sinh MHD (7,7%), kén Baker (17,7%), gai xương (53,8%), sụn khớp mỏng (100%) với bề dày sụn trung bình $1,3 \pm 0,68$ mm. Nghiên cứu cũng cho thấy SÂ có hiệu quả trong phát hiện các tổn thương viêm MHD, tràn dịch tốt và sớm. Theo Podlipski (dẫn theo NTT Phương [147]) SÂ có khả năng phát hiện được gai xương và những tổn thương ở bề mặt xương dưới sụn tương tự như x quang.

Nghiên cứu của Lưu Thị Bình và cs [95] trên 60 BN (103 khớp gối thoái hóa) cho thấy có 65,1% khớp có viêm màng hoạt dịch, 75,5% khớp viêm màng hoạt dịch trên SÂ có biểu hiện đau nặng trên lâm sàng, 72,6% khớp gối có tràn dịch trên SÂ có viêm MHD. Sở dĩ tỷ lệ viêm MHD trong nghiên cứu của Lưu Thị Bình (65,1%) cao hơn của chúng tôi (1,8%) hay tác giả Lê Thị Liễu (7,7%), có thể do nhóm BN lựa chọn khác nhau, hơn nữa chúng tôi chỉ đánh giá viêm MHD thông qua chỉ số tăng bề dày MHD, trong khi Lưu Thị Bình đánh giá qua 2 chỉ số dày MHD và tăng sinh mạch máu MHD trên phổ Doppler. Một nghiên cứu khác của Cấn Thị Ánh Tuyết và cs [97] trên 62 BN (112 khớp gối thoái hóa) cho thấy có 14,3% khớp có viêm MHD, 50% khớp có tràn dịch.

Theo NC của EULAR trên 600 BN có đau khớp gối do thoái hóa cho thấy: 43,6% có tràn dịch với trị số trung bình là $4,0 \pm 4,6$ mm (0- 71mm), 16,7% có viêm MHD với bề dày trung bình là $2,1 \pm 2,5$ mm (0- 29mm); tuy nhiên có 53,7% vừa không có tràn dịch lẫn viêm MHD; 29,5% có tràn dịch đơn độc, 14,2% vừa tràn dịch và viêm MHD, chỉ có 2,7% có viêm MHD đơn độc [136]. Các tác giả cũng nhận thấy có mối liên hệ chặt chẽ giữa tràn dịch và viêm MHD khớp với $p < 0,0001$ cũng như tình trạng viêm (tràn dịch và viêm MHD) có liên quan chặt chẽ với mức độ nặng trên X quang cũng như các dấu hiệu lâm sàng của đợt bùng phát viêm. Như

vậy có thể coi tràn dịch khớp và/hoặc viêm MHD khớp là dấu hiệu quan trọng đánh giá mức độ tiến triển nhanh của bệnh THK gối [136].

Về bề dày sụn khớp trên SÂ, trong NC của chúng tôi lần lượt ở các vị trí lồi cầu ngoài là $2,0 \pm 0,63$ mm, lồi cầu trong $1,8 \pm 0,52$ mm, liên lồi cầu $2,2 \pm 0,58$ mm (bảng 3.9). Theo NC của Spannow [64] cho thấy bề dày sụn khớp bình thường khoảng từ 2,7- 3,5 mm, chiều dày sụn khớp ở nam giới cao hơn ở nữ giới, chiều dày sụn khớp ở lồi cầu trong mỏng hơn lồi cầu ngoài, và giảm dần theo tuổi. Như vậy nhóm NC của chúng tôi có bề dày sụn mỏng hơn ở người bình thường. Nguyễn Thị Thanh Phương [147] đánh giá vai trò của SÂ đánh giá tổn thương sụn khớp cũng như những thay đổi ở xương dưới sụn ở bệnh nhân THK gối cho thấy SÂ khớp gối đánh giá tốt chiều dày sụn khớp. Chiều dày trung bình của nhóm bệnh nhân THK ở các vị trí lồi cầu ngoài là $1,7 \pm 0,6$ mm, lồi cầu trong là $1,9 \pm 0,5$ mm và liên lồi cầu là $2,0 \pm 0,5$ mm; trong khi đó các chỉ số tương ứng ở nhóm chứng không THK gối lần lượt là $2,0 \pm 0,3$ mm; $2,0 \pm 0,2$ mm và $2,4 \pm 0,3$ mm. Theo tác giả, chiều dày sụn khớp ở vị trí lồi cầu trong ở nhóm bệnh nhân THK giảm hơn hẳn so với người bình thường ($p < 0,01$). Chiều dày sụn khớp ở vị trí lồi cầu ngoài và liên lồi cầu cũng có xu hướng giảm hơn nhưng chưa có ý nghĩa thống kê ($p > 0,05$). Kết quả NC của Nguyễn Thị Thanh Phương cũng phù hợp với NC của Iagnocco [65] cho rằng có sự giảm đáng kể về chiều dày sụn khớp ở nhóm bệnh nhân THK và viêm khớp dạng thấp so với nhóm người bình thường, trong đó chiều dày sụn ở nhóm bệnh nhân THK có xu hướng giảm nhiều hơn. Tuy nhiên theo NC của Kazam và cộng sự [61] không có sự khác biệt về chiều dày sụn khớp giữa người bình thường và BN có đau khớp gối ở tất cả các vị trí đo. Sự khác biệt này có thể là do đối tượng nghiên cứu khác nhau.

4.2.3.3. Đặc điểm cộng hưởng từ

Các thay đổi của khớp gối trong bệnh THK có thể thấy trên MRI bao gồm các thay đổi về sụn, gai xương, phù tủy xương, bào mòn xương, nang (kén) xương, xơ xương dưới sụn, sụn chêm, dây chằng và màng hoạt dịch khớp.

Trong NC của chúng tôi, tỷ lệ gặp các thành phần tổn thương trong thoái hóa bao gồm: 99,1% tràn dịch khớp, 98,2% có tổn thương sụn, 97,3% có gai xương,

76,6% phù tủy xương, 19,8% có kén Baker khoeo chân, 10,9% nang xương dưới sụn, 1,8% viêm màng hoạt dịch khớp và 70,3% có tổn thương sụn chêm (biểu đồ 3.2). Theo tác giả Nguyễn Xuân Thiệp [98] NC trên 32 bệnh nhân THK gối với 54 khớp gối được khảo sát trên MRI theo thang điểm KOSS [71], có 100% khớp tổn thương sụn, 100% có thoái hóa sụn chêm, 90,7% tràn dịch khớp, 74,1% gai xương, 70,1% phù tủy xương, 38,9% có kén xương dưới sụn, 9,3% có kén Baker khoeo chân. Theo NC của Link [160] trên 50 khớp của BN THK gối cho thấy 86% (43/50) khớp gối có tổn thương sụn, 60% có phù tủy xương, nang xương chiếm tỷ lệ 44%, gai xương 100%, tràn dịch khớp 76%, tổn thương thoái hóa sụn chêm chiếm 10%. Theo Hayes [161] trên một NC cộng đồng gồm 117 phụ nữ (232 khớp gối) cả đau khớp và không đau khớp cho thấy 75% có tổn thương sụn, 57% có phù tủy xương; gai xương 45%, nang xương 19%, kén Baker 39% (34% kén kích thước nhỏ, 5% kén kích thước trung bình và lớn), rách sụn chêm 27%, tràn dịch khớp 11%, viêm MHD rõ 1%. Nghiên cứu của tác giả Kornatt và cs [162] trên 205 khớp gối của 205 BN được chẩn đoán THK (ở ít nhất 2 trong các vị trí: khớp gối, bàn tay, khớp háng và cột sống) trong đó 71 BN (35%) có triệu chứng đau gối do THK gối, 97 BN (47%) có chụp XQ giai đoạn 1-3 theo Kellgren và Lawrence (không lấy giai đoạn 4). Các khớp gối được chụp MRI và đánh giá theo thang điểm KOSS. Kết quả: 85% có tổn thương sụn, gai xương 85% (trong đó gai trung tâm 23%), kén xương dưới sụn 43%, phù tủy xương 50%, rách sụn chêm 67%, lồi sụn chêm 36%, tràn dịch 55%, kén Baker 47%.

Đối với tổn thương sụn, 98,2% khớp gối được khảo sát trong NC của chúng tôi có sụn bị tổn thương ở ít nhất một vùng. Tỷ lệ gặp tổn thương ở xương đùi cao nhất (89,2%), sau đó lần lượt là xương bánh chè (86,5%) và xương chày (75,7%) (bảng 3.10). Trong 9 vùng được đánh giá (mào bánh chè, mặt trong bánh chè, mặt ngoài bánh chè, mặt trong khớp rỗng rọc, mặt ngoài khớp rỗng rọc, mặt lồi cầu trong, mặt lồi cầu ngoài, mặt mâm chày trong và mặt mâm chày ngoài) thì hay gặp tổn thương sụn nhất ở vùng khớp đùi- chày trong với tỷ lệ tổn thương cao nhất ở mặt lồi cầu trong (76,6%) và mâm chày trong (69,4%). Đây cũng là 2 vùng có tỷ lệ

tổn thương sụn theo bề rộng ở mức độ nặng (độ 3) cao nhất với tỷ lệ lần lượt là 53,2% và 44,1% (bảng 3.10). Vùng khớp đùi- chày trong cũng là vùng có mức độ tổn thương sụn theo chiều sâu nặng nhất với 38,7% tổn thương sâu ở mức độ nặng (độ 3) ở cả mặt lồi cầu trong và mâm chày trong (bảng 3.11). Có thể nói đây là vùng chịu lực nhiều nhất, với các kết quả tương tự như trên XQ là vùng hẹp khe khớp nhiều nhất và có tỷ lệ đặc xương dưới sụn cao nhất; trên SÂ là vùng có sụn khớp mỏng nhất. Các vị trí tổn thương sụn khác ít hơn như mào bánh chè (68,5%), mặt trong bánh chè (59,5%), mặt ngoài bánh chè (45,9%), mặt trong khớp rỗng rọc (45,9%), mặt lồi cầu ngoài (43,2%)... Hai vùng có tỷ lệ sụn tổn thương ít gặp nhất chính là vùng khe đùi- chày ngoài với tỷ lệ tổn thương sụn mâm chày ngoài (21,6%) và mặt ngoài rỗng rọc (33,3%) (bảng 3.10). Kết quả NC của chúng tôi cũng phù hợp với Raynauld và cs [76] nghiên cứu 32 bệnh nhân THK gối ở giai đoạn 2,3 theo Kellgren và Lawrence, được chụp MRI đo bề dày và thể tích sụn bằng phần mềm Cartiscope ở các thời điểm bắt đầu nghiên cứu và 6,12,18 và 24 tháng sau. Kết quả cho thấy: tốc độ mất sụn gặp nhiều nhất ở vùng khoang đùi- chày trong, phản ánh đây là vùng chịu lực nhiều nhất của khoang khớp. Tuy nhiên, theo Hayes [161], vùng tổn thương sụn nặng nhất là khe đùi- chày, chiếm 74,6%, khe đùi- chày trong chiếm 34,5%, đùi- chày ngoài 16,5%. Như vậy NC của Hayes cho thấy tổn thương sụn nặng nhất ở khớp đùi- chày, trong khi NC của chúng tôi ở khe đùi- chày trong. Sự khác biệt có thể do chủng tộc, đặc điểm nhân trắc, hình thể, nghề nghiệp và tiêu chuẩn lựa chọn nhóm NC của chúng tôi khác với của Hayes: NC của Hayes trên cộng đồng nữ trung niên sống ở Mỹ, bao gồm cả những người không đau khớp.

Nghiên cứu của chúng tôi cho thấy tỷ lệ gai xương trên MRI là 97,3%, trong đó hay gặp nhất là gai xương vùng rìa với tỷ lệ tổn thương cao nhất ở bánh chè (97,3%), sau đó đến xương đùi (95,5%) và xương chày (68,5) (theo bảng 3.12). Trong 9 vùng được phân tích thì hay gai vùng rìa hay gặp nhất ở mặt ngoài bánh chè (92,8%), mặt lồi cầu trong (84,7%), mặt trong khớp rỗng rọc (84,7%); ít gặp nhất ở mào bánh chè (12,5%) và mâm chày ngoài (58,6%). Đa số các tổn thương gai xương vùng rìa trong NC của chúng tôi ở mức độ thấp (gai xương ở độ 1 và 2 là

chủ yếu). Mức độ tổn thương gai xương với kích thước lớn (độ 3, trên 5mm) gặp với tỷ lệ cao nhất ở vùng khoang đùi- chày trong với 38,7% ở mặt lõi cầu trong và 37,8% ở mặt trong khớp rỗng rọc. Như vậy mặc dù tỷ lệ gai xương ở khoang đùi- chày trong không phải cao nhất nhưng tỷ lệ gai xương mức độ nặng lại cao nhất, chứng tỏ đây là vùng chịu lực lớn và thường xuyên nhất ở khớp gối. Theo Nguyễn Xuân Thiệp [98], tỷ lệ gai xương gặp với tỷ lệ 74,1% khớp gối thoái hóa, trong đó hay gặp ở xương đùi (51,9%), xương chày (50%), xương bánh chè (46,3%). Đa số gai xương ở mức độ nhẹ (độ 1).

Ngoài gai xương gặp ở vùng rìa, chúng tôi cũng gặp một số gai xương ở trung tâm. Trên phim chụp XQ, gai xương trung tâm khó bị phát hiện do bề mặt cong của sụn khớp làm mờ đi. Vì vậy MRI khớp rất có giá trị trong xác định loại gai xương này. Sự xuất hiện gai xương trung tâm được cho là có liên quan tới mức độ tiến triển nặng của bệnh [163, 164]. Gai xương trung tâm thường liên quan đến mất sụn hoàn toàn hoặc gần hoàn toàn [164]. Trong NC của chúng tôi, tỷ lệ gai xương trung tâm là thấp nhất với tỷ lệ 27,9% ở mặt trong xương bánh chè, 9,0% ở mặt ngoài xương bánh chè, 8,1% ở mặt trong khớp rỗng rọc và mặt lõi cầu ngoài; không gặp gai trung tâm ở mâm chày. Các gai xương trung tâm cũng thường nhỏ, hầu như không gặp gai xương trung tâm có kích thước lớn độ 2 hay độ 3. Điều này có thể do nhóm BN trong NC của chúng tôi tất cả đều ở mức độ tổn thương vừa, ở giai đoạn XQ 2,3 theo Kellgren và Lawrence. Nghiên cứu của chúng tôi tương tự NC của Link [160] trên 50 bệnh nhân THK gối, tỷ lệ gai xương chiếm 100% trong đó gai xương mức độ nhẹ là 46% (23/50), mức độ nặng là 54% (27/50) và 28% (14/50) có gai xương trung tâm. Một NC trên cộng đồng toàn nữ của Hayes [161] cho tỷ lệ gai xương thấp hơn với 45%.

Phù tủy xương là một dấu hiệu thường gặp trong bệnh THK. Có 76,6% số khớp trong NC của chúng tôi có dấu hiệu phù tủy xương, trong đó 64,9% ở xương đùi, 48,6% ở xương chày và 11,7% ở xương bánh chè (bảng 3.13). Trong 9 vị trí khảo sát, phù tủy xương hay gặp nhất ở mâm chày trong (42,3%) và mặt lõi cầu trong (32,3%). Triệu chứng phù tủy ít gặp nhất ở xương bánh chè cũng như các

vùng ít chịu lực (mặt ngoài khớp rỗng rọc, mặt lồi cầu ngoài, mâm chày ngoài). Theo NC của Nguyễn Xuân Thiệp, tổn thương phù tủy xương gặp ở 70,1% số khớp NC, trong đó hay gặp nhất ở xương đùi, xương chày [98]. Về mức độ tổn thương, đa số khớp gối trong NC của chúng tôi có phù tủy ở mức độ trung bình (ổ phù tủy kích thước 5-20mm). Trong NC của Hayes [161], phù tủy xương gặp ở 57% số khớp thoái hóa, trong đó hay gặp nhất ở khoang đùi chèn (47%), sau đó là ở khoang đùi- chày trong (13%) và đùi- chày ngoài (7%). Đồng thời tác giả cũng nhận thấy phù tủy xương nhiều hay gặp ở nhóm THK gối có đau. Theo Link [160], 60% (30/50) bệnh nhân THK gối có phù tủy xương trong đó phù tủy mức nhẹ (< 1 cm) chiếm tỷ lệ 33,3% (10/30), vừa (1-2 cm) 43,3% (13/30) và nặng (> 2 cm) chiếm 23,3% (7/30). Trong một số nghiên cứu gần đây cho thấy, phù tủy xương liên quan đến tình trạng đau nhiều của khớp thoái hóa và nó được có khả năng dự báo nguy cơ phá hủy cấu trúc sụn khớp [165]. Theo Hunter và cs, kích thước ổ phù tủy lớn dần theo thời gian có liên quan đến tình trạng phá hủy sụn khớp nhiều hơn so với ổ phù tủy không thay đổi kích thước theo thời gian [166]. Roemer và cs cũng nhận thấy ở những vùng có phù tủy hoặc phù tủy tiến triển thì nguy cơ mất sụn cao hơn [167].

Nang xương trong THK thường có rìa xơ mỏng thường nhìn rõ trên XQ hơn là trên MRI. Trên T1 khó phát hiện các nang xương nhưng trên T2 là các hốc tăng tín hiệu và đặc biệt rõ trên T2 xóa mỡ có thể thấy kèm rìa xơ giảm tín hiệu bao quanh [139]. Trong NC của chúng tôi, nang xương dưới sụn gặp ở 10,9% trường hợp THK gối, trong đó 6,3% ở xương chày, 4,5% ở xương đùi và 1,8% ở xương bánh chè (bảng 3.14). Kết quả trên thấp hơn NC của Link [160] và Hayes [160] có lẽ vì đối tượng có sự khác biệt giữa các nghiên cứu.

Tổn thương sụn chêm trong NC của chúng tôi gặp với tỷ lệ 70,3% tính chung cho các kiểu tổn thương sụn chêm bao gồm rách, lồi, thoái hóa và mất sụn. Các tổn thương trên được đánh giá ở cả sụn chêm trong, sụn chêm ngoài với các vị trí đánh giá ở sừng trước, sừng sau và thân sụn chêm. Nếu tính riêng từng loại thương tổn thì lồi sụn chêm hay gặp nhất, chiếm tỷ lệ 49,5%; sau đó là thoái hóa sụn chêm (33,3%), rách sụn chêm (16,2%), mất sụn chêm (4,5%) (bảng 3.15). So sánh về vị

trí tổn thương thì sụn chêm trong bị tổn thương nhiều hơn sụn chêm ngoài, vùng thân sụn hay gặp tổn thương nhất trong khi vùng sừng trước ít gặp hơn; loại tổn thương lồi hay gặp nhất. Điều này phản ánh một kết luận đã được phân tích ở các phần trên là vùng khoang đùi- chày trong chính là vùng chịu lực nhiều nhất ở khớp gối nên tổn thương ở đây cũng nặng nhất. Theo NC của Nguyễn Xuân Thiệp [98] thì tỷ lệ thoái hóa sụn chêm hay gặp hơn, ở 100% BN, sau đó mới đến rách sụn chêm (57,4%), lồi sụn chêm (42,6%), mất sụn chêm (18,5%). Kết quả NC của chúng tôi khác với NC trên có lẽ bởi vì BN của chúng tôi chỉ chọn ở giai đoạn 2,3 trên Xquang theo Kellgren và Lawrence, trong khi NC của tác giả Nguyễn Xuân Thiệp bệnh nhân THK gối ở cả 4 giai đoạn. Theo NC của tác giả Link [160], tỷ lệ thoái hóa sụn chêm gặp trong 10% số khớp gối khảo sát. Theo NC của Hayes [161] có 27% khớp gối bị rách sụn chêm.

Trong NC của chúng tôi, trên hình ảnh MRI có 99,1% BN có tràn dịch khớp gối và 1,8% có viêm màng hoạt dịch khớp. Tỷ lệ kén Baker khoeo chân là 19,8% (bảng 3.16). Kết quả trên gần tương tự kết quả NC của tác giả Nguyễn Xuân Thiệp với các tỷ lệ tương ứng là 90,7% tràn dịch khớp (tác giả gộp cả viêm màng hoạt dịch khớp và tràn dịch khớp thành một chỉ số tràn dịch), kén Baker 9,3%. Theo NC của Link và cs [160], tỷ lệ tràn dịch khớp là 76%. Theo tác giả Hayes, tỷ lệ tràn dịch khớp 11%, viêm MHD rõ chiếm tỷ lệ 1% và kén Baker là 39% (trong đó 34% kén có kích thước nhỏ, 5% kén có kích thước trung bình và lớn). Sở dĩ kết quả NC của chúng tôi và tác giả Nguyễn Xuân Thiệp có tỷ lệ tràn dịch khớp rất cao vì chúng tôi đọc CHT theo protocol thang điểm KOSS [71] trong đó chia khớp gối thành 8 ngách khảo sát là túi cùng trên xương bánh chè, ngách bên trong xương bánh chè, ngách bên ngoài xương bánh chè, khoang sau khớp đùi-chày, gân khoeo, quanh dây chằng chéo trước, quanh dây chằng chéo sau và quanh sụn chêm; kết quả đánh giá: cứ xuất hiện dịch ở một vị trí bất kỳ trong 8 vị trí trên bất kể mức độ là có tràn dịch khớp. Trong khi đó tác giả Hayes đánh giá tràn dịch khớp có khi lượng dịch ở túi cùng trên xương bánh chè (phía trong hay ngoài) có bề dày trên 10mm thì coi là có dịch [161]. Như vậy tỷ lệ phát hiện tràn dịch khớp trên CHT của chúng tôi rất cao

so với SÂ là 20,5% (bảng 3.9) và trên khám lâm sàng là 23,8% (bảng 3.7) (lưu ý tỷ lệ phát hiện dịch trên SÂ của chúng tôi gần tương tự khám lâm sàng vì chúng tôi coi có dịch trên SÂ khi lượng dịch đo được phải trên 4 mm bề dày ở túi cùng trên cơ tứ đầu đùi, do đó một số BN có ít dịch sẽ được coi là không có). Hơn nữa đối tượng của Hayes là trên một NC cộng đồng gồm 117 phụ nữ (232 khớp gối) cả đau khớp và không đau khớp nên tỷ lệ tràn dịch khớp sẽ thấp hơn của chúng tôi có đối tượng là BN thoái hóa khớp. Về dấu hiệu viêm MHD khớp trên MRI đều cho thấy tỷ lệ thấp trong NC của chúng tôi (1,8%) và Hayes (1%) cho thấy tình trạng viêm rất ít gặp trong bệnh THK vốn vẫn được coi là bệnh lý “không viêm”.

Về bề dày sụn khớp trên MRI: theo nghiên cứu của chúng tôi cho thấy bề dày sụn mỏng nhất ở vị trí lồi cầu trong ($1,0 \pm 0,49$ mm), sau đó đến lồi cầu ngoài ($1,4 \pm 0,34$ mm) và dày nhất vùng gian lồi cầu ($1,6 \pm 0,40$ mm) (bảng 3.17). Tương tự như vậy chúng tôi cũng nhận thấy bề dày sụn trên siêu âm mỏng nhất là vị trí lồi cầu trong ($1,8 \pm 0,52$ mm), lồi cầu ngoài ($2,0 \pm 0,63$ mm) và liên lồi cầu ($2,2 \pm 0,58$ mm) (bảng 3.8). Chúng tôi nhận thấy có sự khác biệt về bề dày sụn trên siêu âm và cộng hưởng từ với bề dày sụn trên MRI thấp hơn trên SÂ. Sở dĩ có sự khác biệt trên vì khu vực đo bề dày mặc dù cùng ở lồi cầu trong, lồi cầu ngoài và gian lồi cầu nhưng tư thế đo khác nhau dẫn đến vị trí đo khác nhau, nguyên lý phép đo SÂ và MRI khác nhau. Tuy nhiên cả hai phép đo đều nhận thấy bề dày sụn ở vùng lồi cầu trong là mỏng nhất. Điều này cũng phù hợp với phân tích ở phần trên cho thấy: vị trí lồi cầu trong là vị trí chịu lực nhiều nhất dẫn đến mỏng nhất, trong khi đó vị trí liên lồi cầu là vị trí không chịu áp lực do đó bề dày là lớn nhất.

4.2.4. Đặc điểm huyết tương giàu tiểu cầu tách theo phương pháp ACP (Arthrex)

Hiệu quả liệu pháp PRP trong làm lành vết thương phụ thuộc vào nhiều yếu tố: nồng độ tiểu cầu, nồng độ bạch cầu trong PRP, thể tích PRP sử dụng, mức độ thương tổn của vết thương, kiểu thương tổn và thể trạng cũng như các bệnh lý kèm theo [31]. Vì vậy nhiều NC đã đưa ra kết luận rằng không có một khuyến cáo nồng độ nhất định cho mọi bệnh nhân. Theo Marx: nồng độ tiểu cầu trong PRP cần đạt tới là 1.000.000 tiểu cầu/ μ l, nồng độ thấp hơn không có hiệu quả, nồng độ cao hơn

cũng không cho hiệu quả cao hơn [35]. Tuy nhiên theo một số nghiên cứu nếu con số này cao quá sẽ tạo hiệu quả ức chế ngược qua trình tăng sinh tế bào [116]. Theo Anitua và cộng sự cho rằng cần tối thiểu > 300.000 tiểu cầu/ μl PRP là có thể sử dụng trong điều trị [33]. Theo Mazzucco và cs năm 2009, nồng độ tiểu cầu đạt hiệu quả điều trị là trên 200.000 tiểu cầu/ μl (G/l) trong PRP (dẫn theo Mazzocca [113]). Như vậy trong nghiên cứu của chúng tôi, nồng độ tiểu cầu trung bình trong PRP là 436 G/l (bảng 3.18) đạt mức tiêu chuẩn có thể sử dụng để điều trị theo Anitua và Mazzucco.

Một số nghiên cứu nhận thấy nồng độ tiểu cầu để liệu pháp điều trị PRP có hiệu quả cần đạt khoảng từ 2- 8 lần mức căn bản. Một số nghiên cứu khác đề nghị nên đạt gấp 3-5 lần nồng độ tiểu cầu ban đầu của bệnh nhân, đồng thời hiệu quả điều trị không chỉ căn cứ vào nồng độ tiểu cầu mà còn phụ thuộc tổng lượng tiểu cầu đưa vào mô tổn thương [31]. Theo Weibrich, mỗi một bệnh nhân khác nhau có thể cần tới một nồng độ và số lượng tiểu cầu khác nhau để đạt tới hiệu quả điều trị [117]. Tuy nhiên theo tác giả Graziani trong một nghiên cứu in vitro, với nồng độ tiểu cầu trong PRP vượt quá 4 lần mức bình thường có thể gây hiệu quả ức chế ngược trong quá trình tăng sinh tế bào [116]. Theo kỹ thuật ACP của Arthrex thì nồng độ tiểu cầu trong PRP chỉ cao gấp khoảng 2 lần so với tiểu cầu trong máu toàn phần nhưng vẫn cho hiệu quả tối ưu [112-114]. Đây cũng là kỹ thuật tách PRP chúng tôi áp dụng trong nghiên cứu của mình và cho con số 436 G/l tức tương đương cao gần gấp 2 so với nồng độ tiểu cầu cơ bản trong máu toàn phần là 240 G/l (bảng 3.18). Trong nghiên cứu của Mazzocca và cs [113] đề cập ở trên, tách theo kỹ thuật ACP của Arthrex cho số tiểu cầu trong PRP là $378.300/\mu\text{l}$ tiểu cầu so với nồng độ tiểu cầu máu là $142.700/\mu\text{l}$, tức gấp khoảng 2,5 lần, vừa đạt trong khoảng 2-4 lần và có lượng tiểu cầu tuyệt đối trên $300.000/\mu\text{l}$ để đạt hiệu quả điều trị tối ưu.

Trong PRP có thể chứa một số lượng nhất định bạch cầu tùy thuộc kỹ thuật tách. Trong NC của chúng tôi lượng bạch cầu trung bình trong PRP là $0,52$ G/l, rất thấp so với bạch cầu trung bình trong máu toàn phần là $7,1$ G/l (bảng 3.18). Con số $0,52$ G/l tương đương với một nghiên cứu của Arthrex có số lượng bạch cầu trong PRP tách theo phương pháp ACP là $0,62$ G/l [114]. Theo một số NC, khi lượng

PRP chứa nhiều bạch cầu có thể dẫn đến tình trạng bạch cầu hoạt hóa giải phóng ra MMPs (matrix metalloproteinases) và IL-1 β (interleukin) và một số enzym tiêu protein gây thoái giáng chất căn bản, hủy hoại mô xung quanh, ức chế tăng sinh tế bào làm ảnh hưởng xấu đến quá trình điều trị ([114], dẫn theo Mazzocca [113]).

Hiệu quả liệu pháp PRP còn phụ thuộc vào mức độ bài tiết các protein trong quá trình hoạt hóa tiểu cầu. Mức độ bài tiết này lại phụ thuộc vào nhiều yếu tố, bao gồm: lượng protein chứa trong các hạt α (phụ thuộc vào từng bệnh nhân); quá trình tách PRP [31]. Nghiên cứu của chúng tôi cho thấy nồng độ TGF- β 1 trong PRP là $148,6 \pm 106,7$ ng/ml (5,6- 400,5), cao gấp hơn 10 lần nồng độ trong máu toàn phần là $13,8 \pm 14,0$ (0,6- 62,3) ng/ml (bảng 3.18). Nghiên cứu của Weibrich [117] trên 115 người tình nguyện khỏe mạnh (phương pháp ly tâm hai lần) có nồng độ TGF- β 1 trong PRP là 169 ± 84 ng/ml; nghiên cứu của Eppley (dẫn theo [31]) trên 10 người tình nguyện khỏe mạnh (phương pháp ly tâm hai lần) là 120 ± 42 ng/ml. Cả 2 NC trên đều cho kết quả tương đương với NC của chúng tôi. Một nghiên cứu khác khi so sánh phương pháp ACP ly tâm một lần của Arthrex có số lượng tiểu cầu thấp và bạch cầu thấp với với phương pháp ly tâm một lần có số lượng tiểu cầu và bạch cầu cao (GPS III Platelet Concentrate System- Biomet, Warsaw, Indiana) và phương pháp ly tâm hai lần (PRP ds- double spin) cho thấy dù số lượng tiểu cầu thấp nhất so với 2 phương pháp trên nhưng nồng độ các yếu tố tăng trưởng nhìn chung là tương đương với phương pháp ly tâm hai lần kinh điển, thấp hơn với phương pháp tách PRP theo GPS III [113]. Tuy nồng độ các yếu tố tăng trưởng của phương pháp tách PRP theo GPS III cao hơn hai phương pháp còn lại nhưng với lượng bạch cầu rất cao sẽ là bất lợi cho ứng dụng trong điều trị như sẽ phân tích ở trên.

Về mối tương quan giữa một số đặc điểm của BN với nồng độ yếu tố tăng trưởng TGF- β 1: theo nghiên cứu của chúng tôi, không có mối tương quan giữa một số đặc điểm lâm sàng như tuổi, giới, thời gian mắc bệnh, giai đoạn bệnh, chỉ số BMI, mức độ thang điểm VAS, WOMAC với nồng độ yếu tố tăng trưởng TGF- β 1. Có mối tương quan yếu giữa nồng độ yếu tố tăng trưởng TGF- β 1 với tiểu cầu máu (hệ số tương quan Pearson $r_p=0,31$) và tiểu cầu PRP ($r_p= 0,37$) (bảng 3.19). Kết quả

này cũng tương tự nghiên cứu của Weibrich [117] là không có mối tương quan giữa nồng độ yếu tố tăng trưởng TGF- β 1 với tuổi, giới trong khi có mối tương quan yếu giữa nồng độ TGF- β 1 với số lượng tiểu cầu trong máu (hệ số tương quan Spearman $r_s=0,24$) và tiểu cầu trong PRP ($r_s= 0,34$). Sở dĩ vậy vì các tác giả cho rằng có sự khác biệt cao giữa từng cá thể trong sản xuất cũng như dự trữ các yếu tố tăng trưởng nguồn gốc tiểu cầu, do đó số lượng tiểu cầu trong máu hay trong PRP không trở thành chỉ số để dự đoán được nồng độ TGF- β 1 trong PRP. Như vậy không có một chỉ số lâm sàng hay cận lâm sàng có giá trị quyết định tới hiệu quả của liệu pháp điều trị PRP mà hiệu quả phụ thuộc vào tổng hòa các mối quan hệ như nồng độ tiểu cầu, nồng độ bạch cầu trong PRP, thể tích PRP sử dụng, mức độ thương tổn của vết thương, kiểu thương tổn và thể trạng cũng như các bệnh lý kèm theo [31].

4.3. ĐÁNH GIÁ HIỆU QUẢ, TÍNH AN TOÀN CỦA LIỆU PHÁP HUYẾT TƯƠNG GIÀU TIỂU CẦU TỰ THÂN

4.3.1. Hiệu quả của liệu pháp huyết tương giàu tiểu cầu tự thân

4.3.1.1. Hiệu quả trên LS

Các triệu chứng cơ năng:

Trong số 70 BN (106 khớp) hoàn thành theo dõi ở thời điểm 6 tháng sau điều trị: trước điều trị khớp trong 2 nhóm đều có thang điểm VAS tối thiểu là 6 điểm, trong đó 94,8% khớp nhóm PRP và 100% khớp nhóm HA đau khớp gối kiểu cơ học, có 3 khớp (5,2%) thuộc nhóm PRP có đau kiểu viêm (bảng 3.20). Sau 1 tháng, 2 tháng nhóm điều trị PRP hết đau kiểu viêm, tỷ lệ khớp đau kiểu cơ học đều là 100% ở cả 2 nhóm. Tuy nhiên đến thời điểm sau 6 tháng điều trị ở nhóm điều trị PRP có 48 khớp (82,8%) khớp đau kiểu cơ học (17,2% khớp còn lại hết đau, không có khớp đau kiểu viêm) và sau 12 tháng điều trị có 27 khớp (81,8%) đau kiểu cơ học (18,2% khớp còn lại hết đau, không có khớp đau kiểu viêm). Sự khác biệt có ý nghĩa thống kê với $p < 0,05$ khi so sánh với 100% khớp gối nhóm điều trị HA vẫn đau kiểu cơ học ở cả 2 thời điểm trên (không có BN hết đau hoàn toàn, không có BN đau kiểu viêm) (bảng 3.20). Có trên 17% khớp ở nhóm điều trị PRP đạt được

hết đau hoàn toàn, trong khi nhóm HA không có BN nào đạt được hết đau hoàn toàn (sự khác biệt có ý nghĩa thống kê với $p < 0,05$).

Đau, khó chịu về đêm khi nghỉ ngơi, khi ngủ là một dấu hiệu thường gặp ở THK gối giai đoạn khá nặng, ít gặp ở THK gối thể nhẹ. Trong nhóm điều trị PRP có 44,8% khớp đau, khó chịu khi cử động về đêm, 25,9% đau cả khi không cử động so với nhóm điều trị HA các tỷ lệ lần lượt là 37,5% và 43,8% (sự khác biệt không có ý nghĩa thống kê với $p > 0,05$). Tại các thời điểm 1, 6 và 12 tháng sau điều trị cả hai nhóm điều trị đều có cải thiện triệu chứng này tuy nhiên nhóm PRP có cải thiện rõ rệt, tỷ lệ không đau về đêm cao hơn nhóm điều trị HA có ý nghĩa thống kê (bảng 3.20). Điều này gợi ý huyết tương giàu tiểu cầu cải thiện triệu chứng đau về đêm tốt hơn so với điều trị bằng chất nhờn HA. Theo Sampson [8] có thể giải thích điều này do cơ chế THK bị tác động bởi sự mất cân bằng giữa các cytokin tiền viêm như IL-1 α , IL-1 β , yếu tố hoại tử u TNF- α với các cytokin chống viêm như IL-1 α , IL-4, IL-10. Huyết tương giàu tiểu cầu chứa các cytokin chống viêm nêu trên sẽ ức chế quá trình viêm mà đau tăng về đêm khi nghỉ ngơi là một triệu chứng của quá trình này.

Tại thời điểm trước điều trị, tỷ lệ đau khi nghỉ ngơi của 2 nhóm là tương đương nhau với 56,9% ở nhóm PRP và 43,8% ở nhóm HA ($p > 0,05$). Từ thời điểm sau 1 tháng điều trị cả 2 nhóm đều giảm rõ rệt với xu hướng cải thiện nhiều hơn ở nhóm điều trị PRP nhưng khác biệt không có ý nghĩa thống kê. Tương tự là triệu chứng đau khi đứng với tỷ lệ cải thiện rõ và tương đương nhau giữa 2 nhóm ở các thời điểm 1, 2 và 6 tháng sau điều trị. Sau 1 năm điều trị ở cả 2 nhóm điều trị PRP và HA, tỷ lệ đau khi đứng lại tăng lên nhưng tỷ lệ tăng thấp hơn ở nhóm điều trị PRP, khác biệt có ý nghĩa thống kê với $p < 0,05$ (bảng 3.20). Sự khác biệt cho thấy tác dụng lâu dài hơn của điều trị PRP so với điều trị HA. Theo NC của tác giả Kon theo dõi đến thời điểm 12 tháng cho thấy hiệu quả của điều trị PRP duy trì cao nhất từ 2- 6 tháng (thang điểm EQ-VAS tăng từ 50,3 trước điều trị lên 71,2 sau điều trị 2 tháng, còn 70,6 sau điều trị 6 tháng và giảm nhẹ sau 1 năm, còn 69,5 (vẫn cao hơn ý nghĩa so với trước điều trị ($p < 0,0005$) [9]. Nghiên cứu của Sampson [8] đánh giá hiệu quả điều trị PRP ở 14 bệnh nhân THK gối theo dõi trong 12 tháng bằng thang

điểm đau VAS Brittberg- Paterson (gồm đau khi nghỉ, đau khi vận động và khi ngồi) cũng cho thấy tác dụng giảm đau kéo dài đến 12 tháng. Trong khi đó nhiều NC đã chứng tỏ HA thường có tác dụng tốt nhất ở thời điểm 5- 13 tuần sau tiêm và giảm hiệu quả rõ rệt hay hết tác dụng sau 6 tháng điều trị [5].

Đau khi đi bộ, đau khi leo cầu thang cũng là triệu chứng thường gặp của bệnh THK gối. Hầu hết BN trong NC của chúng tôi đều đau khi đi bộ, khi leo cầu thang, trong đó 79,3% ở nhóm PRP và 60,4% ở nhóm HA đau khi đi được một đoạn, và 20,7% ở nhóm PRP, 37,5% ở nhóm chứng đau tăng ngay khi bắt đầu đi (bảng 3.21). Các triệu chứng đau khi đi bộ, leo cầu thang ít cải thiện ở các thời điểm 1 và 2 tháng sau điều trị ở cả hai nhóm. 6 tháng sau điều trị tỷ lệ cải thiện rõ ở nhóm điều trị PRP so với nhóm điều trị HA, khác biệt có ý nghĩa thống kê với $p < 0,05$. Tuy nhiên sau 12 tháng điều trị kết quả ở cả 2 nhóm lại tăng lên, điều này chứng tỏ triệu chứng đau khi đi bộ và chuyển tư thế cải thiện chậm và không kéo dài. Một triệu chứng đau khác liên quan đến vận động là đau khi chuyển tư thế từ ngồi sáng đứng. Trước điều trị tỷ lệ này là 58,6% ở nhóm PRP và 43,8% ở nhóm chứng. Tỷ lệ cải thiện rõ rệt ở cả 2 nhóm sau 1, 2 tháng sau điều trị nhưng ở nhóm PRP tỷ lệ cải thiện tốt hơn nhóm điều trị HA có ý nghĩa thống kê ở thời điểm 6 và 12 tháng sau điều trị (bảng 3.21).

Dấu hiệu phá vỡ khớp thường gặp trong bệnh THK với biểu hiện cứng và khó vận động khớp sau một khoảng thời gian bất động khớp do tình trạng tổn thương của sụn khớp, sự giảm độ nhớt của dịch khớp, phản ứng viêm của bao khớp, màng hoạt dịch, sự thoái hoá phần mềm quanh khớp. Trong bệnh THK gối, thời gian dấu hiệu phá vỡ khớp thường ngắn và chỉ sau ít động tác khởi động thì dấu hiệu này mất đi. Theo kết quả nghiên cứu của chúng tôi (bảng 3.21) trước điều trị có 79,3% khớp nhóm PRP và 68,8% khớp nhóm HA có dấu hiệu phá vỡ khớp, trong đó thời gian dưới 15 phút chiếm 72,4% ở nhóm PRP và 27,1% ở nhóm HA (khác biệt có ý nghĩa thống kê với $p < 0,01$). Ngay sau 1 tháng điều trị, cả 2 nhóm đều cải thiện triệu chứng này trong đó nhóm điều trị HA cải thiện rõ hơn (so với trước điều trị có khác biệt thì sau 1 và 2 tháng sau điều trị không còn sự khác biệt có ý nghĩa thống kê).

Đặc biệt tỷ lệ 41,7% khớp ở nhóm điều trị HA có thời gian phá gỉ khớp lớn hơn 15 phút đã cải thiện rõ khi không còn khớp nào còn triệu chứng phá gỉ khớp kéo dài trên 15 phút sau 1 tháng điều trị. Điều này gợi ý chất nhờn (acid hyaluronic) có tác dụng tốt ở khía cạnh bôi trơn khớp ở thời điểm ngắn hạn. Theo Nguyễn Văn Pho [54] trong nghiên cứu sử dụng tiêm HA (biệt dược GO-ON) điều trị THK gối, trước khi ĐT có 100% bệnh nhân có dấu hiệu phá gỉ khớp; sau tiêm 4 mũi, triệu chứng này đã cải thiện rõ rệt, chỉ còn 44,4% số bệnh nhân có dấu hiệu phá gỉ khớp. Trong NC của chúng tôi, sau 6 tháng điều trị thì có tới 82,3% số khớp ở nhóm điều trị PRP (tỷ lệ tương ứng 69,7% sau 12 tháng theo dõi) không còn dấu hiệu trên so với 56,2% (27,3% sau 12 tháng theo dõi) ở nhóm điều trị HA, khác biệt có ý nghĩa thống kê (bảng 3.21). Điều này cho thấy tác dụng hiệu quả kéo dài của điều trị PRP so với tác dụng ngắn của HA [5].

Các triệu chứng thực thể

Các triệu chứng thực thể có thể gặp trong bệnh thoái hóa khớp gối bao gồm thay đổi nhiệt độ da vùng khớp, tiếng lục khục khớp khi vận động (chủ động hoặc thụ động), bào gổ, sờ thấy ụ xương (thực chất là gai xương phát hiện được trên lâm sàng), tràn dịch khớp, kén Baker khoeo chân và một số hậu quả của bệnh như teo cơ, lệch trục khớp... Trong các triệu chứng trên thì một số triệu chứng ít thay đổi trong thời gian ngắn như sờ thấy ụ xương, kén Baker khoeo chân, teo cơ, lệch trục khớp. Trong bảng 3.22 chúng tôi không thấy có sự khác biệt về tỷ lệ gặp các triệu chứng này giữa 2 nhóm can thiệp cũng như thay đổi theo thời gian. Trừ dấu hiệu ụ xương sau 12 tháng theo dõi thấy tăng ở cả 2 nhóm nhưng đây không phải là xuất hiện thêm ụ xương mà là những bệnh nhân trước kia không có ụ xương đã rời khỏi nhóm theo dõi, trong khi những BN có ụ xương vẫn ở lại dẫn đến tăng tỷ lệ trên.

Dấu hiệu nhiệt độ da bình thường gặp ở hầu như tất cả các khớp trong cả 2 nhóm và không thay đổi theo thời gian (chỉ có 1 BN nhóm PRP có nhiệt độ vùng da nóng hơn bình thường). Đây là dấu hiệu thường gặp đã được khẳng định trong các NC của một số tác giả như Đặng Hồng Hoa [90], Nguyễn Thị Ái [91], Đinh Thị Diệu Hằng [89], Altman [56] như đã bàn luận ở phần trên. Theo NC của Hassan

[20] trên 20 BN thoái hóa khớp gối mức độ nhẹ đến trung bình điều trị bằng tiêm 6 mũi PRP với liệu trình 1 tháng 1 mũi tiêm (tách bằng phương pháp ly tâm 2 lần), trước điều trị có 2 BN (10%) số khớp có nhiệt độ vùng da nóng, sau 6 tháng theo dõi thì không còn khớp nào như trên. Tiếng lục khục khi cử động cũng là một dấu hiệu hay gặp, thường do tình trạng tổn thương của sụn khớp, sự giảm độ nhớt của dịch khớp, phản ứng viêm của bao khớp, màng hoạt dịch, sự thoái hoá phần mềm quanh khớp. Trong NC của chúng tôi, ở nhóm điều trị PRP có 94,8% khớp có dấu hiệu này, so với 89,6% ở nhóm điều trị HA. Sau 1, 2, 6 tháng sau điều trị tỷ lệ này ở nhóm PRP giảm tương ứng còn 93,1%; 84,5%, 82,8% và tăng lên 87,9% sau 12 tháng tuy nhiên sự khác biệt trước và các thời điểm sau điều trị không có ý nghĩa thống kê. Ở nhóm điều trị HA các con số tương ứng là 89,6%; 87,5%, 89,6% và 81,9%. Nghiên cứu của Nguyễn Văn Pho [54] điều trị GO-ON là một HA cho bệnh nhân THK gối cho thấy trước điều trị 100% BN có dấu hiệu lục khục khớp khi cử động, sau 4 mũi tiêm tỷ lệ này giảm xuống còn 58,3%. Theo NC của Hassan [20], tỷ lệ lục khục khớp trước điều trị là 65%, sau 6 tháng điều trị PRP giảm xuống còn 40% với $p < 0,05$. Tỷ lệ lục khục khớp trong NC của Hassan thấp hơn của chúng tôi và giảm nhiều hơn có thể do nhóm BN của tác giả có triệu chứng nhẹ hơn (thang điểm VAS trung bình trước điều trị là $5,9 \pm 1,3$ (4-7) so với $6,7 \pm 0,83$ (6-9) trong NC của chúng tôi.

Dấu hiệu dễ thay đổi và phát hiện nhất là tràn dịch khớp gối. Bệnh THK nói chung hay THK gối nói riêng thuộc nhóm bệnh không do viêm nhưng hiện tượng viêm khớp dẫn đến tràn dịch vẫn xảy ra. Viêm có thể là do các mảnh sụn vỡ, hoại tử trở thành vật lạ trôi nổi trong ổ khớp gây phản ứng viêm thứ phát của màng hoạt dịch. Huyết tương giàu tiểu cầu chứa các cytokin chống viêm như IL-1ra, IL-4, IL-10 sẽ ức chế quá trình viêm [8] dẫn đến giảm tiết dịch khớp. Trong NC của chúng tôi trước điều trị có 27,6% số khớp nhóm điều trị PRP và 25,0% số khớp gối nhóm điều trị HA có tràn dịch phát hiện được trên lâm sàng (bảng 3.22), khác biệt không có ý nghĩa thống kê với $p > 0,05$. Sau 1 tháng, 2 tháng và 6 tháng theo dõi sau điều trị thấy tỷ lệ tràn dịch khớp giảm ở cả 2 nhóm, trong đó xu hướng giảm nhiều hơn ở

nhóm điều trị PRP, tuy nhiên khác biệt không có ý nghĩa thống kê. Tại thời điểm sau 12 tháng điều trị, chỉ còn 3% số khớp nhóm điều trị PRP có dịch phát hiện trên lâm sàng so với 36,4% ở nhóm điều trị HA, khác biệt có ý nghĩa thống kê với $p < 0,05$. Điều này gợi ý huyết tương giàu tiểu cầu vẫn có tác dụng lâu dài sau khi đã ngưng điều trị. Theo NC của Hassan [20], tỷ lệ tràn dịch khớp phát hiện được trên lâm sàng trước và 6 tháng sau điều trị PRP tương ứng là 5% và 0%. Trong một NC của EULAR [136] các tác giả nhận thấy có mối liên hệ chặt chẽ giữa tràn dịch khớp với mức độ nặng của các dấu hiệu lâm sàng của đợt bùng phát viêm. Các tác giả cho rằng có thể coi tràn dịch khớp và/hoặc viêm MHD khớp là dấu hiệu quan trọng đánh giá mức độ tiến triển nhanh của bệnh THK gối. Việc cải thiện triệu chứng đau của bệnh cũng đi kèm với cải thiện mức độ tràn dịch khớp.

Đánh giá hiệu quả điều trị theo thang điểm VAS

Do có tác dụng chống viêm giảm đau nên PRP có tác dụng điều trị khá sớm. Nghiên cứu của chúng tôi cho thấy: nhóm điều trị PRP ngay ở thời điểm 1 tuần sau tiêm mũi 1 (VAS $6,5 \pm 0,86$) và sau tiêm mũi 2 (VAS $6,0 \pm 1,06$) có thang điểm VAS giảm hơn so với thời điểm trước điều trị (VAS $6,7 \pm 0,83$) có ý nghĩa thống kê, tức là có sự cải thiện mức độ đau ở giai đoạn khá sớm. Tuy nhiên sự cải thiện này còn chưa rõ rệt, tương tự như ở nhóm chứng (biểu đồ 3.3) với thang điểm VAS giảm từ trước điều trị VAS $6,8 \pm 0,80$ xuống sau $6,3 \pm 0,90$ và $5,7 \pm 0,95$ sau lần lượt 1- 2 tuần sau tiêm mũi 1). Sau điều trị 2 tháng, hiệu quả của phương pháp điều trị bằng PRP thể hiện rõ thông qua sự giảm rõ rệt của cả hai thang điểm: thang điểm VAS tiếp tục giảm xuống còn $4,9 \pm 1,13$ (sau 1 tháng điều trị), $4,0 \pm 1,24$ điểm (sau 2 tháng) và tiếp tục giảm xuống còn $2,9 \pm 2,00$ ở thời điểm 6 tháng sau điều trị. Trong khi đó ở nhóm tiêm HA thang điểm VAS giảm xuống còn $4,9 \pm 1,30$ (sau 1 tháng), tiếp tục giảm xuống còn $3,6 \pm 1,00$ (sau 2 tháng) nhưng lại tăng lên $4,4 \pm 1,20$ sau 6 tháng điều trị. Tại thời điểm 6 tháng sau điều trị thang điểm VAS nhóm điều trị PRP thấp hơn có ý nghĩa thống kê so với nhóm điều trị HA với $p < 0,05$. Sau 1 năm điều trị điểm VAS nhóm điều trị PRP tăng nhẹ lên $3,8 \pm 2,24$ so với nhóm HA tăng nhiều đến $5,8 \pm 1,17$, khác biệt có ý nghĩa thống kê với $p < 0,05$ (biểu đồ 3.3).

Kết quả đánh giá hiệu quả của PRP trên thang điểm VAS trong NC của chúng tôi khi so sánh với sử dụng HA trong điều trị THK gối cũng tương tự NC của nhiều tác giả khác. Theo NC của Say (2013) [19] gồm 90 BN THK gối (giai đoạn 1-3 theo Kellgren và Lawrence) chia 2 nhóm: nhóm 1 gồm 45 BN tiêm PRP 1 mũi duy nhất, nhóm 2 gồm 45 BN tiêm HA trọng lượng phân tử thấp (730-900 kDa) liệu trình 1 lần 1 tuần trong 3 tuần liền. Kết quả: thang điểm VAS của nhóm điều trị PRP từ $7,3 \pm 1,6$ (trước tiêm) giảm xuống còn $2,3 \pm 1,6$ (sau 3 tháng theo dõi) và $1,7 \pm 1,4$ (sau 6 tháng) so với nhóm điều trị HA có con số tương ứng là $7,0 \pm 1,3$ giảm xuống còn $4,1 \pm 1,3$ (sau 3 tháng) và $3,0 \pm 1,0$ (sau 6 tháng), khác biệt về thang điểm VAS tại thời điểm sau 3 và 6 tháng theo dõi có ý nghĩa thống kê với $p < 0,001$. NC của Hassan [20] cũng cho thấy điểm VAS cũng giảm từ $5,9 \pm 1,3$ (4-7) trước điều trị giảm xuống còn $3,9 \pm 1,1$ (2-4) sau 6 tháng theo dõi. NC của Patel và cs [18] tiến hành ngẫu nhiên, mù đôi, theo dõi dọc có nhóm giả dược đối chứng: 78 BN với 156 khớp gối thoái hóa nguyên phát ở giai đoạn 1-2 theo phân loại Kellgren và Lawrence. Các BN được phân ngẫu nhiên vào 3 nhóm: nhóm A gồm 52 khớp gối tiêm 1 mũi PRP tự thân; nhóm B gồm 50 khớp gối tiêm 2 mũi PRP tự thân (cách 3 tuần một mũi); nhóm C gồm 46 khớp gối được tiêm giả dược là nước muối sinh lý. Kết quả trên thang điểm VAS sau 6 tháng theo dõi, nhóm A giảm từ 4,54 xuống 2,16; nhóm B từ 4,64 xuống 2,54 (khác biệt có ý nghĩa thống kê với $p < 0,001$); nhóm C thang điểm VAS không giảm mà tăng từ 4,57 lên 4,61 ($p > 0,05$) và có 3 BN từ chối tiêm; không có sự khác biệt về kết quả giảm đau giữa 2 nhóm A và B.

Một NC thuần tập, theo dõi dọc của Halpern và cs [17] trên 22 BN thoái hóa khớp gối có đau, thuộc giai đoạn 0-2 theo Kellgren và Lawrence, tuổi từ 30- 70 được tiêm một mũi duy nhất 6 ml PRP tự thân. Kết quả: thang điểm VAS trung bình giảm rõ 56,2% sau 6 tháng điều trị (từ 4,06 xuống còn 1,78) và tiếp tục duy trì sau 1 năm (xuống còn 1,67). Sau 1 năm có 88% BN chứng tỏ có hiệu quả giảm đau ít nhất 25% so với trước điều trị. Trong NC của chúng tôi, lấy mốc cải thiện đau theo thang điểm VAS 30% so với trước điều trị thì sau 2 tháng kết quả là 37,9% ở nhóm điều trị PRP (không khác biệt so với nhóm điều trị HA là 43,8%) (bảng 3.23). Sau 2

tháng điều trị thì nhóm tiêm HA có 89,6% khớp chứng tỏ có hiệu quả giảm đau ít nhất 30%, cao hơn có ý nghĩa thống kê so với nhóm tiêm PRP là 74,1%. Tuy nhiên sau 6 tháng và 12 tháng điều trị thì tỷ lệ này thấp hơn có ý nghĩa thống kê so với nhóm tiêm PRP (64,6% so với 82,8% sau 6 tháng), (18,2% so với 57,6% sau 12 tháng). Điều này chứng tỏ nhóm tiêm HA có hiệu quả nhanh trong thời gian ngắn (trong NC của chúng tôi tác dụng tốt nhất là sau 10 tuần điều trị- biểu đồ 3.5) nhưng tác dụng giảm nhanh và thường hết tác dụng sau 6 tháng điều trị, tương tự như kết quả nhiều NC khác được tổng hợp trong thư viện Cochrane Database Syst Rev [5]. NC của chúng tôi cho kết quả thấp hơn so với Halpern và cs là có 57,6% khớp sau 12 tháng theo dõi có hiệu quả giảm đau ít nhất 30% so với trước điều trị (so với Halpern là 88%) một phần vì tiêu chí cao hơn (giảm trên 30% VAS ban đầu so với tiêu chí 25% của tác giả), hơn nữa nhóm NC của tác giả nhẹ hơn NC của chúng tôi: giai đoạn XQ từ 0-2 theo Kellgren và Lawrence, mức độ đau ban đầu thấp hơn (VAS trước điều trị là 4,06). Điều này cũng giải thích tại sao nhóm NC của Halpern tiếp tục đỡ sau 12 tháng theo dõi (VAS từ 1,78 sau 6 tháng xuống còn 1,67 sau 12 tháng theo dõi) trong khi của chúng tôi thang điểm đau VAS bắt đầu tăng hơn sau 6 tháng theo dõi.

So sánh hiệu quả điều trị theo tuổi ở nhóm điều trị PRP: theo đánh giá mối tương quan về mức độ đau theo điểm VAS với tuổi (biểu đồ 3.4) kết quả cho thấy: trước điều trị (thời điểm T0) đường biểu diễn thang điểm VAS có xu hướng nhẹ đi (đi xuống) theo tuổi (tức là người già có thang điểm VAS thấp hơn, do chúng tôi lựa chọn BN không ngẫu nhiên mà chọn những BN có thang điểm VAS trước điều trị tối thiểu là 6 điểm). Sau 1 tháng theo dõi thang điểm VAS có xu hướng đi ngang nhưng sau 2, 6 và 12 tháng theo dõi thì đường biểu diễn thang điểm VAS đi lên cho thấy điểm VAS cao (kết quả xấu hơn) thuộc về những BN cao tuổi hơn, nói cách khác thì hiệu quả điều trị của liệu pháp tiêm PRP tự thân sẽ tốt khi tuổi còn trẻ và giảm khi tuổi càng cao. Kết luận này cũng phù hợp với một NC của Kon năm 2011 [10] trên 150 BN thoái hóa khớp gối chia làm 3 nhóm: nhóm điều trị PRP và 2 nhóm ĐT HA trọng lượng phân tử thấp (LHA- tương tự Hyalgan trong NC của

chúng tôi) và trọng lượng phân tử cao (HHA). Kết quả cho thấy: ở nhóm BN trẻ dưới 50 tuổi, thang điểm đánh giá EQ VAS (gần tương tự thang điểm VAS) và IKDC (một thang điểm đánh giá hiệu quả điều trị tương tự WOMAC) cho thấy nhóm tiêm PRP có hiệu quả tương đương nhóm tiêm LHA ở 2 tháng đầu sau điều trị, và từ 2 đến 6 tháng sau thì nhóm PRP cho kết quả tốt hơn. Trong khi đó ở nhóm trên 50 tuổi có xu hướng cho kết quả tương đương nhau giữa 2 nhóm điều trị PRP và HA. Các tác giả kết luận điều trị PRP có kết quả tốt hơn ở nhóm tuổi trẻ. Kon và cs trong một NC khác [9] đánh giá hiệu quả điều trị PRP trên 115 khớp gối và Filardo [12] nghiên cứu trên 144 bệnh nhân THK gối cũng cho kết luận tương tự.

Theo bảng 3.23, xét tiêu chí tỷ lệ cải thiện 30% thang điểm VAS ở cả 2 nhóm điều trị PRP và HA đều cho thấy giai đoạn nhẹ hơn (giai đoạn 2) có tỷ lệ cải thiện cao hơn. Phân tích sâu hơn về hiệu quả của liệu pháp PRP trên mức độ nặng của bệnh (bảng 3.24), chúng tôi nhận thấy ở những BN có giai đoạn bệnh thấp (giai đoạn 2 trên XQ theo phân loại Kellgren và Lawrence) hiệu quả của nhóm PRP thấp hơn nhóm HA sau 2 tháng điều trị nhưng cao hơn có ý nghĩa thống kê trong giai đoạn từ 6 và 12 tháng theo dõi. Ở nhóm giai đoạn bệnh nặng hơn (giai đoạn 3) hiệu quả của 2 nhóm gần tương tự nhau: nhóm điều trị PRP chỉ tốt hơn ở thời điểm sau 6 tháng điều trị và cho hiệu quả tương đương nhau ở thời điểm sau 12 tháng điều trị (bảng 3.24). Trên biểu đồ 3.5 chúng ta thấy hiệu quả tốt nhất ở nhóm điều trị PRP giai đoạn 2, nhóm điều trị PRP giai đoạn 3 và HA giai đoạn 2 cho kết quả tương đương, kết quả xấu nhất thuộc về nhóm điều trị HA giai đoạn 3. Kết quả này cũng tương tự như kết luận của các tác giả Kon năm 2010 [9], Kon năm 2011 [10] và Filardo năm 2012 [12].

Đánh giá hiệu quả điều trị theo thang điểm WOMAC

Thang điểm WOMAC là một thang điểm được nhiều nghiên cứu sử dụng trong đánh giá hiệu quả điều trị bệnh THK gối. Ưu điểm của thang điểm WOMAC so với thang điểm VAS ở chỗ ngoài đánh giá cảm giác đau bằng thang điểm WOMAC đau thì còn đánh giá mức độ cứng khớp và chức năng vận động của khớp. Theo NC của chúng tôi, kết quả trước điều trị điểm WOMAC đau trong nhóm PRP

là $7,2 \pm 2,47$ (2-13); WOMAC cứng khớp là $2,1 \pm 1,43$ (0-5), WOMAC chức năng vận động $28,3 \pm 7,09$ (13-50) và tổng điểm WOMAC là $37,6 \pm 9,81$ (18-68). Các con số tương ứng của nhóm điều trị HA là WOMAC đau $6,6 \pm 2,28$ (2-11), WOMAC cứng khớp $2,3 \pm 1,76$ (0-5), WOMAC chức năng vận động $25,8 \pm 8,27$ (11-48) và WOMAC tổng $34,8 \pm 11,50$ (14-61) (biểu đồ 3.6). Tại thời điểm trước điều trị, thang điểm WOMAC tổng và 3 thang điểm WOMAC thành phần (đau, cứng khớp, vận động) không có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê giữa 2 nhóm điều trị PRP và điều trị HA. Tại các thời điểm sau 1 tháng, 2 tháng sau điều trị, các thang điểm thành phần đều giảm có ý nghĩa thống kê với $p < 0,001$. Tuy nhiên khi so sánh giữa 2 nhóm điều trị PRP và HA thì không có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê. Tuy nhiên tại thời điểm 6 tháng sau điều trị thì ở nhóm điều trị PRP, thang điểm WOMAC chung và các thang điểm thành phần tiếp tục giảm trong khi ở nhóm điều trị HA các thang điểm này tăng lên, sự khác biệt có ý nghĩa thống kê với $p < 0,05$. Đến thời điểm 12 tháng sau điều trị, điểm WOMAC tổng và các điểm WOMAC thành phần ở nhóm điều trị HA gần bằng giá trị ban đầu trước điều trị trong khi ở nhóm PRP thang điểm trên chỉ tăng nhẹ và vẫn đạt được hiệu quả tốt hơn so với thời điểm trước điều trị.

Nghiên cứu của chúng tôi đánh giá hiệu quả điều trị THK bằng phương pháp PRP tự thân dựa trên thang điểm WOMAC cho kết quả tương tự một số nghiên cứu khác. Tác giả Cerza và cs (2012) [14] tiến hành nghiên cứu thử nghiệm lâm sàng ngẫu nhiên có nhóm chứng: 120 BN được chẩn đoán THK (cả nguyên phát và thứ phát sau chấn thương) trên lâm sàng và XQ với các giai đoạn từ 1 đến 3 được phân ngẫu nhiên vào hai nhóm: nhóm tiêm PRP gồm 60 BN được tiêm 5,5 ml PRP tách theo phương pháp ACP (Arthrex Inc, Germany) với liệu trình 1 mũi/ tuần trong 4 tuần liên; nhóm tiêm HA được tiêm 4 mũi Hyalgan 20mg/2 ml (Fidia, Italy) với liệu trình như trên. Tất cả các BN được đánh giá thang điểm WOMAC tại thời điểm trước điều trị và 4, 12, 24 tuần sau tiêm. Ở tuần thứ 4 sau điều trị có sự giảm rõ ràng thang điểm WOMAC chung ở cả hai nhóm với mức độ giảm từ $76,9 \pm 9,5$ xuống còn $49,6 \pm 17,7$ ở nhóm tiêm PRP so với giảm từ $75,4 \pm 10,7$ xuống còn $55,2 \pm$

11,7 ở nhóm tiêm HA, sự khác biệt có ý nghĩa thống kê với $p < 0,001$. Ở tuần thứ 12, xu hướng giảm thang điểm WOMAC ở nhóm tiêm PRP vẫn tiếp tục xuống còn $39,1 \pm 17,8$, trong khi ở nhóm tiêm HA tăng nhẹ $57,0 \pm 11,7$ với sự khác biệt có ý nghĩa thống kê với $p < 0,001$. Ở cả hai nhóm thì sự giảm thang điểm này so với trước điều trị vẫn tốt có ý nghĩa thống kê. Tuy nhiên ở thời điểm 24 tuần sau điều trị, ở nhóm PRP điểm WOMAC vẫn tiếp tục xu hướng giảm nhẹ xuống $36,5 \pm 17,9$ trong khi đó nhóm HA thang điểm này tăng đến $65,1 \pm 10,6$. Mặc dù vậy so với trước điều trị thì sự cải thiện về thang điểm WOMAC vẫn rõ ràng ở cả hai nhóm.

NC của Spakova và cs (2012) [15] với thiết kế tương tự các NC của chúng tôi và tác giả Cerza, theo dõi ở thời điểm 3 và 6 tháng cũng cho kết quả tương tự: nhóm điều trị PRP vẫn duy trì đáp ứng sau 6 tháng điều trị trong khi nhóm điều trị HA xu hướng giảm hiệu quả. Tác giả Li trong NC so sánh tác dụng của PRP với HA cũng kết luận: không có sự khác biệt về thang điểm WOMAC giữa 2 nhóm ở thời điểm 4 tháng sau ĐT nhưng sau 6 tháng kết quả nhóm điều trị PRP tốt hơn nhóm điều trị HA có ý nghĩa thống kê với $p < 0,05$ [11]. Nghiên cứu của Halpern [17] đã đề cập ở trên với thời gian theo dõi kéo dài 12 tháng còn cho thấy thang điểm WOMAC tổng giảm từ 29,33 (WOMAC đau 6,67; cứng khớp 3,33; vận động 20,56) xuống còn 16,09 (WOMAC đau 3,89; cứng khớp 1,89; vận động 10,94) sau 6 tháng điều trị và vẫn tiếp tục giảm xuống còn 12,85 (WOMAC đau 2,94; cứng khớp 1,33; vận động 9,11) sau 12 tháng điều trị. Lý giải hiệu quả điều trị sau 12 tháng theo dõi vẫn tốt (khác với NC của chúng tôi sau 12 tháng hiệu quả bắt đầu giảm) có thể do nhóm BN của tác giả ở giai đoạn bệnh nhẹ, thang điểm WOMAC trước điều trị thấp hơn so với NC của chúng tôi. Ngược lại, Patel [18] trong NC so sánh 2 nhóm tiêm PRP liệu trình 1 lần, 2 lần với nhóm giả dược cho thấy ở cả 2 nhóm điều trị PRP thang điểm WOMAC đều cải thiện tốt ở thời điểm theo dõi 1,5 và 3 tháng sau, nhưng tại thời điểm 6 tháng sau có xu hướng kém đi, có thể vì xuất phát điểm ban đầu của các BN trong NC này nặng hơn (WOMAC ban đầu của 2 nhóm điều trị PRP lần lượt là $49,56 \pm 17,83$ và $53,20 \pm 16,18$).

Đánh giá hiệu quả điều trị bằng PRP thông qua tiêu chí sự cải thiện triệu chứng đau WOMAC thành công (giảm được thang điểm đau WOMAC từ trên 50% so với mức ban đầu so với trước điều trị) bảng 3.25 cho thấy: tại thời điểm sau 1 và 2 tháng điều trị, ở nhóm tiêm PRP có mức độ cải thiện thành công cao hơn so với nhóm tiêm Hyalgan (67,2% so với 58,3% sau 1 tháng và 84,5% so với 79,2% sau 2 tháng), tuy nhiên sự khác biệt không có ý nghĩa thống kê với $p > 0,05$. Tỷ lệ cải thiện thành công ở nhóm tiêm PRP ở mức 82,8% ở thời điểm sau 6 tháng, sau đó giảm xuống còn 72,7% ở thời điểm sau 12 tháng điều trị. Ở cả 2 thời điểm sau 6 và 12 tháng các tỷ lệ này đều cao hơn có ý nghĩa thống kê so với nhóm tiêm Hyalgan: 50% ở thời điểm 6 tháng và chỉ còn 18,2% sau 12 tháng điều trị. Như vậy, nhóm tiêm PRP có tỷ lệ thành công cao hơn và giữ tác dụng lâu dài hơn nhóm tiêm Hyalgan.

Theo một NC của Sanchez và cs năm 2012 [16] được thiết kế ngẫu nhiên, đa trung tâm, có nhóm chứng tiêm HA với 89 BN điều trị tiêm PRP và 87 BN điều trị tiêm HA (các mũi tiêm 1 lần 1 tuần trong 3 tuần liên giống NC của chúng tôi). Với tiêu chí thành công khi thang điểm WOMAC đau giảm trên 50% cho kết quả: sau 6 tháng theo dõi có 38,2% BN nhóm điều trị PRP có mức độ cải thiện thang điểm đau WOMAC trên 50%, so với 24,1% của nhóm điều trị HA, $p < 0,04$. Một nghiên cứu khác cũng của tác giả Sanchez năm 2008 [7] với tiêu chí thành công khi cải thiện thang điểm WOMAC đau trên 40%, sau 2 tháng điều trị, có 33,4% BN trong nhóm tiêm PRP cải thiện triệu chứng đau thành công so với 10% của nhóm tiêm HA. Nghiên cứu của chúng tôi và Sanchez đều cho thấy tỷ lệ thành công ở nhóm tiêm PRP cao hơn so với nhóm tiêm HA. Tỷ lệ thành công ở cả hai nhóm của chúng tôi đều cao hơn tỷ lệ thành công trong hai NC của Sanchez. Có lẽ vì BN của chúng tôi đều ở giai đoạn trung bình trong khi đó nghiên cứu của Sanchez được tiến hành trên các BN thoái hóa khớp gối cả nguyên phát và thứ phát, phân giai đoạn Xquang theo Kellgren trên cả 4 giai đoạn.

Đánh giá hiệu quả điều trị liệu pháp PRP theo tuổi trên thang điểm WOMAC chúng tôi nhận thấy: trước điều trị (thời điểm T0) biểu đồ điểm WOMAC chung có xu hướng đi xuống theo tuổi (tức càng cao tuổi thì thang điểm VAS càng thấp, có

thể do chúng tôi lựa chọn BN không ngẫu nhiên mà chọn những BN có thang điểm VAS trước điều trị tối thiểu là 6 điểm). Sau 2, 6 và 12 tháng theo dõi thì đường biểu diễn thang điểm WOMAC đi lên (biểu đồ 3.7) cho thấy điểm WOMAC càng cao (kết quả càng kém) thuộc về những BN càng cao tuổi, nói cách khác thì hiệu quả điều trị của liệu pháp tiêm huyết tương giàu tiểu cầu tự thân sẽ tốt khi tuổi còn trẻ và giảm khi tuổi càng cao. Kết quả này cũng phù hợp với đánh giá theo thang điểm VAS và tương tự kết quả các NC của tác giả Kon năm 2010 [9], 2011 [10] và Filardo năm 2012 [12] như đã phân tích ở trên.

So sánh hiệu quả điều trị giữa giai đoạn 2 và giai đoạn 3 ở nhóm tiêm PRP bằng thang điểm đau WOMAC cho thấy: tỷ lệ cải thiện 50% thang điểm đau WOMAC của nhóm nghiên cứu ở giai đoạn 2 cao hơn so với giai đoạn 3 ở tất cả các thời điểm theo dõi sau điều trị (bảng 3.25). Trên nhóm điều trị tiêm HA cũng cho kết quả tương tự: bệnh nhân các ở giai đoạn bệnh sớm hiệu quả điều trị càng cao. Khi phân tích riêng theo từng giai đoạn chúng tôi nhận thấy: ở giai đoạn 2, thang điểm WOMAC chung của nhóm tiêm PRP và tiêm HA tương tự nhau ở các thời điểm 1, 2 tháng sau điều trị, nhóm tiêm PRP tốt hơn có ý nghĩa thống kê ở thời điểm sau 6 và 12 tháng sau điều trị. Tuy nhiên khi ở giai đoạn 3 thì sự khác biệt giữa 2 nhóm điều trị không có ý nghĩa thống kê (bảng 3.26). Kết quả tương tự NC của tác giả Kon năm 2011 [10], 2010 [9] và Filardo [12]: BN có mức độ tổn thương sụn theo phân độ Kellgren càng thấp thì hiệu quả điều trị liệu pháp PRP càng cao.

4.3.1.2. Hiệu quả trên CLS

Đánh giá hiệu quả điều trị theo bề dày khe khớp trên XQ

Theo bảng 3.27 chúng tôi chưa thấy những thay đổi tích cực về bề rộng khe khớp ở các vị trí khe đùi chày trong, khe đùi chày ngoài và khe đùi chày có ý nghĩa thống kê ở cả hai nhóm điều trị tiêm PRP và HA. Ở cả 2 nhóm khi so sánh bề rộng khe khớp tại các thời điểm 6 tháng và 12 tháng sau điều trị với thời điểm trước điều trị đều cho thấy mức giảm từ 0,07 đến 0,78mm nhưng hầu hết không có ý nghĩa thống kê, trừ vị trí khe đùi chày ngoài ở nhóm PRP giảm 0,78 mm có ý nghĩa ở thời điểm sau 12 tháng so với trước điều trị ($p=0,044$) và ở nhóm HA giảm 0,71 mm có

ý nghĩa ở thời điểm 12 tháng so với 6 tháng sau điều trị. Điều này cũng phù hợp với một số nghiên cứu cho thấy độ hẹp khe khớp thay đổi ít nhất là trong thời gian theo dõi ngắn. Trong nhóm tiêm PRP, chúng tôi nhận thấy duy nhất bề rộng khe khớp ở vị trí khe đùi chèn có tăng ở thời điểm 6 tháng (trung bình 0,08 mm) và 12 tháng (0,19 mm) tuy nhiên khác biệt không có ý nghĩa thống kê. Theo Ravuad và cs (1992) [168] dựa trên các nghiên cứu nhận xét tốc độ hẹp khe khớp trung bình là 0,1-0,6mm/ năm. Fukui và cs [68] trong NC kéo dài 3 năm ở 68 BN THK gối (106 khớp) nhận thấy bề rộng khe khớp giảm trung bình là $0,13 \pm 0,14$ mm/ năm. Theo Wluka (2004) dẫn chứng nhiều NC cho thấy không có mối liên hệ chắc chắn về các thay đổi trên XQ khớp với các triệu chứng LS của THK như đau, chức năng vận động khớp [75]. Các tác giả đều cho rằng cần phải có thời gian dài trên 1 năm mới thấy được sự thay đổi trên XQ bề rộng khe khớp, do đó sử dụng XQ theo dõi bề dày khe khớp trong thời gian ngắn là không hiệu quả.

Bề dày sụn khớp trên siêu âm

Như chúng ta đã biết, sụn khớp đóng vai trò quan trọng trong bệnh sinh của THK. Các biện pháp điều trị thoái hóa lý tưởng nhất là làm tăng bề dày và cả chất lượng sụn khớp. Nghiên cứu của chúng tôi trên SÂ bề dày sụn khớp cho thấy, ở nhóm tiêm PRP, tại thời điểm 6 tháng theo dõi, bề dày trung bình lớp sụn phủ đầu dưới xương đùi tại rãnh ròng dọc đùi so với trước điều trị đều tăng có ý nghĩa thống kê với $p < 0,05$, ở vị trí lồi cầu ngoài (L) tăng $0,17 \pm 0,49$ mm, lồi cầu trong (M): $0,30 \pm 0,45$ mm, liên lồi cầu (N): $0,17 \pm 0,51$. Trong khi đó ở nhóm ĐT bằng Hyalgan bề dày sụn khớp ở cả 2 vị trí ngoài (L) giảm $0,34 \pm 0,64$ mm và lồi cầu trong giảm $0,16 \pm 0,41$ mm có ý nghĩa thống kê trong khi vị trí liên lồi cầu có giảm nhưng khác biệt không có ý nghĩa thống kê (bảng 3.28). Điều này chứng tỏ bề dày sụn của nhóm điều trị PRP ở cả 3 vị trí đều cải thiện tốt hơn nhóm ĐT bằng Hyalgan. Theo nghiên cứu của Sampson [8] sau 6 tháng điều trị PRP, bề dày sụn trên SÂ tăng tại một số vị trí: chiều dày trung bình trước- sau siêu âm ở vị trí lồi cầu ngoài tương ứng: 2,50 mm- 2,73 mm, lồi cầu trong: 3,32 mm- 3,38 mm. Tuy nhiên ở thời điểm 12 tháng sau điều trị so với thời điểm 6 tháng sau điều trị (tức 6 tháng

tiếp), nhóm tiêm PRP theo dõi thấy bề dày sụn ở vị trí ngoài (L) và trong (M) có xu hướng giảm so với thời điểm 6 tháng trước có ý nghĩa thống kê với $p < 0,05$ trong khi vị trí liên lồi cầu (N) giảm không có ý nghĩa thống kê (bảng 3.28). Như vậy sụn khớp có xu hướng giảm chiều dày và vùng lồi cầu trong và ngoài giảm nhiều có thể do đây là vị trí bị tì đè nhiều nên bề dày sụn giảm nhiều hơn so với vị trí vùng liên lồi cầu (N) không phải vùng chịu lực. NC của chúng tôi cũng cho thấy là mặc dù theo các đánh giá trên các thang điểm lâm sàng như thang điểm VAS, WOMAC đã phân tích ở trên cho thấy hiệu quả lâm sàng của điều trị PRP vẫn tiếp tục được cải thiện ở thời điểm từ 6 đến 12 tháng nhưng trên bề dày sụn theo dõi thì không cải thiện tốt lên mà có xu hướng giảm đi. Khi so sánh thời điểm sau 12 tháng (T52) so với trước điều trị (T0) thì bề dày sụn có tăng ở vị trí M ($0,05 \pm 0,48$ mm), vị trí N ($0,12 \pm 0,62$ mm), vị trí L giảm nhưng đều không có ý nghĩa thống kê trong khi đó nhóm tiêm HA vẫn tiếp tục giảm bề dày sụn (bảng 3.28). Như vậy ở nhóm PRP sau 6 tháng bề dày sụn cải thiện tốt hơn sau 12 tháng theo dõi, có thể do tác dụng ngắn hạn của PRP hoặc do sự mất sụn vẫn tiếp tục xảy ra theo thời gian. Theo Raynauld [76] trong một nghiên cứu theo dõi dọc kéo dài đánh giá tổn thương mất sụn bằng MRI cho thấy trung bình hàng năm có 4-6% thể tích sụn khớp bị mất đi ở BN bị thoái hóa và tốc độ mất sụn gặp nhiều nhất ở vùng khoang đùi- chày trong, phản ánh đây là vùng chịu lực nhiều nhất của khoang khớp. Tác giả cũng kết luận có thể dùng MRI để đánh giá mức độ tiến triển của bệnh thoái hóa khớp (thông qua tốc độ mất sụn khớp) và theo dõi hiệu quả điều trị bệnh. Chúng tôi chưa tìm thấy NC nào nói về vai trò tương tự của siêu âm nhưng mặc dù SÂ phụ thuộc nhiều hơn vào yếu tố chủ quan của người thực hiện nhưng với lợi thế đơn giản, dễ làm, an toàn và rẻ tiền cũng có thể được xem xét sử dụng như một biện pháp theo dõi, đánh giá hiệu quả điều trị.

Bề dày sụn khớp trên cộng hưởng từ

Đánh giá bề dày sụn trên MRI ở nhóm điều trị PRP cho thấy bề dày trung bình trước- sau 6 tháng ĐT tại các vị trí lồi cầu ngoài (N) tăng $0,13 \pm 0,19$ mm và vị trí liên lồi cầu (G) tăng $0,09 \pm 0,28$ mm có ý nghĩa thống kê với $p < 0,05$ trong khi vị trí lồi cầu trong (T) tăng $0,07 \pm 0,33$ mm không có ý nghĩa thống kê. Các chỉ số tương

ứng ở nhóm ĐT Hyalgan đều giảm lần lượt là $0,09 \pm 0,23$ mm; $0,07 \pm 0,13$ mm và $0,18 \pm 0,23$ mm trong đó chỉ vị trí lõi cầu trong giảm có ý nghĩa thống kê (bảng 3.29). Từ các nhận xét trên chúng tôi nhận thấy: ở nhóm điều trị PRP tại vị trí lõi cầu trong (T) bề dày sụn không tăng trong khi lại giảm ở nhóm điều trị HA. Điều này chứng tỏ PRP có thể tác dụng làm tăng bề dày sụn tại các vị trí nhưng tốc độ mất sụn ở vị trí lõi cầu trong lớn nhất (như các phân tích ở phần trên- do vùng này là vùng chịu lực nhiều nhất của khớp gối) dẫn đến bề dày sụn không tăng. Ngược lại, cũng do tốc độ mất sụn nhiều hơn nên ở nhóm điều trị HA vị trí này thể hiện rõ sự giảm bề dày sụn so với trước điều trị nhiều nhất trong khi các vị trí khác chưa thay đổi rõ.

Tại thời điểm 12 tháng sau điều trị bề dày sụn so với thời điểm 6 tháng sau điều trị ở các vị trí có xu hướng giảm ở cả 2 nhóm điều trị PRP và HA nhưng sự thay đổi không có ý nghĩa thống kê (bảng 3.29). Như vậy sự mất sụn ở khoảng thời gian từ 6 đến 12 tháng sau điều trị tiếp tục diễn ra ở cả 2 nhóm. Còn khi so sánh thời điểm sau 12 tháng điều trị với trước điều trị thì bề dày sụn ở nhóm tiêm PRP có xu hướng tăng so với nhóm tiêm HA có xu hướng giảm nhưng đều không có ý nghĩa thống kê, điều này gợi ý hiệu quả của PRP trên bề dày sụn tốt hơn HA nhưng chưa rõ ràng. Theo nghiên cứu của Halpern và cs năm 2013 [17] tiến hành theo dõi dọc 22 bệnh nhân THK gối được điều trị bằng PRP liều duy nhất cho thấy: trên 15 BN được đánh giá lại MRI sau 1 năm điều trị trong đó: 12/15 BN (80%) chứng tỏ tình trạng thoái hóa khớp đùi- chày không xấu lên, 83,3% không thay đổi đùi- chày ngoài và 73,3% không thay đổi ở khoang đùi- chày trong. Có 1 BN (6,7%) có cải thiện tốt khoang đùi- chày trong sau 1 năm điều trị. Kết quả trên được các tác giả đánh giá là tích cực nếu biết rằng trung bình hàng năm có 4-6% thể tích sụn khớp bị mất đi ở BN bị thoái hóa theo một số nghiên cứu theo dõi dọc kéo dài [76]. Trong NC của chúng tôi, nhận xét bề dày sụn trên SÂ dày hơn trên MRI cũng như khác biệt về tiến triển bề dày sụn giữa 2 phép đo (SÂ và MRI) trong NC của chúng tôi có thể giải thích là do mặc dù cùng đánh giá ở 3 vùng là lõi cầu trong, lõi cầu ngoài và liên lõi cầu nhưng vị trí đo là khác nhau hoàn toàn do phương pháp đánh giá trên SÂ và MRI khác nhau (tư thế đo trên SÂ là gập gối tối đa trong khi trên MRI BN

gấp nhẹ 150^0). Hơn nữa có thể thấy đo bề dày sụn trên SÂ sẽ phụ thuộc vào chủ quan người đo nhiều hơn là đo bằng MRI. Dù vậy cả hai phép đo đều cho thấy hiệu quả tích cực ở nhóm điều trị PRP ở một số thời điểm nhất định.

4.3.2. Tính an toàn

4.3.2.1. Tai biến, tác dụng không mong muốn

Trong tổng số 84 BN (122 khớp) trong NC của chúng tôi có 70 BN (106 khớp gối) hoàn thành liệu trình điều trị và theo dõi sau 6 tháng, có 30 BN (40 khớp) hoàn thành theo dõi sau 12 tháng. Không có BN bỏ liệu trình điều trị. Có 14 BN (16 khớp) bỏ theo dõi ở các thời điểm khác nhau.

Trong số 84 BN (122 khớp gối) hoàn thành liệu trình điều trị và theo dõi 1 tuần sau mỗi mũi tiêm, nhóm tiêm PRP (45 BN- 65 khớp gối) có 38,5% lần khớp gối đau tăng sau tiêm mũi 1; 33,8% và 0,9% lần khớp đau tăng sau tiêm mũi 2 và mũi 3. Tỷ lệ này thấp hơn ở nhóm tiêm Hyalgan (39 BN- 57 khớp gối) với các tỷ lệ tương ứng lần lượt là 41,1%; 35,1% và 1,4% sau các mũi tiêm tuy nhiên khác biệt không có ý nghĩa thống kê (bảng 3.30). Ở thời điểm sau lần tiêm 1: đa số trường hợp khớp đau chỉ tăng nhẹ trong khoảng 1- 2 ngày đầu sau tiêm, trong đó ở nhóm điều trị PRP: 7,7% đau kéo dài trong 6 h đầu, 9,2% đau kéo dài trong 12 h đầu, 10,8% đau trong vòng 24 h đầu và 10,8% đau kéo dài trên 24 h. Sau mũi tiêm 2 tỷ lệ khớp đau giảm hơn so với sau lần tiêm 1, khác biệt không có ý nghĩa thống kê. Sau mũi tiêm 3 thì tỷ lệ đau giảm hẳn với chỉ 1,5% đau trong 12h sau tiêm, 3,1% đau trong 24h sau tiêm và 4,6% đau trên 24 h sau tiêm. Thống kê tổng số lần khớp đau sau tiêm mũi 3 giảm hơn so với lần tiêm 1 và 2 có ý nghĩa thống kê ở cả hai nhóm tiêm PRP (còn 0,9% khớp đau sau mũi tiêm 3) và HA (còn 1,4%). Như vậy sau mỗi lần tiêm thì BN đỡ đau hơn so với lần tiêm đầu có thể vì BN ‘quen’ với các thuốc điều trị. Các trường hợp đau cũng giảm dần theo thời gian trong đó kéo dài nhất trong 3 ngày (kể cả điều trị hay không điều trị thuốc giảm đau phối hợp). Trong số các trường hợp đau tăng sau tiêm, nhiều trường hợp tự khỏi không cần dùng thuốc giảm đau hoặc nếu phải dùng thì chỉ uống từ 1 đến tối đa 3 viên thuốc giảm đau Tylenol (paracetamol) 650 mg trong 1 ngày (tối đa 1,95g/ngày) với số lần

phải uống từ 1 lần uống đến tối đa 3 ngày (bảng 3.30). Theo NC của Sanchez năm 2012 [16] liều acetaminophen cần dùng để giảm đau khi cần thấp, trung bình là 0,1g/người cho cả 2 nhóm, với liều tối đa 2g/ ngày với nhóm điều trị PRP và 2,3 g/ngày với nhóm điều trị HA, khác biệt không có ý nghĩa thống kê.

Tỷ lệ đau sau tiêm trong NC của chúng tôi cao hơn trong NC tiêm HA (biệt dược GO-ON) của Nguyễn Văn Pho [54] là 2,1% có lẽ do cách đánh giá mức độ đau khác nhau, chúng tôi chia khoảng thời gian đau (trong vòng 6h, 12h, 24h và trên 24h) tức khai thác cả cảm giác đau lúc ban đầu trong thời gian ngắn và nhận thấy BN chủ yếu là đau nhẹ, sớm và tự khỏi. Theo NC của Filardo và cs [12] theo dõi trên 144 BN (144 khớp gối) chia đều thành 2 nhóm: nhóm điều trị PRP bằng phương pháp ly tâm 1 lần (nhóm 1) và nhóm điều trị PRP bằng phương pháp ly tâm 2 lần (nhóm 2). Kết quả: có 81% khớp tiêm đau mức độ nhẹ, 12% đau mức độ vừa và 7% đau mức độ nặng ở nhóm tiêm PRP bằng phương pháp ly tâm 1 lần, so với các tỷ lệ tương ứng 33%, 47% và 20% ở nhóm tiêm PRP bằng phương pháp ly tâm 2 lần. Theo NC trên, nhóm 2 có tỷ lệ các biến chứng đau nhiều cao hơn so với nhóm 1 có ý nghĩa thống kê ($p=0,0005$). Tỷ lệ đau tăng ở nhóm 2 theo các tác giả có liên quan đến số lượng bạch cầu cao hơn ở phương pháp ly tâm 2 lần [12]. Theo một số nghiên cứu, khi lượng PRP chứa nhiều bạch cầu có thể dẫn đến tình trạng bạch cầu hoạt hóa giải phóng ra MMPs (matrix metalloproteinases) và IL-1 β (interleukin) và một số enzym tiêu protein gây thoái giáng chất căn bản, hủy hoại mô xung quanh, ức chế tăng sinh tế bào ([114], dẫn theo Mazzocca [113]). Một NC của tác giả Kon và cs [9] trên 115 khớp gối thoái hóa điều trị bằng tiêm PRP tại chỗ (phương pháp ly tâm 2 lần giống NC của Filardo, liệu trình 3 mũi tiêm cách nhau 3 tuần 1 mũi) theo dõi các thời điểm 2, 6 và 12 tháng sau mũi tiêm đầu cho thấy tác dụng phụ nhẹ: chỉ có 1 trường hợp sưng và đau rõ sau tiêm, không cần điều trị giảm đau và tự khỏi sau 2 tuần. Một số trường hợp đau khác đều nhẹ và hết sau 2 đến 3 ngày không cần dùng thuốc giảm đau. Nghiên cứu của Spakova [15] trên 60 BN tiêm PRP cũng chỉ ghi nhận 6 trường hợp (10%) có đau tăng nhẹ và tự khỏi sau 2 ngày. Say [19] trong một nghiên cứu tiêm PRP cho 45 bệnh nhân THK gối cũng cho thấy có 8/45 (17,8%) BN có đau và sưng khớp nhẹ và tự khỏi hoặc khỏi sau chườm lạnh và uống

paracetamol. Một NC gần đây của Hassan và cs năm 2015 [20] trên 20 bệnh nhân THK gối nguyên phát mức độ trung bình cũng chỉ ghi nhận đau nhẹ và vết bầm tại chỗ tiêm ở ít BN.

Một trong những tác dụng phụ (ngoài đau) có thể gặp khi tiêm thuốc vào khớp là tình trạng viêm màng hoạt dịch khớp và/ hoặc tiết dịch khớp. Do tỷ lệ viêm màng hoạt dịch gặp trong nhóm NC của chúng tôi rất thấp nên chúng tôi đồng nhất 2 tác dụng phụ này làm một và được đánh giá trên siêu âm. Chúng tôi định nghĩa viêm MHD và/ hoặc tràn dịch khớp là tác dụng phụ của bệnh khi xuất hiện viêm MHD/ tràn dịch mới xuất hiện hoặc số lượng dịch tăng lên so với lần siêu âm trước đó. Theo định nghĩa này, có 16,9% khớp xuất hiện tràn dịch mới trong nhóm điều trị PRP sau mũi tiêm 1 và lần lượt là 15,4% và 13,8% sau tiêm mũi 2 và 3. Trong nhóm tiêm Hyalgan thì tác dụng phụ này cao hơn với các lần lượt các tỷ lệ là 22,8%; 26,3% và 22,8% nhưng sự khác biệt không có ý nghĩa thống kê giữa hai nhóm điều trị (bảng 3.30). Ở cả hai nhóm NC đều thấy tràn dịch chủ yếu số lượng ít và mức độ tràn dịch nhẹ (chủ yếu phát hiện bằng SÂ) và thường tự khỏi. Theo Nguyễn Văn Pho [54] tỷ lệ tràn dịch khớp gối mới sau tiêm HA là 0,7%, thấp hơn nhiều so với NC của chúng tôi. Sự khác biệt có thể là do chúng tôi phát hiện dịch khớp bằng SÂ do đó độ nhạy cao hơn là phát hiện qua thăm khám lâm sàng. Tác giả Filardo và cs [12] không đánh giá tác dụng phụ viêm MHD/ tràn dịch khớp như NC của chúng tôi mà đánh giá tình trạng sưng nề khớp gối, một dấu hiệu trên lâm sàng. Theo tác giả, tác dụng phụ này gặp ở nhóm tiêm PRP bằng phương pháp ly tâm 1 lần với 74% trường hợp nhẹ, 22% trường hợp trung bình và 4% trường hợp nặng, thấp hơn có ý nghĩa thống kê về mức độ nặng so với nhóm ly tâm 2 lần có tỷ lệ tương ứng lần lượt là 56%, 29% và 15% ($p=0,03$). Tác giả Sanchez và cs [7] không nêu rõ tỷ lệ tràn dịch trong NC của mình nhưng cũng ghi nhận tràn dịch khớp khá phổ biến ở cả 2 nhóm điều trị PRP và HA.

Có 2 BN (3,1%) nhóm tiêm PRP chóng mặt kèm nhức đầu mà không tìm thấy nguyên nhân khác. Không có BN nào của nhóm tiêm Hyalgan mắc triệu chứng này. Triệu chứng này đều xảy ra ở lần 1 mà không bị ở các lần tiêm thứ 2 và 3, có lẽ do BN sợ khi lấy máu (ở những lần sau BN đã trải nghiệm nên không sợ). Theo tác

giả Patel và cs [18] NC trên 78 BN (156 khớp gối) chia thành 3 nhóm: nhóm A tiêm 1 mũi PRP (52 khớp), nhóm B tiêm 2 mũi PRP (50 khớp) và nhóm C tiêm 1 mũi nước muối sinh lý (46 khớp). Kết quả cho thấy 6 BN (22,2%) ở nhóm A và 11 BN (44%) ở nhóm B có triệu chứng đau đầu và buồn nôn ở mức nhẹ, trong thời gian ngắn khoảng 30 phút thì tự hết. Triệu chứng này không gặp ở nhóm C. Tác giả nêu giả thuyết CaCl_2 được dùng như một chất hoạt hóa tiểu cầu có thể gây ra tác dụng phụ này. Tuy nhiên trong nhiều NC điều trị PRP khác có dùng CaCl_2 để hoạt hóa tiểu cầu lại không ghi nhận tác dụng phụ trên. Vì vậy theo chúng tôi có thể do số lượng máu lấy để tách PRP khá lớn (100ml cho một lần lấy máu trong NC của Patel) là nguyên nhân gây ra tác dụng phụ trên. Tuy nhiên cũng với số lượng máu lấy ra lớn hơn (150 ml cho 1 lần ly tâm) nhưng trong các NC của Kon [9, 10], Filardo [12] không thấy các tác giả đề cập tới tác dụng gây nhức đầu, chóng mặt. Nghiên cứu của chúng tôi với phương pháp ACP để tách tiểu cầu với số lượng máu lấy ít (15 ml cho một khớp gối), không dùng CaCl_2 để hoạt hóa tiểu cầu... có thể là một lựa chọn an toàn hơn để tách PRP điều trị.

Các triệu chứng tại chỗ khác như chảy máu khớp, nhiễm khuẩn khớp, nhiễm khuẩn phần mềm quanh khớp... không gặp trong NC của chúng tôi. Những triệu chứng trên xảy ra chủ yếu phụ thuộc yếu tố chủ quan, liên quan đến kỹ thuật tiêm không đúng, thủ thuật được thực hiện tại phòng tiêm không đảm bảo vô khuẩn. Trong khi đó tất cả các BN của chúng tôi đều được tiêm theo đúng quy trình hướng dẫn của Bộ Y tế, thực hiện bởi các bác sỹ có kinh nghiệm và được tiến hành trong phòng vô khuẩn nên ngăn ngừa được các tác dụng phụ trên. Tác dụng gây mẩn ngứa hay sốc không được ghi nhận trong các NC của chúng tôi cũng như nhiều tác giả khác. Đây cũng là một ưu điểm của phương pháp điều trị bằng huyết tương giàu tiểu cầu tự thân vì sản phẩm sử dụng trong điều trị được tách từ máu của bản thân người bệnh thoái hóa rồi tiêm nội khớp cho chính BN. Các NC của nhiều tác giả đã được chúng tôi đề cập ở trên đều ghi nhận không có các tác dụng phụ như chảy máu khớp, nhiễm khuẩn khớp hay phần mềm quanh khớp. Không thấy các tác dụng phụ khác xảy ra khi theo dõi sau một thời gian dài 12 tháng. Trong nghiên cứu của chúng tôi không có BN nào bỏ điều trị hay bỏ theo dõi vì tác dụng phụ nghiêm

trọng. Vì vậy có thể khẳng định liệu pháp huyết tương giàu tiểu cầu là một lựa chọn điều trị an toàn cho bệnh nhân THK gối.

4.3.2.2. Nhóm bỏ theo dõi

Phân tích lý do bỏ theo dõi cho thấy ở nhóm bỏ theo dõi ngay sau khi kết thúc điều trị (bảng 3.33): 2 trong 3 BN nhóm PRP (BN số 6 và số 16) bỏ theo dõi vì BN thấy sau mũi tiêm 3 không đỡ (mặc dù sau mũi 2 có đỡ) và BN dùng thuốc chống viêm không steroid (NSAID), 1 BN còn lại (BN số 2) có đỡ nhưng bỏ theo dõi vì lý do gia đình (chăm người nhà ốm). Trong số 2 BN nhóm tiêm HA bỏ theo dõi: 1 BN (BN số 4,5 gồm 2 khớp) bỏ theo dõi vì sau mũi tiêm 3 không đỡ (mặc dù sau mũi 2 có đỡ) và BN tự dùng thuốc NSAID, BN còn lại (BN số 12) có đỡ, vì lý do gia đình (trông cháu). Không có sự khác biệt giữa 2 nhóm điều trị PRP và HA ở những BN bỏ theo dõi ngay sau điều trị.

Trong 6 BN bỏ theo dõi sau khi hoàn thành lần theo dõi 1 (sau 1 tháng): cả 3 BN thuộc nhóm tiêm PRP (số 1, 8,11) bỏ vì lý do gia đình, mặc dù có đáp ứng với ĐT khi khai thác qua điện thoại. Ở nhóm tiêm HA: 1 trong 3 BN (BN số 7) đau tăng sau điều trị và tự dùng thuốc NSAID uống, 1 BN (số 10) bỏ vì không đỡ và dùng thuốc NSAID, 1 BN (số 15) có đỡ nhưng bỏ theo dõi vì lý do gia đình. Như vậy sau theo dõi 1 tháng nhóm điều trị HA bỏ theo dõi vì lý do đau tăng nhiều hơn nhóm điều trị PRP.

Sau 2 tháng theo dõi: có 1 BN duy nhất nhóm PRP (số 3) bỏ theo dõi vì lý do gia đình (BN trông cháu nội mới sinh, qua theo dõi trên điện thoại có kết quả điều trị tốt); 1 trong 2 BN HA (số 13,14 có 2 khớp) có kết quả tốt nhưng bỏ theo dõi vì lý do gia đình (chuyên nơi ở), BN còn lại (số 9) có đau tăng và dùng NSAID.

Qua phân tích trên chúng tôi nhận thấy: không có bệnh nhân trong nghiên cứu bỏ liệu trình điều trị; 2 BN (2 khớp) bỏ theo dõi vì đau tăng (đều thuộc nhóm điều trị HA); 4 BN (2 BN nhóm PRP với 2 khớp, 2 BN nhóm HA với 3 khớp gối) bỏ theo dõi vì không đỡ, BN uống NSAID; 8 BN (5 BN PRP với 5 khớp gối, 3 BN HA với 4 khớp gối) có đỡ nhưng bỏ theo dõi vì lý do gia đình. Như vậy có thể thấy mặc dù số liệu còn ít nhưng ở nhóm ĐT PRP không có BN đau tăng dẫn đến bỏ theo dõi nếu so với nhóm điều trị HA.

Theo NC của Sanchez năm 2012 [16], có 10/89 BN nhóm PRP bỏ theo dõi, trong đó: 4 BN dùng thuốc NSAID, 1 BN tiêm corticosteroid, 2 BN phẫu thuật (không nêu rõ vị trí phẫu thuật) trong thời gian theo dõi, 2 BN tự rút khỏi NC do không cải thiện và 1 BN mất theo dõi không có lý do. Trong số 87 BN nhóm điều trị HA có 13 BN bỏ theo dõi, trong đó 3 BN dùng thuốc NSAID, 5 BN tiêm corticosteroid, 1 BN phẫu thuật khớp háng trong thời gian theo dõi, 4 BN tự rút khỏi NC do không cải thiện. Mặc dù các con số nêu trên chưa có nhiều ý nghĩa thống kê và các tác giả cũng không đưa ra bình luận gì nhưng chúng ta cũng có thể thấy nhóm điều trị PRP có số BN bỏ theo dõi vì lý do kém đáp ứng ít hơn nhóm điều trị HA.

4.3.3. Mức độ hài lòng

NC của chúng tôi khảo sát 70 BN (106 khớp) hoàn thành thời gian theo dõi 6 tháng và 30 BN (44 khớp gối) hoàn thành thời gian theo dõi 12 tháng. Xét riêng trong nhóm hoàn thành thời gian theo dõi: sau 6 tháng có 8,6% nhóm PRP không hài lòng thấp hơn tỷ lệ 14,6% ở nhóm HA có ý nghĩa thống kê với $p < 0,001$; con số tương ứng sau 12 tháng theo dõi là 15,2% nhóm PRP thấp hơn so với 63,7% nhóm HA (bảng 3.31). Tuy nhiên, chúng tôi xếp những BN (tính theo số khớp) bỏ theo dõi vì lý do không đỡ hoặc đau tăng vào nhóm những BN (khớp) không hài lòng với kết quả điều trị, khi đó tỷ lệ không hài lòng với điều trị PRP là $(5+2)/(58+2)$, bằng 11,7%; tỷ lệ không hài lòng với điều trị nhóm HA là $(7+5)/(48+5)$, bằng 22,6%. Như vậy tỷ lệ không hài lòng với kết quả điều trị của nhóm điều trị PRP thấp hơn so với nhóm điều trị HA có ý nghĩa thống kê. Ở nhóm hoàn thành thời gian theo dõi sau 6 tháng điều trị tỷ lệ rất hài lòng của nhóm điều trị PRP là 56,9% cao hơn so với 16,7% của nhóm HA với $p < 0,001$; sau theo dõi 12 tháng các tỷ lệ này là 42,4% của nhóm PRP so với 0% của nhóm HA với $p < 0,01$ (bảng 3.32).

Theo NC của Filardo và cs [12] có 76,4% BN nhóm điều trị PRP phương pháp ly tâm 1 lần và 80,6% nhóm điều trị PRP phương pháp ly tâm 2 lần hài lòng với kết quả điều trị. Có 59/ 72 (81,9%) BN nhóm PRP ly tâm 1 lần có cải thiện sau 12 tháng theo dõi điều trị, trong đó 18/72 cải thiện 1 phần, 26/72 cải thiện rõ, 5/72 phục hồi hoàn toàn- khỏi đau. Ở nhóm điều trị PRP phương pháp ly tâm 2 lần có

56/59 (77,8%) cải thiện trong đó 19/72 cải thiện 1 phần, 32/72 cải thiện rõ, 5/72 phục hồi hoàn toàn. NC của Kon năm 2010 [9] cho tỷ lệ hài lòng trong nhóm điều trị PRP là 80% (73/91 BN). NC khác của Kon năm 2011 [10] (có so sánh với điều trị nhóm HA trọng lượng phân tử thấp và nhóm HA trọng lượng phân tử cao) cho tỷ lệ hài lòng là 82% (41/50) ở nhóm điều trị PRP, cao hơn so với 64% ở nhóm điều trị HA trọng lượng phân tử thấp và 66% ở nhóm trọng lượng phân tử cao có ý nghĩa thống kê với $p < 0,05$. Theo Sampson [8] nghiên cứu điều trị trên 14 bệnh nhân THK gối cho kết quả: 1 BN bỏ theo dõi vì lý do cá nhân, còn lại 8/13 BN nhận thấy đạt được mục đích điều trị, 8/13 BN cảm thấy khớp gối tiêm được cải thiện, 3/13 BN thấy không cải thiện trong khi 2/13 thấy tình trạng khớp tồi đi. Tác giả Patel và cs [18] nghiên cứu trên 78 bệnh nhân THK gối (156 khớp) chia thành 3 nhóm: nhóm A tiêm 1 mũi PRP (52 khớp), nhóm B tiêm 2 mũi PRP (50 khớp) và nhóm C tiêm 1 mũi nước muối sinh lý (46 khớp) cho thấy 67,3% ở nhóm A và 64% ở nhóm B hài lòng với kết quả điều trị, trong khi ở nhóm C tỷ lệ hài lòng là 4,3%. Như vậy dù các NC được thiết kế khác nhau, mức độ nặng nhẹ của bệnh khác nhau, có nhóm chứng hay không và cách đánh giá mức độ hài lòng khác nhau thì đều có chung một kết luận: nhóm điều trị PRP có mức độ hài lòng cao hơn 60% và cao hơn so với nhóm chứng có ý nghĩa thống kê.

Đánh giá mức độ hài lòng theo giai đoạn: sau 6 tháng điều trị tỷ lệ hài lòng ở giai đoạn 2 nhiều hơn ở giai đoạn 3 có ý nghĩa thống kê với $p < 0,001$ đối với cả 2 nhóm điều trị PRP và HA (bảng 3.32). Tuy nhiên ở giai đoạn 3 chúng tôi nhận thấy không có BN nào thuộc nhóm điều trị HA rất hài lòng so với 36% rất hài lòng của nhóm điều trị PRP. Như vậy PRP có tác động tốt hơn HA trong điều trị giai đoạn nặng của bệnh THK gối. Đến thời điểm 12 tháng theo dõi thì không còn BN nào thuộc nhóm điều trị HA ở giai đoạn 2 hay 3 rất hài lòng với kết quả điều trị cũng như không có BN nào rất hài lòng ở nhóm điều trị PRP giai đoạn 3 trên XQ. Nhưng nhóm BN điều trị PRP ở giai đoạn XQ 2 thì vẫn có 60,9% rất hài lòng. Điều này chứng tỏ với những khớp thoái hóa ở giai đoạn sớm, nhẹ thì liệu pháp tiêm PRP tự thân vẫn có tác dụng tốt hơn và đem lại sự hài lòng nhiều hơn so với nhóm điều trị HA.

KẾT LUẬN

Qua nghiên cứu 84 BN (122 khớp gối) thoái hóa khớp gối nguyên phát giai đoạn 2-3 trong thời gian từ 11/2011 đến 6/2015 chia làm 2 nhóm: 45 BN (65 khớp gối) điều trị tiêm khớp bằng huyết tương giàu tiểu cầu tự thân và 39 BN (57 khớp gối) được tiêm acid hyaluronic chúng tôi rút ra kết luận sau:

1. Đặc điểm lâm sàng và cận lâm sàng của bệnh thoái hóa khớp gối nguyên phát:

Các BN nhóm nghiên cứu có các đặc điểm của bệnh THK gối:

- Các triệu chứng cơ năng thường gặp: đau khi leo cầu thang (100%), đau khi đi bộ (99,2%), đau kiểu cơ học (97,5%), đau khi đứng (89,3%), phá vỡ khớp (75,6%).

- Các triệu chứng thực thể thường gặp: nhiệt độ da bình thường (99,2%), lục khục khớp (90,2%), dấu hiệu bào gổ (51,6%).

- Đặc điểm XQ khớp gối: 92,6% có gai xương, 86,9% có đặc xương dưới sụn, 68,9% có hẹp khe khớp.

- Đặc điểm SÂ khớp gối: 98,4% khớp có màng hoạt dịch không dày, 82,0% có gai xương, 20,5% có tràn dịch khớp.

- Đặc điểm cộng hưởng từ khớp gối: 99,1% có tràn dịch ở ít nhất 1 vị trí, 98,2% có tổn thương sụn, 97,3% có gai xương, 76,6% có phù tủy xương, 70,3% có tổn thương sụn chêm, chỉ có 1,8% có viêm màng hoạt dịch khớp.

- Nồng độ TGF- β 1 trong huyết tương giàu tiểu cầu tách theo kỹ thuật ACP (Arthrex- CHLB Đức) là $148,6 \pm 106,74$ ng/ml, trong máu là $13,8 \pm 14,04$ ng/ml.

2. Hiệu quả và tính an toàn của liệu pháp huyết tương giàu tiểu cầu trong điều trị bệnh thoái hóa khớp gối nguyên phát giai đoạn 2-3.

So sánh với nhóm điều trị acid hyaluronic, nhóm bệnh nhân được điều trị huyết tương giàu tiểu cầu tự thân có các ưu thế sau:

2.1. Hiệu quả

- Giảm đau và cải thiện chức năng thông qua thang điểm VAS và WOMAC tốt hơn với $p < 0,05$, đạt hiệu quả tốt nhất ở thời điểm sau điều trị sau 6 tháng (tỷ lệ

cải thiện thang điểm VAS là 82,8% so với 64,6% ở nhóm tiêm chất nhờn) và vẫn duy trì hiệu quả ở thời điểm sau 12 tháng theo dõi (57,6% so với 18,2%).

- Ở giai đoạn 2, tuổi càng trẻ thì đáp ứng với điều trị PRP tốt hơn so với giai đoạn 3, tuổi cao.

- Cải thiện trên bề dày sụn khớp thông qua đánh giá trên siêu âm và cộng hưởng từ tốt hơn với $p < 0,05$.

2.2. Tính an toàn, tai biến và tác dụng không mong muốn của liệu pháp huyết tương giàu tiểu cầu tự thân

Liệu pháp PRP tự thân chứng tỏ tính an toàn tương tự nhóm điều trị tiêm HA: Đau tăng (38,5%) và viêm/tràn dịch khớp gối (16,9%) sau tiêm mũi 1 ở nhóm tiêm huyết tương giàu tiểu cầu so với nhóm tiêm chất nhờn (41,1% và 22,8%) không có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê với $p > 0,05$. Mức độ đau nhẹ, viêm/ tràn dịch khớp ít, diễn biến ngắn ngày và thường tự khỏi; không có tai biến nghiêm trọng làm bệnh nhân phải bỏ điều trị.

2.3. Mức độ hài lòng

Nhóm điều trị PRP có mức độ rất hài lòng là 56,9% cao hơn có ý nghĩa thống kê so với nhóm điều trị HA là 16,7% ($p < 0,05$) trong khi mức độ không hài lòng là 11,7%, thấp hơn so với nhóm điều trị HA là 22,6% ($p < 0,05$).

KIẾN NGHỊ

Do hiệu quả và tính an toàn đã được chứng minh, liệu pháp huyết tương giàu tiểu cầu tự thân có thể áp dụng rộng rãi trong điều trị bệnh thoái hóa khớp gối nguyên phát giai đoạn 2-3. Cần tiến hành nghiên cứu áp dụng trên các giai đoạn khác (giai đoạn 1 và giai đoạn 4) của bệnh thoái hóa khớp gối cũng như thời gian theo dõi dài hơn nữa để đánh giá một cách toàn diện hiệu quả của liệu pháp.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Fransen M, L. Bridgett, L. March et al (2011). The epidemiology of osteoarthritis in Asia. *Int J Rheum Dis*, 14 (2), 113-121.
2. Trần Ngọc Ân và Nguyễn Thị Ngọc Lan (2004). Thoái hóa khớp [hư khớp] và thoái hóa cột sống. Bệnh học nội khoa tập I (dùng cho đối tượng sau đại học). *Nhà XB Y học*, 422-435.
3. Evans CH (2005). Novel biological approaches to the intra-articular treatment of osteoarthritis. *BioDrugs*, 19 (6), 355-362.
4. Arroll B and F. Goodyear-Smith (2004). Corticosteroid injections for osteoarthritis of the knee: meta-analysis. *BMJ*, 328 (7444), 869.
5. Bellamy N, J. Campbell, V. Robinson et al (2006). Viscosupplementation for the treatment of osteoarthritis of the knee. *Cochrane Database Syst Rev*, (2), CD005321.
6. Arrich J, F. Piribauer, P. Mad et al (2005). Intra-articular hyaluronic acid for the treatment of osteoarthritis of the knee: systematic review and meta-analysis. *CMAJ*, 172 (8), 1039-1043.
7. Sanchez M, E. Anitua, J. Azofra et al (2008). Intra-articular injection of an autologous preparation rich in growth factors for the treatment of knee OA: a retrospective cohort study. *Clin Exp Rheumatol*, 26 (5), 910-913.
8. Sampson S, M. Reed, H. Silvers et al (2010). Injection of platelet-rich plasma in patients with primary and secondary knee osteoarthritis: a pilot study. *Am J Phys Med Rehabil*, 89 (12), 961-969.
9. Kon E, R. Buda, G. Filardo et al (2010). Platelet-rich plasma: intra-articular knee injections produced favorable results on degenerative cartilage lesions. *Knee Surg Sports Traumatol Arthrosc*, 18 (4), 472-479.
10. Kon E, B. Mandelbaum, R. Buda et al (2011). Platelet-rich plasma intra-articular injection versus hyaluronic acid viscosupplementation as treatments for cartilage pathology: from early degeneration to osteoarthritis. *Arthroscopy*, 27 (11), 1490-1501.

11. Li M, C. Zhang, Z. Ai et al (2011). [Therapeutic effectiveness of intra-knee-articular injection of platelet-rich plasma on knee articular cartilage degeneration]. *Zhongguo Xiu Fu Chong Jian Wai Ke Za Zhi*, 25 (10), 1192-1196.
12. Filardo G, E. Kon, M. T. Pereira Ruiz et al (2012). Platelet-rich plasma intra-articular injections for cartilage degeneration and osteoarthritis: single-versus double-spinning approach. *Knee Surg Sports Traumatol Arthrosc*, 20 (10), 2082-2091.
13. Filardo G, E. Kon, A. Di Martino et al (2012). Platelet-rich plasma vs hyaluronic acid to treat knee degenerative pathology: study design and preliminary results of a randomized controlled trial. *BMC Musculoskelet Disord*, 13, 229.
14. Cerza F, S. Carni, A. Carcangiu et al (2012). Comparison between hyaluronic acid and platelet-rich plasma, intra-articular infiltration in the treatment of gonarthrosis. *Am J Sports Med*, 40 (12), 2822-2827.
15. Spakova T, J. Rosocha, M. Lacko et al (2012). Treatment of knee joint osteoarthritis with autologous platelet-rich plasma in comparison with hyaluronic acid. *Am J Phys Med Rehabil*, 91 (5), 411-417.
16. Sanchez M, N. Fiz, J. Azofra et al (2012). A randomized clinical trial evaluating plasma rich in growth factors (PRGF-Endoret) versus hyaluronic acid in the short-term treatment of symptomatic knee osteoarthritis. *Arthroscopy*, 28 (8), 1070-1078.
17. Halpern B, S. Chaudhury, S. A. Rodeo et al (2013). Clinical and MRI outcomes after platelet-rich plasma treatment for knee osteoarthritis. *Clin J Sport Med*, 23 (3), 238-239.
18. Patel S, M. S. Dhillon, S. Aggarwal et al (2013). Treatment with platelet-rich plasma is more effective than placebo for knee osteoarthritis: a prospective, double-blind, randomized trial. *Am J Sports Med*, 41 (2), 356-364.

19. Say F, D. Gurler, K. Yener et al (2013). Platelet-rich plasma injection is more effective than hyaluronic acid in the treatment of knee osteoarthritis. *Acta Chir Orthop Traumatol Cech*, 80 (4), 278-283.
20. Hassan A.S, A. M. El-Shafey, H. S. Ahmed et al (2015). Effectiveness of the intra-articular injection of platelet rich plasma in the treatment of patients with primary knee osteoarthritis. *The Egyptian Rheumatologist*, 37, 119-124.
21. Kalunian K.C and S. Ritter (2014). Pathogenesis of osteoarthritis. *Uptodate*, Literature review current through: Oct 2014. | This topic last updated: May 02, 2014. (www.uptodate.com).
22. Man G and G. Mologhianu (2014). Osteoarthritis pathogenesis - a complex process that involves the entire joint. *J Med Life*, 7 (1), 37-41.
23. Goldring M.B (2000). The role of the chondrocyte in osteoarthritis. *Arthritis Rheum*, 43 (9), 1916-1926.
24. Davidson E.N.B, v. d. Kraan and W. B. v. d. Berg (2007). Review: TGF- β and osteoarthritis. *Osteoarthritis and Cartilage*, 15, 597-604.
25. Tyler J.A (1989). Insulin-like growth factor 1 can decrease degradation and promote synthesis of proteoglycan in cartilage exposed to cytokines. *Biochem. J*, 260, 543-548.
26. Goldring S.R (2009). Role of bone in osteoarthritis pathogenesis. *Med Clin North Am*, 93 (1), 25-35, xv.
27. Scanzello C.R and S. R. Goldring (2012). The role of synovitis in osteoarthritis pathogenesis. *Bone*, 51 (2), 249-257.
28. Altman R.D and G. E. Gold (2007). Atlas of individual radiographic features in osteoarthritis, revised. *Osteoarthritis Cartilage*, 15 Suppl A, A1-56.
29. Nguyễn Ngọc Châu (2012). Nghiên cứu mật độ khoáng xương, IL-1 β , TNF- α ở bệnh nhân thoái hóa khớp. *Luận án Tiến sỹ Y học*, (Học viện Quân Y, Bộ Quốc Phòng),

30. Sokolove J and C. M. Lepus (2013). Role of inflammation in the pathogenesis of osteoarthritis: latest findings and interpretations. *Ther Adv Musculoskelet Dis*, 5 (2), 77-94.
31. Pietrzak W.S and B. L. Eppley (2005). Platelet rich plasma: biology and new technology. *J Craniofac Surg*, 16 (6), 1043-1054.
32. Sampson S, M. Gerhardt and B. Mandelbaum (2008). Platelet rich plasma injection grafts for musculoskeletal injuries: a review. *Curr Rev Musculoskelet Med*, 1 (3-4), 165-174.
33. Anitua E, Sánchez. M, Nurden A et al (2006). New insights into and novel applications for platelet- rich fibrin therapies. *Trends in Biotechnology*, 24 (5),
34. Anitua E, M. Sanchez, G. Orive et al(2013). A biological therapy to osteoarthritis treatment using platelet-rich plasma. *Expert Opin Biol Ther*, 13 (8), 1161-1172.
35. Marx R.E (2001). Platelet-rich plasma (PRP): what is PRP and what is not PRP? *Implant Dent*, 10 (4), 225-228.
36. Manal Hasan R.S (2010). Clinical features and pathogenetic mechanisms of osteoarthritis of the hip and knee. *BC MEDICAL JOURNAL*, 52 (NO. 8), 393-398.
37. Felson D.T, R. C. Lawrence, P. A. Dieppe et al (2000). Osteoarthritis: new insights. Part 1: the disease and its risk factors. *Ann Intern Med*, 133 (8), 635-646.
38. Dieppe P.A and L. S. Lohmander (2005). Pathogenesis and management of pain in osteoarthritis. *Lancet*, 365 (9463), 965-973.
39. Kellgren J.H and J. S. Lawrence (1957). Radiological assessment of osteoarthrosis. *Ann Rheum Dis*, 16 (4), 494-502.
40. Cooper C, J. Cushnaghan, J. R. Kirwan et al (1992). Radiographic assessment of the knee joint in osteoarthritis. *Ann Rheum Dis*, 51 (1), 80-82.
41. Petersson I.F, T. Boegard, T. Saxne et al (1997). Radiographic osteoarthritis of the knee classified by the Ahlback and Kellgren & Lawrence systems for the tibiofemoral joint in people aged 35-54 years with chronic knee pain. *Ann Rheum Dis*, 56 (8), 493-496.

42. Kellgren J.H (1963). The epidemiology of chronic rheumatism; Atlas of standard radiographs of arthritis. *Oxford Blackwell Scientific*, 2, 1-44.
43. Spector T.D and C. Cooper (1993). Radiographic assessment of osteoarthritis in population studies: whither Kellgren and Lawrence? *Osteoarthritis Cartilage*, 1 (4), 203-206.
44. Roemer F.W, F. Eckstein, D. Hayashi et al (2014). The role of imaging in osteoarthritis. *Best Pract Res Clin Rheumatol*, 28 (1), 31-60.
45. Altman R.D (1991). Criteria for classification of clinical osteoarthritis. *J Rheumatol Suppl*, 27, 10-12.
46. Jorgensen C, D. Noel, F. Apparailly et al (2001). Stem cells for repair of cartilage and bone: the next challenge in osteoarthritis and rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis*, 60 (4), 305-309.
47. Altman R.D (1991). Classification of disease: Osteoarthritis. *Semin Arthritis Rheum*, 20 (6, Supplement 2), 40-47.
48. Kalunian K.C, P. Tugwell and M. P. Ramirez (2014). Pharmacologic therapy of osteoarthritis. *Uptodate*, Literature review current through: Oct 2014. | This topic last updated: May 21, 2014. (www.uptodate.com).
49. Towheed T.E, L. Maxwell, M. G. Judd et al (2006). Acetaminophen for osteoarthritis. *Cochrane Database Syst Rev*, (1), CD004257.
50. Hochberg M.C, R. D. Altman, K. T. April et al (2012). American College of Rheumatology 2012 recommendations for the use of nonpharmacologic and pharmacologic therapies in osteoarthritis of the hand, hip, and knee. *Arthritis Care Res (Hoboken)*, 64 (4), 465-474.
51. Jordan K.M, N. K. Arden, M. Doherty et al (2003). EULAR Recommendations 2003: an evidence based approach to the management of knee osteoarthritis: Report of a Task Force of the Standing Committee for International Clinical Studies Including Therapeutic Trials (ESCISIT). *Ann Rheum Dis*, 62 (12), 1145-1155.

52. Newstadt.DH (1992). Intraarticular steroid therapy. In: Osteoarthritis: Diagnosis and Medical/Surgical Management. Moskowitz RW, Howell DS, Goldberg VM, Mankin HJ (Eds), WB Saunders Co, Philadelphia, 493.
53. McAlindon T.E, R. R. Bannuru, M. C. Sullivan et al (2014). OARSI guidelines for the non-surgical management of knee osteoarthritis. *Osteoarthritis Cartilage*, 22 (3), 363-388.
54. Nguyễn Văn Pho (2007). Đánh giá hiệu quả của tiêm chất nhầy sodium-Hyaluronat (GO-ON) vào ổ khớp trong điều trị thoái hóa khớp gối. *Luận văn tốt nghiệp bác sỹ chuyên khoa II- Đại học Y Hà Nội*,
55. Dieppe P (2000). Osteoarthritis and related disorders; Disorders of bone, cartilage and connective tissue; Rheumatology, 2nd Edition. Mosby,
56. Altman R, E. Asch, D. Bloch et al (1986). Development of criteria for the classification and reporting of osteoarthritis. Classification of osteoarthritis of the knee. Diagnostic and Therapeutic Criteria Committee of the American Rheumatism Association. *Arthritis Rheum*, 29 (8), 1039-1049.
57. Hunter D.J, J. J. McDougall and F. J. Keefe (2009). The symptoms of osteoarthritis and the genesis of pain. *Med Clin North Am*, 93 (1), 83-100, xi.
58. Liu A, T. Kendzerska, I. Stanaitis et al(2014). The relationship between knee pain characteristics and symptom state acceptability in people with knee osteoarthritis. *Osteoarthritis Cartilage*, 22 (2), 178-183.
59. Vignon E, M. Piperno, M. P. Le Graverand et al (2003). Measurement of radiographic joint space width in the tibiofemoral compartment of the osteoarthritic knee: comparison of standing anteroposterior and Lyon schuss views. *Arthritis Rheum*, 48 (2), 378-384.
60. Braun H.J and G. E. Gold (2012). Diagnosis of osteoarthritis: imaging. *Bone*, 51 (2), 278-288.
61. Kazam J.K, L. N. Nazarian, T. T. Miller et al (2011). Sonographic evaluation of femoral trochlear cartilage in patients with knee pain. *J Ultrasound Med*, 30 (6), 797-802.

62. Saarakkala S, P. Waris, V. Waris et al (2012). Diagnostic performance of knee ultrasonography for detecting degenerative changes of articular cartilage. *Osteoarthritis Cartilage*, 20 (5), 376-381.
63. Patel A.J, D. Setyono, E. Gracely, A. Checa (2013). Sonographic assessment of hyaline cartilage thickness in the knee at different views from the standard view with the knee fully flexed. *Abstracts/ Osteoarthritis and Cartilage*, 21 (S195),
64. Spannow A.H, M. Pfeiffer-Jensen, N. T. Andersen et al (2010). Ultrasonographic measurements of joint cartilage thickness in healthy children: age- and sex-related standard reference values. *J Rheumatol*, 37 (12), 2595-2601.
65. Iagnocco A, G. Coari and A. Zoppini (1992). Sonographic evaluation of femoral condylar cartilage in osteoarthritis and rheumatoid arthritis. *Scand J Rheumatol*, 21 (4), 201-203.
66. Hall M, S. Doherty, P. Courtney et al (2014). Synovial pathology detected on ultrasound correlates with the severity of radiographic knee osteoarthritis more than with symptoms. *Osteoarthritis Cartilage*, 22 (10), 1627-1633.
67. Pavelka K, J. Gatterova, K. Pavelka, Sr. et al (1992). Correlation between knee roentgenogram changes and clinical symptoms in osteoarthritis. *Rev Rhum Mal Osteoartic*, 59 (9), 553-559.
68. Fukui N, S. Yamane, S. Ishida et al (2010). Relationship between radiographic changes and symptoms or physical examination findings in subjects with symptomatic medial knee osteoarthritis: a three-year prospective study. *BMC Musculoskelet Disord*, 11, 269.
69. Potter H.G, J. M. Linklater, A. A. Allen et al (1998). Magnetic resonance imaging of articular cartilage in the knee. An evaluation with use of fast-spin-echo imaging. *J Bone Joint Surg Am*, 80 (9), 1276-1284.

70. Peterfy C.G, A. Guermazi, S. Zaim et al (2004). Whole-Organ Magnetic Resonance Imaging Score (WORMS) of the knee in osteoarthritis. *Osteoarthritis Cartilage*, 12 (3), 177-190.
71. Kornaat P.R, R. Y. Ceulemans, H. M. Kroon et al (2005). MRI assessment of knee osteoarthritis: Knee Osteoarthritis Scoring System (KOSS)--inter-observer and intra-observer reproducibility of a compartment-based scoring system. *Skeletal Radiol*, 34 (2), 95-102.
72. Hunter D.J, G. H. Lo, D. Gale et al (2008). The reliability of a new scoring system for knee osteoarthritis MRI and the validity of bone marrow lesion assessment: BLOKS (Boston Leeds Osteoarthritis Knee Score). *Ann Rheum Dis*, 67 (2), 206-211.
73. Hunter D.J, A. Guermazi, G. H. Lo et al (2011). Evolution of semi-quantitative whole joint assessment of knee OA: MOAKS (MRI Osteoarthritis Knee Score). *Osteoarthritis Cartilage*, 19 (8), 990-1002.
74. Hunter D (2010). What semi-quantitative scoring instrument for knee OA MRI should you use? *Osteoarthritis and Cartilage*, 18, 1363-1364.
75. Wluka A.E, R. Wolfe, S. Stuckey et al (2004). How does tibial cartilage volume relate to symptoms in subjects with knee osteoarthritis? *Ann Rheum Dis*, 63 (3), 264-268.
76. Raynauld J.P, J. Martel-Pelletier, M. J. Berthiaume et al (2004). Quantitative magnetic resonance imaging evaluation of knee osteoarthritis progression over two years and correlation with clinical symptoms and radiologic changes. *Arthritis Rheum*, 50 (2), 476-487.
77. Phan C.M, T. M. Link, G. Blumenkrantz et al (2006). MR imaging findings in the follow-up of patients with different stages of knee osteoarthritis and the correlation with clinical symptoms. *Eur Radiol*, 16 (3), 608-618.
78. Outerbridge R.E (1961). The etiology of chondromalacia patellae. *J Bone Joint Surg Br*, 43-B, 752-757.

79. Baysal O, T. Baysal, A. Alkan et al (2004). Comparison of MRI graded cartilage and MRI based volume measurement in knee osteoarthritis. *Swiss Med Wkly*, 134 (19-20), 283-288.
80. Silverstein F.E, G. Faich, J. L. Goldstein et al (2000). Gastrointestinal toxicity with celecoxib vs nonsteroidal anti-inflammatory drugs for osteoarthritis and rheumatoid arthritis: the CLASS study: A randomized controlled trial. Celecoxib Long-term Arthritis Safety Study. *JAMA*, 284 (10), 1247-1255.
81. Watson M, S. T. Brookes, A. Faulkner et al (2006). WITHDRAWN: Non-aspirin, non-steroidal anti-inflammatory drugs for treating osteoarthritis of the knee. *Cochrane Database Syst Rev*, (1), CD000142.
82. Buckwalter J.A and S. Lohmander (1994). Operative treatment of osteoarthrosis. Current practice and future development. *J Bone Joint Surg Am*, 76 (9), 1405-1418.
83. Kirkley A, T. B. Birmingham, R. B. Litchfield et al (2008). A randomized trial of arthroscopic surgery for osteoarthritis of the knee. *N Engl J Med*, 359 (11), 1097-1107.
84. Kirwan J.R, H. L. Currey, M. A. Freeman et al (1994). Overall long-term impact of total hip and knee joint replacement surgery on patients with osteoarthritis and rheumatoid arthritis. *Br J Rheumatol*, 33 (4), 357-360.
85. Đoàn Văn Đệ (2004). Cơ chế bệnh sinh thoái hóa khớp. *Hội nghị khoa học Chuyên đề Bệnh thoái hóa khớp và cột sống, Hội Thấp khớp học Việt Nam*, 7-12.
86. Nguyễn Văn Triệu, K. Yudoh, Trần Ngọc Ân và cộng sự (2004). Cơ chế phân tử của sự thiếu hụt oxy trong hoạt hóa HIF-1 ở tế bào sụn khớp bệnh nhân thoái hóa khớp. *Hội nghị khoa học Chuyên đề Bệnh thoái hóa khớp và cột sống, Hội Thấp khớp học Việt Nam*, 46-47.
87. Nguyễn Văn Triệu, K. Yudoh, Trần Ngọc Ân và cộng sự (2004). Cơ chế phân tử của Oxidative stress hoạt hóa MMPs ở tế bào sụn khớp bệnh nhân thoái hóa khớp. *Hội nghị khoa học Chuyên đề Bệnh thoái hóa khớp và cột sống, Hội Thấp khớp học Việt Nam*, 48-49.

88. Nguyễn Thị Mộng Trang và Lê Anh Thư (2004). Tình hình thoái hóa khớp tại khoa Nội xương khớp bệnh viện Chợ Rẫy (2/2001-2/2004). *Hội nghị khoa học Chuyên đề Bệnh thoái hóa khớp và cột sống, Hội Thấp khớp học Việt Nam*, 13-18.
89. Đinh Thị Diệu Hằng (2013). Nghiên cứu thực trạng bệnh thoái hóa khớp gối và hiệu quả nâng cao năng lực chẩn đoán, xử trí của cán bộ y tế xã tại Hải Dương. *Luận án tiến sỹ Y học, Trường Đại học Y Hà Nội*,
90. Đặng Hồng Hoa (1997). Nhận xét một số đặc điểm lâm sàng và cận lâm sàng của bệnh hư khớp gối. *Luận án thạc sỹ y học, Trường Đại học Y Hà Nội*,
91. Nguyễn Thị Ái (2006). Nghiên cứu đặc điểm lâm sàng, cận lâm sàng và áp dụng các tiêu chuẩn chẩn đoán bệnh thoái hoá khớp gối. *Luận văn tốt nghiệp thạc sỹ Y học, Trường Đại học Y Hà Nội*,
92. Nguyễn Thị Ngọc Lan và Nguyễn Vĩnh Ngọc (2007). Đặc điểm lâm sàng và cận lâm sàng ở bệnh nhân thoái hóa khớp gối được chẩn đoán theo tiêu chuẩn ACR 1991. *Y học lâm sàng, Số đặc san*, 68-73.
93. Nguyễn Vĩnh Ngọc, Nguyễn Thị Ngọc Lan và Nguyễn Thị Ái (2007). So sánh các tiêu chuẩn chẩn đoán thoái hóa khớp gối. *Y học lâm sàng, Số đặc san*, 74-78.
94. Lê Thị Liễu và Nguyễn Mai Hồng (2009). Nhận xét bước đầu về các hình ảnh siêu âm trong bệnh thoái hóa khớp gối. *Nội khoa, Hội Nội khoa Việt Nam*, 4, 96-101.
95. Lưu Thị Bình và Phạm Thị Quyên (2013). Nghiên cứu tổn thương viêm màng hoạt dịch trên siêu âm Doppler ở bệnh nhân thoái hóa khớp gối nguyên phát tại Thái Nguyên. *Tạp chí Nội khoa Việt nam*, 214-221.
96. Lê Công Tiến (2013). Nghiên cứu vai trò của siêu âm trong thoái hóa khớp gối nguyên phát. *Luận văn thạc sỹ Y học, Trường Đại học Y Hà Nội*,
97. Cấn Thị Ánh Tuyết và Nguyễn Thị Phi Nga (2014). Mối liên quan giữa viêm màng hoạt dịch với các biểu hiện lâm sàng và cận lâm sàng ở bệnh nhân thoái hóa khớp gối. *Tạp chí Nội khoa Việt nam*, 13, 33-37.

98. Nguyễn Xuân Thiệp (2013). Nghiên cứu lâm sàng, hình ảnh x quang qui ước và hình ảnh cộng hưởng từ ở bệnh nhân thoái hóa khớp gối. *Luận văn thạc sỹ Y học, Học viện Quân Y,*
99. Tống Thị Thu Hằng, Lâm Khánh và Dương Đình Toàn (2014). Đặc điểm hình ảnh cộng hưởng từ tổn thương sụn khớp trong thoái hóa khớp gối và dùng phần mềm OsiriX để lượng hóa tổn thương. *Tạp chí Nội khoa Việt nam, Số đặc biệt, 62-68.*
100. Nguyễn Mai Hồng (2006). Xu hướng mới trong chẩn đoán và điều trị thoái hóa khớp. *Y học lâm sàng, 8, 15-19.*
101. Nguyễn Mai Hồng, Bùi Hải Bình và Trần Ngọc Ân (2004). Nghiên cứu giá trị nội soi khớp trong chẩn đoán và điều trị thoái hóa khớp gối *Hội nghị khoa học Chuyên đề Bệnh thoái hóa khớp và cột sống, Hội Thấp khớp học Việt Nam, 19-26.*
102. Thái Hồng Ánh (2004). Nghiên cứu hiệu quả tác dụng và dung nạp của Hyaluronate sodium tiêm khớp trong điều trị thoái hóa khớp gối. *Hội nghị khoa học Chuyên đề Bệnh thoái hóa khớp và cột sống, Hội Thấp khớp học Việt Nam, 27-40.*
103. Bùi Đức Thịnh và Nguyễn Bảo Đông (2004). Nhận xét bước đầu hiệu quả chữa bệnh thoái hóa cột sống thắt lưng, thoái hóa khớp gối bằng nước khoáng nóng tại bệnh viện Suối khoáng Mỹ Lâm- Tuyên Quang. *Hội nghị khoa học Chuyên đề Bệnh thoái hóa khớp và cột sống, Hội Thấp khớp học Việt Nam, 41-45.*
104. Nguyễn Thị Ngọc Lan và Nguyễn Kim Dung (2009). Nghiên cứu hiệu quả của Glucosamin sulphat (Viartril-S) trong điều trị thoái hóa khớp gối. *Nội khoa, Hội Nội khoa Việt Nam, 4, 112-119.*
105. Phạm Chi Lăng (2011). Điều trị thoái hóa khớp gối vẹo trong bằng cắt xương sửa trục xương chày và cắt lọc khớp qua nội soi. *Y học Việt Nam, 383, 35-36.*
106. Phạm Chi Lăng (2014). Một số phương pháp điều trị ngoại khoa thoái hóa khớp gối. *Tạp chí Nội khoa Việt nam, Số đặc biệt, 69-77.*

107. Josef Neumüller A.E, Thomas Wagner (2015). Transmission Electron Microscopy of Platelets FROM Apheresis and Buffy-Coat-Derived Platelet Concentrates, The Transmission Electron Microscope. *Theory and Applications*, Dr. Khan Maaz (Ed.),
108. Ehrenfest D.M.D, L. Rasmusson and T. Albrektsson (2008). Classification of platelet concentrates:from pure platelet-rich plasma (P-PRP) to leucocyte- and platelet-rich fibrin (L-PRF). *Trends in Biotechnology*, Vol.27 (No.3), 158-167.
109. Everts P.A, A. van Zundert, J. P. Schonberger et al (2008). What do we use: platelet-rich plasma or platelet-leukocyte gel? *J Biomed Mater Res A*, 85 (4), 1135-1136.
110. Leitner G.C, R. Gruber, J. Neumuller et al (2006). Platelet content and growth factor release in platelet-rich plasma: a comparison of four different systems. *Vox Sang*, 91 (2), 135-139.
111. Anitua E, M. Sanchez, J. J. Aguirre et al (2014). Efficacy and safety of plasma rich in growth factors intra-articular infiltrations in the treatment of knee osteoarthritis. *Arthroscopy*, 30 (8), 1006-1017.
112. A. R. a. Development (2009). Autologous Conditioned Plasma Double Syringe System. *All rights reserved, LB0810C*, <https://www.arthrex.com/myarthrex/whitepapers/ Biomechanical Testing>.
113. Mazzocca A.D, M. B. McCarthy, D. M. Chowaniec et al (2012). Platelet-rich plasma differs according to preparation method and human variability. *J Bone Joint Surg Am*, 94 (4), 308-316.
114. A. R. a. Development (2010). In Vitro Comparison of Autologous Conditioned Plasma (ACP) to a Buffy Coat-Based Platelet-Rich Plasma (PRP) Product. *Arthrex Inc. All rights reserved. LA0810C*, <https://www.arthrex.com/myarthrex/whitepapers/ Biomechanical Testing>.

115. A. R. a. Development (2009). In Vitro Effects of Autologous Conditioned Plasma (ACP). © Copyright Arthrex Inc., 2009. All rights reserved. LA0815A, [https://www.arthrex.com/myarthrex/whitepapers/ Biomechanical Testing](https://www.arthrex.com/myarthrex/whitepapers/Biomechanical%20Testing).
116. Graziani F, S. Ivanovski, S. Cei et al (2006). The in vitro effect of different PRP concentrations on osteoblasts and fibroblasts. *Clin Oral Implants Res*, 17 (2), 212-219.
117. Weibrich G, W. K. Kleis, G. Hafner et al (2002). Growth factor levels in platelet-rich plasma and correlations with donor age, sex, and platelet count. *J Craniomaxillofac Surg*, 30 (2), 97-102.
118. [http://www.fda.gov/BiologicsBloodVaccines/BloodBloodProducts/Approved Products/SubstantiallyEquivalent510kDeviceInformation/ucm064751.htm](http://www.fda.gov/BiologicsBloodVaccines/BloodBloodProducts/Approved%20Products/SubstantiallyEquivalent510kDeviceInformation/ucm064751.htm)
119. David C and E. Peter (2008). Platelet Rich Plasma (PRP) matrix grafts. *Practical Management, January/ February*, 8 (1), 12-26.
120. Peerbooms J.C, J. Sluimer, D. J. Bruijn et al (2010). Positive effect of an autologous platelet concentrate in lateral epicondylitis in a double-blind randomized controlled trial: platelet-rich plasma versus corticosteroid injection with a 1-year follow-up. *Am J Sports Med*, 38 (2), 255-262.
121. Mishra A, J. Woodall, Jr. and A. Vieira (2009). Treatment of tendon and muscle using platelet-rich plasma. *Clin Sports Med*, 28 (1), 113-125.
122. Garbis N, A. A. Romeo, G. V. Thiel et al (2011). Clinical Indications and Techniques for the Use of Platelet-Rich Plasma in the Shoulder. *Oper Tech Sports Med*, 19, 165-169.
123. Mishra A and T. Gosens (2011). Clinical Indications and Techniques for the Use of Platelet-Rich Plasma in the Elbow. *Oper Tech Sports Med*, 19, 170-176.
124. Rabago D, T. M. Best, A. E. Zgierska et al (2009). A systematic review of four injection therapies for lateral epicondylitis: prolotherapy, polidocanol, whole blood and platelet-rich plasma. *Br J Sports Med*, 43 (7), 471-481.

125. Spakova T, J. Rosocha, M. Lacko et al (2012). Treatment of Knee Joint Osteoarthritis with Autologous Platelet-Rich Plasma in Comparison with Hyaluronic Acid. *Am J Phys Med Rehabil*,
126. Chang K.V, C. Y. Hung, F. Aliwarga et al (2014). Comparative effectiveness of platelet-rich plasma injections for treating knee joint cartilage degenerative pathology: a systematic review and meta-analysis. *Arch Phys Med Rehabil*, 95 (3), 562-575.
127. Laudy A.B, E. W. Bakker, M. Rekers et al (2014). Efficacy of platelet-rich plasma injections in osteoarthritis of the knee: a systematic review and meta-analysis. *Br J Sports Med*,
128. Khoshbin A, T. Leroux, D. Wasserstein et al (2013). The efficacy of platelet-rich plasma in the treatment of symptomatic knee osteoarthritis: a systematic review with quantitative synthesis. *Arthroscopy*, 29 (12), 2037-2048.
129. Kon E, G. Filardo, B. Di Matteo et al (2013). PRP for the treatment of cartilage pathology. *Open Orthop J*, 7, 120-128.
130. Park Y.G, S. B. Han, S. J. Song et al (2012). Platelet-rich plasma therapy for knee joint problems: review of the literature, current practice and legal perspectives in Korea. *Knee Surg Relat Res*, 24 (2), 70-78.
131. Bui Hong Thien Khanh, Triet Dinh Duong, Nhan Thanh Nguyen et al (2014). Symptomatic knee osteoarthritis treatment using autologous adipose derived stem cells and platelet-rich plasma: a clinical study. *Biomedical Research and Therapy*, 1 (1), 2-8.
132. Bellamy N (1989). Pain assessment in osteoarthritis: experience with the WOMAC osteoarthritis index. *Semin Arthritis Rheum*, 18 (4 Suppl 2), 14-17.
133. Kraus V.B, T. P. Vail, T. Worrell et al (2005). A comparative assessment of alignment angle of the knee by radiographic and physical examination methods. *Arthritis Rheum*, 52 (6), 1730-1735.
134. Deep K, M. Norris, C. Smart et al (2003). Radiographic measurement of joint space height in non-osteoarthritic tibiofemoral joints. A comparison of weight-bearing extension and 30 degrees flexion views. *J Bone Joint Surg Br*, 85 (7), 980-982.

135. Backhaus M, G. R. Burmester, T. Gerber et al (2001). Guidelines for musculoskeletal ultrasound in rheumatology. *Ann Rheum Dis*, 60 (7), 641-649.
136. D'Agostino M.A, P. Conaghan, M. Le Bars et al (2005). EULAR report on the use of ultrasonography in painful knee osteoarthritis. Part 1: prevalence of inflammation in osteoarthritis. *Ann Rheum Dis*, 64 (12), 1703-1709.
137. Peterfy C.G, G. Gold, F. Eckstein et al (2006). MRI protocols for whole-organ assessment of the knee in osteoarthritis. *Osteoarthritis Cartilage*, 14 Suppl A, A95-111.
138. Duc S.R, P. Koch, M. R. Schmid et al (2007). Diagnosis of articular cartilage abnormalities of the knee: prospective clinical evaluation of a 3D water-excitation true FISP sequence. *Radiology*, 243 (2), 475-482.
139. Guermazi A, S. Zaim, B. Taouli et al (2003). MR findings in knee osteoarthritis. *Eur Radiol*, 13 (6), 1370-1386.
140. Phạm Mạnh Hùng (2011). Rối loạn lipid máu và nguy cơ bệnh tim mạch, Khuyến cáo 2010 về các bệnh lý tim mạch và chuyển hóa. *Hội Tim mạch học Việt Nam, Nhà Xuất bản Y học chi nhánh TP Hồ Chí Minh*,
141. Nguyễn Thị Xuyên (chủ biên) (2015). Chương 4: Bệnh đái tháo đường, Hướng dẫn Chẩn đoán và Điều trị bệnh Nội tiết- Chuyển hóa. *Nhà XB Y học*, 174-237.
142. L. T. Ho-Pham, T. Q. Lai, L. D. Mai et al (2014). Prevalence of radiographic osteoarthritis of the knee and its relationship to self-reported pain. *PLoS One*, 9 (4), e94563.
143. Felson D.T, Y. Zhang, M. T. Hannan et al (1997). Risk factors for incident radiographic knee osteoarthritis in the elderly: the Framingham Study. *Arthritis Rheum*, 40 (4), 728-733.
144. Adams J.G, T. McAlindon, M. Dimasi et al (1999). Contribution of meniscal extrusion and cartilage loss to joint space narrowing in osteoarthritis. *Clin Radiol*, 54 (8), 502-506.

145. Bollet A.J (2001). Edema of the bone marrow can cause pain in osteoarthritis and other diseases of bone and joints. *Ann Intern Med*, 134 (7), 591-593.
146. Niu J, Y. Q. Zhang, J. Torner et al (2009). Is obesity a risk factor for progressive radiographic knee osteoarthritis? *Arthritis Rheum*, 61 (3), 329-335.
147. Nguyễn Thị Thanh Phương và Nguyễn Vĩnh Ngọc (2013). Nghiên cứu hình ảnh siêu âm sụn khớp ở bệnh nhân thoái hóa khớp gối. *Tạp chí Nội khoa Việt nam*, 10/2013, 206-213.
148. Cooper C, T. McAlindon, D. Coggon et al (1994). Occupational activity and osteoarthritis of the knee. *Ann Rheum Dis*, 53 (2), 90-93.
149. Felson D.T, Y. Zhang, J. M. Anthony et al (1992). Weight loss reduces the risk for symptomatic knee osteoarthritis in women. The Framingham Study. *Ann Intern Med*, 116 (7), 535-539.
150. Puenpatom R.A and T. W. Victor (2009). Increased prevalence of metabolic syndrome in individuals with osteoarthritis: an analysis of NHANES III data (abstract). *Postgrad Med*, 121 (6), 9-20.
151. ElSaid T.O, S. M. Olama and A. M. Elewa (2013). Metabolic Syndrome In Egyptian Patients with Primary Knee Osteoarthritis. *Journal of Autoimmune Diseases and Rheumatology*, 1 (1), 5-10.
152. Lê Na (2012). Nhận xét tình trạng thoái hóa khớp gối ở người có hội chứng chuyển hóa từ 40 đến 70 tuổi. *Luận án thạc sỹ y học, Đại học Y Hà Nội*,
153. Culvenor A.G, C. N. Engen, B. E. Oiestad et al (2014). Defining the presence of radiographic knee osteoarthritis: a comparison between the Kellgren and Lawrence system and OARSI atlas criteria. *Knee Surg Sports Traumatol Arthrosc*,
154. Felson D.T, M. C. Nevitt, M. Yang et al (2008). A new approach yields high rates of radiographic progression in knee osteoarthritis. *J Rheumatol*, 35 (10), 2047-2054.

155. Nagaosa Y, P. Lanyon and M. Doherty (2002). Characterisation of size and direction of osteophyte in knee osteoarthritis: a radiographic study. *Ann Rheum Dis*, 61 (4), 319-324.
156. Brandt K.D, P. Dieppe and E. Radin (2009). Etiopathogenesis of osteoarthritis. *Med Clin North Am*, 93 (1), 1-24, xv.
157. Pulsatelli L, O. Addimanda, V. Brusi et al (2013). New findings in osteoarthritis pathogenesis: therapeutic implications. *Ther Adv Chronic Dis*, 4 (1), 23-43.
158. Iagnocco A (2010). Imaging the joint in osteoarthritis: a place for ultrasound? *Best Pract Res Clin Rheumatol*, 24 (1), 27-38.
159. Lê Thị Liễu và Nguyễn Mai Hồng (2009). Nghiên cứu vai trò của siêu âm khớp trong chẩn đoán bệnh thoái hóa khớp gối. *Bệnh viện Bạch Mai*, Đề tài nghiên cứu khoa học cấp cơ sở,
160. Link T.M, L. S. Steinbach, S. Ghosh et al (2003). Osteoarthritis: MR imaging findings in different stages of disease and correlation with clinical findings. *Radiology*, 226 (2), 373-381.
161. Hayes C.W, D. A. Jamadar, G. W. Welch et al (2005). Osteoarthritis of the knee: comparison of MR imaging findings with radiographic severity measurements and pain in middle-aged women. *Radiology*, 237 (3), 998-1007.
162. Kornaat P.R, J. L. Bloem, R. Y. Ceulemans et al (2006). Osteoarthritis of the knee: association between clinical features and MR imaging findings. *Radiology*, 239 (3), 811-817.
163. Waldschmidt J.G, E. M. Braunstein and K. A. Buckwalter (1999). Magnetic resonance imaging of osteoarthritis. *Rheum Dis Clin North Am*, 25 (2), 451-465.
164. McCauley T.R, P. R. Kornaat and W. H. Jee (2001). Central osteophytes in the knee: prevalence and association with cartilage defects on MR imaging. *AJR Am J Roentgenol*, 176 (2), 359-364.

165. Felson D.T, C. E. Chaisson, C. L. Hill et al (2001). The association of bone marrow lesions with pain in knee osteoarthritis (abstract). *Ann Intern Med*, 134 (7), 541-549.
166. Hunter D.J, Y. Zhang, J. Niu et al (2006). Increase in bone marrow lesions associated with cartilage loss: a longitudinal magnetic resonance imaging study of knee osteoarthritis. *Arthritis Rheum*, 54 (5), 1529-1535.
167. Roemer F.W, A. Guermazi, M. K. Javaid et al (2009). Change in MRI-detected subchondral bone marrow lesions is associated with cartilage loss: the MOST Study. A longitudinal multicentre study of knee osteoarthritis. *Ann Rheum Dis*, 68 (9), 1461-1465.
168. Ravaut P, G. R. Auleley, C. Chastang et al (1996). Knee joint space width measurement: an experimental study of the influence of radiographic procedure and joint positioning. *Br J Rheumatol*, 35 (8), 761-766.

BỆNH ÁN MINH HỌA

BN nữ, Nguyễn T T P, nữ, 68t, khám 9/4/2013

Cao 160 cm, nặng 63 kg, BMI 24,6

Đau khớp gối T, thời gian bệnh: 7 năm. Đợt này đau nhiều 8 tháng nay

Tiền sử: Uống Celebrex và Artrodar cách đây 1 tháng, 2 tuần nay không uống.

Đã tiêm HA cách đây 6 tháng (5 mũi), corticoid cách đây 2 tháng (2 mũi)

XN: tiểu cầu máu 211 G/l, tiểu cầu PRP 464 G/l

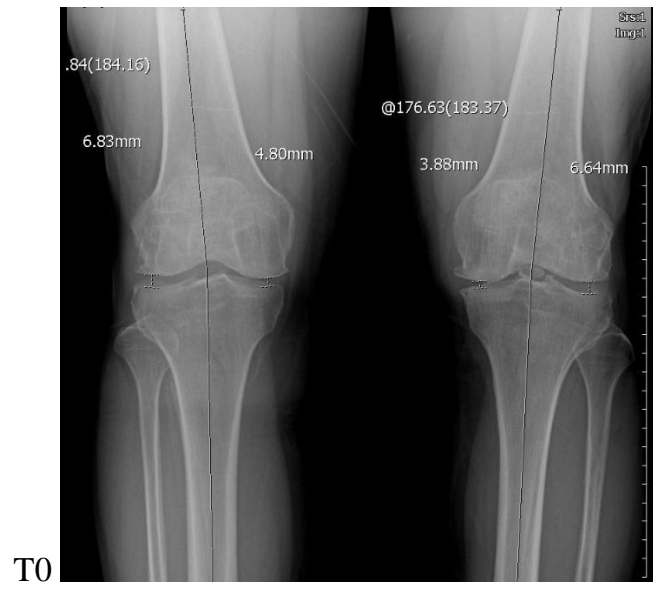
TGF- β 1 máu toàn phần: 62,3 ng/ml; trong PRP: 86,9 ng/ml

Tiêm PRP 3 mũi.

Kết quả:

Thời điểm	T0	T1	T2	T6	T10	T26
VAS	6	6	5	4	3	2
WOMAC đau	8	6	4	3	3	1
WOMAC cứng khớp	2	2	0	0	0	0
WOMAC vận động	39	36	31	26	18	11
WOMAC chung	49	44	35	29	21	12
Bề dày sụn SÂ (mm):						
M	1,9					1,8
N	2,1					2,3
L	2,1					2,1
Bề dày sụn MRI (mm)						
T	1,2					0,9
G	1,9					2,0
N	1,7					1,7
Mức độ hài lòng						8

Xquang:



Siêu âm:

T0

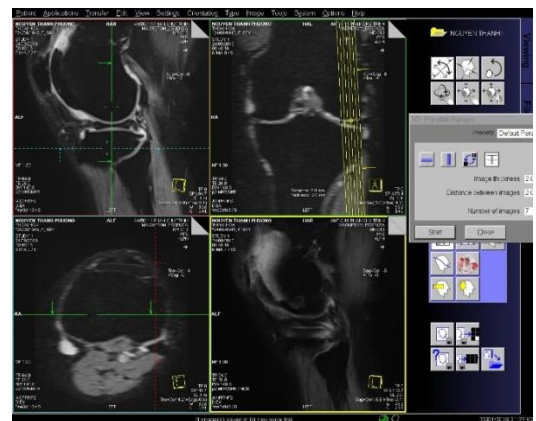
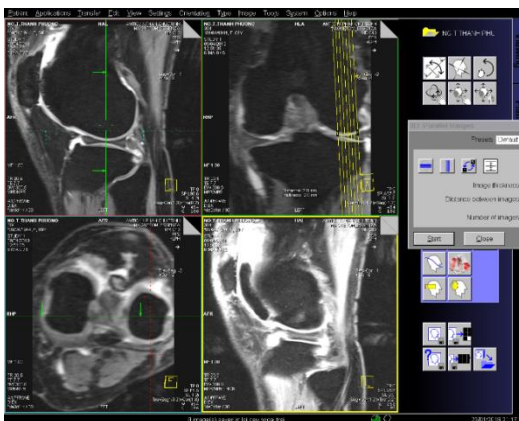
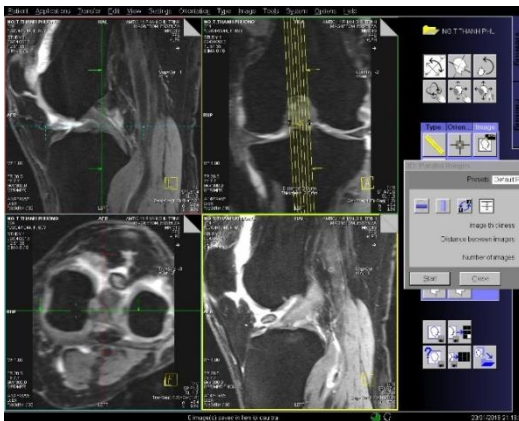
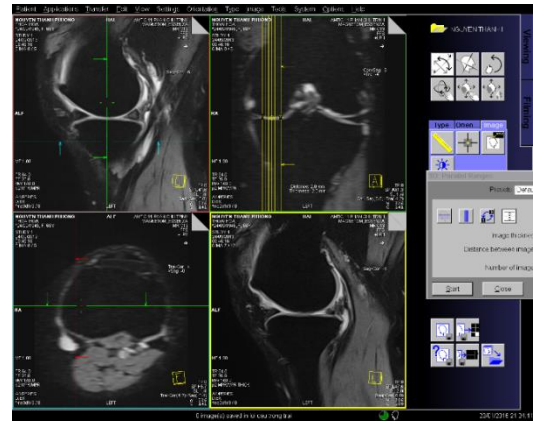
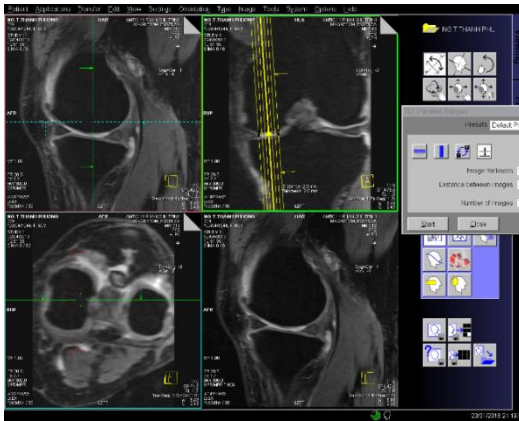
T26



MRI:

T0

T26



BỘ GIÁO DỤC VÀ ĐÀO TẠO

BỘ Y TẾ

TRƯỜNG ĐẠI HỌC Y HÀ NỘI



BÙI HẢI BÌNH

**NGHIÊN CỨU ĐIỀU TRỊ BỆNH THOÁI HÓA KHỚP GỐI
NGUYÊN PHÁT BẰNG LIỆU PHÁP HUYẾT TƯƠNG
GIÀU TIỂU CẦU TỰ THÂN**

LUẬN ÁN TIẾN SỸ Y HỌC

HÀ NỘI – 2016

BỘ GIÁO DỤC VÀ ĐÀO TẠO

BỘ Y TẾ

TRƯỜNG ĐẠI HỌC Y HÀ NỘI

BÙI HẢI BÌNH

**NGHIÊN CỨU ĐIỀU TRỊ BỆNH THOÁI HÓA KHỚP GỐI
NGUYÊN PHÁT BẰNG LIỆU PHÁP HUYẾT TƯƠNG
GIÀU TIỂU CẦU TỰ THÂN**

Chuyên ngành: Nội- xương khớp

Mã số : 62720142

LUẬN ÁN TIẾN SỸ Y HỌC

Người hướng dẫn khoa học:

PGS.TS Nguyễn Thị Ngọc Lan

HÀ NỘI – 2016

Lời cảm ơn

Nhân dịp hoàn thành luận án, tôi xin chân thành cảm ơn Ban giám hiệu, Phòng đào tạo sau đại học Trường đại học Y Hà Nội và Ban giám đốc bệnh viện Bạch Mai đã tạo mọi điều kiện thuận lợi cho tôi trong suốt quá trình học tập và hoàn thành luận án.

Tôi xin bày tỏ lòng biết ơn đến GS.TS. Trần Ngọc Ân, Chủ tịch Hội Thấp khớp học Việt Nam, là giáo sư đầu ngành trong lĩnh vực Thấp khớp học Việt Nam, người thầy đã tận tình giảng dạy, hướng dẫn và cho tôi những lời khuyên quý báu về chuyên môn.

Tôi xin chân thành cảm ơn đến PGS.TS. Nguyễn Thị Ngọc Lan là người thầy đã trực tiếp hướng dẫn tôi trong suốt quá trình học tập và hoàn thành luận án.

Tôi xin bày tỏ lòng biết ơn và sự kính trọng tới các thầy, cô trong Hội đồng chấm luận án đã dành nhiều thời gian và công sức chỉ bảo giúp đỡ tôi trong quá trình hoàn thiện bản luận án này.

Tôi xin bày tỏ lòng biết ơn tới GS.TS. Ngô Quý Châu- Trưởng bộ môn Nội tổng hợp và các thầy, cô của Bộ môn Nội tổng hợp, Trường đại học Y Hà Nội nơi tôi công tác, đã dạy dỗ và giúp đỡ tôi trong suốt quá trình học tập và hoàn thành luận án.

Tôi xin chân thành cảm ơn toàn thể cán bộ, nhân viên khoa Cơ Xương Khớp bệnh viện Bạch Mai nơi tôi công tác, đã tạo mọi điều kiện thuận lợi và tận tình giúp đỡ tôi.

Tôi xin bày tỏ lòng biết ơn đến khoa Huyết học, khoa Sinh hóa, khoa Chẩn đoán hình ảnh bệnh viện Bạch Mai, phòng Thí nghiệm chẩn đoán phân tử viện Vệ sinh Dịch tễ trung ương đã giúp đỡ tôi trong suốt quá trình làm luận án.

Tôi cũng xin được chân thành cảm ơn các bạn bè và đồng nghiệp đã luôn giúp đỡ, động viên tôi trong suốt quá trình học tập và hoàn thành luận án.

Cuối cùng, tôi xin bày tỏ lòng biết ơn tới Cha, Mẹ, Anh, Chị, Em, Vợ và hai con gái thân yêu đã luôn ở bên cạnh tôi những lúc khó khăn, động viên và tạo điều kiện tốt nhất để tôi yên tâm học tập, nghiên cứu và hoàn thành luận án.

Hà Nội, ngày 30 tháng 3 năm 2016

Bùi Hải Bình

LỜI CAM ĐOAN

Tôi là Bùi Hải Bình, nghiên cứu sinh khóa 30, Trường Đại học Y Hà Nội, chuyên ngành Nội xương khớp, xin cam đoan:

1. Đây là luận án do bản thân tôi trực tiếp thực hiện dưới sự hướng dẫn của Cô Nguyễn Thị Ngọc Lan.
2. Công trình này không trùng lặp với bất kỳ nghiên cứu nào đã được công bố tại Việt Nam.
3. Các số liệu và thông tin trong nghiên cứu là hoàn toàn chính xác, trung thực và khách quan, đã được xác nhận và chấp thuận của cơ sở nơi nghiên cứu.

Tôi xin hoàn toàn chịu trách nhiệm trước pháp luật về những cam kết này.

Hà Nội, ngày 30 tháng 3 năm 2016

Người viết cam đoan ký và ghi rõ họ tên

Bùi Hải Bình

CÁC CHỮ VIẾT TẮT

ACP	: Huyết tương theo tình trạng tự thân (Autologous Conditioned Plasma)
ACR	: Hiệp hội Thấp khớp học Mỹ
BMI	: Chỉ số khối cơ thể (Body Mass Index)
BN	: Bệnh nhân
CT	: Chụp cắt lớp vi tính
CVKS:	: Thuốc chống viêm không steroid
ĐT	: Điều trị
EULAR	: Hiệp hội Thấp khớp học châu Âu
HA	: Hyaluronic acid
L-PRP	: Huyết tương giàu tiểu cầu chứa ít bạch cầu
MRI	: Cộng hưởng từ
NC	: Nghiên cứu
NSK	: Nội soi khớp
PPP	: Huyết tương nghèo tiểu cầu
P-PRP	: Huyết tương giàu tiểu cầu không chứa bạch cầu
PRP	: Huyết tương giàu tiểu cầu
SÂ	: Siêu âm
TB	: Tế bào
THK	: Thoái hóa khớp
VAS	: Thang điểm nhìn (Visual Analog Scales)
WOMAC	: Thang điểm WOMAC (Western Ontario and McMaster Universities)
XQ	: x quang

MỤC LỤC

ĐẶT VẤN ĐỀ	1
CHƯƠNG 1: TỔNG QUAN.....	3
1.1. ĐẠI CƯƠNG VỀ BỆNH THOÁI HÓA KHỚP GỐI	3
1.1.1. Nguyên nhân, cơ chế bệnh sinh và các yếu tố nguy cơ của bệnh thoái hoá khớp	3
1.1.2. Chẩn đoán bệnh thoái hoá khớp gối.....	7
1.1.3. Điều trị bệnh thoái hoá khớp gối.....	10
1.1.4. Tình hình nghiên cứu bệnh thoái hoá khớp gối.....	13
1.2. LIỆU PHÁP HUYẾT TƯƠNG GIÀU TIỂU CẦU TỰ THÂN	23
1.2.1. Huyết tương giàu tiểu cầu	23
1.2.2. Quy trình tách PRP theo phương pháp ACP của hãng Arthrex	31
1.2.3. Tình hình nghiên cứu sử dụng huyết tương giàu tiểu cầu tự thân trong điều trị bệnh thoái hoá khớp gối	32
CHƯƠNG 2: ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU.....	39
2.1. ĐỐI TƯỢNG NGHIÊN CỨU	39
2.1.1. Cỡ mẫu	39
2.1.2. Tiêu chuẩn lựa chọn	40
2.1.3. Tiêu chuẩn loại trừ	40
2.2. PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU	41
2.2.1. Quy trình nghiên cứu.....	41
2.2.2. Các thông số nghiên cứu cụ thể.....	43
2.2.3. Các can thiệp điều trị.....	53
2.2.4. Theo dõi, đánh giá kết quả điều trị thông qua các chỉ số lâm sàng, hình ảnh	56
2.2.5. Đánh giá tác dụng không mong muốn của liệu pháp PRP, acid hyaluronic	57
2.3. XỬ LÝ SỐ LIỆU.....	58
2.4. ĐỊA ĐIỂM VÀ THỜI GIAN NGHIÊN CỨU.....	58
2.5. ĐẠO ĐỨC TRONG NGHIÊN CỨU	58
CHƯƠNG 3: KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU.....	60
3.1. ĐẶC ĐIỂM CHUNG CỦA NHÓM NGHIÊN CỨU.....	60
3.1.1. Đặc điểm về tuổi.....	60
3.1.2. Đặc điểm về giới	60

3.1.3. Đặc điểm nghề nghiệp.....	61
3.1.4. Tiền sử sử dụng thuốc và các bệnh kèm theo.....	61
3.1.5. Một số đặc điểm so sánh giữa 2 nhóm can thiệp	62
3.2. TRIỆU CHỨNG LÂM SÀNG, CẬN LÂM SÀNG	64
3.2.1. Triệu chứng lâm sàng	64
3.2.2. Triệu chứng cận lâm sàng	65
3.3. ĐÁNH GIÁ HIỆU QUẢ, TÍNH AN TOÀN CỦA LIỆU PHÁP HUYẾT	
TƯƠNG GIÀU TIỂU CẦU TỰ THÂN.....	77
3.3.1. Đánh giá hiệu quả điều trị của liệu pháp huyết tương giàu tiểu cầu tự thân ...	77
3.3.2. Tính an toàn của liệu pháp huyết tương giàu tiểu cầu tự thân	92
3.3.3. Đánh giá mức độ hài lòng	93
3.3.4. Bệnh nhân bỏ theo dõi.....	94
CHƯƠNG 4: BÀN LUẬN	95
4.1. ĐẶC ĐIỂM CHUNG CỦA NHÓM NGHIÊN CỨU VÀ NHÓM CHỨNG.....	95
4.1.1. Đặc điểm tuổi	95
4.1.2. Giới.....	95
4.1.3. Nghề nghiệp	96
4.1.4. Chỉ số khối cơ thể và một số bệnh lý rối loạn chuyển hóa liên quan.....	96
4.2. TRIỆU CHỨNG LÂM SÀNG, CẬN LÂM SÀNG	98
4.2.1. Tiền sử dùng thuốc và các điều trị trước đây	98
4.2.2. Triệu chứng lâm sàng	98
4.2.3. Triệu chứng cận lâm sàng	101
4.2.4. Đặc điểm huyết tương giàu tiểu cầu tách theo phương pháp ACP	112
4.3. ĐÁNH GIÁ HIỆU QUẢ, TÍNH AN TOÀN CỦA LIỆU PHÁP HUYẾT	
TƯƠNG GIÀU TIỂU CẦU TỰ THÂN.....	115
4.3.1. Hiệu quả của liệu pháp huyết tương giàu tiểu cầu tự thân	115
4.3.2. Tính an toàn.....	131
4.3.3. Mức độ hài lòng	136
KẾT LUẬN	138
KIẾN NGHỊ.....	140
TÀI LIỆU THAM KHẢO	
PHỤ LỤC	

DANH MỤC BẢNG

Bảng 1.1: Tóm tắt các nghiên cứu sử dụng PRP điều trị bệnh thoái hóa khớp gối	33
Bảng 3.1: Đặc điểm về tuổi.....	60
Bảng 3.2: Đặc điểm nghề nghiệp	61
Bảng 3.3: Tiền sử sử dụng thuốc và các bệnh kèm theo.....	61
Bảng 3.4: Đặc điểm nhân trắc của 2 nhóm điều trị.....	62
Bảng 3.5: Đặc điểm lâm sàng của 2 nhóm điều trị	63
Bảng 3.6: Triệu chứng cơ năng.....	64
Bảng 3.7: Triệu chứng thực thể.....	65
Bảng 3.8: Đặc điểm XQ khớp gối.....	65
Bảng 3.9: Đặc điểm siêu âm khớp gối	67
Bảng 3.10: Đặc điểm vị trí và mức độ tổn thương bề rộng sụn khớp trên MRI.....	69
Bảng 3.11: Đặc điểm vị trí và mức độ tổn thương độ sâu sụn khớp trên MRI.....	70
Bảng 3.12: Đặc điểm tổn thương gai xương khớp gối trên MRI.....	71
Bảng 3.13: Đặc điểm tổn thương phù tủy xương khớp gối trên MRI.....	72
Bảng 3.14: Đặc điểm tổn thương kén xương dưới sụn khớp gối trên MRI	73
Bảng 3.15: Đặc điểm tổn thương sụn chêm khớp gối trên MRI.....	74
Bảng 3.16: Đặc điểm tổn thương tràn dịch, kén Baker, viêm màng hoạt dịch trên cộng hưởng từ.....	74
Bảng 3.17: Đặc điểm bề dày sụn khớp trên MRI.....	75
Bảng 3.18: Đặc điểm huyết tương giàu tiểu cầu tách theo kỹ thuật ACP (Arthrex).....	76
Bảng 3.19: Mối liên quan giữa nồng độ tiểu cầu PRP và TGF- β 1 với một số đặc điểm lâm sàng và huyết học	77
Bảng 3.20: Tỷ lệ thay đổi các triệu chứng cơ năng tại các thời điểm theo dõi.....	78
Bảng 3.21: Tỷ lệ thay đổi các triệu chứng cơ năng tại các thời điểm theo dõi (tiếp).....	79
Bảng 3.22: Tỷ lệ thay đổi các triệu chứng thực thể tại các thời điểm theo dõi	80
Bảng 3.23: Tỷ lệ cải thiện 30% điểm VAS theo giai đoạn x quang	83
Bảng 3.24: Thay đổi thang điểm VAS ở 2 nhóm can thiệp theo giai đoạn x quang.....	83

Bảng 3.25: Tỷ lệ cải thiện 50% thang điểm WOMAC đau theo giai đoạn.....	87
Bảng 3.26: Kết quả điều trị ở nhóm PRP và nhóm HA đánh giá bằng thang điểm WOMAC chung theo giai đoạn XQ	88
Bảng 3.27: Đánh giá hiệu quả điều trị trên thay đổi bề rộng khe khớp theo XQ	89
Bảng 3.28: Đánh giá hiệu quả điều trị trên siêu âm bề dày sụn khớp.....	90
Bảng 3.29: Đánh giá hiệu quả điều trị theo bề dày sụn trên MRI.....	91
Bảng 3.30: Tai biến, tác dụng không mong muốn của hai nhóm tiêm PRP và HA	92
Bảng 3.31: Đánh giá mức độ hài lòng sau điều trị.....	93
Bảng 3.32: Đánh giá mức độ hài lòng theo giai đoạn bệnh	93
Bảng 3.33: Thời điểm và lý do bỏ theo dõi.....	94

DANH MỤC BIỂU ĐỒ

Biểu đồ 3.1: Đặc điểm về giới.....	60
Biểu đồ 3.2: Tỷ lệ các tổn thương trên cộng hưởng từ khớp gối	68
Biểu đồ 3.3: Diễn biến thang điểm VAS ở 2 nhóm can thiệp.....	81
Biểu đồ 3.4: Thay đổi thang điểm VAS theo tuổi ở nhóm tiêm PRP	82
Biểu đồ 3.5: So sánh thay đổi thang điểm VAS ở các nhóm can thiệp theo giai đoạn XQ...84	
Biểu đồ 3.6: Đánh giá hiệu quả điều trị dựa trên thang điểm WOMAC	85
Biểu đồ 3.7: Thay đổi thang điểm WOMAC chung theo tuổi ở nhóm tiêm PRP.....	86

DANH MỤC HÌNH ẢNH

Hình 1.1: Hình ảnh XQ 4 giai đoạn thoái hóa khớp gối	9
Hình 1.2: Cấu trúc tiêu cầu	24
Hình 1.3: Kỹ thuật ly tâm hai lần và một lần	29
Hình 2.1: Thang điểm VAS	43
Hình 2.2: Tư thế siêu âm khớp gối và vị trí đo bề dày sụn	47
Hình 2.3: Tổn thương độ sâu sụn bánh chè ở các mức	49
Hình 2.4: Phân 3 mức độ tổn thương mất sụn	49
Hình 2.5: Tổn thương nang xương trên T2	50
Hình 2.6: Minh họa cách xác định vị trí và đo bề dày sụn	52
Hình 2.7: Bộ dụng cụ và quy trình tách PRP theo kỹ thuật ACP	55
Hình 2.8: Thuốc tiêm Hyalgan	56