

## ***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 chân thành cảm ơn PGS.TS. Nguyễn Thị Ngọc Lan là người thầy đã tận tình giảng dạy và 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 chân thành cảm ơn GS.TS. Mai Trọng Khoa - Giám đốc trung tâm y học hạt nhân và ung bướu, bệnh viện Bạch Mai đã tạo mọi điều kiện thuận lợi và giúp đỡ tôi trong quá trình hoàn thành luận án.*

*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 Ban chủ nhiệm cùng 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 Đơn vị gen trị liệu - trung tâm Y học hạt nhân và ung bướu; Khoa Chẩn đoán hình ảnh bệnh viện Bạch Mai; Phòng thí nghiệm Tế bào gốc, trung tâm Nghiên cứu Y Dược học Quân sự, Học viện Quân y 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, Chồng và 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 22 tháng 06 năm 2017*

*Phạm Hoài Thu*

## LỜI CAM ĐOAN

Tôi là **Phạm Hoài Thu**, nghiên cứu sinh khóa 31, 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 10 tháng 04 năm 2017*

Người viết cam đoan

(ký và ghi rõ họ tên)

**Phạm Hoài Thu**

## DANH MỤC VIẾT TẮT

ADSCs	Tế bào gốc mô mỡ (Adipose tissue derived stem cells)
ASCs	Tế bào gốc từ người trưởng thành (Adult stem cells)
BMI	Chỉ số khối cơ thể (Body mass index)
BMPs	Protein tạo xương (Bone morphogenetic proteins)
BN	Bệnh nhân
CD	Dấu ấn protein bề mặt (Cluster of differentiation)
CHT	Cộng hưởng từ
CRP	Protein C phản ứng (C reactive protein)
FGF	Yếu tố tăng trưởng tế bào sợi (Fibroblast growth factor)
HA	Hyaluronic acid
HGF	Yếu tố tăng trưởng tế bào gan (Hepatocyte Growth Factor)
IGF	Yếu tố tăng trưởng giống insulin (Insulin like growth factor)
IL	Interleukin
KOSS	Thang điểm KOSS (The knee osteoarthritis Scoring System )
KRR	Khớp rỗng rọc
NSAIDs	Thuốc chống viêm không steroid (Non steroidal anti inflammatory drugs)
MHD	Màng hoạt dịch
MMP	Matrix Metalloproteinase
MRI	Cộng hưởng từ (Magnetic resonance imaging)
MSCs	Tế bào gốc trung mô (Mesenchymal stem cells)
OARSI	Hiệp hội nghiên cứu thoái hóa khớp quốc tế (Osteoarthritis Research Society International)
PDGF	Yếu tố tăng trưởng nguồn gốc tiểu cầu (Platelet- derived growth factor)
PG E2	Prostaglandin E2

PRP	Huyết tương giàu tiểu cầu (Platelet rich plasma)
SVF	Phân đoạn tế bào nền mạch máu (Stromal vascular fraction)
SYSADOA	Thuốc chống thoái hóa khớp tác dụng chậm (Symptomatic Slow Acting Drugs in Osteo-Arthritis)
TBG, SCs	Tế bào gốc (Stem cells)
TGF	Yếu tố tăng trưởng chuyển dạng (Transforming growth factor)
THK	Thoái hóa khớp
TNF $\alpha$	Yếu tố hoại tử u (Tumor necrosis factor)
VAS	Thang điểm đau (Visual analogue scale)
WOMAC	Thang điểm WOMAC (Western Ontario and McMaster Universities Arthritis Index)
WORMS	Thang điểm WORMS (Whole Organ Magnetic Resonance Imaging Score)
XQ	X quang

## MỤC LỤC

<b>ĐẶT VẤN ĐỀ .....</b>	<b>1</b>
<b>Chương 1: TỔNG QUAN TÀI LIỆU .....</b>	<b>3</b>
1.1. Đại cương bệnh thoái hóa khớp gối .....	3
1.1.1 Giải phẫu khớp gối .....	3
1.1.2. Định nghĩa bệnh thoái hóa khớp gối .....	4
1.1.3. Các yếu tố nguy cơ của thoái hóa khớp gối .....	4
1.1.4. Phân loại thoái hóa khớp gối.....	5
1.1.5. Nguyên nhân và cơ chế bệnh sinh của thoái hóa khớp gối.....	6
1.2. Chẩn đoán thoái hóa khớp gối .....	7
1.2.1. Triệu chứng lâm sàng .....	7
1.2.2. Các xét nghiệm .....	8
1.2.3. Các kỹ thuật thăm dò hình ảnh trong chẩn đoán thoái hoá khớp gối .....	9
1.2.4. Tiêu chuẩn chẩn đoán thoái hóa khớp gối theo ACR 1991 .....	16
1.3. Điều trị thoái hóa khớp gối .....	16
1.3.1. Điều trị nội khoa thoái hoá khớp gối .....	16
1.3.2. Điều trị nội soi khớp và ngoại khoa thoái hóa khớp gối .....	22
1.3.3. Các phương pháp điều trị mới .....	23
1.3.4. Liệu pháp tế bào gốc mô mỡ trong điều trị thoái hóa khớp gối .....	23
<b>Chương 2: ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU .....</b>	<b>39</b>
2.1. Đối tượng nghiên cứu .....	39
2.1.1. Tiêu chuẩn chọn bệnh nhân nghiên cứu.....	39
2.1.2. Tiêu chuẩn loại trừ .....	39
2.2. Địa điểm và thời gian nghiên cứu .....	40
2.3. Phương pháp nghiên cứu .....	40
2.3.1. Thiết kế nghiên cứu .....	40
2.3.2. Cỡ mẫu .....	40
2.3.3. Nội dung nghiên cứu .....	40

2.3.4. Quy trình điều trị thoái hóa khớp gối bằng liệu pháp tế bào gốc mô mỡ tự thân .	52
2.3.5. Theo dõi, đánh giá kết quả điều trị và tính an toàn.....	57
2.4. Xử lý số liệu.....	60
2.5. Vấn đề đạo đức nghiên cứu.....	60
<b>Chương 3: KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU.....</b>	<b>61</b>
3.1. Đặc điểm chung của nhóm nghiên cứu.....	61
3.1.1 Đặc điểm chung.....	61
3.1.2. Các bệnh lý kèm theo.....	62
3.1.3. Tiền sử điều trị thoái hóa khớp gối.....	63
3.1.4. Thời gian mắc bệnh.....	63
3.2. Triệu chứng lâm sàng, cận lâm sàng và đặc điểm phân đoạn tế bào nền mạch máu thu được.....	64
3.2.1. Triệu chứng lâm sàng.....	64
3.2.2. Triệu chứng cận lâm sàng.....	67
3.2.3. Đặc điểm phân đoạn tế bào nền mạch máu (SVF) thu được.....	77
3.3. Đánh giá kết quả và tính an toàn của liệu pháp.....	81
3.3.1. Đánh giá kết quả điều trị của liệu pháp.....	81
3.3.2. Tính an toàn của liệu pháp.....	92
3.3.3. Đánh giá mức độ hài lòng.....	94
<b>Chương 4: BÀN LUẬN.....</b>	<b>95</b>
4.1. Đặc điểm chung của nhóm nghiên cứu.....	95
4.1.1. Đặc điểm chung.....	95
4.1.2. Các bệnh lý kèm theo.....	96
4.1.3. Tiền sử sử dụng thuốc.....	97
4.1.4. Thời gian mắc bệnh.....	97
4.2. Triệu chứng lâm sàng, cận lâm sàng và đặc điểm phân đoạn tế bào nền mạch máu thu được.....	98
4.2.1. Triệu chứng lâm sàng.....	98
4.2.2. Triệu chứng cận lâm sàng.....	102

4.2.3. Đặc điểm phân đoạn tế bào nền mạch máu (SVF) thu được .....	113
4.3. Đánh giá kết quả và tính an toàn của liệu pháp .....	117
4.3.1. Đánh giá kết quả điều trị của liệu pháp .....	117
4.3.2. Tính an toàn của liệu pháp .....	127
4.3.3. Đánh giá mức độ hài lòng .....	130
4.4. Hạn chế của đề tài.....	131
<b>KẾT LUẬN .....</b>	<b>132</b>
<b>KIẾN NGHỊ .....</b>	<b>134</b>
<b>DANH MỤC CÁC CÔNG TRÌNH CÔNG BỐ</b>	
<b>TÀI LIỆU THAM KHẢO</b>	
<b>PHỤ LỤC</b>	



## DANH MỤC BẢNG

Bảng 2.1.	Đánh giá mức độ tổn thương trên CHT theo thang điểm KOSS .....	48
Bảng 3.1.	Đặc điểm chung của bệnh nhân nghiên cứu .....	61
Bảng 3.2.	Đặc điểm Lipid máu của bệnh nhân nghiên cứu .....	62
Bảng 3.3.	Tiền sử điều trị thoái hóa khớp gối .....	63
Bảng 3.4.	Triệu chứng cơ năng .....	64
Bảng 3.5.	Đánh giá mức độ đau và hạn chế vận động khớp qua các thang điểm .....	65
Bảng 3.6.	Triệu chứng thực thể tại khớp gối .....	66
Bảng 3.7.	Đặc điểm XQ khớp gối .....	67
Bảng 3.8.	Đặc điểm siêu âm khớp gối .....	68
Bảng 3.9.	Đặc điểm bề dày sụn trên siêu âm .....	69
Bảng 3.10.	Đặc điểm bề mặt sụn, cấu trúc của sụn trên siêu âm .....	69
Bảng 3.11.	Đặc điểm vị trí và mức độ tổn thương bề rộng sụn khớp trên CHT .....	70
Bảng 3.12.	Đặc điểm vị trí và mức độ tổn thương bề sâu sụn khớp trên CHT .....	71
Bảng 3.13.	Đặc điểm bề dày sụn khớp trên CHT .....	72
Bảng 3.14.	Đặc điểm tổn thương gai xương khớp gối trên CHT .....	73
Bảng 3.15.	Đặc điểm tổn thương phù tủy xương khớp gối trên CHT .....	74
Bảng 3.16.	Đặc điểm tổn thương nang xương dưới sụn khớp gối trên CHT.....	75
Bảng 3.17.	Đặc điểm tổn thương sụn chêm khớp gối trên CHT .....	76
Bảng 3.18.	Đặc điểm tổn thương viêm màng hoạt dịch và kén khoeo trên CHT .....	76
Bảng 3.19.	Xét nghiệm đánh giá tình trạng viêm .....	77
Bảng 3.20.	Đặc điểm phân đoạn tế bào nền mạch máu (SVF) .....	77
Bảng 3.21.	Tỷ lệ thay đổi các triệu chứng cơ năng tại các thời điểm theo dõi .....	82
Bảng 3.22.	Thay đổi thang điểm VAS, WOMAC, LEQUESNE theo giai đoạn XQ ...	85
Bảng 3.23:	Tỷ lệ cải thiện 30% điểm VAS theo nhóm tuổi .....	86
Bảng 3.24.	Tỷ lệ cải thiện 30% điểm VAS theo giai đoạn XQ.....	86
Bảng 3.25.	Tỷ lệ cải thiện 50% thang điểm WOMAC đau theo nhóm tuổi.....	87
Bảng 3.26.	Tỷ lệ cải thiện 50% thang điểm WOMAC đau theo giai đoạn XQ.....	87
Bảng 3.27.	Đánh giá kết quả điều trị qua bề dày sụn khớp trên siêu âm .....	88

Bảng 3.28.	Đánh giá kết quả điều trị qua cấu trúc âm của sụn trên SA .....	89
Bảng 3.29.	Đánh giá kết quả điều trị qua bề mặt sụn trên siêu âm .....	90
Bảng 3.30.	Đánh giá kết quả điều trị qua dày màng hoạt dịch, gai xương và kén kheo trên siêu âm .....	90
Bảng 3.31.	Đánh giá kết quả điều trị qua bề dày sụn trên CHT .....	91
Bảng 3.32.	Đánh giá kết quả điều trị qua tình trạng phù tủy xương trên CHT.....	92
Bảng 3.33.	Các tai biến tại khớp gối của liệu pháp .....	92
Bảng 3.34.	Các tai biến tại vị trí lấy mỡ bụng của liệu pháp .....	93
Bảng 3.35.	Đánh giá mức độ hài lòng sau điều trị .....	94

## DANH MỤC HÌNH

Hình 1.1:	Giải phẫu khớp gối .....	3
Hình 1.2:	Cơ chế bệnh sinh thoái hóa khớp .....	7
Hình 1.3:	Các giai đoạn THK gối trên Xquang theo Kellgren và Lawrence .....	10
Hình 1.4:	Hình ảnh sụn khớp bình thường .....	11
Hình 1.5:	Tổn thương sụn khớp giai đoạn 2.....	11
Hình 1.6:	Gai xương trung tâm .....	12
Hình 1.7:	A: Phù tủy xương, trật sụn chêm, tổn thương sụn. B: Rách sụn chêm .....	13
Hình 1.8:	Hình ảnh siêu âm sụn khớp lồi cầu xương đùi .....	14
Hình 1.9:	Phác đồ điều trị thoái hóa khớp gối theo Hội thoái hóa khớp và loãng xương 2016 .....	21
Hình 1.10:	Tế bào gốc trung mô đánh dấu bằng lacZ .....	26
Hình 1.11:	Khả năng biệt hóa của tế bào gốc mô mỡ .....	27
Hình 1.12:	Tổn thương sụn khớp trước và sau điều trị .....	36
Hình 2.1:	Trục chi .....	41
Hình 2.2:	Đo bề dày sụn khớp trên siêu âm .....	46
Hình 2.3:	Hình ảnh sụn khớp bình.....	50
Hình 2.4:	Tổn thương sụn khớp giai đoạn 2.....	50
Hình 2.5:	Tổn thương sụn khớp giai đoạn 3.....	50
Hình 2.6:	Tổn thương sụn khớp giai đoạn 4.....	50
Hình 2.7:	Đo bề dày sụn khớp trên cộng hưởng từ.....	51
Hình 2.8:	Quy trình phân lập tế bào gốc mô mỡ và ghép tế bào gốc vào khớp gối tại Bệnh viện Bạch Mai.....	56
Hình 3.1.	Hình ảnh nuôi cấy 3 mẫu tế bào gốc phân lập từ mô mỡ.....	78
Hình 3.2:	Nuôi cấy tăng sinh tế bào từ mô mỡ.....	79
Hình 3.3:	Kết quả biểu hiện một số dấu ấn bề mặt của TBG mô mỡ .....	80

## DANH MỤC BIỂU ĐỒ

Biểu đồ 3.1. Các bệnh lý kèm theo .....	62
Biểu đồ 3.2. Đặc điểm tổn thương trên CHT .....	69
Biểu đồ 3.3. Tỷ lệ thay đổi triệu chứng đau khi ngủ tại các thời điểm theo dõi.....	81
Biểu đồ 3.4. Tỷ lệ thay đổi triệu chứng đau khi đi bộ tại các thời điểm theo dõi.....	81
Biểu đồ 3.5. Đánh giá kết quả điều trị qua thang điểm VAS .....	83
Biểu đồ 3.6. Đánh giá kết quả điều trị qua thời gian phá rĩ khớp .....	83
Biểu đồ 3.7. Đánh giá kết quả điều trị qua biên độ gấp khớp gối.....	84
Biểu đồ 3.8. Đánh giá kết quả điều trị qua thang điểm WOMAC.....	84
Biểu đồ 3.9. Đánh giá kết quả điều trị qua thang điểm LEQUESNE .....	85
Biểu đồ 3.10. Đánh giá kết quả điều trị qua tình trạng tràn dịch khớp trên SA.....	89

## **ĐẶT VẤN ĐỀ**

Thoái hóa khớp gối là bệnh lý tổn thương của toàn bộ các thành phần của một khớp như sụn, xương dưới sụn, dây chằng, màng hoạt dịch, cơ cạnh khớp, trong đó tổn thương sụn là chủ yếu. Đây là một bệnh khớp rất thường gặp ở người cao tuổi và ở mọi quốc gia trên thế giới. Tổ chức y tế thế giới ước tính khoảng 25% người già trên 65 tuổi bị đau khớp và tàn phế do mắc bệnh thoái hóa khớp gối [1]. Năm 2005, ở Mỹ có 27 triệu người tương đương với hơn 10% dân số của Mỹ mắc bệnh thoái hóa khớp và đến năm 2009, thoái hóa khớp đứng hàng thứ 4 khiến cho người bệnh phải nhập viện điều trị. Thoái hóa khớp là nguyên nhân đứng đầu trong việc phải phẫu thuật thay khớp: 905.000 trường hợp thay khớp háng và gối đã được thực hiện trong năm 2009 với chi phí rất cao 24,3 tỷ đô la Mỹ [2]. Thoái hóa khớp gối là nguyên nhân gây tàn tật cho người có tuổi đứng thứ hai sau bệnh tim mạch [3]. Với tuổi thọ trung bình ngày càng cao và sự gia tăng béo phì trong dân số nói chung, tỷ lệ mắc thoái hóa khớp gối ngày càng tăng ảnh hưởng đáng kể đến chất lượng sống và nền kinh tế xã hội.

Chẩn đoán thoái hóa khớp gối khá đơn giản, thường chỉ dựa vào các triệu chứng lâm sàng và chụp XQ khớp gối thường quy là có thể chẩn đoán xác định và chẩn đoán giai đoạn bệnh. Tuy nhiên, nhiều nghiên cứu cho thấy có sự không tương xứng giữa các triệu chứng lâm sàng và tổn thương phát hiện được trên XQ. Hơn nữa, tổn thương trên XQ thường phát hiện được ở giai đoạn khá muộn [4]. Trong những năm gần đây, cùng với sự phát triển và tiến bộ không ngừng của khoa học kỹ thuật nói chung và khoa học kỹ thuật trong chuyên ngành chẩn đoán hình ảnh, các phương pháp chẩn đoán hình ảnh, đặc biệt là siêu âm và cộng hưởng từ cũng đã góp phần vào chẩn đoán và theo dõi điều trị bệnh thoái hóa khớp gối [5]. Cho đến nay, việc điều trị bệnh rất tốn kém cho cá nhân người bệnh và cả xã hội trong khi hiệu quả điều trị nhiều khi chưa đạt được mong muốn. Các biện pháp nội khoa và ngoại khoa điều trị thoái hóa khớp gối chủ yếu nhằm điều trị triệu chứng bệnh và chưa đạt được tới đích cải thiện được chất lượng sụn khớp, thậm chí chưa thể làm ngừng quá

trình thoái hóa. Một số các biện pháp mới trong điều trị thoái hóa khớp đã ra đời trong đó liệu pháp tế bào gốc tự thân tiêm nội khớp đã mở ra một hướng đi mới: điều trị nhắm đích, nhằm đem lại hiệu quả tối ưu trong điều trị thoái hóa khớp gối. Mô mỡ, đặc biệt mỡ bụng, có rất nhiều tế bào gốc, không phải nuôi cấy phức tạp mà vẫn có thể lấy đủ số lượng tế bào gốc phục vụ điều trị. Hơn nữa, lấy mỡ bụng khá đơn giản, chỉ cần gây tê tại chỗ vùng bụng để hút mỡ mà hầu như không gây tổn hại cho bệnh nhân [6], [7], [8]. Kết quả của một số nghiên cứu tiền lâm sàng và lâm sàng cho thấy liệu pháp tế bào gốc mô mỡ tự thân trong điều trị thoái hóa khớp gối cải thiện đáng kể thang điểm đau (VAS), biên độ vận động và tổn thương sụn khớp gối [9], [10], [11], [12]. Ở Việt Nam, cho đến nay chưa có nghiên cứu nào đánh giá một cách hệ thống hiệu quả điều trị thoái hóa khớp gối nguyên phát giai đoạn II - III bằng liệu pháp tế bào gốc mô mỡ tự thân tiêm nội khớp được công bố. Chính vì vậy, chúng tôi đã tiến hành thực hiện đề tài “**Nghiên cứu kết quả điều trị bệnh thoái hóa khớp gối nguyên phát bằng liệu pháp tế bào gốc mô mỡ tự thân**” với hai mục tiêu:

1. Mô tả đặc điểm lâm sàng, cận lâm sàng của bệnh thoái hóa khớp gối nguyên phát giai đoạn II-III.
2. Đánh giá kết quả và tính an toàn bước đầu của liệu pháp tế bào gốc mô mỡ tự thân trong điều trị bệnh thoái hóa khớp gối nguyên phát giai đoạn II-III sau 12 tháng theo dõi.

## Chương 1

### TỔNG QUAN TÀI LIỆU

#### 1.1. Đại cương bệnh thoái hóa khớp gối

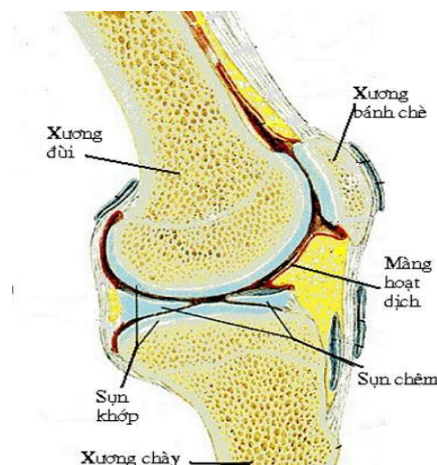
##### 1.1.1 Giải phẫu khớp gối

###### 1.1.1.1. Diện khớp

Khớp gối là khớp có cấu tạo giải phẫu phức tạp, bao gồm khớp bản lề giữa xương đùi và xương chày (khớp đùi chày); xương đùi và xương bánh chè (khớp đùi chèn). Khớp gối gồm các thành phần: đầu dưới xương đùi, đầu trên xương chày, xương bánh chè, sụn chêm, hệ thống gân cơ dây chằng và bao khớp [13].

###### 1.1.1.2. Màng hoạt dịch

Màng hoạt dịch bao phủ toàn bộ mặt trong của khớp. Đó là một màng mỏng giàu các mạch máu và mạch bạch huyết, mặt hướng vào khoang khớp nhẵn bóng có lớp tế bào biểu mô bao phủ. Các tế bào này có nhiệm vụ tiết ra dịch khớp. Dịch khớp có tác dụng bôi trơn ổ khớp, giảm ma sát giữa các bề mặt sụn khi khớp cử động và cung cấp dinh dưỡng cho sụn khớp [14].



Hình 1.1: Giải phẫu khớp gối [14]

###### 1.1.1.3. Cấu tạo và thành phần chính của sụn khớp gối

Sụn khớp bình thường màu trắng ánh xanh, nhẵn bóng, ướt, có độ trơn, có tính chịu lực và tính đàn hồi cao. Sụn khớp bao bọc ở các đầu xương, đáp ứng chức năng sinh lý là bảo vệ đầu xương và dàn đều sức chịu lực lên toàn bộ bề mặt khớp. Trong tổ chức sụn không có thần kinh và mạch máu, là vùng vô mạch nên sụn khớp nhận các chất dinh dưỡng nhờ sự khuếch tán từ tổ chức xương dưới sụn thấm qua các proteoglycan và từ các mạch máu của màng hoạt dịch thấm qua dịch khớp [14].

Thành phần chính của sụn khớp gồm chất căn bản và các tế bào sụn. Tế bào sụn có chức năng tổng hợp nên chất căn bản. Chất căn bản của sụn có ba thành phần chính là nước chiếm 80%, các sợi collagen và proteoglycan chiếm 5-10% [14].

Điều hòa sinh tổng hợp các chất căn bản của sụn khớp là các polypeptid trung gian như: yếu tố tăng trưởng giống insulin 1 (IGF-1: insulin like growth factor 1), yếu tố tăng trưởng chuyển dạng  $\beta$  (TGF- $\beta$ : transforming growth factor  $\beta$ ), yếu tố tăng trưởng nguyên bào sợi (FGF: fibroblast growth factor). Các yếu tố tăng trưởng này cùng với các protein tạo xương (BMPs: bone morphogenetic proteins) được xếp vào nhóm tăng đồng hóa sụn, có tác dụng kích thích tổng hợp chất căn bản sụn [15].

### ***1.1.2. Định nghĩa bệnh thoái hóa khớp gối***

Trước kia, thoái hóa khớp (còn gọi là hư khớp) được coi là bệnh lý của sụn khớp, song ngày nay, bệnh được định nghĩa là tổn thương của toàn bộ khớp, bao gồm tổn thương sụn là chủ yếu, kèm theo tổn thương xương dưới sụn, dây chằng, các cơ cạnh khớp và màng hoạt dịch. Tổn thương diễn biến chậm tại sụn kèm theo các biến đổi hình thái, biểu hiện bởi hiện tượng hẹp khe khớp, tân tạo xương (gai xương) và xơ xương dưới sụn [16].

### ***1.1.3. Các yếu tố nguy cơ của thoái hóa khớp gối***

- **Tuổi** là yếu tố nguy cơ lớn nhất của thoái hóa khớp. Tần suất mắc thoái hóa khớp tăng dần theo tuổi. Theo NHANES (National Health and Nutrition Examination Survey), tỉ lệ thoái hóa khớp gối ở người trẻ từ 25-34 tuổi là 0,1% và trên 55 tuổi là 80% [17].

- **Giới:** Nhiều nghiên cứu cho thấy nữ giới có nguy cơ mắc bệnh thoái hóa khớp cao hơn nam giới. Nguyên nhân tại sao cho đến nay còn chưa được biết rõ nhưng nhiều giả thuyết cho rằng có thể liên quan đến hormon, gen hoặc các yếu tố chưa xác định khác [18].

- **Béo phì:** Béo phì là yếu tố nguy cơ có thể thay đổi nhất trong quá trình tiến triển của bệnh thoái hóa khớp đặc biệt là đối với khớp háng và khớp gối [19]. Ở những người béo phì (BMI>27), chỉ số khối cơ thể tăng 1 đơn vị sẽ làm tăng 15%



nguy cơ mắc thoái hóa khớp [20]. Ảnh hưởng của béo phì trên thoái hóa khớp do nhiều yếu tố bao gồm: nội tiết, chuyển hóa, sinh cơ học. Các nghiên cứu gần đây đã chứng minh rằng tăng khối mỡ đặc biệt ở vùng trung tâm sẽ hoạt hóa các yếu tố sinh hóa tạo ra các chất như Leptin hoặc Adiponectin làm tăng quá trình viêm trong sụn khớp thoái hóa, gây phá hủy tế bào sụn khớp [21].

- **Nghề nghiệp:** Mối liên quan giữa nghề nghiệp và thoái hóa khớp đã được đưa ra trong nhiều nghiên cứu. Cơ chế vẫn chưa rõ ràng nhưng có thể do trọng lực quá tải mà khớp phải chịu và tính chất công việc lặp đi lặp lại trong một khoảng thời gian dài [19].

- Ngoài ra, còn một số các yếu tố nguy cơ khác như: Tiền sử chấn thương, bất thường giải phẫu, mật độ xương cao, thiếu vitamin D, yếu tố gen, chủng tộc.

#### ***1.1.4. Phân loại thoái hóa khớp gối***

##### ***- Thoái hoá khớp nguyên phát***

*Sự lão hoá:* là nguyên nhân chính của thoái hóa khớp ở những người trên 50 tuổi. Cùng với sự thay đổi tuổi tác, sự thích ứng của sụn khớp với các tác nhân tác động lên khớp ngày càng giảm, dẫn đến sự huỷ hoại sụn khớp.

*Yếu tố di truyền:* những yếu tố như hàm lượng collagen và khả năng tổng hợp proteoglycan của sụn được mang tính di truyền.

##### ***- Thoái hoá khớp thứ phát***

+ Sau chấn thương: Gãy xương gây lệch trục, can lệch, các vi chấn thương liên tiếp do nghề nghiệp. Các tổn thương này dẫn đến rối loạn phân bố lực và tổn thương sụn khớp sớm.

+ Sau các bệnh lý xương sụn: Hoại tử xương, hoại tử sụn do viêm, viêm khớp dạng thấp, bệnh gút,...

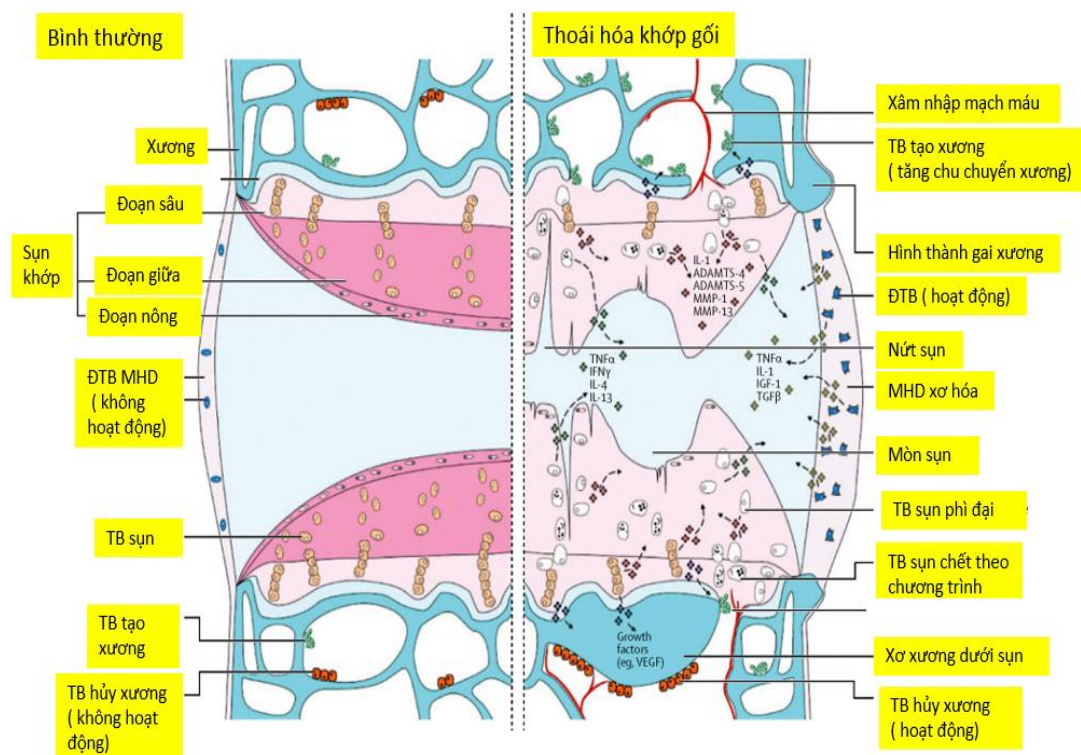
+ Sau các bệnh lý khác: bệnh nội tiết (đái tháo đường, to viển cực, cường giáp trạng, cường cận giáp trạng...), rối loạn đông máu (bệnh Hemophilie) [16].

### ***1.1.5. Nguyên nhân và cơ chế bệnh sinh của thoái hóa khớp gối***

Cho đến nay nguyên nhân và cơ chế bệnh sinh của thoái hóa khớp vẫn còn có những vấn đề đang được bàn cãi. Tuy nhiên, có nhiều ý kiến cho rằng, vấn đề tuổi tác và tình trạng chịu áp lực quá tải kéo dài là những yếu tố liên quan chặt chẽ đến tình trạng thoái hóa khớp. Nhiều cơ chế dẫn tới sự phá hủy sụn khớp trong bệnh thoái hóa khớp còn chưa được giải thích rõ.

Tổn thương chủ yếu của thoái hóa khớp là phá hủy sụn khớp, tái cấu trúc xương dưới sụn và viêm màng hoạt dịch. Mặc dù nguyên nhân và cơ chế bệnh sinh của các quá trình này còn chưa được biết rõ nhưng các phân tử gây viêm được xuất tiết ra như các cytokine tiền viêm đã thể hiện rõ vai trò trong cơ chế bệnh sinh thoái hóa khớp. Trong đó, Interleukin 1 (IL-1) và yếu tố hoại tử u (TNF  $\alpha$ ) có vai trò quan trọng trong quá trình thoái biến cấu trúc sụn và đã trở thành mục tiêu của nhiều liệu pháp điều trị. Interleukin - 1 gây ra quá trình dị hoá trong thoái hóa khớp và là yếu tố chính gây phá hủy sụn khớp do nó ức chế sự tổng hợp các thành phần của chất căn bản như collagen, proteoglycan của tế bào sụn và thúc đẩy quá trình thoái hoá proteoglycan của chất cơ bản sụn, trong khi đó TNF $\alpha$  gây quá trình viêm [15], [22]. Thực tế các cytokine này làm giảm tổng hợp chất ức chế MMPs và tăng đáng kể sự tổng hợp MMPs. Nghiên cứu của tác giả Nguyễn Ngọc Châu (2012) cho thấy nồng độ IL-1 và TNF  $\alpha$  ở bệnh nhân thoái hóa khớp gối tăng cao hơn người bình thường [23]. Ngoài ra, nhiều nghiên cứu hiện nay đã chỉ ra rằng các gốc tự do tham gia quá trình dị hóa sụn. NO có vai trò thúc đẩy interleukin - 1 $\beta$  gây thoái hóa khớp chủ yếu bằng cách ức chế tổng hợp các chất căn bản, sợi collagen và tăng hoạt tính của MMPs. Hơn nữa NO còn làm tăng tổng hợp các yếu tố gây viêm (PG E<sub>2</sub>) gây chết tế bào sụn theo chương trình [24].

Như vậy, tổn thương khớp trong thoái hóa khớp là tập hợp của nhiều tổn thương trong đó tổn thương chính ở sụn khớp với sự tham gia của nhiều yếu tố như quá tải khớp, vi chấn thương,...và các chất trung gian hóa học gây viêm như IL-1, TNF  $\alpha$ , IL-17, IL-18,...Các cytokin như IL-10 và IL-1ra có vai trò ức chế sản xuất cũng như hoạt tính của các cytokin tiền viêm trong khi các cytokin khác như IL-4, IL-6 điều hòa quá trình này. Các yếu tố tăng trưởng IGF-1, TGF- $\beta$ , FGF và BMPs tham gia vào quá trình tổng hợp chất căn bản của sụn [25], [26], [27], [28].



Hình 1.2. Cơ chế bệnh sinh thoái hóa khớp [29]

## 1.2. Chẩn đoán thoái hóa khớp gối

Thoái hóa khớp gối là bệnh tiến triển chậm, triệu chứng lâm sàng không đặc hiệu. Do đó, để chẩn đoán xác định thoái hóa khớp gối phải kết hợp các yếu tố nguy cơ, triệu chứng lâm sàng, cận lâm sàng và các phương pháp chẩn đoán hình ảnh.

### 1.2.1. Triệu chứng lâm sàng

- *Đau khớp kiểu cơ học*: Đau khớp gối một hoặc hai bên trong tiền sử hoặc hiện tại. Đau xuất hiện khi đi lại vận động, lên xuống cầu thang, khi ngồi xổm, nghỉ ngơi đỡ đau. Đau có thể diễn tiến thành từng đợt dài ngắn khác nhau tùy từng trường hợp và hay tái phát. Trường hợp nặng bệnh nhân có thể đau dai dẳng cả về ban đêm [16].

- *Dấu hiệu “phá rĩ khớp”*: là dấu hiệu cứng khớp thường xuất hiện vào buổi sáng ngủ dậy hoặc xảy ra khi bắt đầu hoạt động sau khi nghỉ, bệnh nhân phải vận động một lúc khớp mới trở lại bình thường. Thời gian cứng khớp thường không kéo dài quá 30 phút [30].

- *Lạo xạo xương*: là tiếng động bất thường tại khớp có thể sờ thấy một cách rõ ràng khi vận động chủ động hoặc thụ động bởi người khám. Lạo xạo khi cử động xảy ra do bề mặt sụn khớp mất tính trơn nhẵn, đây là dấu hiệu khá phổ biến khi thăm khám khớp gối [31].

- *Hạn chế vận động*: các động tác của khớp bước lên hoặc xuống cầu thang, đang ngồi ghé đứng dậy, ngồi xổm, đi bộ lâu xuất hiện cơn đau... Một số trường hợp đau trầm trọng bệnh nhân đi lại khập khiễng có thể phải dùng gậy hoặc nạng chống, thậm chí có bệnh nhân không đi lại được.

- *Dấu hiệu bào gồ dương tính* do tổn thương sụn khớp đùi chèn.

- *Sờ thấy các “chồi xương”* ở quanh khớp do hiện tượng tái tạo lại xương, tạo gai xương ở vùng rìa của khớp hoặc trật khớp.

- *Tràn dịch khớp* (dấu hiệu bập bênh xương bánh chè): có thể gặp trong trường hợp thoái hóa khớp có phản ứng viêm, một số trường hợp có thoát vị bao hoạt dịch ở vùng khoeo (kén khoeo).

- *Hạn chế cử động gấp duỗi* (chủ động hoặc thụ động) là hậu quả của gai xương ở rìa khớp, dây bao khớp, phì đại màng hoạt dịch hoặc tràn dịch.

- *Teo cơ*: do ít vận động

- Thường không có biểu hiện toàn thân.

Để đánh giá tiến triển của thoái hóa khớp gối cũng như theo dõi đáp ứng điều trị trên lâm sàng, nhiều nghiên cứu sử dụng thang điểm WOMAC (Western Ontario and McMaster Universities Arthritis Index) hoặc LEQUESNE. Hai thang điểm này có giá trị trong đánh giá mức độ đau, cứng khớp và hạn chế vận động khớp gối [25].

### **1.2.2. Các xét nghiệm**

- *Xét nghiệm tế bào máu ngoại vi và sinh hoá*: Hội chứng viêm sinh học (tốc độ máu lắng, số lượng bạch cầu, CRP) bình thường; có thể tăng nhẹ trong trường hợp thoái hóa khớp có phản ứng viêm.

- *Dịch khớp*: Dịch thường có màu vàng, độ nhớt bình thường hoặc giảm nhẹ, có  $<1000$  tế bào/mm<sup>3</sup>. Trong trường hợp thoái hóa khớp có phản ứng viêm, số lượng dịch khớp tăng, khoảng từ 5- 20 ml tùy mức độ; số lượng tế bào, số lượng bạch cầu chỉ biến đổi nhẹ so với dịch khớp bình thường, song độ nhớt giảm, tức là lượng mucin (acid hyaluronic) giảm rõ rệt. Nuôi cấy vi khuẩn âm tính [16].

- Một số xét nghiệm tìm các sản phẩm thoái hóa của sụn khớp trong dịch khớp, máu; các xét nghiệm xác định sự có mặt của IL-1, các sản phẩm dị hóa của tế bào sụn... Đây là những xét nghiệm khó thực hiện, đòi hỏi các phương tiện kỹ thuật hiện đại, giá thành cao.

### ***1.2.3. Các kỹ thuật thăm dò hình ảnh trong chẩn đoán thoái hoá khớp gối***

#### ***1.2.3.1. X quang khớp gối thường quy***

X quang là phương pháp chẩn đoán hình ảnh đầu tiên đã được ứng dụng rộng rãi trong thực hành lâm sàng. Mặc dù cùng với sự ra đời của nhiều phương pháp chẩn đoán hình ảnh khác, tuy nhiên cho đến nay XQ khớp gối vẫn được coi là tiêu chuẩn vàng để chẩn đoán xác định bệnh và đánh giá giai đoạn bệnh trong các nghiên cứu lâm sàng và dịch tễ học [32]. Chụp XQ khớp gối trước sau tư thế đứng với gối duỗi hoàn toàn là kỹ thuật chụp cổ điển và hiện nay vẫn còn được áp dụng để chẩn đoán thoái hóa khớp gối.

#### **Các tổn thương của thoái hóa khớp gối trên Xquang**

Các thay đổi cấu trúc trong thoái hóa khớp gối có thể phát hiện được trên Xquang bao gồm:

- Có 3 dấu hiệu cơ bản:

+ **Hẹp khe khớp**: Khe khớp là khoảng trống giữa xương đùi và xương chày. Trong thoái hóa khớp gối, thường hẹp không đồng đều, có thể gặp hẹp khe khớp đùi chày trong và đùi chày ngoài nhưng hẹp khe đùi chày trong hay gặp hơn. Ngoài ra có thể thấy hẹp khe khớp đùi chày.

+ **Đặc xương dưới sụn**: phần đầu xương, hõm khớp có hình đậm đặc, cản quang nhiều, trong phần xương đặc thấy một số hốc nhỏ sáng hơn.

+ **Gai xương**: mọc thêm xương ở phần tiếp giáp giữa xương, sụn và màng hoạt dịch.

+ Có thể gặp khuyết xương dưới sụn trong thoái hóa khớp tiến triển nhanh, được tạo ra do sự phá hủy sụn khớp và xương dưới sụn.

Dựa vào sự có mặt của các thay đổi cấu trúc trên XQ, năm 1957 Kellgren và Lawrence đã đưa ra hệ thống phân loại thoái hóa khớp và được Tổ chức y tế thế giới chấp nhận từ năm 1961 như là tiêu chuẩn để chẩn đoán thoái hóa khớp gối trên XQ.

Tiêu chuẩn chẩn đoán thoái hoá khớp trên XQ của Kellgren và Lawrence [33]:

- Giai đoạn 0: Không có bất thường về khớp.
- Giai đoạn 1: Gai xương nhỏ hoặc nghi ngờ có gai xương.
- Giai đoạn 2: Có gai xương rõ, hẹp khe khớp nhẹ.
- Giai đoạn 3: Có nhiều gai xương kích thước vừa, hẹp khe khớp vừa, có thể có xơ xương dưới sụn.
- Giai đoạn 4: Có gai xương lớn, hẹp khe khớp nhiều kèm xơ xương dưới sụn rõ, biến dạng bề mặt khớp.



Hình 1.3: Các giai đoạn THK gối trên Xquang theo Kellgren và Lawrence [27]

#### 1.2.3.2. Cộng hưởng từ khớp gối

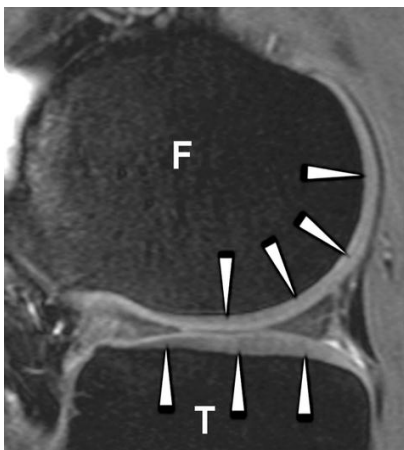
Trước đây người ta cho rằng chỉ cần dựa vào lâm sàng và X quang quy ước là đủ để chẩn đoán thoái hóa khớp gối, không cần thiết phải chụp cộng hưởng từ khớp gối. Tuy nhiên, để quan sát được tổn thương trên XQ thì đã có khoảng hơn 10% thể tích sụn bị mất và chỉ phát hiện được khoảng trên 40% tổn thương sụn [34]. Hiện nay chụp cộng hưởng từ khớp gối ngày càng được nghiên cứu kỹ bởi cộng hưởng từ cho kết quả chi tiết về tổn thương của sụn khớp, xương dưới sụn, dây chằng, gân. Ngay cả khi chưa có triệu chứng lâm sàng, cộng hưởng từ có thể phát hiện những biến đổi sớm về sinh hóa sụn, không những phục vụ cho chẩn đoán mà còn giúp tiên lượng bệnh nhằm đưa ra phương pháp điều trị phù hợp nhất ở giai đoạn sớm và theo dõi đáp ứng điều trị cho người bệnh.

### Hình ảnh tổn thương thoái hóa khớp gối trên cộng hưởng từ.

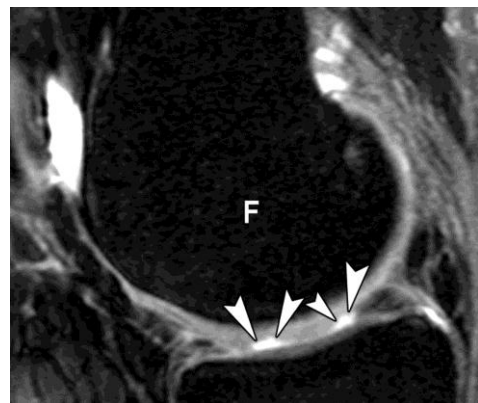
Ở bệnh nhân thoái hóa khớp gối, cộng hưởng từ có khả năng phát hiện các tổn thương sụn khớp, xương dưới sụn, phù tủy xương và các cấu trúc phần mềm xung quanh như dây chằng, màng hoạt dịch, sụn chêm.

#### Tổn thương sụn khớp

Cộng hưởng từ cho phép quan sát trực tiếp sụn hyalin với những lát cắt mỏng, sử dụng các chuỗi xung thích hợp tạo độ phản quang tối ưu để đánh giá bề dày sụn cũng như chất lượng sụn. Cộng hưởng từ có độ nhạy cao hơn XQ và CT trong đánh giá mức độ tổn thương sụn khớp ở bệnh nhân thoái hóa khớp gối ngay từ giai đoạn rất sớm [35]. Cộng hưởng từ cho biết chi tiết các thông tin về tổn thương sụn khớp trong thoái hóa khớp như bề dày sụn khớp, thể tích sụn khớp, vị trí tổn thương, độ sâu tổn thương. Các tổn thương sụn sớm bắt đầu từ phù, mềm, xốp (thay đổi tín hiệu) nhưng vẫn bảo toàn các bờ viền sụn; muộn hơn là các thay đổi hình thái như trọt, loét, mất toàn bộ sụn khớp đặc biệt ở vùng tỳ đê, chịu lực. Nghiên cứu của Pessis và cộng sự năm 2003 so sánh giá trị của cộng hưởng từ và nội soi trong đánh giá tiến triển khớp đùi chày đã nhận xét cộng hưởng từ có thể phát hiện những thay đổi bệnh lý của sụn khớp sau 1 năm theo dõi mặc dù kết quả nội soi không có sự thay đổi đáng kể. Như vậy cộng hưởng từ là phương pháp có độ nhạy trong việc đánh giá tiến triển của thoái hóa khớp gối [36].



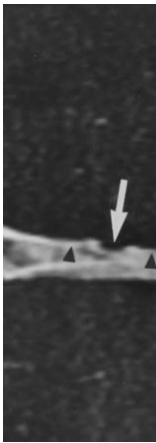
Hình 1.4: Hình ảnh sụn khớp bình thường (xung FISP ở lớp cắt đứng dọc) [37]



Hình 1.5: Tổn thương sụn khớp giai đoạn 2: Tổn thương ở lồi cầu dưới 50% bề dày sụn khớp (xung FISP ở lớp cắt đứng dọc) [37]

### **Gai xương**

Trong thoái hóa khớp, gai xương điển hình thường ở vùng rìa xương, nơi tiếp giáp giữa sụn với màng hoạt dịch. Tuy nhiên gai xương cũng có thể ở trung tâm, bao quanh bởi sụn khớp, thường không phát hiện được trên phim XQ thẳng do bề mặt cong của sụn khớp làm mờ đi, thường chỉ quan sát được tổn thương này trên CHT. Các nghiên cứu cho thấy gai xương ở trung tâm có liên quan chặt chẽ với tổn thương sụn khu trú và các tổn thương thoái hóa khác nặng hơn so với gai xương ở vùng rìa [38].



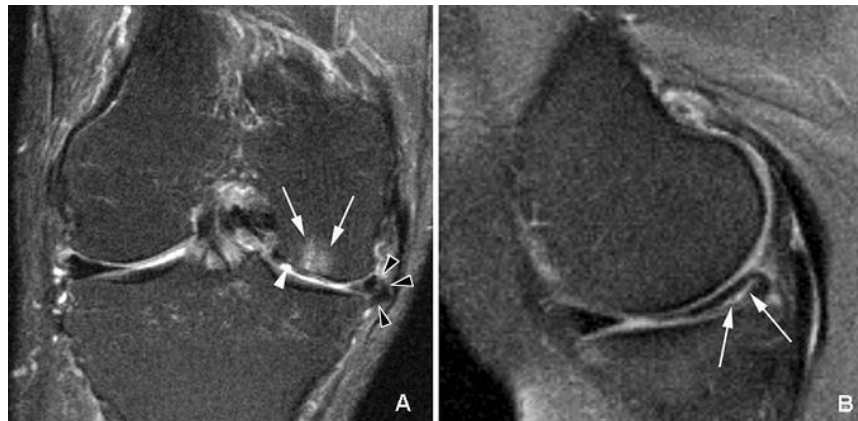
*Hình 1.6: Gai xương trung tâm ở lồi cầu ngoài xương đùi (mũi tên trắng) ở vị trí sụn khớp tổn thương (đầu mũi tên đen). Sụn khớp bình thường (mũi tên đen)(Xung SPGR 3D xóa mỡ) [38]*

### **Phù tủy xương**

Phù tủy xương là tổn thương thoái hóa bao gồm các hiện tượng: phù, hoại tử tủy xương và xơ hóa [39]. Sụn mỏng và bào mòn, chợt loét trong thoái hóa khớp làm giảm khả năng bảo vệ lớp xương bên dưới, mất đi khả năng hấp thu các stress, chấn động trong cử động khớp, từ đó dẫn đến các kích thích làm dày các bề xương, tăng tỷ trọng xương, hậu quả là tác động xuống lớp xương bề ở sâu và tủy xương bên dưới, tại đó tạo ra phản ứng viêm dẫn đến phù tủy xương. Trên cộng hưởng từ, phù tủy xương là một vùng giảm tín hiệu lan tỏa ở xương dưới sụn trên hình ảnh T1 và tăng tín hiệu trên hình ảnh PD xóa mỡ, STIR hoặc T2.

Ngoài ra, cộng hưởng từ còn phát hiện tổn thương xương khác như nang xương, xơ xương dưới sụn, khuyết xương [40]. Nhiều nghiên cứu cho thấy, phù tủy xương, nang xương dưới sụn và khuyết xương dưới sụn là những đặc điểm nổi bật của tình trạng thoái hóa khớp tiến triển [39].





Hình 1.7: A: Phù tủy xương (mũi tên trắng), trật sụn chêm (đầu mũi tên đen), tổn thương sụn (đầu mũi tên trắng). B: Rách sụn chêm [35].

### **Tổn thương sụn chêm, dây chằng, viêm màng hoạt dịch và kén khoeo**

Tổn thương sụn chêm và dây chằng có thể dễ dàng phát hiện trên cộng hưởng từ và có liên quan đến mức độ và giai đoạn của thoái hóa khớp. Tổn thương thoái hóa, lồi/trật sụn chêm là những tổn thương thường gặp trong thoái hóa khớp ở giai đoạn muộn [41], [42]. Dây chằng chéo và dây chằng bên có thể tổn thương trong thoái hóa khớp gối. Các tổn thương có thể gặp là rách, đứt một số sợi, bán phần hay toàn bộ dây chằng. Viêm màng hoạt dịch khớp biểu hiện bằng tình trạng tràn dịch khớp và dày màng hoạt dịch. Nhiều tác giả cho rằng cộng hưởng từ có thể phát hiện được dịch khớp khi lượng dịch lớn hơn  $1 \text{ mm}^3$ . Trên hình ảnh CHT, dịch khớp giảm tín hiệu trên xung T1 và tăng trên xung T2, không mất đi trên xung T2 xóa mỡ. Dày MHD thường gặp ở thoái hóa khớp giai đoạn muộn và thường liên quan đến tình trạng đau [43].

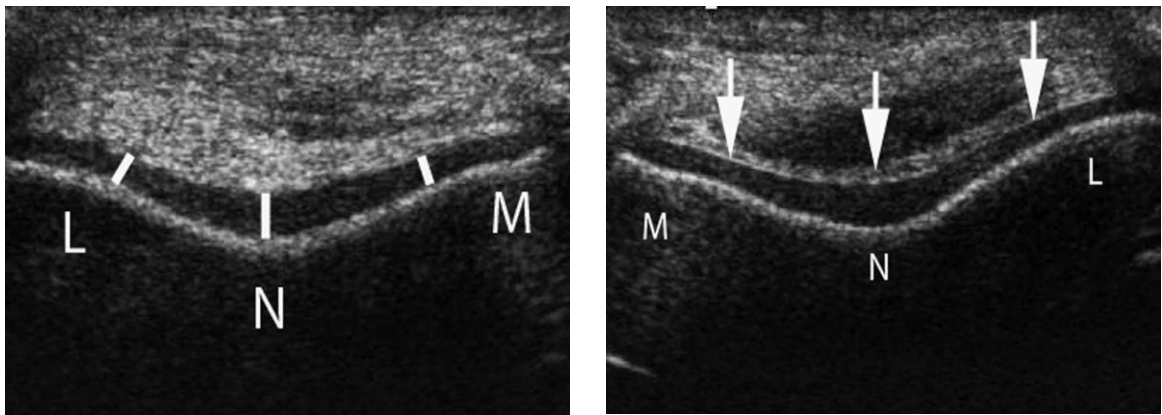
#### *1.2.3.3. Siêu âm khớp gối*

Siêu âm là phương pháp thăm khám hình ảnh bằng cách sử dụng sóng âm có tần số cao và sự phản hồi của sóng âm. Đây là một phương pháp an toàn, ít tốn kém, thời gian thăm khám nhanh không liên quan tới tia xạ, có thể thăm khám khớp trên nhiều mặt phẳng, có thể thu nhận được hình ảnh động trong một khoảng thời gian nhất định [44]. Tuy nhiên siêu âm cũng có một số hạn chế như: các cửa sổ siêu âm giới hạn, phụ thuộc nhiều vào kinh nghiệm của người làm, hạn chế khả năng thăm khám các cấu trúc ở sâu và xương dưới sụn [45].

Trong bệnh lý thoái hóa khớp gối, siêu âm có khả năng phát hiện và đánh giá các bất thường như sụn khớp, tình trạng viêm màng hoạt dịch, sụn chêm, bao khớp, gân và dây chằng, dị vật trong ổ khớp [46].

### Tổn thương sụn khớp

Trên siêu âm, sụn khớp hyalin bình thường là một dải giảm âm đồng nhất hoặc trống âm, ranh giới rõ nằm giữa màng hoạt dịch và xương. Sụn khớp bình thường dày khoảng 0,27 - 0,35 cm, bề dày sụn khớp ở nam giới cao hơn ở nữ giới, ở lõi cầu trong mỏng hơn lõi cầu ngoài và giảm dần theo tuổi [47]. Tuy nhiên đo bề dày sụn khớp gỏi trên siêu âm phụ thuộc nhiều vào khả năng xác định ranh giới giữa sụn khớp - màng hoạt dịch và sụn khớp - xương dưới sụn. Nghiên cứu của Grassi và cộng sự đã đưa ra những hình ảnh bất thường của sụn khớp trên siêu âm ở bệnh nhân thoái hóa khớp ở các giai đoạn khác nhau. Ở giai đoạn sớm là tình trạng mất ranh giới độ sắc nét của bề mặt sụn khớp - màng hoạt dịch, tiếp đến mất tính đồng nhất của lớp sụn do xơ hóa và tạo các vết nứt ở lớp sụn. Ở giai đoạn muộn sụn khớp trở nên mỏng hơn, thường mỏng không đồng đều cuối cùng dẫn đến mất hoàn toàn lớp sụn để lộ phần xương dưới sụn [48]. Trên thế giới, nhiều nghiên cứu cho thấy có sự tương quan giữa siêu âm với cộng hưởng từ, nội soi và mô bệnh học trong đánh giá tổn thương sụn khớp [49], [50].



Hình 1.8: Hình ảnh siêu âm sụn khớp lõi cầu xương đùi với tư thế khớp gối gấp tối đa, đầu dò đặt ở vị trí ngay trên xương bánh chè, vuông góc với trục của chi. 3 vị trí đo bề dày sụn khớp: L: lõi cầu ngoài, M: lõi cầu trong, N: liên lõi cầu [46].

### Gai xương

Những thay đổi về xương ở giai đoạn sớm trong THK được phát hiện trên siêu âm là dấu hiệu tăng âm ở vùng tiếp giáp giữa bao khớp và xương dưới sụn tương ứng với gai xương quan sát thấy trên XQ thường quy [51]. Nghiên cứu của Saarakkala (2013) trên 40 bệnh nhân THK gỏi về khả năng phát hiện gai xương của siêu âm và

XQ, đồng thời so sánh với mức độ tổn thương sụn khớp qua nội soi cho thấy siêu âm có khả năng phát hiện gai xương tốt hơn XQ. Hơn nữa dựa vào kích thước của gai xương trên siêu âm có thể dự đoán tổn thương sụn khớp qua nội soi [52].

### **Tình trạng viêm màng hoạt dịch**

Ở bệnh nhân thoái hóa khớp gối, dịch khớp thường trong âm hoặc giảm âm không đồng nhất trên siêu âm do có protein, các mảnh sụn bong, các mảnh sụn calci hóa. Khả năng đánh giá tràn dịch khớp gối trên siêu âm có thể so sánh với cộng hưởng từ hoặc nội soi [5], [53]. Ngoài phát hiện tràn dịch khớp, siêu âm còn có khả năng đánh giá dày màng hoạt dịch (MHD). Bình thường MHD không quan sát được trên siêu âm trừ trường hợp có tăng sinh MHD. Hai kỹ thuật siêu âm Doppler màu và Doppler năng lượng đều nhằm phát hiện dòng chảy màng hoạt dịch (synovial flow) là dấu hiệu tăng sinh mạch máu màng hoạt dịch. Tăng tín hiệu Doppler trên siêu âm có mối tương quan với sự tăng sinh mạch máu màng hoạt dịch quan sát thấy trên mô bệnh học của bệnh nhân thoái hóa khớp gối [54].

### **Sụn chêm, dây chằng, gân và kén khoeo**

Trên siêu âm khớp gối, sụn chêm là cấu trúc hình tam giác có cấu trúc âm đồng nhất nằm trong khoang khớp giữa xương đùi và xương chày. Ngoài ra siêu âm còn có khả năng phát hiện những thay đổi ở phần mềm cạnh khớp như kén khoeo, tổn thương gân, dây chằng thường gặp ở bệnh nhân thoái hóa khớp gối. Theo Tarhan độ nhạy phát hiện kén khoeo của siêu âm là 84-100% so với cộng hưởng từ. Các kết quả nghiên cứu cho thấy khả năng phát hiện bệnh lý phần mềm của siêu âm tương tự cộng hưởng từ [53].

#### *1.2.3.4. Các phương pháp chẩn đoán hình ảnh khác: ít sử dụng*

- Chụp cắt lớp vi tính khớp gối (Computer tomography)
- Chụp cắt lớp vi tính và cộng hưởng từ kết hợp tiêm thuốc cản quang nội khớp
- Nội soi khớp (Arthroscopy)
- OCT (Optical coherence tomography): là phương pháp chụp sụn khớp bằng tia hồng ngoại qua nội soi khớp
- Xạ hình xương

#### **1.2.4. Tiêu chuẩn chẩn đoán thoái hóa khớp gối theo ACR 1991**

Chẩn đoán thoái hóa khớp là chẩn đoán loại trừ vì hình ảnh X quang thoái hóa khớp luôn tồn tại ở người lớn tuổi song triệu chứng đau lại có thể do nguyên nhân khác. Hội thập khớp học Mỹ ACR đã đề ra một số tiêu chuẩn chẩn đoán đối với khớp gối.

*Tiêu chuẩn chẩn đoán thoái hóa khớp gối của Hội thập khớp học Mỹ (ACR) 1991 [27], [55]*

##### **Lâm sàng, Xquang và xét nghiệm**

1. Đau khớp gối
2. Gai xương ở rìa khớp (X-quang)
3. Dịch khớp là dịch thoái hóa
4. Tuổi  $\geq 40$
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**

##### **Lâm sàng đơn thuần**

1. Đau khớp
2. Lạo xạo khi cử động
3. Cứng khớp dưới 30 phút
4. Tuổi  $\geq 38$
5. Sờ thấy phì đại xương

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

### **1.3. Điều trị thoái hóa khớp gối**

#### **1.3.1. Điều trị nội khoa thoái hóa khớp gối**

##### **1.3.1.1. Các biện pháp không dùng thuốc**

Trong điều trị thoái hóa khớp, các biện pháp không dùng thuốc đóng vai trò rất quan trọng. Mỗi biện pháp điều trị cần phải cân nhắc đến cấu tạo giải phẫu khớp, giai đoạn bệnh và mức độ tiến triển của bệnh. Các bài tập vận động giúp làm giảm đau, tăng cường sức mạnh của cơ và biên độ vận động khớp cũng như sức bền của cơ thể. Nhiều nghiên cứu đã đưa ra các bằng chứng cho thấy giảm cân mang lại nhiều lợi ích cho bệnh nhân thoái hóa khớp bị béo phì. Khung tập đi, nạng, đế giày, nẹp gối và băng cố định xương bánh chè là các dụng cụ hữu ích hỗ trợ trong thoái hóa khớp. Giáo dục bệnh nhân và kiểm soát các hậu quả tâm lý xã hội là nhiệm vụ được ưu tiên. Các liệu pháp như chườm nóng, chườm lạnh, điện châm, châm cứu, siêu âm, liệu pháp hydro và xoa bóp được sử dụng rộng rãi nhưng hiệu quả và lợi

ích mang lại không rõ ràng [56]. Đánh giá bệnh nhân một cách toàn diện sẽ giúp cho việc lập kế hoạch chăm sóc hiệu quả, đề ra các biện pháp điều trị không dùng thuốc hợp lý, từ đó sẽ làm giảm việc sử dụng thuốc cũng như khả năng phải tiến hành phẫu thuật cho người bệnh [57].

### *1.3.1.2. Thuốc điều trị triệu chứng (tác dụng nhanh)*

#### *Các thuốc giảm đau*

Acetaminophen (Paracetamol) là thuốc được sử dụng phổ biến trong điều trị giảm đau từ nhẹ đến trung bình. Theo nhiều khuyến cáo, trong đó có khuyến cáo của hội thấp khớp học Mỹ đã đề xuất Acetaminophen là thuốc giảm đau đường uống được lựa chọn đầu tiên trong thoái hóa khớp gối [58]. Tuy nhiên, trong một nghiên cứu phân tích gộp năm 2010 và một tổng quan hệ thống năm 2012 đã cho thấy hiệu quả giảm đau của Acetaminophen trong thời gian ngắn nhưng đồng thời đưa ra bằng chứng cho thấy tăng nguy cơ xuất hiện các tác dụng không mong muốn trên đường tiêu hóa, suy đa phủ tạng [59], [60]. Ngoài ra nghiên cứu của tác giả Sudano I (2010) còn cho thấy Acetaminophen gây tăng huyết áp ở các bệnh nhân có bệnh mạch vành [61]. Chính vì vậy, việc sử dụng Acetaminophen trong điều trị thoái hóa khớp cần có sự kiểm soát của các nhà lâm sàng với liều dùng thấp nhất trong thời gian ngắn nhất, đặc biệt lưu ý ở bệnh nhân có nguy cơ bệnh lý tim mạch, bệnh lý gan, nghiện rượu [61], [62].

#### *Thuốc chống viêm không steroid*

Các thuốc chống viêm không steroid (NSAIDs) có vai trò trong điều trị thoái hóa khớp ở những bệnh nhân không đáp ứng với Paracetamol, đặc biệt trong những trường hợp có biểu hiện viêm màng hoạt dịch trên lâm sàng. Khi sử dụng NSAIDs cần lưu ý đến một số các tác dụng không mong muốn, đặc biệt là các biến cố trên đường tiêu hóa, tim mạch và thận [16]. Các tác dụng không mong muốn trên đường tiêu hóa có thể xảy ra khi sử dụng NSAIDs đã được ghi nhận bao gồm loét, thủng và xuất huyết, và các biến cố này tăng lên cùng với tuổi, dùng phối hợp nhiều thuốc và thời gian điều trị. Đây là một vấn đề cần lưu ý đối với bệnh nhân thoái hóa khớp vì bệnh nhân thoái hóa khớp thường lớn tuổi và thường có nhiều bệnh kèm theo.

### *Corticoid đường nội khớp*

Corticoid tiêm nội khớp là biện pháp điều trị hỗ trợ ở bệnh nhân thoái hóa khớp gối được sử dụng phổ biến từ hơn 50 năm nay. Theo hội nghị cứu thoái hóa khớp quốc tế (OARSI) năm 2008, tiêm Corticoid nội khớp trong những trường hợp bệnh nhân đau khớp gối mức độ vừa đến nặng mà không đáp ứng hoàn toàn với thuốc chống viêm, giảm đau hoặc bệnh nhân có triệu chứng tràn dịch khớp gối hoặc các dấu hiệu khác của tình trạng viêm tại chỗ [63]. Một số tác dụng phụ có thể gặp như: đau tăng sau tiêm, viêm màng hoạt dịch vi tinh thể, tràn máu khớp gối, nhiễm khuẩn khớp, mất sụn khớp. Theo Hội thập học Châu Âu (EULAR) 2003, nhiều chuyên gia cho rằng phải thận trọng khi tiêm quá thường xuyên và không nên tiêm lặp lại quá 4 lần trong một năm [63].

#### *1.3.1.3. Thuốc chống thoái hoá khớp tác dụng chậm (SYSADOA)*

SYSADOA là thuật ngữ dùng cho các thuốc chống thoái hóa khớp tác dụng chậm bao gồm glucosamin sulphate, chondroitin sulphate, diacerein, các chất không xà phòng hóa từ quả bơ và đậu nành (avocado/soybean unsaponifiables, ASU) và hyaluronic acid. Nhóm thuốc này đặc trưng bởi hiệu quả giảm đau triệu chứng xuất hiện muộn (trung bình 1-2 tháng sau khi sử dụng) và được duy trì cả sau khi ngừng điều trị (sau vài tuần đến 2-3 tháng).

#### ***Glucosamin sulphate và chondroitin sulphate***

Glucosamin sulphate và chondroitin sulphate đều là chất cấu thành nên proteoglycan của sụn khớp và được sử dụng rộng rãi để bổ sung dinh dưỡng cho sụn khớp ở bệnh nhân thoái hóa khớp. Đối với sụn bị thoái hoá, glucosamin sulphate có khả năng làm giảm đáng kể sự phá huỷ sụn do kích thích quá trình đồng hoá của sụn. Chất này còn ức chế các enzym huỷ sụn khớp như collagenase và phospholipase A2, ức chế sinh ra các gốc superoxid huỷ tế bào [16]. Chondroitin sulphate có tác dụng ức chế một số enzyme tiêu sụn, nhất là enzyme metalloprotease. Tuy nhiên, năm 2006, một nghiên cứu đa trung tâm, mù đôi nghiên cứu về hiệu quả giảm đau và tính an toàn của glucosamin hydroclorid/chondroitin sulphate so với nhóm chứng (GAIT) đã được tiến hành trên 1583 bệnh nhân thoái

hóa khớp gối. Kết quả nghiên cứu cho thấy glucosamin hydroclorid và chondroitin sulphate dạng đơn độc hay kết hợp đều không giúp cải thiện tình trạng đau một cách hiệu quả so với nhóm giả dược sau 24 tuần theo dõi. Và sau 2 năm theo dõi, kết quả giảm đau vẫn tương tự so với nhóm dùng giả dược đồng thời cũng không làm giảm tốc độ mất sụn [64]. Như vậy, các kết quả nghiên cứu cho thấy glucosamin/chondroitin ít có hiệu quả trong điều trị bệnh THK gối.

### ***Diacerein***

Thuốc ức chế các cytokin như Interleukin-1 thông qua giảm số lượng và giảm nhạy cảm của cơ quan thụ cảm của Interleukin-1 trên tế bào sụn khớp; giảm sản xuất các cytokin, NO, MMPs gây huỷ hoại tế bào sụn [16]. Mặc dù trên thế giới có nhiều thử nghiệm lâm sàng với các kết quả khác nhau về hiệu quả của diacerein, nhưng năm 2010, một phân tích tổng hợp đã cho thấy hiệu quả cải thiện triệu chứng của diacerein ở mức độ thấp trong thời gian ngắn nhưng có ý nghĩa thống kê. Nghiên cứu này cũng chỉ ra nguy cơ tiêu chảy đáng kể ở những bệnh nhân sử dụng diacerein ( $p < 0,001$ ) [62].

### ***Piascledin (ASU avocado/soybean unsaponifiables)***

Piascledin là hỗn hợp không xà phòng hóa được chiết xuất từ quả bơ và đậu nành trong đó 1/3 là dầu bơ và 2/3 là dầu đậu nành. ASU có tác dụng bảo vệ sụn khớp thông qua việc ức chế IL-1, PGE2, MMPs và tái tạo sụn khớp nhờ kích thích sản xuất các yếu tố tăng trưởng TGF- $\beta$  [65].

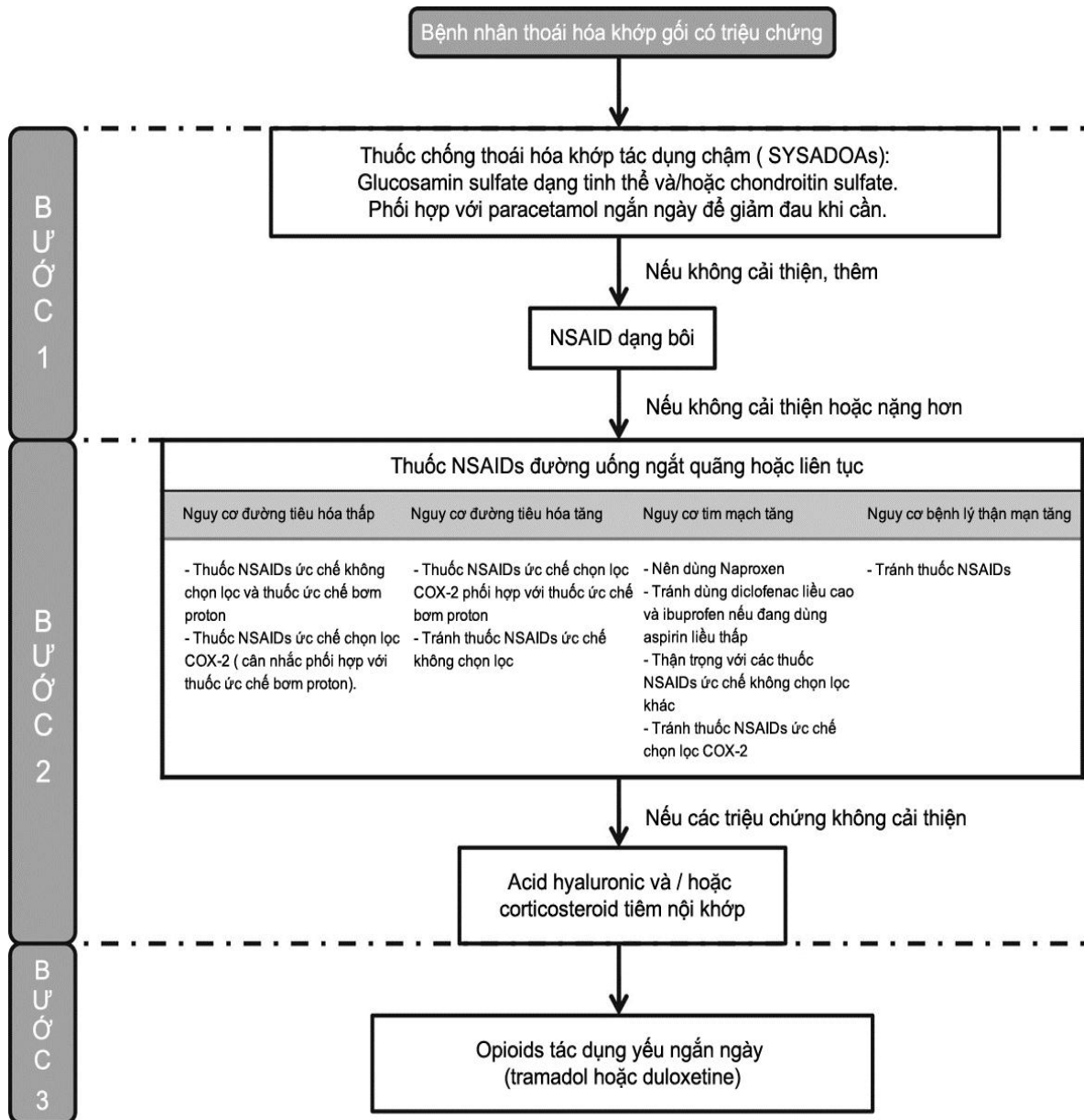
Theo khuyến cáo của hiệp hội nghiên cứu thoái hóa khớp quốc tế (OARSI) năm 2014, glucosamin, chondroitin và ASU không có giá trị chắc chắn trong việc làm giảm triệu chứng của THK và không phù hợp trong vai trò làm cải thiện cấu trúc sụn khớp [62]. Cũng tương tự như vậy, hội thấp khớp học Mỹ (ACR) năm 2012 và hội chấn thương chỉnh hình Mỹ (AAOS) năm 2013 không khuyến cáo sử dụng glucosamin và/hoặc chondroitin, diacerein trong điều trị THK gối có triệu chứng [66], [67]. Còn hội thấp khớp học Châu Âu (EULAR) năm 2003 khuyến cáo sử dụng glucosamin sulphate và chondroitin sulphate (mức độ 1A), không khuyến cáo sử dụng các chế phẩm khác [68].

### ***Hyaluronic acid tiêm nội khớp***

Hyaluronic acid (HA) có tác dụng bao phủ và bôi trơn bề mặt sụn khớp, ngăn cản sự mất proteoglycan, gián tiếp làm tăng cường chế tiết ra hyaluronic tự do, tự nhiên hoặc hyaluro hóa bởi các tế bào MHD. Tuy nhiên, phân tích tổng hợp năm 2005 từ 9 thử nghiệm lâm sàng cho thấy không có bằng chứng của sự cải thiện chức năng vận động và giảm đau khi vận động so với giả dược [69]. Theo hướng dẫn của hội chấn thương chỉnh hình Mỹ (AAOS) năm 2013, tiêm nội khớp HA không còn được khuyến cáo [67]. Còn theo hội thấp khớp học Châu Âu (EULAR) năm 2003, khuyến cáo việc sử dụng HA trong điều trị thoái hóa khớp gối với hiệu quả giảm đau (mức độ 1B) và cải thiện chức năng (mức độ 1B). Mặc dù hiệu quả giảm đau có thể được duy trì trong vài tháng so với Corticoid chỉ được vài tuần nhưng khi sử dụng HA tiêm nội khớp cần phải lưu ý thuốc khởi phát tác dụng chậm, mỗi tuần tiêm 1 mũi và một đợt điều trị phải tiêm 3-5 mũi, chi phí cao, nguy cơ đau tăng và nhiễm khuẩn khớp sau tiêm [68].

Năm 2014, Hội loãng xương và thoái hóa khớp Châu Âu đã đưa ra khuyến cáo điều trị thoái hóa khớp gối và đã được cập nhật dựa trên bằng chứng vào năm 2016 nhằm hỗ trợ các bác sỹ lâm sàng trong việc đưa ra các quyết định điều trị cho bệnh nhân [70].





Hình 1.9: Phác đồ điều trị thoái hóa khớp gối theo Hội thoái hóa khớp và loãng xương 2016

1.3.1.4. Các thuốc điều trị thoái hóa khớp gối khác: đang trong giai đoạn nghiên cứu.

- Thuốc chống sốt rét tổng hợp
- Duloxetin
- Collagen
- Strontium ranelate
- Kháng thể đơn dòng kháng IL-1

### ***1.3.2. Điều trị nội soi khớp và ngoại khoa thoái hóa khớp gối***

#### ***1.3.2.1. Nội soi khớp gối***

Điều trị thoái hóa khớp qua nội soi khớp bao gồm nội soi rửa khớp đơn thuần (arthroscopic joint lavage), nội soi cắt lọc tổ chức tổn thương (arthroscopic debridement), nội soi khớp có bào khớp (arthroscopic abrasion arthroplasty), thường được chỉ định khi không đáp ứng với điều trị nội khoa. Tuy nhiên, chỉ định và hiệu quả thực sự của các thủ thuật này cho đến nay vẫn còn nhiều tranh cãi. Ngoài ra, qua nội soi khớp, có thể khoan các lỗ nhỏ qua bề mặt sụn thoái hóa sâu xuống vùng xương để tăng tưới máu tại chỗ, nhờ vậy bề mặt sụn bị thoái hóa có thể được phủ bởi sụn mới tạo thành [71], [72].

#### ***1.3.2.2. Điều trị ngoại khoa thoái hoá khớp gối***

Điều trị ngoại khoa thường được chỉ định với các trường hợp hạn chế chức năng nhiều, hoặc đau khớp không đáp ứng với các phương thức điều trị nội khoa và nội soi khớp. Bao gồm: chêm lại khớp, cắt xương chỉnh trục (osteotomy), làm cứng khớp, thay một phần hoặc toàn bộ khớp với mục đích phòng chống thoái hóa khớp hoặc không làm nặng thêm bệnh. Thay khớp gối toàn bộ thường được chỉ định đối với các thoái hoá khớp tiến triển, thất bại với điều trị nội khoa, kể cả nội soi khớp, đau dai dẳng đi kèm với tình trạng hạn chế vận động rõ rệt và các dấu hiệu hủy hoại khớp trên XQ [73]. Mặc dù mang lại kết quả vận động tốt nhưng cũng cần quan tâm tới các biến chứng nhiễm trùng, viêm tắc tĩnh mạch, tắc mạch phổi, gãy xương, tổn thương thần kinh. Đặc biệt việc cải thiện phục hồi chức năng khớp có thể mất nhiều tháng sau phẫu thuật, đa số bệnh nhân phải mất tới 1 năm mới đạt được hiệu quả tối đa và hiệu quả này duy trì trong ít nhất 3 năm [74].

Như vậy, các phương pháp điều trị hiện tại chưa giải quyết được tận gốc, bản chất của bệnh là tổn thương mất sụn khớp. Hơn nữa, thoái hóa khớp gối hay gặp ở người cao tuổi nên thường có nhiều bệnh kèm theo dẫn đến việc chỉ định thuốc điều trị gặp nhiều khó khăn và nhiều tác dụng không mong muốn có thể xảy ra. Rõ ràng có một nhu cầu cấp thiết cần một kỹ thuật điều trị mới, thực sự tác động tới sự phục hồi sụn, phối hợp tốt với các phương pháp điều trị hiện tại, cải thiện các biến chứng, cũng như các mặt hạn chế của chúng.

### ***1.3.3. Các phương pháp điều trị mới***

#### ***1.3.3.1. Cấy ghép sụn***

Cấy ghép sụn bao gồm cấy ghép sụn tự thân (autograft) và cấy ghép sụn đồng loại (allograft) qua nội soi. Tuy nhiên, phương pháp này có một nhược điểm hay gặp là mảnh sụn được ghép dễ bị bong ra. Do đó, cấy ghép sụn không được áp dụng phổ biến trong điều trị thoái hóa khớp, thường chỉ định cho những bệnh nhân trẻ có tổn thương sụn sau chấn thương [75].

#### ***1.3.3.2. Huyết tương giàu tiểu cầu***

Liệu pháp huyết tương giàu tiểu cầu (Platelet Rich Plasma (PRP)) tự thân tiêm nội khớp là một biện pháp mới trong điều trị thoái hóa khớp. Huyết tương giàu tiểu cầu đã được chứng minh là có chứa các yếu tố tăng trưởng, trong đó, yếu tố tăng trưởng chuyển dạng TGF-  $\beta$  đóng vai trò quan trọng do làm tăng chất nền cho tế bào sụn phát triển, tăng sinh tế bào sụn, điều hòa tổng hợp proteoglycan [76]. Trên thế giới, trong khoảng vài năm trở lại đây, nhiều nghiên cứu đã chứng tỏ PRP tự thân tiêm nội khớp là một liệu pháp có hiệu quả trong điều trị thoái hóa khớp gối [77].

#### ***1.3.4. Liệu pháp tế bào gốc mô mỡ trong điều trị thoái hóa khớp gối***

Tế bào gốc (SCs) là những tế bào có khả năng phân chia và biệt hóa thành nhiều loại tế bào bình thường khác của cơ thể, chúng có thể bù đắp, thay thế các tế bào đã chết hoặc bị bệnh [78]. Các tế bào gốc của cơ thể có thể tự tái tạo và biệt hóa thành các tế bào chuyên biệt của cơ thể ví dụ tế bào sụn, tế bào xương, tế bào cơ tim,... Những đặc tính này làm cho tế bào gốc khác với các tế bào trưởng thành vốn gắn chặt vĩnh viễn với chức năng đã định. Khả năng này của tế bào gốc khiến chúng trở nên không thể thiếu trong quá trình sửa chữa và làm mới các mô, tổ chức của cơ thể. Sau khi sinh, cơ thể duy trì dự trữ tế bào gốc trong các tạng khác nhau và luôn có sự đổi mới tế bào nhờ tế bào gốc. Tuy nhiên, lượng tế bào gốc giảm nhanh theo tuổi, do đó sức mạnh tái sinh của cơ thể giảm đi và chúng ta không chống lại được bệnh tật, rối loạn, tổn thương do tuổi tác. Bổ sung tế bào gốc sẽ giúp cơ thể phục hồi, hàn gắn tốt hơn [78].

#### 1.3.4.1. Phân loại tế bào gốc

##### **Phân loại theo tiềm năng biệt hóa**

- *Tế bào gốc toàn năng* (Totipotent cells): Là những tế bào gốc có khả năng biệt hóa thành tất cả các loại tế bào trong 3 lá phôi. Về lý thuyết, tế bào này có thể phát triển thành một cơ thể hoàn chỉnh trong môi trường cơ thể mẹ.

- *Tế bào gốc vạn năng* (Pluripotent cells): Loại tế bào này có khả năng biệt hóa thành các tế bào của các cơ quan, trừ các tế bào ngoài phôi. Do đó, những tế bào này không thể phát triển thành một cơ thể hoàn chỉnh.

- *Tế bào gốc đa tiềm năng* (Multipotent cells): Những tế bào này có khả năng biệt hóa đa dạng, tuy nhiên, chúng chỉ biệt hóa trong mô chúng phụ thuộc.

- *Tế bào gốc ít tiềm năng* (Oligopotent stem cells): Loại tế bào gốc này chỉ biệt hóa thành vài loại tế bào như tế bào gốc dòng lympho hay tế bào gốc dòng tủy.

- *Tế bào gốc đơn năng* (Unipotent stems cells): chỉ biệt hóa thành một loại tế bào chuyên biệt, như tế bào gốc cơ...

##### **Phân loại dựa vào nguồn gốc**

- *Tế bào gốc phôi* (Embryonic Stem cells): Là những tế bào có tính toàn năng hay vạn năng, có thể phát triển thành tất cả các loại tế bào khác. Những tế bào “toàn năng” xuất hiện từ hợp tử đến hết giai đoạn phôi dậu. Trong khi đó, những tế bào “vạn năng” phân lập từ khối tế bào nội phôi của phôi nang (the inner cell mass of blastocyst)

- *Tế bào gốc thai* (Fetus Stem cells): Những tế bào có tính đa năng hay đơn năng. Chúng có thể được thu thập từ chính bào thai hay các thành phần phụ của bào thai như bánh rau, dây rốn... Đây là nguồn cung cấp tế bào gốc rất phong phú và thực sự mang nhiều hứa hẹn cho ngành y học tái tạo.

- *Tế bào gốc trưởng thành* (Adult Stem cell): có tính “đa năng” hay “đơn năng”. Những tế bào này ít linh hoạt hơn, hoạt động như hệ thống sửa chữa, bổ sung mô cho cơ thể. Những tế bào này, khó nhận diện và phân lập, chúng nằm tập

trung thành ổ, rải rác xen kẽ với các tế bào đã biệt hóa. Các tế bào gốc trưởng thành được phát hiện tại hầu hết các mô cơ quan.

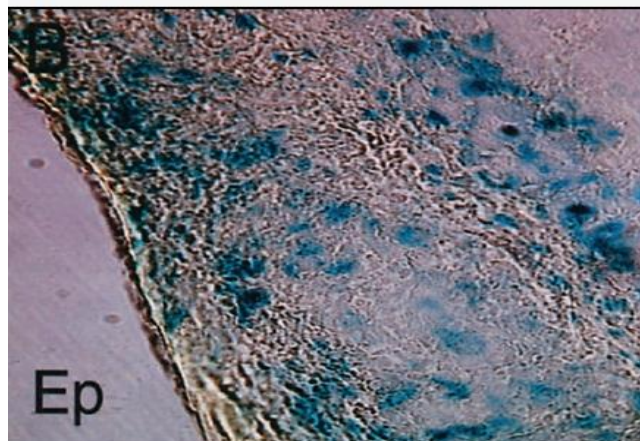
- *Tế bào gốc cảm ứng* (Induced pluripotent stem cells- iPSCs): Là loại tế bào gốc nhân tạo thu được từ những tế bào trưởng thành bằng cách tái lập trình (reprogram) [79].

Việc sử dụng tế bào gốc từ người trưởng thành (adult stem cells- ASCs) là khả thi nhất khi áp dụng tế bào gốc trong điều trị [6], [80], [81]. Tế bào gốc từ người trưởng thành là những tế bào gốc có trong các tổ chức của cơ thể sau khi sinh, phát triển và biệt hóa ở tổ chức đó mặc dù với số lượng ít. Tuy nhiên, việc sử dụng các tế bào gốc đã trưởng thành có ưu điểm là người ta có thể lấy tế bào gốc từ một bệnh nhân, đem nuôi cấy (hoặc không) rồi ghép trở lại (ghép tự thân) cho cùng bệnh nhân ấy mà không sợ hệ miễn dịch của cơ thể tấn công. Hơn nữa sử dụng tế bào gốc từ người trưởng thành ít bị ung thư hóa hoặc vượt quá sự kiểm soát về số lượng như dòng tế bào gốc nguồn gốc phôi, thai [7], [8], [82].

#### 1.3.4.2. Tế bào gốc trung mô (*mesenchymal stem cells- MSCs*)

Tế bào gốc trung mô (MSCs) là những tế bào có nguồn gốc từ lá phôi giữa. Trong cơ thể người trưởng thành các tế bào MSC có mặt trong nhiều mô khác nhau, như màng xương, máu, tủy xương, cuống rốn, mô mỡ... Tế bào gốc trung mô là các tế bào gốc đa năng, có thể biệt hóa thành nhiều loại tế bào khác nhau như tế bào xương, sụn, cơ, mỡ, thần kinh, tế bào beta của đảo tụy,... [78]. Khi được đưa vào cơ thể, tế bào gốc trung mô được hấp dẫn tới vị trí tổn thương nhờ các chất trung gian hóa học và các cơ chế của cơ thể. Thực nghiệm đánh dấu tế bào đã chứng minh điều này. Nghiên cứu của Wu G và cộng sự năm 2003 cho thấy tế bào gốc trung mô được đánh dấu bằng lacZ tìm đến vùng cơ tim bị viêm của chuột ghép đồng loại [83].

Sau khi vào cơ thể, tế bào gốc có các biến đổi như sau: đến cơ quan đích, sẽ biệt hóa thay thế tế bào bị tổn thương; tùy vào tổn thương biệt hóa thành tế bào khác nhau; sản sinh nhiều yếu tố tăng trưởng; kích thích mạch máu tân tạo đến cơ quan tổn thương.



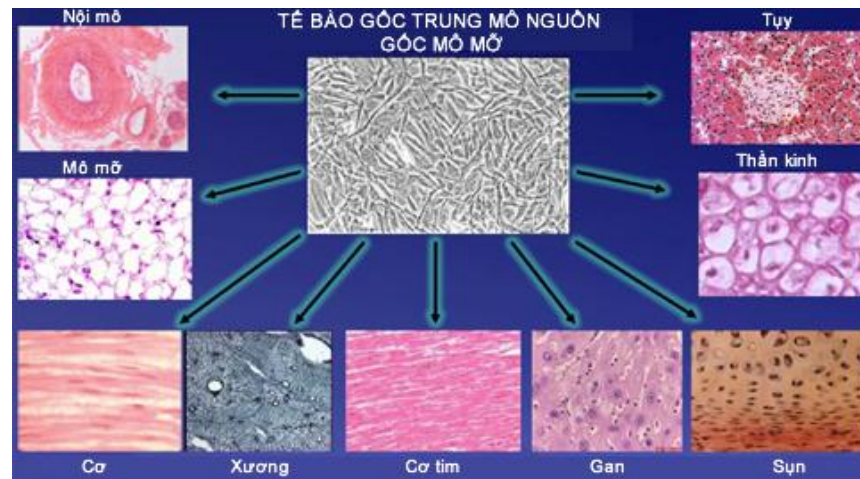
Hình 1.10: Tế bào gốc trung mô đánh dấu bằng lacZ được thể hiện bằng nhuộm  $\beta$ -galactosidase (màu xanh) tìm đến vùng cơ tim chuột ghép đồng loại bị viêm trong quá trình thải ghép mạn tính [83].

#### 1.3.4.3. Tế bào gốc mô mỡ (Adipose Tissue Adult stem cells- AT-ASCs)

Tế bào gốc ở người trưởng thành hiện diện ở nhiều cơ quan như tủy xương, máu ngoại vi, não bộ, gan, tụy, da, cơ... Tuy nhiên việc lấy tế bào gốc để có thể áp dụng trong điều trị cần phải đạt được các tiêu chuẩn sau: có thể lấy được số lượng lớn- từ hàng triệu đến hàng tỷ tế bào, dễ lấy bằng các biện pháp ít xâm nhập và ít gây tổn hại cho cơ thể, có khả năng biệt hóa thành nhiều dạng tế bào khác nhau, an toàn khi cấy trở lại theo phương pháp tự thân hoặc thậm chí theo phương pháp cấy ghép đồng loài. Trước đây việc lấy tế bào gốc chủ yếu ở tủy xương và máu ngoại vi nhưng số lượng thường ít, do đó thường phải lấy rất nhiều tủy xương hay máu đồng thời cần phải nuôi cấy để đạt được số lượng tế bào cần thiết. Ngày nay một số nghiên cứu cho thấy việc ứng dụng tế bào gốc mô mỡ (Adipose Tissue Adult stem cells- AT-ASCs) đã mở ra tiềm năng lớn trong điều trị.

Từ những năm 60, các phương pháp đầu tiên để phân lập tế bào gốc mô mỡ (ADSCs) đã được tiến hành bởi Rodbell [84]. Tế bào gốc mô mỡ có hình dạng giống như nguyên bào sợi với hình thái đặc trưng của tế bào gốc trung mô, giống với tế bào gốc trung mô thu nhận từ các mô khác [6], [7], [8]. ADSCs có nhiều đặc điểm tương tự tế bào gốc nguồn gốc tủy xương về mặt hình thái, sự phát triển, các phenotype trên

bề mặt cũng như kiểu đáp ứng khi nuôi trong môi trường *in vitro* và *in vivo* [6], [7], [85]. Năm 2001, Patricia Zuk và nhóm nghiên cứu của Đại học California (Hoa Kỳ) đã công bố qua chọc hút mô mỡ (Processed Lipoaspirate –PLA) thu được quần thể tế bào gồm tế bào giống nguyên bào sợi cùng với lượng lớn các tế bào quanh mạch, tế bào nội mô và các tế bào cơ trơn. Quần thể tế bào này có thể duy trì *in vitro* thời gian dài với khả năng nhân đôi quần thể ổn định và mức lão hóa thấp. Hơn nữa, tế bào trong PLA có thể biệt hóa thành các dòng mỡ, dòng sụn, dòng cơ và dòng xương dưới những điều kiện thích hợp [86].



Hình 1.11: Khả năng biệt hóa của tế bào gốc mô mỡ [87]

Theo Ủy ban Liên hiệp Quốc về liệu pháp tế bào gốc mô mỡ và tế bào gốc trung mô đã đề xuất một tập hợp gồm 4 tiêu chuẩn, để xác định tế bào gốc trung mô [88]:

1. MSC phải có tính bám dính vật liệu khi nuôi cấy dưới những điều kiện chuẩn
2. MSC phải có khả năng biệt hóa tạo xương, tạo mỡ và tạo sụn
3. MSC dương tính với CD73, CD90 và CD105
4. MSC âm tính với C-kit, CD14, CD11b, CD34, CD45, CD19, CD79 $\alpha$  của tế bào tạo máu, và kháng nguyên bạch cầu người HLA-DR.

Các nghiên cứu về marker của tế bào gốc mô mỡ cho thấy chúng có các kiểu hình của tế bào gốc trung mô [89].

Như vậy, việc phát hiện sự tồn tại nguồn tế bào gốc trung mô đa năng trong mô mỡ đã mở ra tiềm năng trong ứng dụng điều trị bệnh thoái hóa khớp. Mô này là mô phổ biến, có nhiều trong cơ thể người, dễ dàng khai thác, tái tạo được. Thủ thuật chỉ cần gây tê tại chỗ. Hơn nữa, mô này là nguồn tế bào có thể tự bù đắp, số lượng tế bào thu được lớn, không cần nuôi cấy. Và cuối cùng và quan trọng nhất: Nó là nguồn tự ghép.

#### *1.3.4.4. Vai trò của tế bào gốc mô mỡ trong điều trị thoái hóa khớp gối*

Tế bào gốc mô mỡ có hiệu quả trong sửa chữa tổn thương sụn khớp do có khả năng biệt hóa thành tế bào sụn và giải phóng các yếu tố hoạt hóa tạo sụn một cách sinh học như yếu tố tăng trưởng chuyển dạng (TGF-  $\beta$ ), protein tạo xương (BMPs), yếu tố tăng trưởng kháng lại tình trạng chết theo chương trình và tạo xơ (anti-fibrotic and anti-apoptotic growth factors) [90], [91]. Ngoài ra, nhiều nghiên cứu đã đưa ra bằng chứng cho thấy vai trò của tế bào gốc mô mỡ trong việc ức chế phản ứng miễn dịch biểu hiện bằng giảm phản ứng viêm tại chỗ [92].

Năm 1997, tác giả Caplin và cộng sự đã mô tả khả năng tái tạo mô sụn của tế bào gốc trung mô trên thực nghiệm [93]. Để thúc đẩy sự biệt hóa tạo sụn, tế bào gốc trung mô được ly tâm để tạo thành một khối tế bào nhỏ và được nuôi cấy với sự có mặt của yếu tố tăng trưởng TGF  $\beta$ . Các khối tế bào này sẽ phát triển thành nhiều lớp có hình thái giàu chất đệm và các phân tích mô học cho thấy khả năng bắt màu mạnh với thuốc nhuộm toluidine blue, chứng tỏ chất đệm ngoại bào rất giàu glycosaminoglycan. Các tế bào này cũng sản xuất collagen typ II, một chất đặc trưng của sụn khớp [94]. Các yếu tố tăng trưởng là các phân tử quan trọng ảnh hưởng đến hoạt động của tế bào sụn và tế bào gốc trung mô. Một số lượng lớn các yếu tố tăng trưởng này tác động đến quá trình sửa chữa sụn khớp bao gồm các yếu tố tăng trưởng chuyển dạng (TGFs), protein tạo xương (BMPs), yếu tố tăng trưởng giống insulin (IGF) và yếu tố tăng trưởng nguyên bào sợi (FGFs) [95]. Các nghiên cứu trên thực nghiệm cho thấy TGF  $\beta$  kích thích tăng sinh tế bào và kích thích tế bào gốc trung mô biệt hóa thành tế bào sụn [96], [97]. Yếu tố tăng trưởng TGF  $\beta$  hoạt động thông qua việc kích hoạt gen Sry related HMG box-9 (SOX9) [96] trong khi SOX9 có vai trò



trong việc sản sinh aggrecan và collagen typ II, IX và XI trong quá trình biệt hóa sụn [98]. Khả năng tạo sụn của tế bào gốc liên quan đến marker bề mặt CD105 (receptor TGF  $\beta$ ) [99]. Một yếu tố tăng trưởng khác là yếu tố tăng trưởng giống insulin (IGF-1) có tác dụng hỗ trợ TGF  $\beta$  trong tái tạo sụn khớp [97]. IGF-1 là một trong số ít các yếu tố tăng trưởng có khả năng kích hoạt và duy trì kiểu hình sụn khớp trên *in vitro*. Yếu tố tăng trưởng nguyên bào sợi (bFGF), một trong những yếu tố có tiềm năng nhất trong kích hoạt tế bào sụn phân bào cùng với các thành viên khác trong nhóm FGFs phối hợp với IGF-1 và TBG  $\beta$  kích hoạt và duy trì chức năng chuyên biệt của tế bào sụn phụ thuộc vào giai đoạn biệt hóa của quần thể tế bào [15]. Một nghiên cứu tiền lâm sàng trên chó cho thấy kết hợp yếu tố tăng trưởng BMP7 trong giá đỡ collagen và ghép vào vùng sụn tổn thương sẽ tạo ra được mô sụn giống sụn hyalin. BMP7 đã được chứng minh có tác động thực sự trong việc điều khiển quá trình biệt hóa sụn [95]. Nghiên cứu của tác giả G-I Im và cộng sự cho thấy sau 4 tuần nuôi cấy tế bào gốc mô mỡ người *in vitro* trong môi trường sử dụng 5ng/ml TGF  $\beta$ 2 và 100ng/ml BMP7 đạt được hiệu quả tạo sụn tốt nhất [100].

Một trong những vấn đề quan trọng của việc kiểm soát sự biệt hóa thành sụn của tế bào gốc là đạt được tình trạng ổn định kiểu hình trong một khoảng thời gian dài sau ghép tế bào gốc. Tình trạng mất các đặc điểm đặc hiệu của tế bào sụn có thể xảy ra do chuyển dạng thành tế bào sụn xơ cùng với tăng sản xuất collagen typ I hoặc chuyển dạng thành phi đại tế bào sụn cùng với tăng tổng hợp collagen typ X. Vinardell và cộng sự đã minh họa đặc điểm này bằng cách đưa ra các bằng chứng cho thấy tế bào gốc từ mô mỡ và từ màng hoạt dịch có xu hướng biệt hóa thành tế bào sụn xơ trong khi tế bào gốc tủy xương nhạy với quá trình biệt hóa thành phi đại tế bào sụn sau khi được ghép [101]. Nghiên cứu của tác giả Marie Maumus và cộng sự năm 2013 cho thấy tế bào gốc trung mô nói chung và tế bào gốc mô mỡ nói riêng không chỉ có tác dụng tái tạo sụn khớp mà còn có hiệu quả bảo vệ sụn khớp làm giảm tiến triển của sụn khớp thoái hóa trở nên xơ hóa và phi đại. Cơ chế bảo vệ sụn khớp thông qua quá trình điều hòa ngược TGF  $\beta$ 1 ở tế bào sụn. Ở giai đoạn sớm của

quá trình biệt hóa sụn, TGF  $\beta$  đóng vai trò là yếu tố hoạt hóa chính. Tuy nhiên, ở giai đoạn cuối của quá trình biệt hóa, TGF  $\beta$  lại ức chế sự biệt hóa, làm ổn định kiểu hình của tế bào sụn trước khi phì đại [102], [103]. Sự giảm bài tiết TGF  $\beta$ 1 của tế bào sụn khi nuôi cấy cùng với tế bào gốc mô mỡ có thể dẫn đến làm giảm tín hiệu ALK1-Smad1/5/8, từ đó ức chế Runx2 và giảm bài tiết MMP13 ở sụn khớp thoái hóa. Điều này đã giải thích cho việc giảm biểu hiện của các marker phì đại sụn [104]. Vì TGF  $\beta$ 1 được biết đến là yếu tố tiền xơ nên việc tế bào gốc mô mỡ làm giảm bài tiết TGF  $\beta$ 1 của tế bào sụn cho thấy hiệu quả chống xơ sụn của tế bào gốc [105]. Ngoài việc làm giảm bài tiết TGF  $\beta$ 1 ở tế bào sụn, nhóm nghiên cứu còn quan sát thấy sự tăng bài tiết HGF (Hepatocyte Growth Factor) của tế bào gốc mô mỡ. HGF được bài tiết chủ yếu bởi tế bào stroma, tham gia vào quá trình tái tạo và bảo vệ mô, tăng cường sự sống và tăng sinh tế bào [106]. Khả năng chống lại hiện tượng xơ hóa của tế bào gốc trung mô thông qua con đường bài tiết HGF đã được ghi nhận ở một số bệnh như suy tim, xơ thận hoặc bàng quang [107]. Đối với bệnh thoái hóa khớp, nhóm nghiên cứu cho thấy HGF làm giảm tổng hợp collagen typ I và III của tế bào sụn khớp thoái hóa. Cơ chế chống lại hiện tượng xơ hóa của tế bào sụn của HGF cho đến nay vẫn chưa sáng tỏ. Ngoài ra, hạn chế chính của việc ứng dụng liệu pháp tế bào gốc trung mô để sửa chữa sụn là thiếu các yếu tố biệt hóa đặc hiệu. Một vài nghiên cứu về các yếu tố liên quan đến đặc điểm sinh học của tế bào sụn đã được tiến hành trên quy mô lớn. Một trong những kết quả chính mà các nghiên cứu thu được là xác định được các gen được điều khiển chủ yếu bởi con đường tín hiệu dẫn truyền BMP-2 và TGF  $\beta$ 3 cũng như yếu tố sao chép mới liên quan đến biệt hóa đích. Các tác giả này cũng tập trung chú ý nghiên cứu các yếu tố sao chép mới ở giai đoạn sớm của quá trình biệt hóa. Forkhead box protein O1 (FOXO1A) tăng ngay ở ngày thứ 2 và được coi là điều kiện đủ để tạo sụn [108], [109].

Nhiều nghiên cứu cho thấy tế bào gốc trung mô có tác dụng chống viêm và ức chế miễn dịch thông qua điều biến tế bào B và T, kích thích giải phóng các yếu tố chống viêm như Interleukin 10 (IL-10), tác nhân chống lại receptor của IL-1

(IL-1 RA) hoặc prostaglandin E2 (PGE2) [110]. Năm 2013, tác giả Cristina Manfredini và cộng sự đã tiến hành nghiên cứu hiệu quả chống viêm của tế bào gốc mô mỡ ở bệnh nhân thoái khớp khớp [111]. Tế bào gốc mô mỡ được phân lập từ mỡ ở khoang Hoffa dưới xương bánh chè, lớp mỡ dưới da vùng khớp háng và lớp mỡ dưới da bụng, được nuôi cấy cùng với tế bào sụn và tế bào màng hoạt dịch của 19 bệnh nhân thoái hóa khớp được thay khớp gối hoàn toàn. Kết quả nghiên cứu cho thấy tế bào gốc mô mỡ được phân lập từ cả 3 vị trí trên đều có khả năng làm giảm giải phóng và biểu hiện của các yếu tố gây viêm chính trong thoái hóa khớp như IL-1 $\beta$ , IL-6 và CXCL8/IL-8 và các chemokines liên quan trực tiếp đến tiến triển của bệnh như CXCL1/GRO $\alpha$ , CCL2/MCP-1, CCL3/MIP-1 và CCL5/RANTES. CXCL8/IL-8 là một trong các tác nhân gây phì đại sụn trong khi CXCL1/GRO $\alpha$ , CCL2/MCP-1, CCL3/MIP-1 và CCL5/RANTES là các tác nhân gây ra tình trạng hủy hoại khuôn sụn [112], [113]. Các tác giả này còn nhận thấy hiệu quả chống viêm của tế bào gốc mô mỡ phụ thuộc vào mức độ viêm của tế bào sụn và tế bào màng hoạt dịch thoái hóa và hiệu quả này không được quan sát thấy khi các tế bào giải phóng ra các yếu tố gây viêm ở mức độ thấp. Nhiều tài liệu đã báo cáo rằng trên thực nghiệm các tế bào gốc trung mô của người để thực hiện được chức năng cần được hoạt hóa và các tác nhân hoạt hóa có thể bao gồm các cytokine tiền viêm như IL-1 $\beta$ , IFN  $\gamma$ , TNF $\alpha$  hoặc tương tác với bạch cầu đơn nhân [114], [115]. Đồng thời, các tác giả này cho rằng các yếu tố điều hòa miễn dịch như IL-10, chất đối kháng receptor IL-1 (IL-1 RA), yếu tố tăng trưởng tế bào xơ 2, indoleamine 2,3-dioxygenase 1 and galectin 1 không liên quan đến tác dụng chống viêm của tế bào gốc mô mỡ trong khi con đường ức chế cyclooxygenase 2 (COX 2)/ prostaglandin E2 (PGE2) đóng vai trò quan trọng trong cơ chế chống viêm của tế bào gốc mô mỡ [94]. Từ đó cho thấy giá trị của tế bào gốc mô mỡ trong điều trị bệnh thoái hóa khớp. Một nghiên cứu khác của tác giả Desando và cộng sự tiến hành gây thoái hóa khớp bằng việc cắt dây chằng chéo 2 bên dẫn đến tình trạng dày màng hoạt dịch. Các tác giả đã nhận thấy tiêm tế bào gốc mô mỡ vào khớp gối đã gây tổn thương làm giảm tình trạng viêm của màng hoạt dịch biểu hiện bằng

giảm độ dày màng hoạt dịch và giảm sự biểu hiện của metalloproteinase-1 (MMP-1). Điều đặc biệt là phát hiện được các tế bào gốc mô mỡ đã đánh dấu ở lớp màng hoạt dịch cùng với đại thực bào của màng hoạt dịch [116].

#### *1.3.4.5. Một số yếu tố ảnh hưởng trong quá trình điều trị thoái hóa khớp gối bằng liệu pháp tế bào gốc*

Y học tái tạo mang đến tiềm năng cho sự phát triển các phương pháp điều trị thay thế cho việc thay khớp nhân tạo trong điều trị thoái hóa khớp gối. Tuy nhiên, điều trị thoái hóa khớp gối bằng liệu pháp tế bào gốc mô mỡ tự thân cũng còn nhiều thách thức cần được giải quyết. Việc hiểu biết những thách thức để đi tới thành công trong điều trị bằng liệu pháp tế bào gốc đã đạt được những tiến bộ đáng kể, như ảnh hưởng của tuổi tác hoặc bệnh tật đối với các đặc tính của tế bào gốc, thay đổi chức năng của tế bào gốc do môi trường khớp viêm và sự bất ổn về kiểu hình gen trên *in vivo*. Giá đỡ được thiết kế để cung cấp các chức năng cơ học ban đầu và hỗ trợ các tín hiệu dẫn đường giúp cho việc tăng cường sự tái tạo từ tế bào gốc và sản sinh mô xương sụn mới có khả năng tích hợp với bề mặt khớp [117]. Mặc dù nhiều nghiên cứu gần đây đã khẳng định tế bào gốc trung mô phân tách từ bệnh nhân thoái hóa khớp có khả năng phân lập, nhân lên và biệt hóa theo hướng dòng tế bào sụn nhưng cũng có một số tài liệu cho rằng sự có mặt của thoái hóa khớp có thể làm giảm khả năng biệt hóa thành sụn của tế bào gốc [118]. Tuy nhiên, các đặc điểm của bệnh nhân, không kể thoái hóa khớp là các tiêu chuẩn lựa chọn quan trọng cho trị liệu tế bào gốc. Ví dụ, tuổi cao và béo phì đều là các yếu tố nguy cơ quan trọng của bệnh nhân thoái hóa khớp và có thể ảnh hưởng đến chất lượng của tế bào gốc [119].

Để nghiên cứu ảnh hưởng của tuổi tác lên đặc tính của tế bào gốc, Dexheimer và cộng sự đã mô tả đặc điểm của tế bào gốc trung mô của 28 bệnh nhân trong độ tuổi 5-80 tuổi. Kết quả cho thấy hiệu quả tạo cụm và tỉ lệ tăng sinh giảm theo tuổi, nhưng không có mối tương quan có ý nghĩa thống kê giữa tuổi và khả năng biệt hóa sụn. Mặc dù nghiên cứu này không đưa ra tương quan chặt chẽ giữa tuổi với khả năng biệt hóa nhưng sự khác biệt giữa đặc điểm của từng bệnh nhân trong nghiên

cứu cho thấy rằng việc lựa chọn bệnh nhân là yếu tố quan trọng của liệu pháp điều trị tế bào gốc [120].

Tế bào gốc mô mỡ phân lập từ những bệnh nhân béo phì có thể bị ảnh hưởng bởi tình trạng viêm hệ thống mức độ thấp liên quan với béo phì. Nhiều nghiên cứu cho thấy tế bào gốc mô mỡ phân tách từ bệnh nhân béo phì giảm tỷ lệ tăng sinh và giảm khả năng biệt hóa thành nhiều dòng tế bào trong đó có dòng tế bào sụn. Ngoài ra, các tác giả còn đưa ra bằng chứng của việc điều hòa mạng lưới tín hiệu liên quan đến đặc tính “gốc” của tế bào gốc mô mỡ ở những bệnh nhân béo phì chưa nhíp nhàng với những thay đổi trong con đường tín hiệu Wnt, Notch và Sonic Hedgehog cũng như điều hòa ARN chuỗi ngắn bất thường. Bằng chứng gần đây từ phòng thí nghiệm sử dụng chuột gầy và chuột béo phì cho thấy rằng béo phì cũng làm thay đổi tiềm năng biệt hóa của các tế bào gốc phân lập từ mỡ dưới da, khối mỡ mặt sau dưới xương bánh chè và tuỷ xương [121].

Ngoài ra, tình trạng viêm tại ổ khớp cũng cho thấy có sự ảnh hưởng đối với chức năng của tế bào gốc. Một điều rõ ràng là các cytokine tiền viêm và các chất trung gian hóa học đóng vai trò quan trọng trong giai đoạn khởi phát và tiến triển của bệnh thoái hóa khớp. Ở khía cạnh này, khả năng ảnh hưởng của các cytokine viêm trong khoang khớp đối với trị liệu tế bào gốc cần phải được xem xét. Với công nghệ mô, điều này liên quan với việc các mô mới được ghép có thể phải chịu môi trường viêm tương tự đã đưa đến sự thoái hoá của mô sụn ban đầu. Rõ ràng là các cytokine gây viêm như IL-1b hoặc TNF-a, cũng như các hóa chất trung gian do tình trạng viêm màng hoạt dịch khớp giải phóng ra có thể cản trở sự biệt hoá tạo sụn nếu xuất hiện sớm trong quá trình trưởng thành của mô [122].

*1.3.4.6. Tình hình nghiên cứu điều trị bệnh thoái hóa khớp gối bằng tế bào gốc mô mỡ tự thân trong nước và trên thế giới*

#### ***Trên thế giới***

Ở một số nước trên thế giới như Úc, Canada, Hàn Quốc đều cho phép tiến hành cấy ghép tế bào (hoặc mô) tự thân (trên cùng một bệnh nhân) trong cùng một thì, đảm bảo yếu tố vô trùng [123]. Với việc ứng dụng tế bào gốc mô mỡ trong điều

trị thoái hóa khớp, đã có nhiều công trình đánh giá tính an toàn và hiệu quả của phương pháp điều trị này. Các kết quả nghiên cứu đã khẳng định khả năng biệt hóa thành sụn của tế bào gốc mô mỡ cả trong môi trường nuôi cấy ngoài cơ thể cũng như trong cơ thể.

### **Các nghiên cứu tiền lâm sàng**

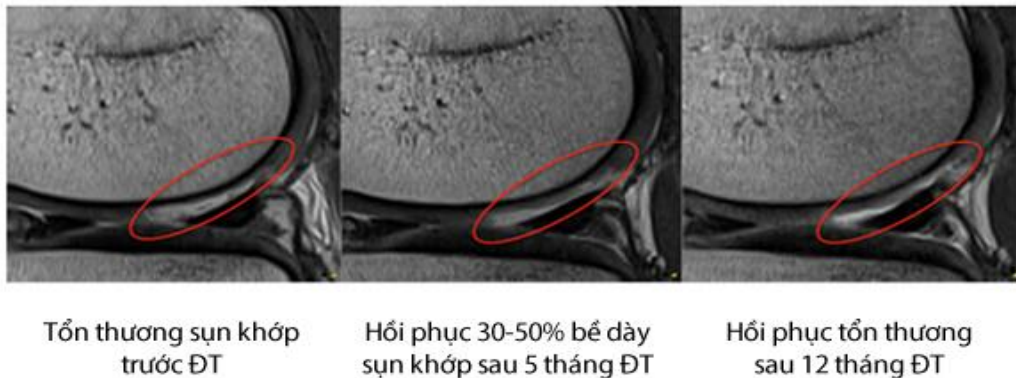
Trên thế giới đã có nhiều nghiên cứu thực nghiệm đánh giá vai trò của tế bào gốc nói chung và tế bào gốc mô mỡ trong điều trị bệnh thoái hóa khớp ở động vật thí nghiệm và cho kết quả tốt.

Năm 2011, nghiên cứu của tác giả M.C.ter Huurne và cộng sự về hiệu quả ngăn ngừa sự phá hủy sụn khớp và tình trạng viêm màng hoạt dịch của liệu pháp tế bào gốc mô mỡ tự thân tiêm nội khớp trên mô hình chuột đã cho thấy phân đoạn tế bào nền mạch máu thu nhận từ mô mỡ có biểu hiện các marker bề mặt của tế bào gốc trung mô (dương tính với CD44, CD105, Sca-1 và âm tính với CD-11b, cKIT). Sử dụng kỹ thuật RT-PCR, các tế bào này biểu hiện mức độ cao mRNA của TIMP1,2,3, không có biểu hiện của TIMP4. Tiến hành tiêm tế bào gốc mô mỡ ( $20 \times 10^3$  tế bào) vào khớp gối của chuột sau 7 ngày bị gây tổn thương thoái hóa khớp bằng cách tiêm collagenase. Kết quả cho thấy tình trạng viêm màng hoạt dịch bắt đầu giảm từ ngày thứ 14 (9%) và đến ngày thứ 42 là 35% so với nhóm chứng. Sự hủy hoại sụn khớp cũng được cải thiện đáng kể, ngày thứ 14 là 54% nhưng sang đến ngày thứ 42 chỉ còn 35%. Đặc biệt, ở ngày thứ 42, tổn thương dây chằng chéo giảm gần 50% so với nhóm chứng. 87% chuột trong nhóm chứng có biểu hiện trật khớp trong khi đó ở nhóm điều trị, tỷ lệ này chỉ có 25%. Ngược lại với kết quả điều trị sớm, khi tiêm một lượng tế bào tương tự vào khớp gối của chuột đã bị gây thoái hóa sau 14 ngày thì ở ngày thứ 42 sau điều trị, tình trạng viêm màng hoạt dịch cải thiện rất ít (chỉ 11%) và mặc dù tổn thương sụn khớp cũng có cải thiện 28% nhưng không có ý nghĩa thống kê. Nghiên cứu này đã đưa ra kết luận liệu pháp tiêm tế bào gốc mô mỡ 1 lần duy nhất vào khớp gối của chuột sớm sau khi bị gây thoái hóa (sau 7 ngày) mang lại hiệu quả cải thiện tình trạng hủy hoại sụn cũng như viêm màng hoạt dịch, đặc biệt ức chế hoạt động của MMP và ngăn ngừa tổn thương dây chằng chéo [124].

Ở Việt Nam, năm 2012, tác giả Phạm Văn Phúc và cộng sự đã tiến hành đánh giá hiệu quả và tính an toàn của liệu pháp ghép hỗn hợp tế bào gốc mô mỡ và huyết tương giàu tiểu cầu lấy từ người khỏe mạnh trong điều trị tổn thương sụn khớp ở mô hình chuột. Nghiên cứu này ứng dụng công nghệ của Adistem trong phân tách và hoạt hóa tế bào gốc mô mỡ tự thân từ 10 người khỏe mạnh. Kết quả nghiên cứu cho thấy số lượng tế bào nền là  $0,32 \pm 0,15 \times 10^6$  trong 1 gam mỡ với tỷ lệ sống là  $90,9 \pm 8,57\%$ . Tỷ lệ tế bào gốc thu được là  $0,89 \pm 0,11\%$  trong phân đoạn tế bào nền mạch máu. Tế bào gốc mô mỡ thu được được xác định dựa trên biểu hiện dương tính với CD44, CD90 và CD105. Về tính an toàn, tác giả đã đánh giá biểu hiện của gen liên quan đến sự hình thành khối u. Sử dụng kỹ thuật RT-PCR để xác định hai gen Oct-3/4 và Nanog, còn 2 gen SSEA-3 và SSEA-1 được phát hiện bằng kỹ thuật dòng chảy. Oct -3/4 và Nanog tham gia vào quá trình tự làm mới của TBG phôi, liên quan đến hình thành khối u ở TB trưởng thành, TB vảy ở miệng, K phổi, K vú, u đệm TK. Kết quả cho thấy sự biểu hiện các gen này thấp hơn rất nhiều so với tế bào gốc phôi thai chứng tỏ nguy cơ hình thành khối u là rất thấp khi điều trị với phân đoạn tế bào nền mạch máu. Tác giả cũng đã tiến hành tiêm hỗn hợp phân đoạn tế bào nền mạch máu và huyết tương giàu tiểu cầu dưới da chuột và không nhận thấy có sự hình thành u quái. Hơn nữa, nghiên cứu này còn cho thấy sự cải thiện tổn thương sụn khớp có ý nghĩa thống kê ở nhóm được điều trị với tế bào gốc mô mỡ so với nhóm chứng trên mô hình chuột bị gây tổn thương khớp bằng kim 32,5G. Ở nhóm điều trị, chuột có thể di chuyển được trên bàn sau  $29,4 \pm 4,32$  ngày trong khi ở nhóm chứng là  $38,5 \pm 4,3$  ngày. Bằng chứng về mô bệnh học cho thấy ở nhóm điều trị, diện tích trung bình vùng sụn bị gây tổn thương là 62%, sau 45 ngày 35,5% diện tích có sự hình thành sụn mới. Còn ở nhóm chứng, diện tích sụn tổn thương là 53,13%, nhưng tỷ lệ hình thành sụn mới chỉ chiếm 15,5%. Kết quả này cho thấy hỗn hợp tế bào gốc mô mỡ và huyết tương giàu tiểu cầu mang lại hiệu quả trong việc tăng cường và kích hoạt sự tái tạo sụn khớp mới [125].

### Các nghiên cứu lâm sàng

Một nghiên cứu đa trung tâm tiến cứu, mù đôi, ngẫu nhiên, có nhóm chứng đang được tiến hành ở 4 trung tâm Chấn thương Chính hình lớn của Úc từ năm 2008. Kết quả ban đầu cho thấy ở bệnh nhân đầu tiên, 2 tuần sau khi tiêm tế bào gốc mô mỡ vào khớp gối trái, bệnh nhân không còn thấy đau, thang điểm VAS giảm từ 7/10 xuống 0/10. Sau 5 tháng tổn thương của sụn khớp ở phần sau lõi cầu ngoài xương đùi đã có cải thiện. Đặc biệt sau 12 tháng, tổn thương sụn khớp đã hồi phục hoàn toàn [10].



Hình 1.12: Tổn thương sụn khớp trước và sau điều trị [12]

Năm 2012, tác giả Yong-Gon Koh và cộng sự tiến hành nghiên cứu đánh giá kết quả lâm sàng và hình ảnh ở 18 bệnh nhân thoái hóa khớp gối được điều trị bằng tế bào gốc mô mỡ tự thân thu nhận ở vị trí dưới xương bánh chè. Tiêu chuẩn chọn bệnh nhân là bệnh nhân trên 40 tuổi, thoái hóa khớp gối giai đoạn III hoặc giai đoạn IV nhưng chỉ ở 1 trong các vị trí sau: khớp đùi chày trong, khớp đùi chày ngoài hoặc khớp đùi chèn. Sau đó tiến hành tiêm hỗn hợp tế bào gốc mô mỡ và 3 ml huyết tương giàu tiểu cầu vào khớp gối tổn thương. Lần tiêm thứ 2 và thứ 3, bệnh nhân chỉ tiêm 3 ml huyết tương giàu tiểu cầu ở ngày thứ 7 và ngày thứ 14 sau mũi tiêm đầu. Số lượng tế bào gốc trung bình thu được là  $1,18 \times 10^6$  TBG (từ  $0,3 \times 10^6$  đến  $2,7 \times 10^6$  TBG). Thang điểm VAS giảm từ 4,8 xuống 2 điểm, WOMAC giảm từ 49,9 xuống 30,3 điểm; điểm Lysholm tăng từ 40,1 lên 73,4 điểm có ý nghĩa thống kê với  $p < 0,05$  sau thời gian theo dõi (trung bình là 24,3 tháng). Đánh giá sự cải thiện sụn khớp bằng thang điểm WORMS (whole organ magnetic resonance imaging score) cho thấy điểm WORMS giảm từ 28,3 xuống 21,7 điểm ( $p < 0,01$ ). Đặc biệt, nghiên cứu này còn cho thấy có mối tương quan thuận giữa cải thiện các triệu chứng lâm sàng và hình ảnh của thoái hóa khớp gối với số lượng TBG được



tiêm vào. Nhóm tác giả nghiên cứu đã đưa ra kết luận tế bào gốc mô mỡ là nguồn tế bào có giá trị trong điều trị các tổn thương hủy hoại sụn khớp. Quy trình điều trị đơn giản và chi phí hợp lý do thu hoạch tế bào và tiêm trở lại cho bệnh nhân ngay trong ngày nên không tốn kém chi phí cho việc nuôi cấy nhân lên tế bào và không cần phải nằm viện [126].

Năm 2013, tác giả Yong-Gon Koh và cộng sự lại tiếp tục tiến hành nội soi rửa khớp kết hợp với tiêm hỗn hợp tế bào gốc mô mỡ và 3 ml huyết tương giàu tiểu cầu cho 30 bệnh nhân thoái hóa khớp gối giai đoạn II và III theo Kellgren và Lawrence trên 65 tuổi. Số lượng tế bào gốc mô mỡ thu được là  $4,04 \times 10^6$  TBG (chiếm 9,7% trong SVF:  $41,6 \times 10^7$  tế bào). Phân tích các marker bề mặt bằng máy đếm tế bào dòng chảy (flow cytometry) cho thấy dương tính với CD 90 (98%), CD 105 (88,9%) và âm tính với CD34 (12%) và CD14 (1,2%). Bằng chứng về khả năng biệt hóa của tế bào gốc mô mỡ thu nhận được thành các dòng tế bào tạo mỡ, tế bào tạo xương, tế bào tạo sụn đã được khẳng định sau khi nhuộm Oil Red O, xanh toluidine và bằng phương pháp Von Kossa. Kết quả nghiên cứu cho thấy hầu hết bệnh nhân nghiên cứu đều có cải thiện về triệu chứng lâm sàng sau 2 năm điều trị qua các chỉ số VAS, KOSS và Lysholm với  $p < 0,05$ . Không có tác dụng không mong muốn nghiêm trọng nào được ghi nhận trong 2 năm nghiên cứu. Có 3 bệnh nhân có đau nhẹ khớp gối sau tiêm và tự khỏi trong vòng 1 tuần [127].

Để đánh giá tính an toàn của liệu pháp ghép tế bào gốc mô mỡ tự thân, năm 2013 tác giả Jaewoo Pak và cộng sự đã tiến hành khảo sát trên 91 bệnh nhân với 100 khớp (74 khớp gối và 2 khớp cổ chân thoái hóa, 22 khớp háng trong đó có 15 khớp là hoại tử vô mạch chỏm xương đùi và 7 khớp thoái hóa, 2 trường hợp thoát vị đĩa đệm cột sống thắt lưng) được tiêm hỗn hợp tế bào gốc mô mỡ và huyết tương giàu tiểu cầu. Thời gian theo dõi trung bình là  $26,62 \pm 0,32$  tháng (dài nhất là 36 tháng). Kết quả nghiên cứu cho thấy điểm VAS trung bình giảm từ  $5,55 \pm 0,32$  xuống  $4,43 \pm 0,41$  sau 3 tháng điều trị. Cộng hưởng từ tại vị trí ghép tế bào gốc mô mỡ không thấy có biểu hiện của sự hình thành khối u sau 3 tháng và sau 3 năm điều trị. Tuy nhiên, hay gặp biểu hiện đau và sưng khớp có thể là do hiện tượng chết tế bào. Tác giả đưa ra kết luận liệu pháp TBG mô mỡ tự thân không nuôi cấy kết hợp với PRP là phương pháp điều trị an toàn khi sử dụng tiêm tại chỗ [128].

### *Ở Việt Nam*

Chỉ trong một thời gian không dài tiếp cận, nghiên cứu và ứng dụng, nền công nghệ tế bào gốc ở Việt nam đã có những bước tiến lớn, đạt được những thành tựu đáng ghi nhận trong lĩnh vực cơ xương khớp.

Nhóm nghiên cứu do Bệnh viện Trung ương Quân đội 108 chủ trì phối hợp với khoa Chấn thương chỉnh hình Bệnh viện Việt Đức đã tiến hành đề tài cấp Nhà nước trong 3 năm (2008-2011), sử dụng TBG tủy xương tự thân đã được chiết tách để điều trị khớp giả, chậm liền xương các thân xương dài, khuyết hồng xương do kéo dài chi và hoại tử vô khuẩn chỏm xương đùi. Nghiên cứu đã tiến hành trên 133 bệnh nhân, kết quả cho thấy tế bào gốc tủy xương có hiệu quả rõ rệt trong phục hồi các tổn thương xương khớp. Trong điều trị khớp giả, chậm liền xương: tỷ lệ liền xương đạt 80-88,4% trên những khớp giả có độ giãn cách dưới 10mm, thời gian liền xương trung bình là  $19,9 \pm 9,3$  tuần. Kết quả chung đạt mức độ tốt là 86,1%, khá là 2,3% và kém là 11,6%. 73,3% đạt kết quả tốt và rất tốt trong điều trị hoại tử vô khuẩn chỏm xương đùi [129].

Tại bệnh viện Việt Đức, từ tháng 11/2011-10/2013, đã điều trị cho 46 bệnh nhân thoái hóa khớp gối ở giai đoạn 2 và 3 bằng nội soi tạo tổn thương dưới sụn (microfracture), kết hợp ghép khối TBG tủy xương tự thân. Các chỉ số đánh giá như mức độ đau (theo thang điểm VAS giảm từ 5,58 trước mổ xuống 1,7 sau mổ), sinh hoạt hàng ngày và chất lượng cuộc sống đều cải thiện sau 24 tháng điều trị với  $p < 0,05$ . Trên phim CHT, điểm Noyes score giảm từ 11,85 xuống 6,72; thể tích sụn tăng từ  $0,4512 \text{ cm}^3$  lên  $0,5462 \text{ cm}^3$  sau mổ 12-24 tháng. Không có trường hợp nào gặp tai biến, biến chứng trong và sau quá trình điều trị [130].

Năm 2013, tác giả Bùi Hồng Thiên Khanh và nhóm nghiên cứu đã tiến hành điều trị cho 21 bệnh nhân THK gối giai đoạn II và III theo Kellgren và Lawrence bằng liệu pháp TBG mô mỡ tự thân kết hợp với huyết tương giàu tiểu cầu. Hiệu quả cải thiện về lâm sàng được đánh giá thông qua chỉ số VAS giảm từ  $7,6 \pm 0,5$  xuống  $1,5 \pm 0,5$  và chỉ số Lyshom tăng từ  $61 \pm 11$  lên  $82 \pm 8,1$  sau tiêm 6 tháng. Sự cải thiện bề dày sụn khớp và tái tạo sụn khớp ở vị trí tổn thương được quan sát thấy trên cộng hưởng từ sau 6 tháng điều trị. Không có bệnh nhân nào gặp tác dụng không mong muốn cũng như biến chứng trong quá trình điều trị và theo dõi như nhiễm khuẩn khớp, hình thành khối u [131].

## Chương 2

### ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

#### 2.1. Đối tượng nghiên cứu

##### 2.1.1. Tiêu chuẩn chọn bệnh nhân nghiên cứu

- Được chẩn đoán Thoái hóa khớp gối theo tiêu chuẩn chẩn đoán của Hội thấp khớp học Mỹ ACR 1991 [17], [25] giai đoạn II - III theo phân loại của Kellgren và Lawrence [37].

- Đáp ứng kém với các phương pháp điều trị thoái hóa khớp theo quy trình thông thường: Các triệu chứng của thoái hóa khớp gối không cải thiện sau ít nhất 1 năm điều trị với thuốc chống viêm giảm đau, thuốc chống thoái hóa tác dụng chậm, tiêm Corticoid, tiêm acid Hyaluronic nội khớp, nội soi khớp gối, vật lý trị liệu, thay đổi lối sống.

- Điểm đau theo thang điểm VAS > 5/10.
- Bệnh nhân đồng ý tham gia nghiên cứu.

##### 2.1.2. Tiêu chuẩn loại trừ

- Bệnh nhân không đồng ý tham gia nghiên cứu.
- Thoái hóa khớp gối nhẹ (giai đoạn I) và nặng (giai đoạn IV).
- 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...
- Bệnh nhân có chống chỉ định với các quy trình điều trị (hút mỡ bụng, tiêm nội khớp): Rối loạn đông máu, dị ứng với thuốc gây tê tại chỗ; Các tình trạng bệnh lý ung thư, tim, phổi, suy gan, suy thận nặng; Bệnh nhân đang trong tình trạng nhiễm khuẩn.

- Bệnh nhân đã được tiêm acid hyaluronic (Hyalgan, Go-on,...) hoặc nội soi khớp gối tổn thương trong vòng 6 tháng trước đây: Để loại trừ tác dụng còn lại của acid hyaluronic và nội soi khớp.

## **2.2. Địa điểm và thời gian nghiên cứu**

- Địa điểm nghiên cứu: Khoa Cơ xương khớp và Đơn vị gen trị liệu - Trung tâm y học hạt nhân và u bướu, bệnh viện Bạch Mai.

- Thời gian nghiên cứu: Tháng 4/2012 đến tháng 8/2016.

## **2.3. Phương pháp nghiên cứu**

**2.3.1. Thiết kế nghiên cứu:** Can thiệp theo dõi dọc.

**2.3.2. Cỡ mẫu:** Mẫu thuận tiện n= 36 bệnh nhân. Tất cả bệnh nhân nghiên cứu đều có tổn thương 2 khớp gối giai đoạn II - III nên đều được tiến hành ghép tế bào gốc mô mỡ vào cả 2 khớp tổn thương. Vì vậy, tổng số khớp gối nghiên cứu là 72 khớp.

### **2.3.3. Nội dung nghiên cứu**

Mỗi đối tượng nghiên cứu đều được hỏi bệnh, thăm khám và làm các xét nghiệm theo một bệnh án mẫu thống nhất. Bao gồm:

- Đặc điểm chung bệnh nhân nghiên cứu.
- Khai thác các triệu chứng lâm sàng, cận lâm sàng nhằm:
  - + Xác định chẩn đoán Thoái hóa khớp gối.
  - + Chẩn đoán giai đoạn bệnh.
  - + Sàng lọc bệnh nhân: tầm soát các bệnh lý ung thư.
- Đánh giá kết quả nghiên cứu dựa trên các tiêu chí về lâm sàng và cận lâm sàng tại các thời điểm theo dõi.
- Khảo sát tính an toàn của phương pháp điều trị.

Quy trình cụ thể như sau:

#### **2.3.3.1. Khai thác các triệu chứng lâm sàng:**

- Đặc điểm chung: tên, tuổi, giới, nghề nghiệp, địa chỉ.
- Thời gian mắc bệnh: là thời gian được tính từ khi đau khớp gối có tính chất cơ học lần đầu tiên đến thời điểm nghiên cứu.
- Khai thác các triệu chứng cơ năng và thực thể tại khớp gối:

Triệu chứng cơ năng

+ *Triệu chứng đau:*

\* Đau khớp gối kiểu cơ học. Đau âm ỉ, xuất hiện và tăng khi vận động, thay đổi tư thế, giảm đau về đêm và khi nghỉ ngơi.

\* Đau kiểu viêm: Đau liên tục, đau liên tục, có xu hướng tăng nhiều về đêm, kèm theo các dấu hiệu khác như nóng, đỏ, sưng...

+ *Dấu hiệu "phá rì khớp":* Là dấu hiệu cứng khớp buổi sáng kéo dài dưới 30 phút.

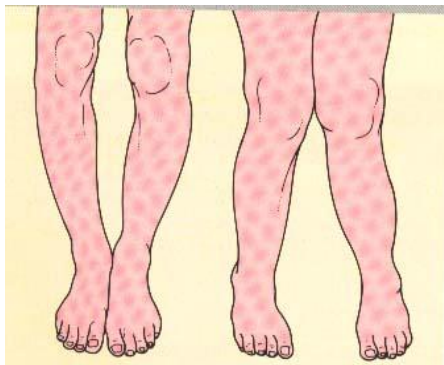
+ *Tiếng động bất thường tại khớp xuất hiện khi vận động:* Bệnh nhân có thể cảm nhận được tiếng "lắc rắc", "lục khục" tại khớp khi đi lại.

+ *Hạn chế vận động khớp tổn thương:* Các động tác của khớp bị thoái hoá hạn chế một phần. Bệnh nhân có thể không làm được một số động tác như ngồi xổm ...

Triệu chứng thực thể

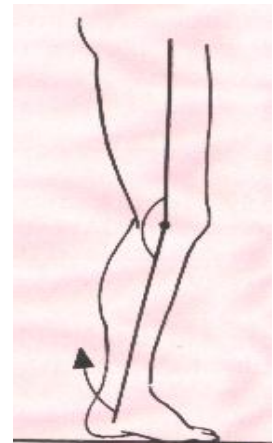
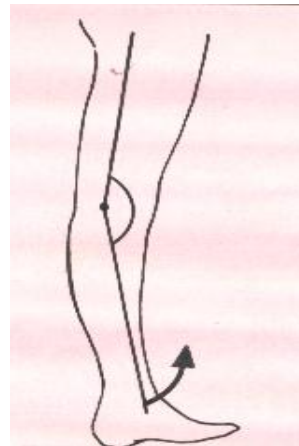
+ *Biến dạng:* lệch trục chi do quá trình thoái hóa khớp gối.

Quan sát từ phía trước để phát hiện lệch trục chi vẹo trong hoặc ngoài. Quan sát phía bên để phát hiện trục chi lệch trước hoặc sau.



Mặt phẳng trán

- Cẳng chân quay vào trong  
(Lệch trục chi vẹo trong)
- Cẳng chân quay ra ngoài  
(Lệch trục chi vẹo ngoài)



Mặt phẳng trước sau

Chân cong ra trước hoặc sau

Hình 2.1: Trục chi [132]

+ Có thể sưng nhẹ, thường có tràn dịch, song triệu chứng viêm tại chỗ không bao giờ rầm rộ trong trường hợp thoái hóa khớp gối có phản ứng viêm.

+ Dấu hiệu bào gổ: Gây cọ sát các diện sụn với nhau có thể nhận biết được tiếng lắc rắc.

+ Xác định mức độ đau theo VAS (thang điểm VAS - Visual Analog Scale)

Thang điểm VAS là thang điểm đánh giá cường độ đau theo cảm giác chủ quan của bệnh nhân tại thời điểm nghiên cứu. Bệnh nhân nhìn vào một thước có biểu diễn các mức độ đau và chỉ vào mức độ đau mà bệnh nhân cảm nhận được tại thời điểm đánh giá. Đánh giá mức độ đau theo thang điểm VAS với 3 mức độ đau: Từ 1 đến 3: đau nhẹ, từ 4 đến 6: đau vừa, từ 7 đến 10: đau nặng.

+ Đánh giá mức độ hạn chế vận động khớp gối theo các thang điểm WOMAC (WOMAC chung, WOMAC đau, WOMAC cứng khớp, WOMAC vận động), LEQUESNE (phụ lục kèm theo). Điểm WOMAC và LEQUESNE càng cao chứng tỏ tổn thương khớp gối càng nặng. Điểm tối đa của thang điểm WOMAC là 96 điểm, trong đó WOMAC đau là 20, WOMAC cứng khớp là 8, WOMAC vận động là 68. Điểm tối đa của thang điểm LEQUESNE là 24 điểm.

+ Đo chiều cao, cân nặng, nhiệt độ, huyết áp

Tính chỉ số khối cơ thể BMI (Body Mass Index) theo tổ chức Y tế thế giới áp dụng cho các nước châu Á.

$$\text{BMI} = \frac{\text{cân nặng(kg)}}{\text{chiều cao(m)}^2}$$

\* Gầy: BMI < 18,5

\* Bình thường: BMI = 18,5 - 22,9

\* Thừa cân: BMI = 23 - 24,9

\* Béo phì: BMI ≥ 25

- Tiền sử:

+ Các bệnh nội khoa: Tăng huyết áp, đái tháo đường, viêm dạ dày, các bệnh lý khớp u,....

+ Tiền sử chấn thương

+ Tiền sử điều trị Thoái hóa khớp gối:

\* Thuốc giảm đau, thuốc chống viêm không Steroid, Glucosamin, Diacerein, thuốc đông y.

\* Hút dịch, tiêm Corticoid/ acid Hyaluronic nội khớp.

\* Vật lý trị liệu, châm cứu.

\* Nội soi khớp, phẫu thuật.

### 2.3.3.2. Cận lâm sàng

#### a) Xét nghiệm

Các xét nghiệm để chẩn đoán và đánh giá các rối loạn kèm theo được thực hiện tại các khoa chuyên trách tại Bệnh viện Bạch Mai với các thông số tham chiếu

- Xét nghiệm đánh giá tình trạng viêm:

+ Bạch cầu: tăng khi số lượng bạch cầu  $>10$  G/l, tỷ lệ bạch cầu đa nhân trung tính tăng  $> 75\%$ .

+ Tốc độ máu lắng: đo tốc độ máu lắng sau 1 giờ, sau 2 giờ bằng phương pháp Westergren, được coi là tăng tốc độ máu lắng khi máu lắng giờ đầu trên 15 mm ở nam giới và trên 20 mm ở nữ.

+ Protein C phản ứng (CRP): tăng khi  $> 0,5$  mg/dl.

- Xét nghiệm yếu tố dạng thấp (RF) huyết thanh: RF dương tính khi RF  $> 14$  IU/l.

- Chức năng thận: Urê, Creatinin; Men gan: GOT, GPT; glucose máu, Lipid máu, hormone tuyến giáp: FT4, TSH.

Đánh giá là rối loạn Lipid máu khi có một trong các chỉ số sau (theo khuyến cáo của NCEP-ATP III năm 2001 về rối loạn Lipid máu):

+ Cholesterol toàn phần:  $\geq 240$  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  $\geq 500$  mg/dL ( $\geq 2,3$  mmol/L).

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

+ Mức glucose huyết tương lúc đói  $\geq 7,0$  mmol/l ( $\geq 126$  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:

+ 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).

### **b) Chẩn đoán hình ảnh**

- **Chụp X quang khớp gối 2 bên:** nhằm chẩn đoán xác định và chẩn đoán giai đoạn bệnh.

Tất cả các bệnh nhân nghiên cứu đều được chụp X quang khớp gối 2 bên thẳng và nghiêng, tư thế đứng.

+ Thực hiện tại khoa Chẩn đoán hình ảnh bệnh viện Bạch Mai.

+ Kết quả do bác sĩ khoa Chẩn đoán hình ảnh bệnh viện Bạch Mai đọc.

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

+ Tất cả các phim X quang đều được đọc theo một qui trình thống nhất gồm các thông số sau: trục khớp, khe khớp hẹp, gai xương, đặc xương dưới sụn, khuyết xương, u xương sụn màng hoạt dịch, giai đoạn theo Kellgren và Lawrence.

- 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 háng 10cm 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 (2005): trục bình thường từ  $178,5-180^{\circ}$ , trục là vẹo trong khi  $< 178,5^{\circ}$  và vẹo ngoài khi  $> 180^{\circ}$  [133].



- Hẹp khe khớp: theo Hiệp hội nghiên cứu thoái hóa khớp quốc tế (OARSI) cho điểm mức độ hẹp khe đùi chày và gai xương cho riêng từng khe đùi chày trong, khe đùi chày ngoài và khe đùi chày của khớp gối [27]. Đánh giá theo tiêu chuẩn: Có/ Không.

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

- Đặc xương dưới sụn là hình ảnh phần đầu xương, hõm khớp có hình đậm đặc, cản quang nhiều. Đánh giá theo tiêu chuẩn: Có/ Không.

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

- Chẩn đoán giai đoạn thoái hoá khớp gối trên Xquang theo Kellgren và Lawrence [33]:

- 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 2 bên:** để đánh giá trước điều trị và theo dõi kết quả điều trị

+ **Dụng cụ:** Máy siêu âm Medison Accuvix 10.0 của Mỹ, đầu dò Linear tần số cao 5-13 MHz.

+ Thực hiện tại phòng Siêu âm của khoa Khớp bệnh viện Bạch Mai, do 2 bác sỹ chuyên khoa Cơ xương khớp tiến hành. Bác sỹ siêu âm không biết về tình trạng lâm sàng cũng như thời điểm đến khám của bệnh nhân.

+ **Tư thế bệnh nhân:** Bệnh nhân nằm ngửa, duỗi chân.

+ Các thông số đánh giá:

\* Dịch khớp gối: đặt nhẹ đầu dò tại vị trí ngay bờ trên xương bánh chè, song song với gân cơ tứ đầu đùi. Dịch khớp là một vùng trống âm ở vị trí khe khớp, thay đổi kích thước khi ấn đầu dò. Đo lượng dịch tại vị trí túi cùng dưới gân cơ tứ đầu đùi, chỗ dày nhất (theo mm). Chia mức độ tràn dịch làm 4 mức độ:

Độ 0: Không có dịch

Độ 1: Mức độ ít khi bề dày dịch < 5mm

Độ 2: Mức độ dịch trung bình khi bề dày dịch 5 - 10 mm

Độ 3: Mức độ nhiều khi bề dày dịch > 10 mm

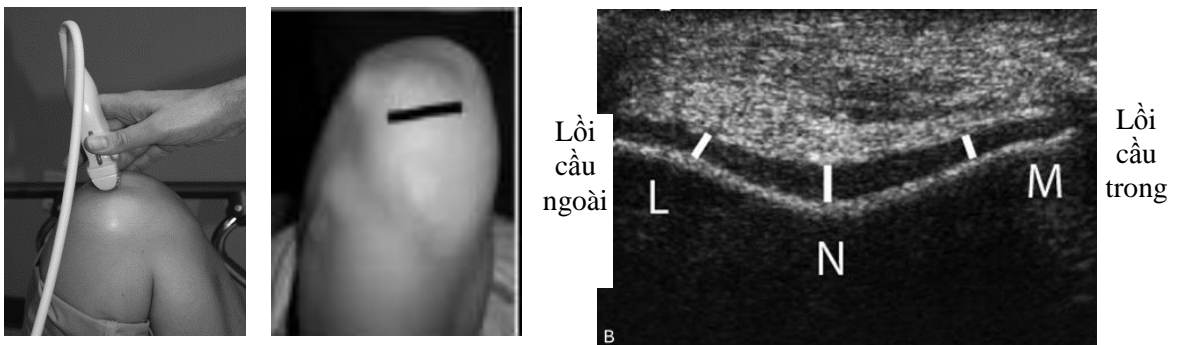
\* Màng hoạt dịch khớp gối: Dày màng hoạt dịch là một vùng giảm âm ở vị trí khe khớp, không thay đổi kích thước khi ấn đầu dò. Nếu có dày màng hoạt dịch, đo độ dày theo mm.

\* Gai xương: là vùng tăng âm ở rìa khớp có bóng cản phía sau quan sát ở khe đùi chày trong và ngoài. Đánh giá theo tiêu chuẩn: Có / không.

\* Bề dày sụn:

Tư thế bệnh nhân nằm ngửa, khớp 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 bên 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 ngoài tính từ vị trí N. Đơn vị tính: mm.



Hình 2.2: Đo bề dày sụn khớp trên siêu âm [134]

\* Cấu trúc âm của sụn: Đánh giá theo tiêu chuẩn: đồng nhất/ không đồng nhất

\* Bề mặt sụn khớp: Đánh giá theo tiêu chuẩn: đều/không đều

\* Kén Baker: Đánh giá theo tiêu chuẩn: Có / không

\* Nốt Canxi hóa màng hoạt dịch: Đánh giá theo tiêu chuẩn: Có / không

- **Chụp cộng hưởng từ khớp gối:** để đánh giá trước điều trị và theo dõi kết quả điều trị.

+ Thực hiện tại khoa Chẩn đoán hình ảnh bệnh viện Bạch Mai.

+ Sử dụng máy Cộng hưởng từ 1.5 Tesla của hãng Siemens, CHLB Đức, do hai bác sỹ chuyên khoa Chẩn đoán hình ảnh bệnh viện Bạch Mai thực hiện và đọc. Bác sỹ chẩn đoán hình ảnh không biết về tình trạng lâm sàng cũng như lần tái khám của bệnh nhân.

+ Kỹ thuật:

• Chụp cộng hưởng từ khớp gối theo protocol của khoa Chẩn đoán hình ảnh 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.

• Tư thế bệnh nhân: Bệnh nhân nằm, gối gấp nhẹ 15-20 độ

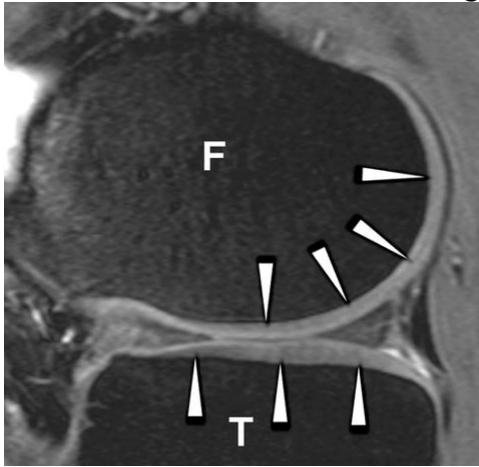
• Tất cả các phim CHT đều được đọc theo một qui trình thống nhất gồm các thông số sau: tổn thương xương (độ sâu, độ rộng), gai xương, phù tủy xương, tổn thương sụn (độ sâu, độ rộng), kén dưới sụn, đo bề dày sụn khớp, sụn chêm, dịch khớp, màng hoạt dịch, dây chằng chéo, dị vật, kén Baker,... Các mức độ tổn thương được đánh giá theo thang điểm KOSS (Knee Osteoarthritis Scoring System). Trong đó các tổn thương 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 [135].

**Bảng 2.1: Đánh giá mức độ tổn thương trên CHT theo thang điểm KOSS**

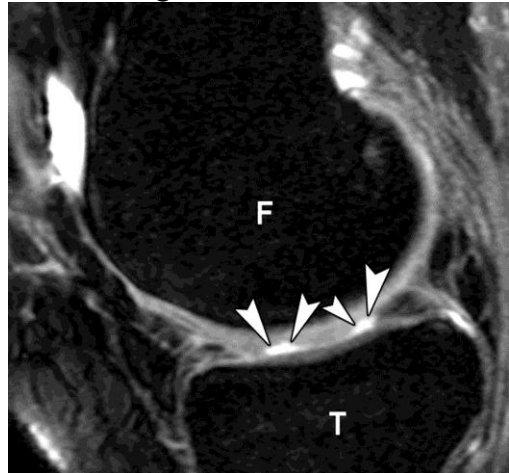
<b>Đặc điểm</b>	<b>Mức độ tổn thương</b>	<b>Điểm KOSS</b>
<b>Độ sâu tổn thương sụn</b>	- Mức 0: không tổn thương	0
	- Mức 1: mất sụn dưới 50% độ dày	1
	- Mức 2: mất từ 50% độ dày trở lên	2
	- Mức 3: mất toàn bộ hoặc gần toàn bộ dày sụn	3
<b>Độ sâu tổn thương xương</b>	- Mức 0: không tổn thương	0
	- Mức 1: nhẹ (<2 mm)	1
	- Mức 2: vừa (2-5mm)	2
	- Mức 3: nặng (> 5mm)	3
<b>Độ rộng của tổn thương sụn (hoặc xương)</b>	- Mức 0: không tổn thương	0
	- Mức 1: nhẹ (< 5mm)	1
	- Mức 2: vừa (5-10 mm)	2
	- Mức 3: nặng (> 10 mm)	3
<b>Gai xương (rìa, liên lồi cầu, trung tâm)</b>	- Mức 0: không có gai	0
	- Mức 1: nhẹ (< 3mm)	1
	- Mức 2: vừa (3-5 mm)	2
	- Mức 3: nặng (> 5mm)	3
<b>Kén dưới sụn</b>	- Mức 0: không có kén	0
	- Mức 1: nhẹ (< 3mm)	1
	- Mức 2: vừa (3-5 mm)	2
	- Mức 3: nặng (> 5mm)	3
<b>Phù tủy xương</b>	- Mức 0: không có phù tủy	0
	- Mức 1: nhẹ (đường kính < 5 mm)	1
	- Mức 2: vừa (đường kính 5- 20 mm)	2
	- Mức 3: nặng (đường kính > 20 mm)	3

<b>Rách sụn chêm</b>	- Không rách	0
	- Rách ngang	1
	- Rách dọc	2
	- Rách nan hoa	3
	- Rách phức tạp	4
	- Rách quai xô	5
<b>Lồi sụn chêm</b>	- Mức 0: không lồi	0
	- Mức 1: nhẹ ( $< 1/3$ bề rộng sụn lồi)	1
	- Mức 2: vừa ( $1/3-2/3$ bề rộng sụn lồi)	2
	- Mức 3: nặng ( $> 2/3$ bề rộng sụn lồi)	3
<b>Thoái hóa sụn chêm</b>	- Mức 0: không thoái hóa	0
	- Mức 1: ổ nhỏ vùng trung tâm sụn có tín hiệu trung gian	1
	- Mức 2: ổ tín hiệu trong sụn có tín hiệu trung gian được bao bọc bởi một đường viền ngoại biên rộng, giảm tín hiệu	2
	- Mức 3: ổ tín hiệu ở trung tâm sụn chêm có tín hiệu trung gian được bao bọc bởi 1 đường viền ngoại biên mỏng, giảm tín hiệu	3

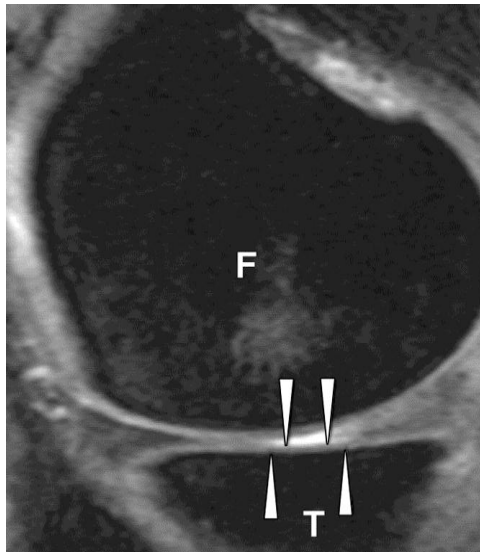
Ví dụ: Đánh giá độ sâu tổn thương sụn



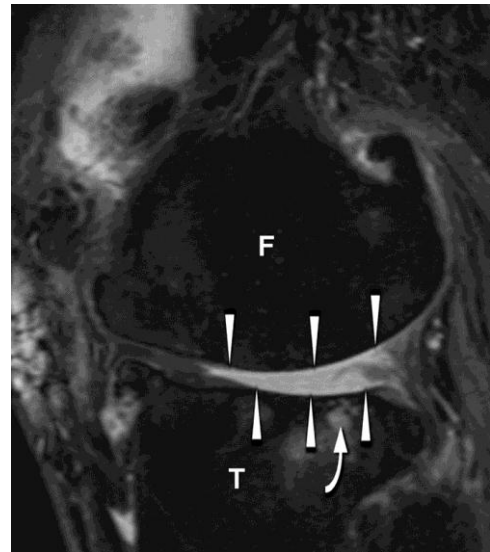
Hình 2.3: Hình ảnh sụn khớp bình thường trên cộng hưởng từ với xung FISP ở lớp cắt đứng dọc [39]. Điểm KOSS=0.



Hình 2.4: Tổn thương sụn khớp giai đoạn 2: Tổn thương sụn khớp ở lõi cầu dưới 50% bề dày sụn khớp với xung FISP ở lớp cắt đứng dọc [39]. Điểm KOSS=1



Hình 2.5: Tổn thương sụn khớp giai đoạn 3: Tổn thương sụn khớp ở mâm chày trong trên 50% bề dày sụn khớp với xung FISP ở lớp cắt đứng dọc [39]. Điểm KOSS=2

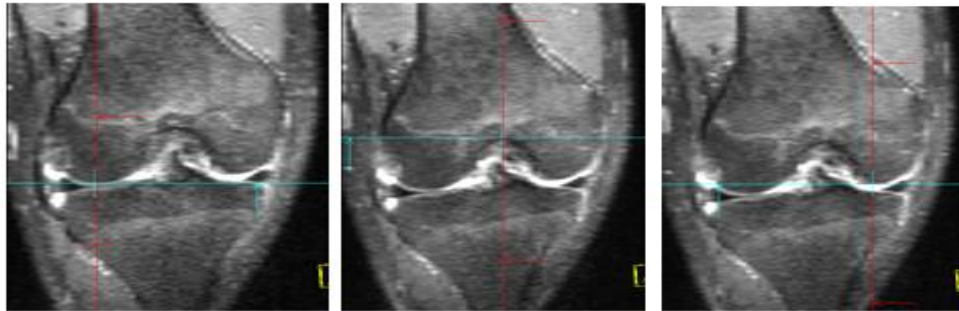


Hình 2.6: Tổn thương sụn khớp giai đoạn 4: Tổn thương toàn bộ bề dày sụn khớp của xương đùi và xương chày, xương dưới sụn với xung FISP ở lớp cắt đứng dọc [39]. Điểm KOSS=3

- Đo bề dày sụn khớp tại 7 vị trí: lõi cầu trong, lõi cầu ngoài, liên lõi cầu, mâm chày trong, mâm chày ngoài, giữa mâm chày và dưới xương bánh chè. Đánh giá chiều dày sụn khớp qua lớp cắt đứng dọc (sagittal) qua hai lõi cầu và liên lõi cầu. Vị

trí đứng dọc qua lồi cầu được lựa chọn ở điểm đỉnh lồi nhất của lồi cầu và mâm chày. Trong trường hợp lồi cầu hoặc mâm chày bị phá hủy thì chọn ở vị trí sụn khớp mỏng nhất.

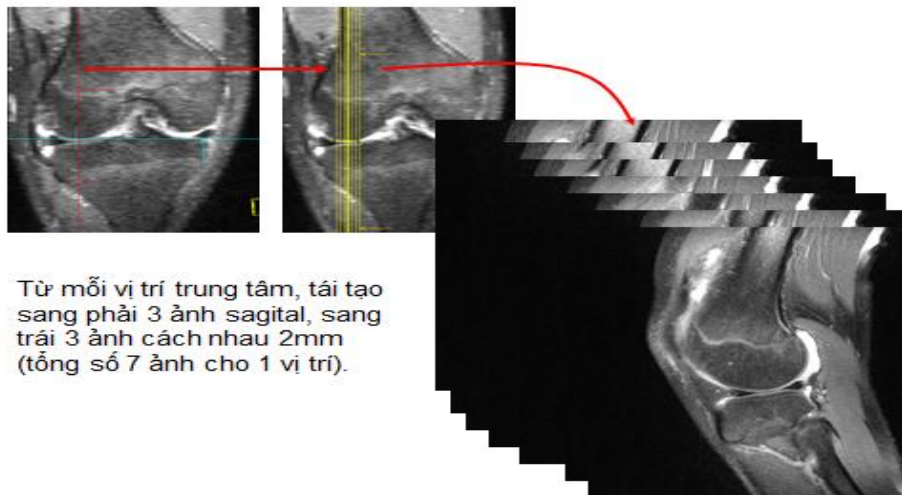
### Vị trí đo chiều dày sụn khớp



Vị trí thấp nhất lồi cầu ngoài xương đùi

Vị trí cao nhất hố liên lồi cầu

Vị trí thấp nhất lồi cầu trong xương đùi



Từ mỗi vị trí trung tâm, tái tạo sang phải 3 ảnh sagital, sang trái 3 ảnh cách nhau 2mm (tổng số 7 ảnh cho 1 vị trí).



Với 7 ảnh tạo được đo chiều dày sụn khớp ở vị trí thấp nhất bằng công cụ đo có sẵn

Kết quả chiều dày sụn khớp ở mỗi vị trí là số trung bình của 7 kết quả đo được



Hình 2.7: Đo bề dày sụn khớp trên cộng hưởng từ theo protocol của khoa Chẩn đoán hình ảnh bệnh viện Bạch Mai

**c) Các thăm dò khác:**

**- Xét nghiệm sàng lọc ung thư trước điều trị:**

+ Các chất chỉ điểm khối u: CEA, CA19-9, CA72-4, CA125, alpha FP, NSE, PSA toàn phần, tự do (đối với bệnh nhân nam giới), ALP.

+ Chụp X quang tim phổi, chụp Mammography và siêu âm tuyến vú 2 bên, siêu âm tuyến giáp, siêu âm ổ bụng tại khoa Chẩn đoán hình ảnh Bệnh viện Bạch Mai.

+ Soi dạ dày, soi đại tràng (nếu cần).

**- Xét nghiệm trước phẫu thuật :**

+ Đông máu cơ bản

+ Định nhóm máu

+ HIV, HBsAg

+ Tổng phân tích nước tiểu

+ Điện tâm đồ, siêu âm tim

- Đo mật độ xương toàn thân bằng phương pháp DEXA tại trung tâm Y học hạt nhân

**2.3.4. Quy trình điều trị thoái hóa khớp gối bằng liệu pháp tế bào gốc mô mỡ tự thân**

Quy trình phân tách tế bào gốc mô mỡ và quy trình kỹ thuật điều trị thoái hóa khớp gối bằng tế bào gốc mô mỡ tự thân đã được Bộ y tế và Hội đồng khoa học của Bệnh viện Bạch Mai thông qua ngày 11/01/2012 (Xin xem phụ lục).

**2.3.4.1. Phân lập tế bào gốc mô mỡ**

Các mẫu mô mỡ bụng được lấy bằng phương pháp chọc hút áp lực âm qua kim đầu tù có lỗ chuyên dụng. Ngay sau khi thu nhận mẫu mô mỡ của bệnh nhân thoái hóa khớp gối tại phòng mổ, các mẫu mô mỡ được xử lý làm sạch bằng nước muối sinh lý (NaCl 0,9%). Phân đoạn tế bào nền mạch máu mô mỡ (stromal vascular fraction: SVF) được phân lập bằng bộ kit tách chiết tế bào (Cell Extraction Medium Kit) của Adistem (Úc). Quy trình được thực hiện theo hướng dẫn của nhà sản xuất để phân lập phân đoạn tế bào nền mạch máu (SVF). Tế bào sau khi phân lập được kiểm tra số lượng và trộn với huyết tương giàu tiểu cầu và kích hoạt bằng ánh sáng đơn sắc bằng máy AdiLight trước khi sử dụng cho điều trị.



#### 2.3.4.2. Kiểm tra chất lượng tế bào sau khi phân lập

Phân đoạn tế bào nền mạch máu (SVF) sau khi phân lập sẽ được giữ lại một phần để kiểm tra đánh giá chất lượng tế bào gốc. Toàn bộ các nghiên cứu về nuôi cấy, bảo quản và đánh giá tế bào được thực hiện tại Phòng thí nghiệm Tế bào gốc, Trung tâm Nghiên cứu Y Dược học Quân sự, Học viện Quân y.

##### ❖ **Hoá chất và vật tư tiêu hao chính:**

Môi trường nuôi cấy tế bào gốc từ mô mỡ do Phòng thí nghiệm nghiên cứu Tế bào gốc, Trung tâm Nghiên cứu Y Dược học Quân sự, Học viện Quân y cung cấp. Các hóa chất vật tư tiêu hao đều được cung cấp từ các hãng có uy tín, đảm bảo đạt tiêu chuẩn phân tích.

##### ❖ **Dụng cụ, thiết bị chính sử dụng trong nghiên cứu:**

Tủ ấm CO<sub>2</sub> (Nuiair, Mỹ), Máy ly tâm, Tủ hút Bioair, Kính hiển vi đảo ngược Olympus IX83 (Olympus, Nhật Bản), Tủ lạnh -80, -20, 4°C (Sanyo, Nhật Bản), Bể ổn nhiệt...

##### - **Xác định mật độ và tỷ lệ sống tế bào**

+ Sử dụng phương pháp loại bỏ chất màu với thuốc nhuộm trypan blue. Những tế bào sống, màng tế bào còn nguyên vẹn sẽ không bắt màu thuốc nhuộm trypan blue. Những tế bào chết, màng tế bào bị tổn thương, tăng tính thấm nên bắt màu với thuốc nhuộm. Tế bào sau khi nhuộm được cho vào buồng đếm hồng cầu, quan sát và đánh giá dưới kính hiển vi để đếm tổng số tế bào, số tế bào bắt màu thuốc nhuộm trypan blue. Mật độ và tỷ lệ % tế bào được tính toán theo công thức tính mật độ tế bào trên buồng đếm hồng cầu:

Số lượng tế bào /ml = Số tế bào đếm được trong buồng đếm x 50 x độ pha loãng.

+ Đánh giá tỷ lệ tế bào sống: nhuộm xanh trypan, kiểm tra dưới kính hiển vi, thực hiện trong phòng xử lý tế bào ngay sau khi thu được tế bào từ mô mỡ.

Tỷ lệ% tế bào sống = Số tế bào sống (không bắt màu) x 100% / Tổng số tế bào đếm được.

**- Nuôi cấy tăng sinh tế bào**

Để đánh giá đặc điểm tế bào sau khi phân lập, các mẫu tế bào được nuôi cấy trong đĩa nhựa có môi trường DMEM và F12 bổ sung 10% FBS, kháng sinh (Penicillin, Streptomycin 1%), nuôi cấy ở nhiệt độ 37°C, 5% CO<sub>2</sub>. Các tế bào gốc sống sẽ bám dính vào đĩa nuôi cấy, hút bỏ các thành phần khác trôi nổi trong đĩa nuôi cấy, thay môi trường mới (thường sau 2-3 ngày). Sau khi tế bào tăng sinh và che phủ khoảng 60-80% diện tích bề mặt nuôi cấy, tiến hành cấy chuyển bằng cách xử lý tế bào với trypsin-EDTA 0,25%.

**- Xác định các dấu ấn của tế bào bằng kỹ thuật flowcytometry**

Các mẫu tế bào gốc từ mô mỡ sau khi phân lập được xác định các dấu ấn của tế bào gốc trung mô bằng kỹ thuật flowcytometry, sử dụng kháng thể đặc hiệu với các dấu ấn của tế bào gốc trung mô (dương tính với CD90, CD105 và âm tính với CD34, CD45, HLA DR). Tế bào được ủ với kháng thể đặc hiệu với từng dấu ấn có gắn chất huỳnh quang sau đó phân tích trên hệ thống Cytomics FC500 (Beckman Coulter) tại Học viện Quân y.

**- Xác định độ vô khuẩn**

Được thực hiện bằng phương pháp nuôi cấy trong chai cấy máu và đọc kết quả bằng máy đọc tự động.

Trong khuôn khổ của đề tài chưa thực hiện được phân biệt hóa tế bào gốc mô mỡ thành tế bào sụn.

**2.3.4.3. Ghép tế bào gốc vào khớp gối**

- Nhân viên y tế: rửa tay, đi găng vô khuẩn. Bác sỹ thực hiện thủ thuật ghép tế bào gốc vào khớp gối là bác sỹ chuyên khoa Cơ xương khớp.

- Người bệnh nằm ngửa, gối gấp 90 độ.

- Xác định vị trí tiêm: 1,5 cm dưới ngoài xương bánh chè

- Sát khuẩn rộng vị trí tiêm bằng cồn iod, trái săng.

- Tiêm khớp gối:

+ Tiêm 2ml Hyalgan (có hoạt chất là Sodium hyaluronate trọng lượng phân tử thấp 500-730 kDalton, hàm lượng 20mg/2ml của hãng Fidia, Ý) vào khớp gối với mục đích làm giá đỡ



+ Tiêm 3ml dung dịch chứa huyết tương giàu tiểu cầu và phân đoạn tế bào nền mạch máu đã được kích hoạt cho mỗi khớp gối tổn thương.

- Rút kim, sát khuẩn, băng chặt chỗ chọc kim bằng băng dính vô trùng.

### **Chăm sóc sau tiêm**

- Sau tiêm người bệnh được hướng dẫn gấp duỗi nhẹ khớp gối 3 lần, không được tự ý xoa bóp hay chườm vào khớp gối khi không có chỉ định của bác sỹ, theo dõi các chỉ số: mạch, huyết áp, tình trạng tại chỗ trong 24 giờ, không vận động mạnh khớp gối trong vòng 48h sau tiêm.

- Có thể chườm đá để giảm đau sau tiêm nếu cần.

- Điều trị kháng sinh Cephalosporin thế hệ III dự phòng trong 3 ngày (trước tiêm TBG, trong tiêm và sau tiêm TBG).

- Trong thời gian nghiên cứu bệnh nhân không được dùng thuốc chống viêm không steroid và các thuốc chống thoái hóa khớp tác dụng chậm. Nếu bệnh nhân đau nhiều, dùng thuốc giảm đau Paracetamol 1 – 2g / ngày.



*Gây tê, hút mỡ dưới da bụng*



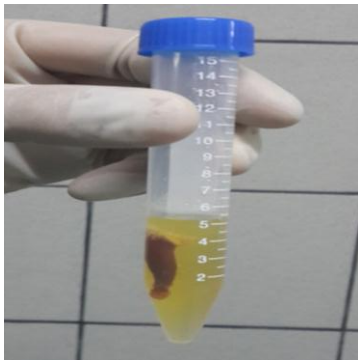
*Để lắng và rửa loại bỏ thuốc tê*



*Xử lý mô mỡ với enzym tạo thành hỗn hợp tế bào đơn nhân và phá vỡ tế bào mỡ*



*Ly tâm và thu cặn tế bào*



*Sản xuất huyết tương giàu tiểu cầu*



*Hoạt hóa hỗn hợp TBG và PRP bằng ánh sáng đơn sắc*



*Tiêm hỗn hợp TBG và PRP đã hoạt hóa vào khớp gối.*

*Hình 2.8: Quy trình phân lập tế bào gốc mô mỡ và ghép tế bào gốc vào khớp gối tại Bệnh viện Bạch Mai*

#### 2.3.4.5. Phát hiện tai biến và xử trí

##### **\* Tại khớp gối được tiêm**

- Đau khớp gối tăng sau khi tiêm 12-24 giờ: do phản ứng viêm màng hoạt dịch với dung dịch chứa tế bào gốc, thường khỏi sau một ngày, không phải can thiệp, có thể dùng thuốc chống viêm, giảm đau paracetamol nếu đau nhiều.

- Tràn dịch khớp gối sau tiêm

- Nhiễm khuẩn khớp gối: sưng, nóng, đỏ, rỉ dịch tại vị trí tiêm, toàn thân: sốt, rét run. Xử trí: kháng sinh phổ rộng (cephalosporin) đường tĩnh mạch trong 1-2 tuần, sau đó chuyển đường uống trong 2 tuần tiếp theo. Các thuốc chống viêm, giảm đau đường uống, tiêm truyền.

##### **\* Tại vùng hút mỡ bụng**

- Chảy máu, tụ máu tại vị trí hút mỡ: thao tác chính xác, nhẹ nhàng, băng ép chặt vị trí chọc hút mỡ. Máu tụ sẽ tự tiêu sau 3-5 ngày. Khi đau nhiều dùng thuốc giảm đau, thuốc chống phù nề Alfachymotrypsin.

- Nhiễm trùng tại vị trí hút mỡ: để tránh cần tuân thủ các qui định về vô khuẩn trong khi hút mỡ. Dùng kháng sinh phổ rộng.

- Đau tại vùng hút mỡ.

\* Nhiễm khuẩn sản phẩm tế bào gốc khi sản xuất: để tránh cần tuân thủ nghiêm ngặt qui trình vô khuẩn trong khi sản xuất tế bào gốc.

##### **\* Triệu chứng toàn thân:**

- Nhức đầu, chóng mặt, mẩn ngứa, sốt,...

- Các triệu chứng khác

#### 2.3.5. Theo dõi, đánh giá kết quả điều trị và tính an toàn thông qua các chỉ số lâm sàng, hình ảnh:

##### **Thời điểm theo dõi và đánh giá**

Tất cả bệnh nhân đều được đánh giá các thông số lâm sàng tại các thời điểm sau:

T0: Trước tiêm TB gốc; T1: 1 tuần sau tiêm TB gốc.

T4: 4 tuần (1 tháng) sau tiêm TB gốc; T13: 13 tuần (3 tháng) sau tiêm.

T26: 26 tuần (6 tháng) sau tiêm ; T52: 52 tuần (1 năm) sau tiêm.

***Các chỉ tiêu đánh giá***

***Đánh giá sự thay đổi các thông số lâm sàng tại các thời điểm từ T0 đến T52***

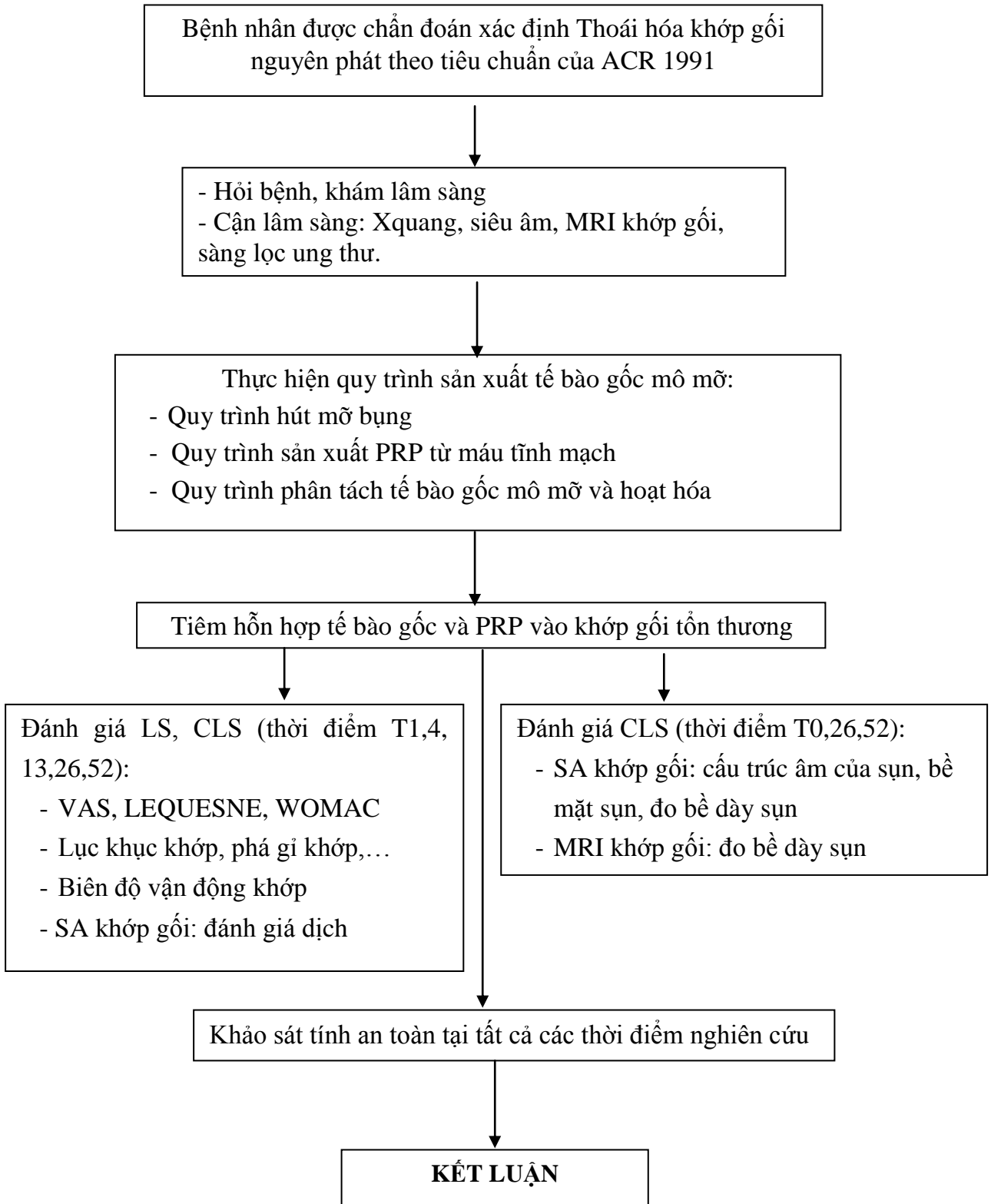
- Tình trạng đau khi nghỉ ngơi, khi ngủ, khi đi bộ, khi leo cầu thang, khi đứng, khi thay đổi tư thế.
- Biên độ vận động khớp gối (gấp duỗi khớp gối).
- Dấu hiệu phá rĩ khớp: Thời gian.
- Mức độ đau theo thang điểm VAS, cải thiện 30% điểm VAS, 50% điểm WOMAC đau theo nhóm tuổi, chỉ số khối cơ thể và giai đoạn XQ.
- Mức độ đau, cứng khớp, hạn chế vận động khớp gối theo thang điểm LEQUESNE, WOMAC.
- Mức độ hài lòng của BN: không hài lòng, hài lòng, rất hài lòng.

***Đánh giá sự thay đổi các thông số cận lâm sàng tại các thời điểm***

- T0, T26, T52: Siêu âm đánh giá dịch, cấu trúc âm của sụn, bề dày sụn khớp đầu dưới xương đùi; CHT đo độ dày sụn khớp tại các vị trí lồi cầu trong, lồi cầu ngoài xương đùi, liên lồi cầu, mâm chày trong, mâm chày ngoài, giữa mâm chày, xương bánh chè.

***Đánh giá tác dụng không mong muốn của liệu pháp***

- Các tác dụng không mong muốn của liệu pháp được ghi nhận và xử trí tại biên (nếu xảy ra) tại các thời điểm T0 đến T52 và ở bất kỳ thời điểm nào trong khoảng 52 tuần theo dõi.
- Khảo sát sự xuất hiện khối u ở vị trí ghép tế bào gốc sau 12 tháng theo dõi.

**SƠ ĐỒ NGHIÊN CỨU**

#### 2.4. Xử lý số liệu: Phần mềm SPSS 16.0.

Xử lý số liệu theo các thuật toán thống kê y sinh học.

- So sánh 2 giá trị trung bình sử dụng T test.
- So sánh 2 tỷ lệ phần trăm sử dụng  $\chi$  bình phương.
- Sự khác biệt có ý nghĩa thống kê khi  $p < 0,05$ .

#### 2.5. Vấn đề đạo đức nghiên cứu

Đây là một nghiên cứu lâm sàng có can thiệp, ứng dụng một kỹ thuật mới để điều trị bệnh thoái hóa khớp, nhằm chứng minh tính an toàn, hiệu quả của phương pháp này. Nghiên cứu tuân thủ các quy định về đạo đức trong nghiên cứu y-sinh, đảm bảo không vi phạm các tiêu chuẩn đạo đức đã được Bộ y tế ban hành (phù hợp với các tiêu chuẩn của WHO), cụ thể là:

- 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.



### Chương 3

## KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU

### 3.1. Đặc điểm chung của nhóm nghiên cứu

#### 3.1.1 Đặc điểm chung

*Bảng 3.1. Đặc điểm chung của bệnh nhân nghiên cứu (n=36 BN)*

Chỉ số	Đặc điểm
Tuổi	58,14 ± 7,57 (45 - 76 tuổi)
Giới	Nữ: 91,7%
BMI	Thừa cân: 50%, Béo phì: 22,2%
Nghề nghiệp	Lao động chân tay / Lao động trí óc: 1/1

Nhận xét:

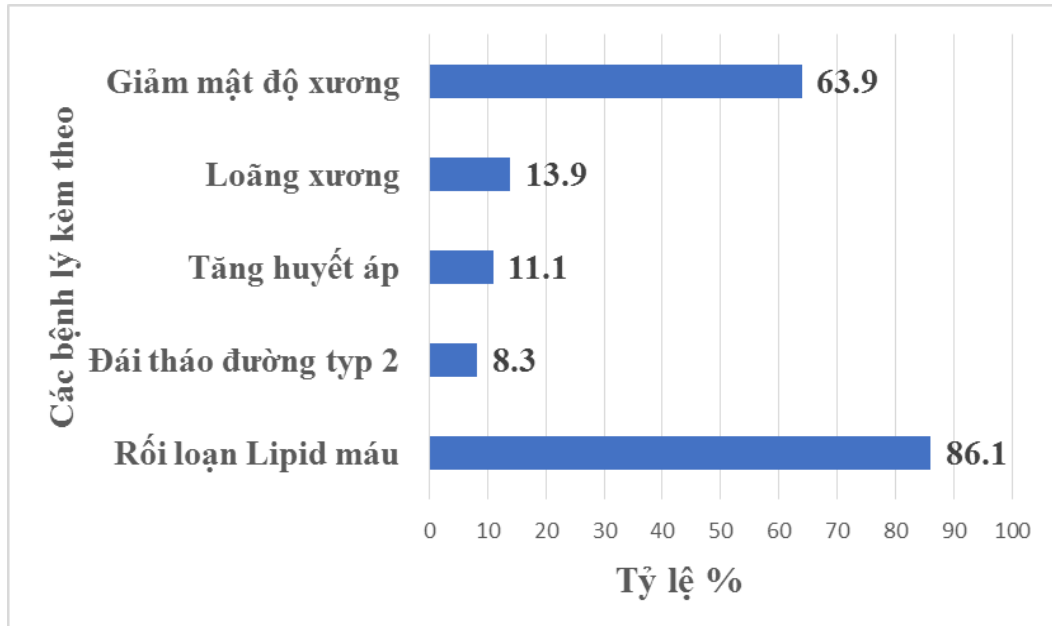
Tuổi trung bình của bệnh nhân nghiên cứu là 58,14 ± 7,57 tuổi. Độ tuổi hay gặp nhất trong nghiên cứu là 50-59 tuổi, chiếm tỷ lệ 58,2%.

Đa số bệnh nhân nghiên cứu là nữ giới (chiếm 91,7%). Tỷ lệ nam/ nữ là 1/11, sự khác biệt có ý nghĩa thống kê với  $p < 0,01$ .

Tỷ lệ bệnh nhân thừa cân và béo phì trong nghiên cứu chiếm 72,2%.

Tỷ lệ bệnh nhân lao động trí óc và lao động chân tay là như nhau, đều chiếm 50%

### 3.1.2. Các bệnh lý kèm theo



**Biểu đồ 3.1. Các bệnh lý kèm theo (n=36 BN)**

Nhận xét:

- Trong số các bệnh lý kèm theo ở bệnh nhân thoái hóa khớp trong nghiên cứu, rối loạn Lipid máu hay gặp nhất chiếm 86,1%.

- Tỷ lệ bệnh nhân mắc bệnh đái tháo đường kèm theo chỉ chiếm 8,3%, tăng huyết áp là 11,1%.

- Gần 2/3 số bệnh nhân nghiên cứu có giảm mật độ xương (chiếm 63,9%) trong khi tỷ lệ loãng xương là 13,9%.

**Bảng 3.2. Đặc điểm Lipid máu của bệnh nhân nghiên cứu (n=36 BN)**

Đặc điểm Lipid máu	$\bar{X} \pm SD$	Min	Max	Tỷ lệ tăng (%)
Cholesterol (mmol/l) (Bình thường < 5,2)	5,8 ± 0,8	4,2	7,5	80,6
Triglycerid (mmol/l) (Bình thường < 2,26)	2,1 ± 1,1	0,7	6,0	41,7

Nhận xét: 80,6% bệnh nhân có tăng Cholesterol máu, gần gấp đôi tỷ lệ tăng Triglycerid (chiếm 41,7%).

### 3.1.3. Tiền sử điều trị thoái hóa khớp gối

**Bảng 3.3. Tiền sử điều trị thoái hóa khớp gối (n=36 BN)**

<b>Đặc điểm</b>	<b>n</b>	<b>Tỷ lệ%</b>
Paracetamol	36	100,0
Thuốc chống viêm giảm đau	36	100,0
Thuốc điều trị cơ bản	36	100,0
<b>Hút dịch</b>	<b>26</b>	<b>72,2</b>
Hút dịch gối trái	25	69,4
Hút dịch gối phải	25	69,4
<b>Tiêm corticosteroid</b>	<b>34</b>	<b>94,4</b>
Tiêm corticosteroid gối trái	32	88,9
Tiêm corticosteroid gối phải	34	94,4
<b>Tiêm acid hyaluronic</b>	<b>26</b>	<b>72,2</b>
Tiêm acid hyaluronic gối trái	26	72,2
Tiêm acid hyaluronic gối phải	26	72,2
<b>Nội soi khớp gối</b>	<b>3</b>	<b>8,4</b>
<b>Tiêm huyết tương giàu tiểu cầu</b>	<b>2</b>	<b>5,6</b>

Nhận xét:

- 100% bệnh nhân nghiên cứu đều dùng thuốc giảm đau, thuốc chống viêm không steroid và các thuốc điều trị cơ bản.
- Tỷ lệ bệnh nhân đã hút dịch khớp, tiêm corticosteroid và tiêm acid hyaluronic lần lượt là 72,2%, 94,4% và 72,2%.
- Có 8,4% bệnh nhân đã nội soi khớp gối.
- Có 2/36 bệnh nhân đã tiêm huyết tương giàu tiểu cầu nội khớp (chiếm 5,6%)

### 3.1.4. Thời gian mắc bệnh

Thời gian mắc bệnh trung bình là:  $5,75 \pm 4,92$  (năm) (Ít nhất là 1 năm, dài nhất là 26 năm).

### 3.2. Triệu chứng lâm sàng, cận lâm sàng và đặc điểm phân đoạn tế bào nền mạch máu thu được

#### 3.2.1. Triệu chứng lâm sàng

##### 3.2.1.1. Triệu chứng cơ năng

**Bảng 3.4. Triệu chứng cơ năng (n=72 khớp)**

Đặc điểm	n	Tỷ lệ%
Đau kiểu cơ học	64	88,9
Đau kiểu viêm	8	11,1
Đau khi ngủ		
<i>Không phải thức giấc</i>	58	80,5
<i>Thức giấc vì đau</i>	14	19,5
Đau khi nghỉ ngơi	22	30,6
Đau khi đứng lâu trên 30 phút	60	83,3
Đau khi đi bộ		
<i>Không đau</i>	0	0,0
<i>Đau khi đi một đoạn (100m)</i>	48	66,7
<i>Đau ngay khi đi</i>	24	33,3
Đau khi đi cầu thang	72	100,0
<i>Lên cầu thang</i>	72	100,0
<i>Xuống cầu thang</i>	65	90,3
Đau khi chuyển tư thế	58	80,6
Phá rĩ khớp:		
<i>Không</i>	10	13,9
<i>Dưới 15 phút</i>	38	52,8
<i>15 - 30 phút</i>	24	33,3

Nhận xét:

- Đa số khớp gối đau kiểu cơ học (chiếm 88,9%). Chỉ có 11,1% khớp gối đau kiểu viêm.

- Tỷ lệ bệnh nhân phải thức giấc khi ngủ vì đau là 7/36 bệnh nhân (chiếm 19,4%).

- Tỷ lệ khớp gối đau khi nghỉ ngơi, khi đứng và thay đổi tư thế lần lượt là 30,6%; 83,3% và 80,6%.

- 100% khớp gối đều có biểu hiện đau khi đi bộ và khi leo cầu thang

- Dấu hiệu phá rĩ khớp gặp ở 86,1% khớp gối. Thời gian phá rĩ khớp dài nhất là 30 phút.

**Bảng 3.5: Đánh giá mức độ đau và hạn chế vận động khớp qua các thang điểm**

<b>Các thang điểm</b>	<b>Khớp gối phải (n=36 khớp)</b>	<b>Khớp gối trái (n=36 khớp)</b>	<b>Chung (Min - Max) (n=72 khớp)</b>
<b>VAS</b> ( $\bar{X} \pm SD$ )	6,81 $\pm$ 0,75	6,69 $\pm$ 0,82	6,75 $\pm$ 0,78 (5 - 8)
<i>Trung bình (4-6)</i>	14 (38,9%)	17 (47,2%)	31 (43,1%)
<i>Nặng (7-10)</i>	22 (61,1%)	19 (52,8%)	41 (56,9%)
<b>WOMAC</b> ( $\bar{X} \pm SD$ )	51,89 $\pm$ 7,04	51,28 $\pm$ 7,83	51,58 $\pm$ 7,40
<i>(Nặng nhất là 96 điểm)</i>			(33 - 65)
- Đau ( $\bar{X} \pm SD$ )	10,25 $\pm$ 1,36	10,17 $\pm$ 1,54	10,21 $\pm$ 1,44
<i>(Nặng nhất là 20 điểm)</i>			(6 - 17)
- Cứng khớp ( $\bar{X} \pm SD$ )	2,94 $\pm$ 1,22	2,97 $\pm$ 1,23	2,96 $\pm$ 1,21
<i>(Nặng nhất là 8 điểm)</i>			(0 - 5)
- Vận động ( $\bar{X} \pm SD$ )	38,69 $\pm$ 4,89	38,14 $\pm$ 5,53	38,42 $\pm$ 5,19
<i>(Nặng nhất là 68 điểm)</i>			(25 - 47)
<b>LEQUESNE</b>			
( $\bar{X} \pm SD$ )	17,35 $\pm$ 1,87	17,08 $\pm$ 2,12	17,22 $\pm$ 1,99
<i>(Nặng nhất là 24 điểm)</i>			(11 - 20,5)

Nhận xét:

- Điểm VAS trung bình của bệnh nhân nghiên cứu là 6,75  $\pm$  0,78 điểm. Tỷ lệ đau khớp gối nặng theo thang điểm VAS là 56,9%.
- Điểm WOMAC trung bình là 51,58  $\pm$  7,40, cao nhất là 65 điểm. Có 4/72 khớp gối không có biểu hiện cứng khớp (chiếm 5,6%). 100% khớp gối được khảo sát đều có biểu hiện đau và hạn chế vận động khi đánh giá theo thang điểm WOMAC.
- Điểm LEQUESNE trung bình là 17,22  $\pm$  1,99 điểm, cao nhất là 20,5 điểm.

## 3.2.1.2. Triệu chứng thực thể

**Bảng 3.6. Triệu chứng thực thể tại khớp gối (n=72 khớp)**

<b>Đặc điểm</b>	<b>n</b>	<b>Tỷ lệ %</b>
Lạo xạo xương khi khám	67	93,1
Dấu hiệu bào gỗ	57	79,2
Tăng nhiệt độ tại khớp (Nóng)	4	5,6
Dấu hiệu bập bênh xương bánh chè	16	22,2
Kén Baker (Kén khoeo)	5	6,9%
Biên độ gấp khớp gối ( $\bar{X} \pm SD$ )	101,39° $\pm$ 11,42 (90° - 130°)	

Nhận xét:

- Tỷ lệ khớp gối khám thấy có dấu hiệu bào gỗ là 79,2% trong khi dấu hiệu lạo xạo xương là 93,1%.

- 5,6% khớp gối có biểu hiện nóng, tỷ lệ tràn dịch phát hiện được trên lâm sàng là 22,2%.

- Biên độ gấp khớp gối trung bình là 101,39°  $\pm$  11,42 (nhỏ nhất là 90°, lớn nhất là 130°). Không có trường hợp nào hạn chế vận động động tác duỗi khớp gối.

### 3.2.2. Triệu chứng cận lâm sàng

#### 3.2.2.1. Đặc điểm X quang khớp gối

**Bảng 3.7. Đặc điểm XQ khớp gối (n=72 khớp)**

Đặc điểm XQ	Vị trí	n	%
Trục chi	Bình thường	18	50,0
	Vẹo ngoài	2	5,6
	Vẹo trong	16	44,4
Hẹp khe khớp	<b>Chung</b>	62	86,1
	Đùi- Chày trong	59	81,9
	Đùi- Chày ngoài	37	51,4
	Đùi- Chè	55	76,3
Gai xương	<b>Chung</b>	64	88,9
	Đùi- Chày trong	63	87,5
	Đùi- Chày ngoài	52	72,2
	Đùi- Chè	59	81,9
Đặc xương dưới sụn	<b>Chung</b>	47	65,3
	Lồi cầu trong	15	20,8
	Lồi cầu ngoài	4	5,6
	Mâm chày trong	38	52,8
	Mâm chày ngoài	32	44,4
	Mặt bánh chè	22	30,6
U xương sụn		12	16,7
Giai đoạn theo Kellgren Lawrene	Giai đoạn 2	11	15,3
	Giai đoạn 3	61	84,7

*Ghi chú: 1 khớp có thể có nhiều tổn thương*

Nhận xét:

- Biến dạng trục chi chiếm 50% trong đó phần lớn là lệch trục chi vẹo trong (chiếm 44,4%).

- Tỷ lệ hẹp khe khớp và gai xương trên XQ là 86,1% và 88,9% trong đó hay gặp tổn thương ở khe đùi chày trong.

- Đặc xương dưới sụn gặp ở 65,3% khớp gối, đặc xương dưới sụn ở vị trí mâm chày trong hay gặp nhất chiếm 52,8%.

- Đa số khớp gối trong nghiên cứu thoái hóa ở giai đoạn 3 theo Kellgren và Lawrence (chiếm 84,7%).

### 3.2.2.2. Đặc điểm siêu âm khớp gối

**Bảng 3.8. Đặc điểm siêu âm khớp gối (n=72 khớp)**

Đặc điểm tổn thương trên siêu âm		n	Tỷ lệ%
Dịch khớp	Không có dịch	31	43,0
	Ít	30	41,7
	Trung bình	11	15,3
	Nhiều	0	0,0
Dày màng hoạt dịch		2	2,8
Kén baker		17	23,6
Nốt Canxi hóa màng hoạt dịch		5	6,9
Gai xương	Chung	66	91,7
	Khe đùi chày trong	65	90,3
	Khe đùi chày ngoài	62	86,1

Nhận xét:

- Tỷ lệ tràn dịch khớp gối trên siêu âm là 57%, trong đó phần lớn là tràn dịch khớp mức độ ít (41,7%).

- Có 1 bệnh nhân có biểu hiện dày màng hoạt dịch ở cả 2 khớp gối (chiếm 2,8%).

- Tỷ lệ gai xương trên siêu âm là 91,7%. Tỷ lệ gai xương ở vị trí khe đùi chày trong là 90,3% cao hơn so với ở vị trí khe đùi chày ngoài (86,1%).

- Nốt canxi hóa màng hoạt dịch khớp gối được phát hiện trên siêu âm với tỷ lệ 13,9%.

- Tỷ lệ kén Baker gặp trên siêu âm là 23,6%.



**Bảng 3.9. Đặc điểm bề dày sụn trên siêu âm (n=72 khớp)**

Vị trí	$\bar{X} \pm SD$ (mm)
Liên lồi cầu (N)	2,33 $\pm$ 0,56
Lồi cầu trong (M)	1,89 $\pm$ 0,45
Lồi cầu ngoài (L)	2,01 $\pm$ 0,51

Nhận xét:

- Sụn khớp trên siêu âm ở vị trí liên lồi cầu dày nhất, có giá trị là 2,33  $\pm$  0,56 mm, ở vị trí lồi cầu trong mỏng nhất, có giá trị là 1,89  $\pm$  0,45 mm.

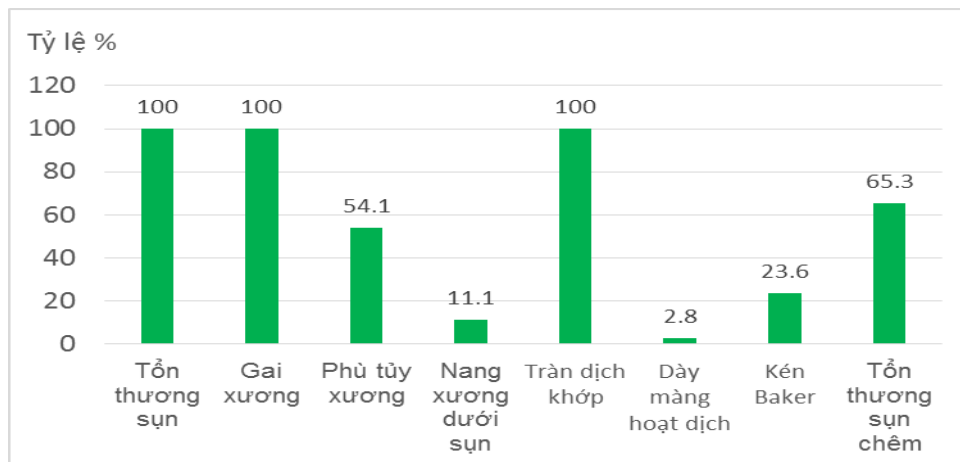
**Bảng 3.10. Đặc điểm bề mặt sụn, cấu trúc của sụn trên siêu âm (n=72 khớp)**

Đặc điểm		Đều (n%)	Không đều (n%)
Bề mặt sụn khớp	Mặt trong MHD	27 (37,5)	45 (62,5)
	Mặt ngoài MHD	28 (38,9)	44 (61,1)
		Đồng nhất (n%)	Không đồng nhất (n%)
Cấu trúc âm của sụn		8 (11,1)	64 (88,9)

Nhận xét:

- Tỷ lệ khớp gối có bề mặt sụn khớp không đều ở vị trí mặt trong của màng hoạt dịch chiếm 62,5%.
- 88,9% khớp gối có cấu trúc âm của sụn không đồng nhất.

### 3.2.2.3. Đặc điểm tổn thương trên CHT

**Biểu đồ 3.2. Đặc điểm tổn thương trên CHT (n=72 khớp)**

Nhận xét:

- 100% khớp gối được khảo sát đều có tổn thương cả 3 thành phần trong ổ khớp: sụn khớp, gai xương và tràn dịch khớp.
- Tỷ lệ phù tủy xương, nang xương, kén Baker lần lượt là 54,1%; 11,1% và 23,6%.
- Có 65,3% trường hợp có tổn thương sụn chêm.
- Chỉ có 2/72 khớp gối có biểu hiện dày màng hoạt dịch

**Bảng 3.11. Đặc điểm vị trí và mức độ tổn thương bề rộng sụn khớp trên CHT  
(n=72 khớp)**

Tổn thương bề rộng sụn khớp	Mức độ							
	Độ 0		Độ 1		Độ 2		Độ 3	
	n	%	n	%	n	%	n	%
Mào bánh chè	46	63,9	16	22,2	10	13,9	0	0,0
Mặt trong bánh chè	52	72,2	10	13,9	7	9,7	3	4,2
Mặt ngoài bánh chè	43	59,7	7	9,7	8	11,1	<b>14</b>	<b>19,4</b>
Mặt trong rỗng rọc	44	61,1	2	2,8	7	9,7	<b>19</b>	<b>26,4</b>
Mặt ngoài rỗng rọc	59	81,9	4	5,6	5	6,9	4	5,6
Lồi cầu trong	39	54,2	2	2,8	12	16,7	<b>19</b>	<b>26,4</b>
Lồi cầu ngoài	61	84,7	4	5,6	6	8,3	1	1,4
Mâm chày trong	43	59,7	5	6,9	9	12,5	<b>15</b>	<b>20,8</b>
Mâm chày ngoài	59	81,9	3	4,2	8	11,1	2	2,8

Nhận xét: Tổn thương bề rộng sụn khớp nặng nhất >10mm (độ 3) hay gặp ở vị trí mặt trong rỗng rọc, lồi cầu trong xương đùi, mâm chày trong và mặt ngoài bánh chè với tỷ lệ lần lượt là 26,4%; 26,4%, 20,8% và 19,4%.

**Bảng 3.12. Đặc điểm vị trí và mức độ tổn thương bề sâu sụn khớp trên CHT**  
(n=72 khớp)

Tổn thương bề sâu sụn khớp	Mức độ							
	Độ 0		Độ 1		Độ 2		Độ 3	
	n	%	n	%	n	%	n	%
Mào bánh chè	46	63,9	16	22,2	9	12,5	1	1,4
Mặt trong bánh chè	52	63,9	13	18,1	7	9,7	0	0,0
Mặt ngoài bánh chè	33	45,8	21	29,2	14	19,4	4	5,6
Mặt trong ròng rọc	43	59,7	9	12,5	14	19,4	<b>6</b>	<b>8,3</b>
Mặt ngoài ròng rọc	59	81,9	7	9,7	4	5,6	2	2,8
Lồi cầu trong	39	54,2	12	16,7	15	20,8	<b>6</b>	<b>8,3</b>
Lồi cầu ngoài	61	84,7	5	6,9	5	6,9	1	1,4
Mâm chày trong	45	62,5	13	18,1	4	5,6	<b>10</b>	<b>13,9</b>
Mâm chày ngoài	59	81,9	6	8,3	3	4,2	4	5,6

Nhận xét: Tổn thương mất toàn bộ hoặc gần toàn bộ sụn khớp (độ 3) hay gặp ở vị trí mâm chày trong, lồi cầu trong xương đùi và mặt trong ròng rọc với tỷ lệ lần lượt là 13,9%; 8,3%; 8,3%.

**Bảng 3.13. Đặc điểm bề dày sụn khớp trên CHT (n=72 khớp)**

<b>Bề dày sụn (mm)</b>		<b>X ± SD (Min-Max)</b>
Đầu dưới xương đùi	Lồi cầu ngoài	1,59 ± 0,32 (0,5 - 2,2)
	Vùng gian lồi cầu	1,91 ± 0,30 (1,0 - 2,7)
	Lồi cầu trong	0,98 ± 0,61 (0,0 - 2,4)
	<b>Chung</b>	1,52 ± 0,57 (0 - 2,7)
Đầu trên xương chày	Mâm chày ngoài	2,0 ± 0,49 (0,2 - 3,0)
	Giữa mâm chày	1,56 ± 0,25 (1,1 - 2,3)
	Mâm chày trong	1,16 ± 0,68 (0 - 2,2)
	<b>Chung</b>	1,59 ± 0,59 (0 - 3,0)
Sụn xương bánh chè		1,77 ± 0,52 (0,7 - 2,9)

Nhận xét:

- Sụn khớp ở vị trí lồi cầu trong ( $0,98 \pm 0,61$  mm) và mâm chày trong ( $1,16 \pm 0,68$  mm) mỏng hơn so với ở vị trí lồi cầu ngoài ( $1,59 \pm 0,32$  mm) và mâm chày ngoài ( $2,0 \pm 0,49$  mm).

- Bề dày sụn khớp dưới xương bánh chè là  $1,77 \pm 0,52$  mm.

**Bảng 3.14. Đặc điểm tổn thương gai xương khớp gối trên CHT (n=72 khớp)**

<b>Tổn thương gai xương khớp gối</b>	<b>Mức độ</b>							
	<b>Độ 0</b>		<b>Độ 1</b>		<b>Độ 2</b>		<b>Độ 3</b>	
	<b>n</b>	<b>%</b>	<b>n</b>	<b>%</b>	<b>n</b>	<b>%</b>	<b>n</b>	<b>%</b>
Rìa mào bánh chè	70	97,2	2	2,8	0	0,0	0	0,0
<i>Trung tâm mào bánh chè</i>	72	100	0	0,0	0	0,0	0	0,0
Rìa mặt trong bánh chè	4	5,6	39	54,2	18	25,0	11	15,3
<i>Trung tâm mặt trong bánh chè</i>	56	77,8	10	13,9	5	6,9	1	1,4
Rìa mặt ngoài bánh chè	1	1,4	44	61,1	21	29,2	6	8,3
<i>Trung tâm mặt ngoài bánh chè</i>	69	95,8	1	1,4	2	2,8	0	0,0
<b>Tỷ lệ gai xương bánh chè</b>	<b>72/72 (100,0%)</b>							
Rìa mặt trong KRR	3	4,2	19	26,4	17	23,6	<b>33</b>	<b>45,8</b>
<i>Trung tâm mặt trong KRR</i>	69	95,8	2	2,8	1	1,4	0	0,0
Rìa mặt ngoài KRR	7	9,7	21	29,2	17	23,6	<b>27</b>	<b>37,5</b>
<i>Trung tâm mặt ngoài KRR</i>	72	100,0	0	0,0	0	0,0	0	0,0
<b>Tỷ lệ gai xương KRR</b>	<b>69/72 (95,8%)</b>							
Rìa lõi cầu trong	1	1,4	11	15,3	14	19,4	<b>46</b>	<b>63,9</b>
<i>Trung tâm lõi cầu trong</i>	71	98,6	1	1,4	0	0,0	0	0,0
Rìa lõi cầu ngoài	6	8,3	20	27,8	24	33,3	<b>22</b>	<b>30,6</b>
<i>Trung tâm lõi cầu ngoài</i>	72	100,0	0	0,0	0	0,0	0	0,0
Liên lõi cầu	21	29,2	22	30,6	29	40,3	0	0,0
<b>Tỷ lệ gai xương lõi cầu</b>	<b>69/72 (95,8%)</b>							
Rìa mâm chày trong	19	26,4	9	12,5	14	19,4	<b>30</b>	<b>41,7</b>
Rìa mâm chày ngoài	31	43,1	11	15,3	9	12,5	<b>21</b>	<b>29,2</b>
<i>Trung tâm mâm chày trong/ngoài</i>	72	100,0	0	0,0	0	0,0	0	0,0
Giữa mâm chày	71	98,6	1	1,4	0	0,0	0	0,0
<b>Tỷ lệ gai xương mâm chày</b>	<b>54/72 (75,0%)</b>							
<b>Tỷ lệ chung</b>	<b>72/72 (100%)</b>							

Nhận xét:

- 100% khớp gối có gai xương trong đó tỷ lệ gai xương ở xương bánh chè cao nhất (100%), sau đó đến xương đùi (95,8%) và thấp nhất ở xương chày (75%).

- Gai xương vùng rìa hay gặp nhất. Đa số là gai xương kích thước nhỏ và trung bình (< 5mm). Gai xương lớn > 5mm hay gặp ở rìa lồi cầu trong (63,9%), mâm chày trong (41,7%), khớp rờng rọc (mặt trong: 45,8% và mặt ngoài: 37,5%).

- Gai xương trung tâm ít gặp, chủ yếu là gai xương độ I và II, ở vị trí trung tâm mặt trong bánh chè (22,2%), trung tâm mặt trong khớp rờng rọc (4,2%), trung tâm lồi cầu trong và giữa mâm chày (đều chiếm 1,4%).

**Bảng 3.15. Đặc điểm tổn thương phù tửy xương khớp gối trên CHT (n=72 khớp)**

Vị trí tổn thương		Độ 0		Độ 1		Độ 2		Độ 3	
		n	%	n	%	n	%	n	%
Xương bánh chè	Mào bánh chè	70	97,2	0	0,0	2	2,8	0	0,0
	Mặt trong bánh chè	63	87,5	0	0,0	3	4,2	0	0,0
	Mặt ngoài bánh chè	58	80,6	2	2,8	9	12,5	3	4,2
	<b>Tỷ lệ PTX xương bánh chè</b>	<b>17/72 (23,6%)</b>							
Xương đùi	Mặt trong khớp rờng rọc	56	77,8	5	6,9	4	5,6	7	9,7
	Mặt ngoài khớp rờng rọc	53	73,6	1	1,4	10	13,9	8	11,1
	Mặt lồi cầu trong	50	69,4	1	1,4	12	16,7	<b>9</b>	<b>12,5</b>
	Mặt lồi cầu ngoài	71	98,6	1	1,4	0	0,0	0	0,0
	<b>Tỷ lệ PTX xương đùi</b>	<b>39/72 (54,1%)</b>							
Xương chày	Mâm chày trong	43	59,7	5	6,9	7	9,7	<b>17</b>	<b>23,6</b>
	Mâm chày ngoài	58	80,6	3	4,2	7	9,7	4	5,6
	<b>Tỷ lệ PTX xương chày</b>	<b>39/72 (54,1%)</b>							

Nhận xét:

- Phù tủy xương hay gãy nhất ở xương chày và xương đùi với tỷ lệ như nhau là 54,1%, trong đó chủ yếu là phù tủy xương ở vị trí lõi cầu trong (30,6%) và mâm chày trong (40,3%).

- Hay gặp nhất là tổn thương phù tủy xương độ 2 với đường kính tổn thương từ 5-20mm.

- Phù tủy xương độ 3 với đường kính > 20mm hay gãy nhất ở mâm chày trong (chiếm 23,6%), sau đó đến mặt lõi cầu trong và lõi cầu ngoài với tỷ lệ 12,5% và 11,1%.

**Bảng 3.16. Đặc điểm tổn thương nang xương dưới sụn khớp gối trên CHT**  
(n=72 khớp)

Nang xương dưới sụn khớp gối	Mức độ							
	Độ 0		Độ 1		Độ 2		Độ 3	
	n	%	n	%	n	%	n	%
Mào bánh chè	71	98,6	1	1,4	0	0,0	0	0,0
Mặt trong bánh chè	72	100,0	0	0,0	0	0,0	0	0,0
Mặt ngoài bánh chè	70	97,2	2	2,8	0	0,0	0	0,0
<b>Tỷ lệ nang xương xương bánh chè</b>	3/72 (4,2%)							
Lõi cầu trong	68	94,4	1	1,4	3	4,2	0	0,0
Lõi cầu ngoài	71	98,6	1	1,4	0	0,0	0	0,0
<b>Tỷ lệ nang xương ở lõi cầu</b>	5/72 (7,0%)							
Mâm chày trong	67	93,1	3	4,2	2	2,8	0	0,0
Mâm chày ngoài	69	95,8	1	1,4	1	1,4	1	1,4
<b>Tỷ lệ nang xương ở mâm chày</b>	8/72 (11,1%)							

Nhận xét:

Nang xương dưới sụn gặp chủ yếu ở mâm chày 11,1% (trong đó mâm chày trong hay gặp hơn chiếm 7,0%), ở lõi cầu là 7,0% (trong đó lõi cầu trong chiếm 5,6%), sau đó là ở xương bánh chè gặp với tỷ lệ 4,2%. Nang xương >5 mm chỉ gặp ở 1 khớp gối ở vị trí mâm chày ngoài.

**Bảng 3.17. Đặc điểm tổn thương sụn chêm khớp gối trên CHT (n=72 khớp)**

Kiểu tổn thương		Rách		Lỗi		Thoái hóa		Mất sụn	
Vùng tổn thương		n	%	n	%	n	%	n	%
Sụn chêm trong	Sừng trước	0	0	0	0,0	1	1,4	0	0
	Sừng sau	23	32,0	6	8,4	7	9,8	0	0
	Thân	9	12,5	29	40,3	7	9,8	0	0
	<b>Tỷ lệ chung</b>	<b>40/72 (55,6%)</b>							
Sụn chêm ngoài	Sừng trước	1	1,4	0	0,0	0	0,0	2	2,8
	Sừng sau	0	0,0	0	0,0	0	0,0	3	4,2
	Thân	3	4,2	2	2,8	0	0,0	3	4,2
	<b>Tỷ lệ chung</b>	<b>7/72 (9,7%)</b>							

Nhận xét:

- Tỷ lệ có tổn thương sụn chêm trong là 55,6% cao hơn ở sụn chêm ngoài (chiếm 9,7%). Hay gặp tổn thương ở thân sụn chêm.

- Trong số các tổn thương sụn chêm, hay gặp rách và lỗi sụn. Mất sụn chêm gặp ở sụn chêm ngoài với tỷ lệ 11,2%, không gặp ở sụn chêm trong. Thoái hóa sụn chêm chỉ gặp ở sụn chêm trong với tỷ lệ 21%.

**Bảng 3.18. Đặc điểm tổn thương viêm màng hoạt dịch và kén khoeo trên CHT (n=72 khớp)**

Đặc điểm tổn thương trên CHT		n	%
Dịch khớp	Không có dịch	0	0,0
	Ít	1	1,4
	Trung bình	71	97,2
	Nhiều	0	0,0
Dày màng hoạt dịch		2	2,8
Kén khoeo		17	23,6

Nhận xét:

- 100% khớp gối có tràn dịch trên cộng hưởng từ trong đó hầu hết các khớp đều có tràn dịch khớp mức độ trung bình, trên 3 ngách (chiếm 97,2%).

- Tỷ lệ dày màng hoạt dịch khớp trên cộng hưởng từ là 2,8%.

- 23,6% khớp gối có kén Baker.



## 3.2.2.4. Xét nghiệm cận lâm sàng đánh giá tình trạng viêm

**Bảng 3.19: Xét nghiệm đánh giá tình trạng viêm (n=36 BN)**

<b>Đặc điểm</b>	$\bar{X} \pm SD$	<b>Min</b>	<b>Max</b>	<b>Tỷ lệ tăng (%)</b>
Bạch cầu (G/l)	6,94 ± 1,70	3,97	12,05	2,8
CRP (mg/dl)	0,18 ± 0,34	0,00	2,05	2,8
Máu lắng giờ đầu (mm)	17,8 ± 7,8	0	31	13,9

Nhận xét:

- Hầu hết số lượng bạch cầu, CRP và máu lắng giờ đầu đều nằm trong giới hạn bình thường.

- Chỉ có 2,8% số bệnh nhân có tăng bạch cầu và CRP, trong khi tỷ lệ tăng máu lắng giờ đầu là 13,9%.

## 3.2.3. Đặc điểm phân đoạn tế bào nền mạch máu (SVF) thu được

**Bảng 3.20. Đặc điểm phân đoạn tế bào nền mạch máu (SVF) (n=36 mẫu TB)**

<b>Đặc điểm</b>	$\bar{X} \pm SD$
Thể tích khối tế bào có nhân thu được (ml)	5,24 ± 1,43
Số lượng tế bào có nhân /ml ( $\bar{X} \pm SE$ )	(3,1 ± 0,62) x 10 <sup>8</sup>
Tổng số tế bào có nhân ( $\bar{X} \pm SE$ )	(1,87 ± 0,24) x 10 <sup>9</sup>
Tổng tế bào có nhân tiêm 1 gói ( $\bar{X} \pm SE$ )	(5,38 ± 0,13) x 10 <sup>8</sup>
Tỷ lệ sống (%)	96,91 ± 1,19
Tỷ lệ cấy khuẩn âm tính	100,0%
Thể tích mỡ thu được (ml)	122,64 ± 19,36

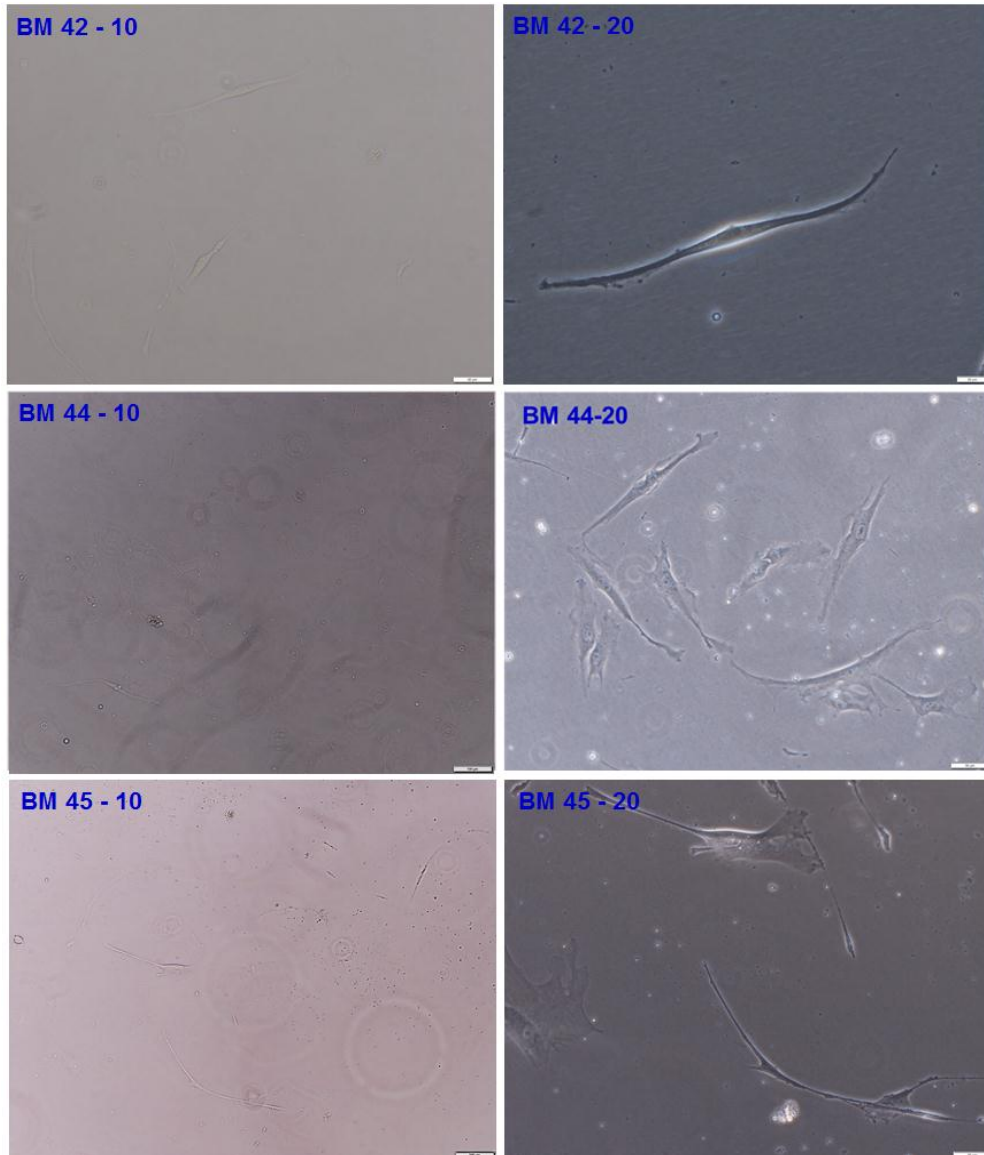
Nhận xét:

- Thể tích mỡ thu được trung bình là 122,64 ± 19,36 ml (Ít nhất là 80 ml, nhiều nhất là 160 ml).

- Tổng số tế bào có nhân tiêm một khớp gối là (5,38 ± 0,13) x 10<sup>8</sup> tế bào.

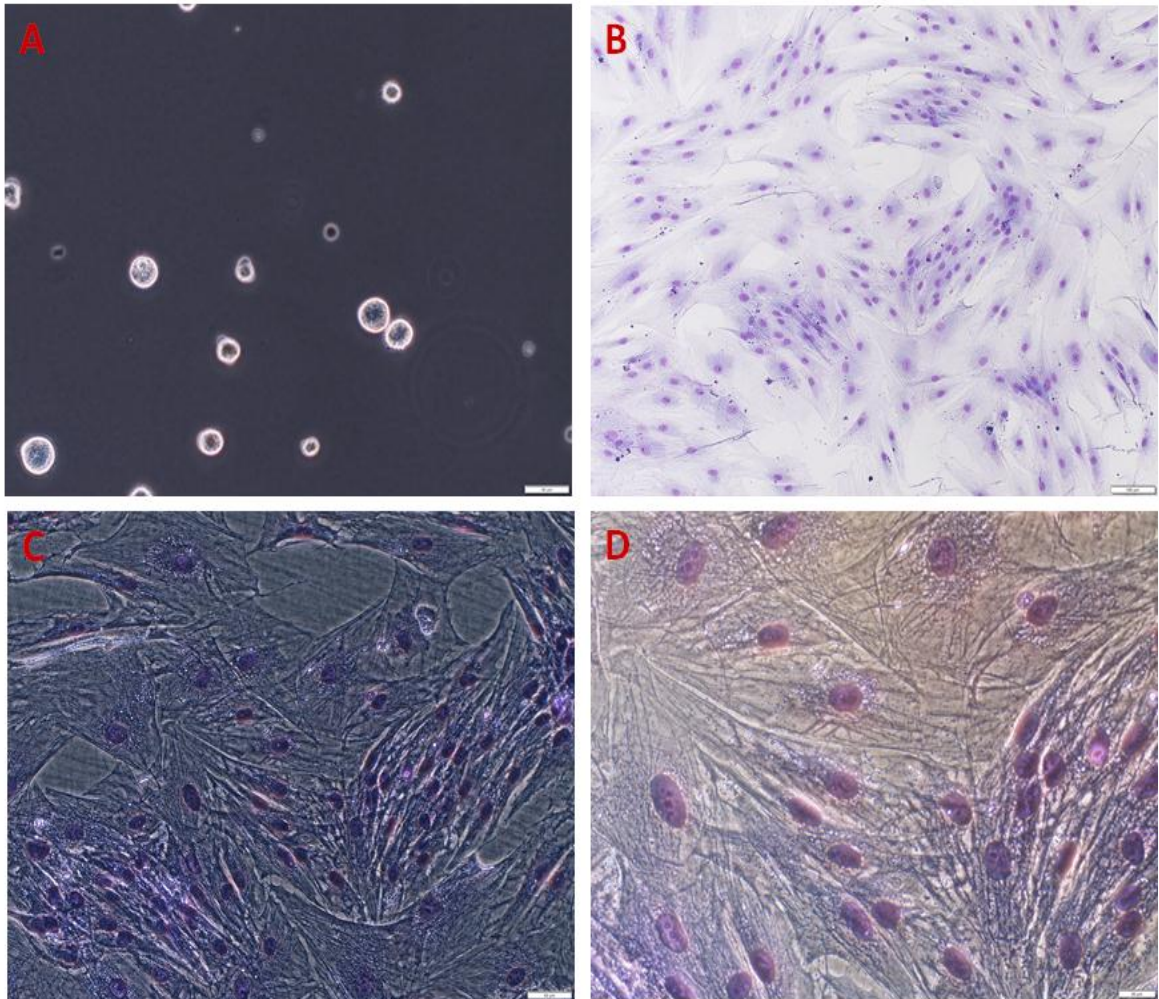
- 100% các trường hợp đều có tỷ lệ tế bào sống > 95%. Không có trường hợp nào bị nhiễm khuẩn.

Trong nghiên cứu này chúng tôi đã tiến hành nuôi cấy ngẫu nhiên 3 mẫu tế bào để đánh giá chất lượng tế bào. Kết quả cho thấy cả 3 mẫu này đều thu được tế bào, các mẫu này được nuôi cấy tăng sinh tiếp và bảo quản để sử dụng cho các nghiên cứu tiếp theo. Kết quả phân lập và nuôi cấy tế bào gốc mô mỡ được thể hiện ở hình 3.1, 3.2 như sau:



*Hình 3.1. Hình ảnh nuôi cấy 3 mẫu tế bào gốc phân lập từ mô mỡ.  
(BM 42 – 10, 20, BM 44 – 10, 20, BM 45 – 10, 20: 3 mẫu tế bào được nuôi cấy và chụp ảnh ở các độ phóng đại 100X và 200X).*

Tế bào SVF phối trộn với sản phẩm huyết tương giàu tiểu cầu kích hoạt bằng canxi clorua và ánh sáng đơn sắc sau khi nuôi cấy xuất hiện các tế bào bám dính vào bề mặt đĩa nuôi cấy, có dạng hình thoi giống nguyên bào sợi. Các mẫu tế bào này tiếp tục được nuôi cấy đến khi mật độ đạt được 60-80% diện tích bề mặt đĩa nuôi cấy thì được cấy chuyển nuôi cấy tăng sinh tiếp. Kết quả được thể hiện thông qua hình 3.1.



*Hình 3.2: Nuôi cấy tăng sinh tế bào từ mô mỡ.*

*(Mẫu tế bào ký hiệu BM 42 được nuôi cấy tăng sinh, A: sau khi cấy chuyển – 100X; B, C, D: tế bào sau 8 ngày nuôi cấy tăng sinh và chụp ảnh ở các độ phóng đại 100X, 200X và 400X).*

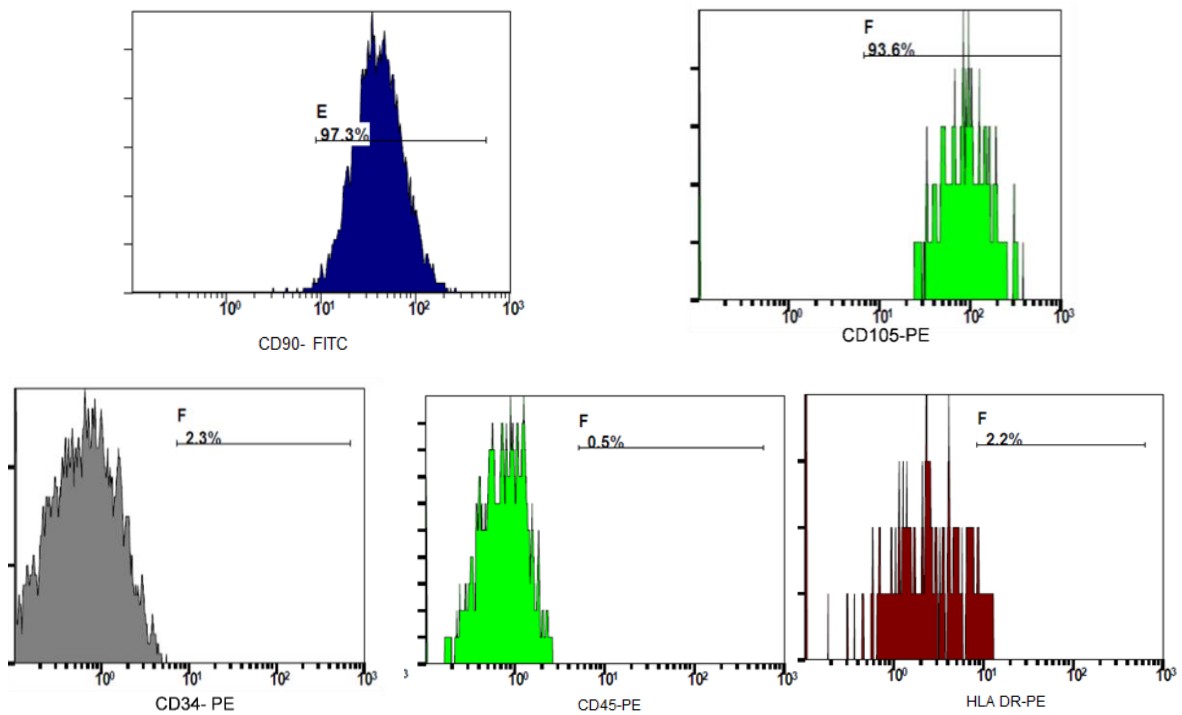
Tế bào sau khi cấy chuyển nuôi cấy tăng sinh tế bào có dạng hình tròn lơ lửng trong môi trường nuôi cấy (hình 3.2A). Kết quả sau 8 ngày, các tế bào tăng sinh mạnh đạt mật độ 60-80% diện tích bề mặt đĩa nuôi cấy. Các tế bào này khi nuôi cấy tăng sinh

và được cố định và nhuộm bằng giemsa kết quả cho thấy tế bào có khả năng bám dính và có dạng hình thoi đặc trưng của TBG trung mô (hình 3.2 B,C,D).

***Kết quả phân tích các dấu ấn bề mặt tế bào phân lập từ mô mỡ***

Với 3 mẫu tế bào được nuôi cấy, trong quần thể tế bào SVF, tỷ lệ các tế bào mang dấu ấn CD90 của tế bào gốc trung mô lần lượt là 2,9%; 2,7% và 3,7%.

Sau khi nuôi cấy tăng sinh tế bào đến thế hệ thứ 3, các tế bào được tiến hành thu hoạch và phân tích các dấu ấn bề mặt. Kết quả được thể hiện ở hình 3.3.



*Hình 3.3: Kết quả biểu hiện một số dấu ấn bề mặt của TBG mô mỡ ở lần cấy chuyển thứ 3 của một mẫu tế bào*

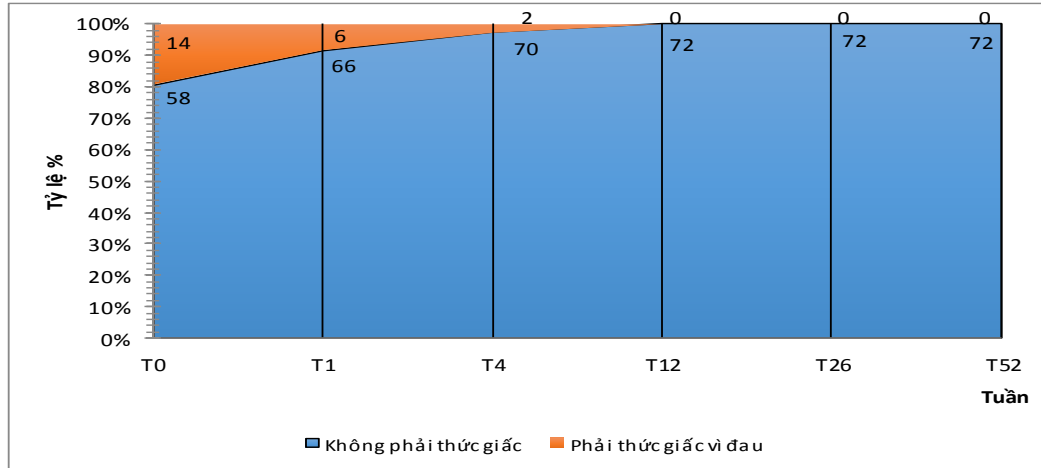
Dấu ấn	CD90	CD105	CD34	CD45	HLA DR
Tỷ lệ dương tính	94,6 ± 3,7	97,9 ± 3,7	1,6 ± 0,6	1,4 ± 1,7	1,03 ± 1,1

Nhận xét: Kết quả trên cho thấy các mẫu tế bào đều dương tính với dấu ấn CD90 (94,6%), CD 105 (97,9%) và âm tính với CD34 (1,6%), CD45 (1,4%) và HLA DR (1,03%).

### 3.3. Đánh giá kết quả và tính an toàn của liệu pháp

#### 3.3.1. Đánh giá kết quả điều trị của liệu pháp

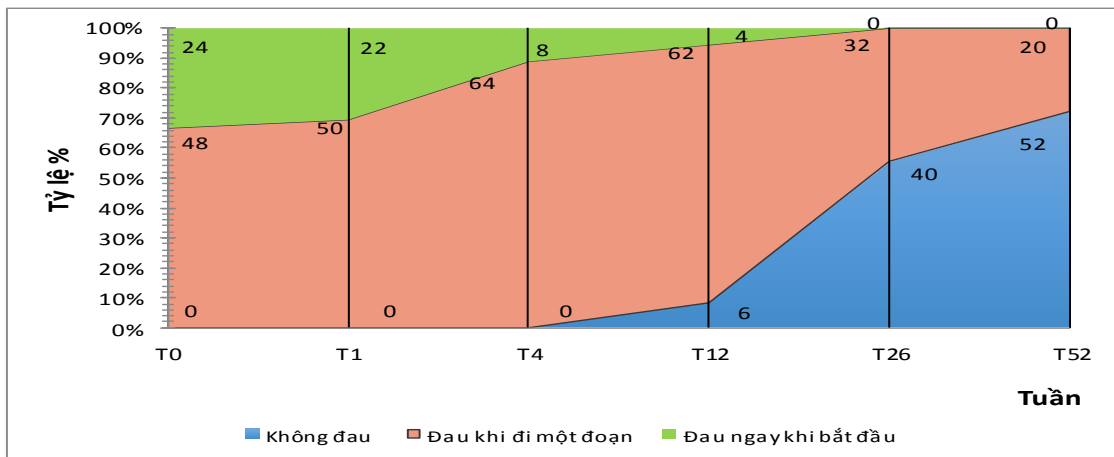
##### 3.3.1.1. Đánh giá kết quả điều trị trên lâm sàng



**Biểu đồ 3.3. Tỷ lệ thay đổi triệu chứng đau khi ngủ tại các thời điểm theo dõi**

Nhận xét:

Trước điều trị, có 19,5% khớp gối đau khiến cho bệnh nhân phải thức giấc khi ngủ. Sau 3 tháng, 6 tháng và 1 năm theo dõi, 100% bệnh nhân khi ngủ không phải thức giấc vì đau khớp gối.



**Biểu đồ 3.4. Tỷ lệ thay đổi triệu chứng đau khi đi bộ tại các thời điểm theo dõi**

Nhận xét:

- Trước điều trị, 100% bệnh nhân có biểu hiện đau khi đi bộ, trong đó 66,7% khớp gối đau khi đi một đoạn và 33,3% khớp gối đau ngay khi bắt đầu đi.

- Sau 3 tháng điều trị, 8,3% khớp gối không đau khi đi bộ. Tỷ lệ này tăng lên là 72,2% sau 1 năm điều trị.

- Từ sau 6 tháng điều trị, không có trường hợp nào đau ngay sau khi bắt đầu đi.

**Bảng 3.21. Tỷ lệ thay đổi các triệu chứng cơ năng tại các thời điểm theo dõi**

Thời điểm	Không		Có		p
	n	Tỷ lệ%	n	Tỷ lệ%	
<b><i>Đau khi nghỉ ngơi</i></b>					
T0	50	69,4	22	30,6	< 0,001
T1	52	72,2	20	27,8	
T4	60	83,3	12	16,7	
T12	68	94,4	4	5,6	
T26	72	100,0	0	0,0	
T52	72	100,0	0	0,0	
<b><i>Đau khi đi cầu thang</i></b>					
T0	0	0,0	72	100,0	< 0,001
T1	0	0,0	72	100,0	
T4	0	0,0	72	100,0	
T12	2	2,8	70	97,2	
T26	22	30,6	50	69,4	
T52	37	51,4	35	48,6	
<b><i>Đau khi đứng</i></b>					
T0	12	25,0	60	83,3	< 0,001
T1	18	25,0	54	75,0	
T4	28	38,9	44	61,1	
T12	44	61,1	28	38,9	
T26	70	97,2	2	2,8	
T52	72	100,0	0	0,0	
<b><i>Đau khi thay đổi tư thế</i></b>					
T0	14	19,4	58	80,6	< 0,001
T1	16	22,2	56	77,8	
T4	24	33,3	48	66,7	
T12	54	75,0	18	25,0	
T26	70	97,2	2	2,8	
T52	70	97,2	2	2,8	

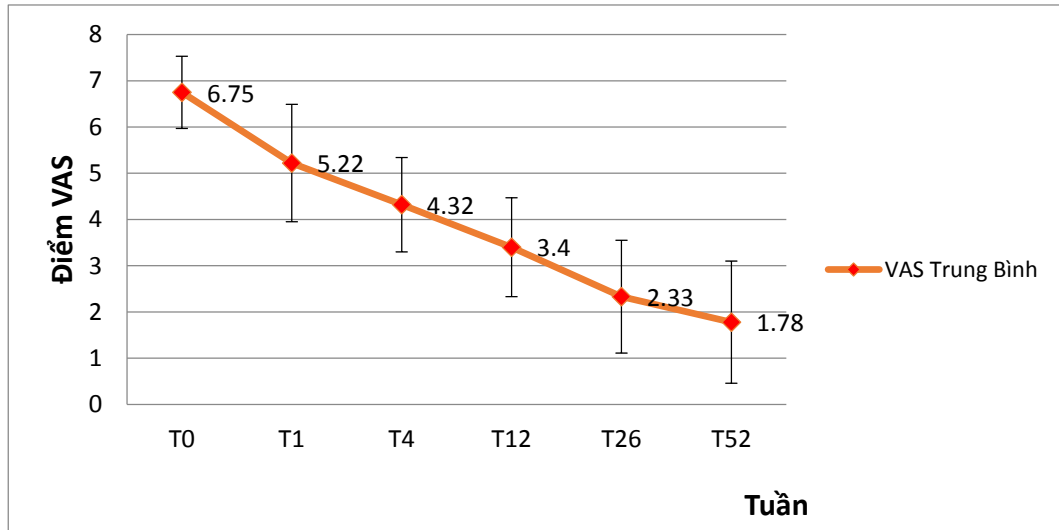
Nhận xét:

- Tỷ lệ đau khi nghỉ ngơi trước điều trị là 30,6%. Từ sau 6 tháng điều trị, không có trường hợp nào đau khi không vận động.

- Trước điều trị 100% bệnh nhân đau khi đi cầu thang. Sau 6 tháng điều trị, tỷ lệ khớp gối đau khi đi cầu thang là 69,4%, giảm xuống còn 48,6% sau 1 năm điều trị.

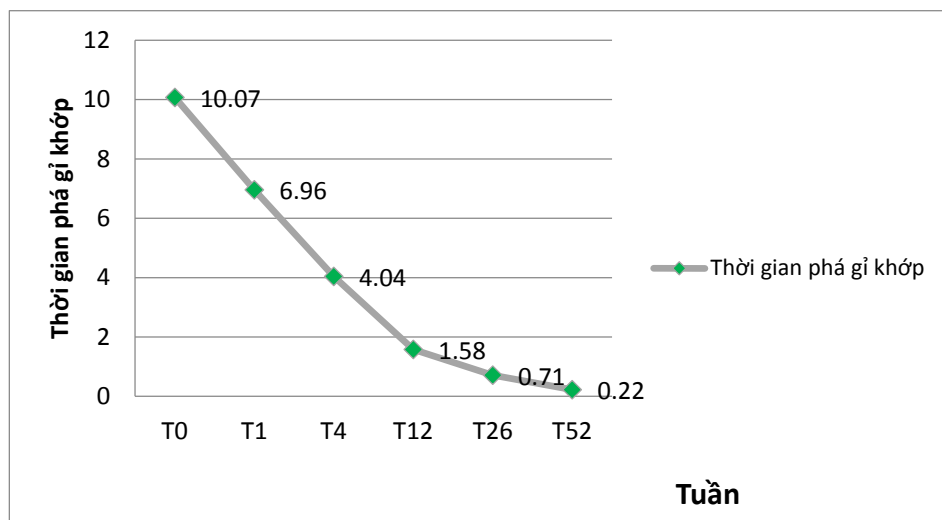
- 83,3% khớp gối đau khi đứng lâu trên 30 phút trước điều trị. Sau 1 năm điều trị, không còn trường hợp nào đau khi đứng.

- Khi thay đổi tư thế, trước điều trị 80,6% khớp gối có biểu hiện đau, sau 6 tháng và 1 năm điều trị, tỷ lệ này giảm xuống còn 2,8%.



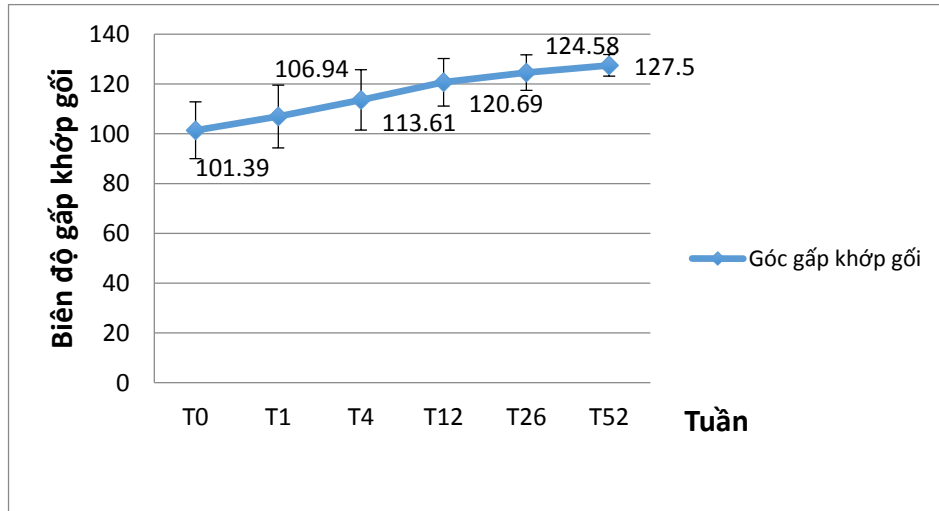
**Biểu đồ 3.5. Đánh giá kết quả điều trị qua thang điểm VAS**

Nhận xét: Điểm đau VAS trung bình trước điều trị là  $6,75 \pm 0,78$ , giảm xuống còn  $2,33 \pm 1,22$  sau 6 tháng điều trị và sau 1 năm điều trị là  $1,78 \pm 1,32$ . Sự cải thiện này có ý nghĩa thống kê với  $p < 0,001$ .



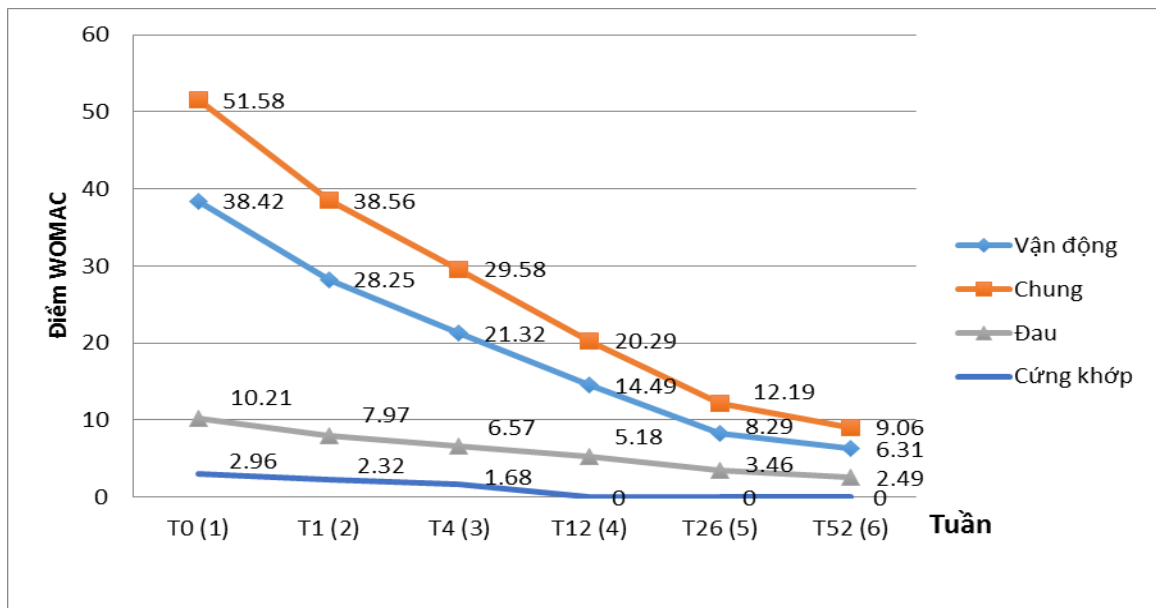
**Biểu đồ 3.6. Đánh giá kết quả điều trị qua thời gian phá rở khớp**

Nhận xét: Thời gian phá rở khớp giảm từ  $10,07 \pm 6,52$  (phút) trước điều trị xuống  $0,22 \pm 0,95$  (phút) sau 1 năm điều trị với  $p < 0,001$ .



**Biểu đồ 3.7. Đánh giá kết quả điều trị qua biên độ gấp khớp gối**

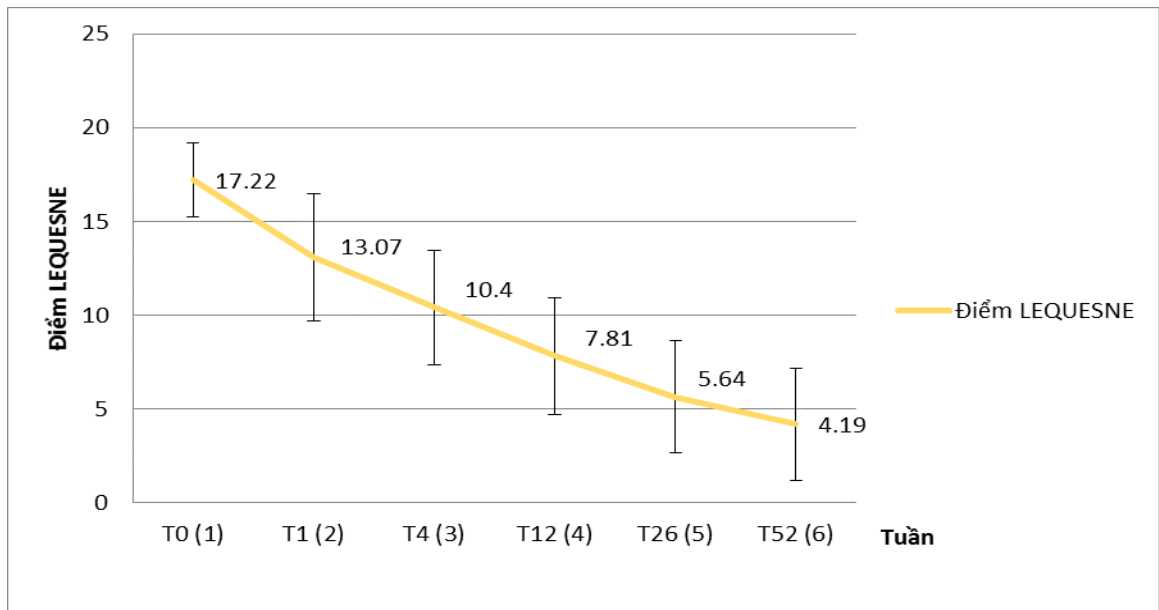
Nhận xét: Biên độ vận động gấp khớp gối tăng từ  $101,39 \pm 11,42$  lên  $127,50 \pm 4,36$  sau 1 năm điều trị có ý nghĩa thống kê ( $p < 0,001$ ).



**Biểu đồ 3.8. Đánh giá kết quả điều trị qua thang điểm WOMAC**

Nhận xét: Điểm WOMAC trung bình giảm từ  $51,58 \pm 7,40$  trước điều trị xuống còn  $9,06 \pm 8,8$  sau 1 năm điều trị. Trong đó, đều có sự cải thiện có ý nghĩa thống kê về các điểm WOMAC đau, WOMAC cứng khớp và WOMAC vận động với  $p < 0,001$ .





**Biểu đồ 3.9. Đánh giá kết quả điều trị qua thang điểm LEQUESNE**

Nhận xét: Sau 1 năm điều trị, điểm LEQUESNE trung bình có sự cải thiện, giảm từ  $17,22 \pm 1,99$  xuống còn  $4,19 \pm 3,00$  có ý nghĩa thống kê với  $p < 0,001$ .

**Bảng 3.22: Thay đổi thang điểm VAS, WOMAC, LEQUESNE theo giai đoạn XQ (n=72 khớp)**

VAS	T0	T1	T4	T12	T26	T52
Giai đoạn 2	$6,6 \pm 0,8$	$4,9 \pm 1,3$	$3,6 \pm 1,1$	$2,9 \pm 1,0$	$1,5 \pm 1,0$	$0,6 \pm 0,7$
Giai đoạn 3	$6,8 \pm 0,8$	$5,3 \pm 1,3$	$4,4 \pm 1,0$	$3,5 \pm 1,1$	$2,5 \pm 1,2$	$2,0 \pm 1,3$
<i>p</i>	$> 0,05$	$> 0,05$	$< 0,05$	$> 0,05$	$< 0,01$	$< 0,01$
WOMAC	T0	T1	T4	T12	T26	T52
Giai đoạn 2	$51,3 \pm 7,3$	$35,2 \pm 11,7$	$22,6 \pm 11,4$	$15,6 \pm 8,3$	$6,2 \pm 4,8$	$2,6 \pm 2,7$
Giai đoạn 3	$51,6 \pm 7,5$	$39,2 \pm 11,8$	$30,8 \pm 10,7$	$21,1 \pm 10,8$	$13,3 \pm 9,5$	$10,2 \pm 9,0$
<i>p</i>	$> 0,05$	$> 0,05$	$< 0,05$	$> 0,05$	$< 0,05$	$< 0,01$
LEQUESNE	T0	T1	T4	T12	T26	T52
Giai đoạn 2	$17,0 \pm 2,2$	$12,2 \pm 3,5$	$8,7 \pm 3,3$	$6,5 \pm 2,5$	$3,4 \pm 2,3$	$1,5 \pm 1,5$
Giai đoạn 3	$17,2 \pm 1,9$	$13,2 \pm 3,3$	$10,7 \pm 2,9$	$8,1 \pm 3,2$	$6,0 \pm 2,9$	$4,7 \pm 2,9$
<i>p</i>	$> 0,05$	$> 0,05$	$< 0,05$	$> 0,05$	$< 0,01$	$< 0,01$

Nhận xét:

- Có sự cải thiện về thang điểm VAS, WOMAC, LEQUESNE ở cả 2 giai đoạn. Tuy nhiên, ở thời điểm sau 6 tháng và 1 năm, các khớp gối tổn thương ở giai đoạn 2 có sự thiện tốt hơn giai đoạn 3 có ý nghĩa thống kê với  $p < 0,05$  (sau 6 tháng) và  $p < 0,01$  (sau 1 năm).

**Bảng 3.23: Tỷ lệ cải thiện 30% điểm VAS theo nhóm tuổi**

Thời điểm	T4 - T0 (1 tháng)		T12-T0 (3 tháng)		T26-T0 (6 tháng)		T52-T0 (12 tháng)	
	n	%	n	%	n	%	n	%
Nhóm $\leq 55T$ (30 khớp)	18	60,0	28	93,3	30	100,0	30	100
Nhóm $> 55T$ (42 khớp)	32	76,2	38	90,5	40	95,2	40	95,2
Tổng (72 khớp)	50	69,4	66	91,7	70	97,2	70	97,2
p	<b>&gt; 0,05</b>		<b>&gt; 0,05</b>		<b>&gt; 0,05</b>		<b>&gt; 0,05</b>	

Nhận xét:

- Tỷ lệ cải thiện 30% thang điểm VAS tăng dần theo thời gian. Sau 1 tháng điều trị, tỷ lệ này là 69,4% và sau 1 năm điều trị là 97,2%.

- Ở nhóm bệnh nhân dưới 55 tuổi, tỷ lệ cải thiện trên 30% thang điểm VAS cao hơn so với nhóm bệnh nhân trên 55 tuổi nhưng sự khác biệt không có ý nghĩa thống kê với  $p > 0,05$

**Bảng 3.24: Tỷ lệ cải thiện 30% điểm VAS theo giai đoạn XQ**

Thời điểm	T4-T0 (1 tháng)		T12-T0 (3 tháng)		T26-T0 (6 tháng)		T52-T0 (12 tháng)	
	n	%	n	%	n	%	n	%
Giai đoạn 2 (11 khớp)	9	81,8	11	100,0	11	100,0	11	100,0
Giai đoạn 3 (61 khớp)	41	67,2	55	90,2	59	96,7	59	96,7
Tổng (72 khớp)	50	69,4	66	91,7	70	97,2	70	97,2
p	<b>&gt; 0,05</b>		<b>&gt; 0,05</b>		<b>&gt; 0,05</b>		<b>&gt; 0,05</b>	

Nhận xét: Ở nhóm khớp gối có tổn thương ở giai đoạn II, tỷ lệ cải thiện trên 30% thang điểm VAS cao hơn so với nhóm khớp gối có tổn thương ở giai đoạn III nhưng không có ý nghĩa thống kê ( $p>0,05$ ).

**Bảng 3.25: Tỷ lệ cải thiện 50% thang điểm WOMAC đau theo nhóm tuổi**

Thời điểm	T4-T0 (1 tháng)		T12-T0 (3 tháng)		T26-T0 (6 tháng)		T52-T0 (12 tháng)	
	n	%	n	%	n	%	n	%
Nhóm $\leq 55T$ (30 khớp)	6	20	13	43,3	24	80	25	83,3
Nhóm $> 55T$ (42 khớp)	6	14,3	28	66,7	32	76,2	36	85,7
Tổng (72 khớp)	12	16,7	41	56,9	56	77,8	61	84,7
p	< 0,05		>0,05		>0,05		>0,05	

Nhận xét:

- Tỷ lệ cải thiện trên 50% điểm WOMAC đau tăng theo thời gian nghiên cứu: sau 1 tháng điều trị là 16,7% và sau 1 năm là 84,7%.

- Ở nhóm bệnh nhân dưới 55 tuổi, tỷ lệ cải thiện 50% thang điểm WOMAC cao hơn so với nhóm bệnh nhân trên 55 tuổi. Tuy nhiên sự khác biệt này chỉ có ý nghĩa thống kê sau 1 tháng và ở các thời điểm theo dõi còn lại thì sự khác biệt giữa 2 nhóm tuổi không có ý nghĩa thống kê với  $p>0,05$ .

**Bảng 3.26: Tỷ lệ cải thiện 50% thang điểm WOMAC đau theo giai đoạn XQ**

Thời điểm	T4-T0 (1 tháng)		T12-T0 (3 tháng)		T26-T0 (6 tháng)		T52-T0 (12 tháng)	
	n	%	n	%	n	%	n	%
Giai đoạn 2 (11 khớp)	7	63,6	8	72,7	11	100,0	11	100,0
Giai đoạn 3 (61 khớp)	5	8,2	33	54,1	45	73,8	50	82
Tổng (72 khớp)	12	16,7	41	56,9	56	77,8	61	84,7
p	< 0,05		>0,05		>0,05		>0,05	

Nhận xét: Ở nhóm khớp gối có tổn thương ở giai đoạn II, tỷ lệ cải thiện 50% thang điểm WOMAC cao hơn so với nhóm khớp gối có tổn thương ở giai đoạn III. Tuy nhiên sự khác biệt này chỉ có ý nghĩa thống kê sau 1 tháng và ở các thời điểm theo dõi còn lại thì sự khác biệt giữa 2 nhóm tổn thương trên XQ không có ý nghĩa thống kê với  $p > 0,05$ .

### 3.3.1.2. Đánh giá kết quả điều trị trên cận lâm sàng

#### Đánh giá kết quả điều trị trên siêu âm

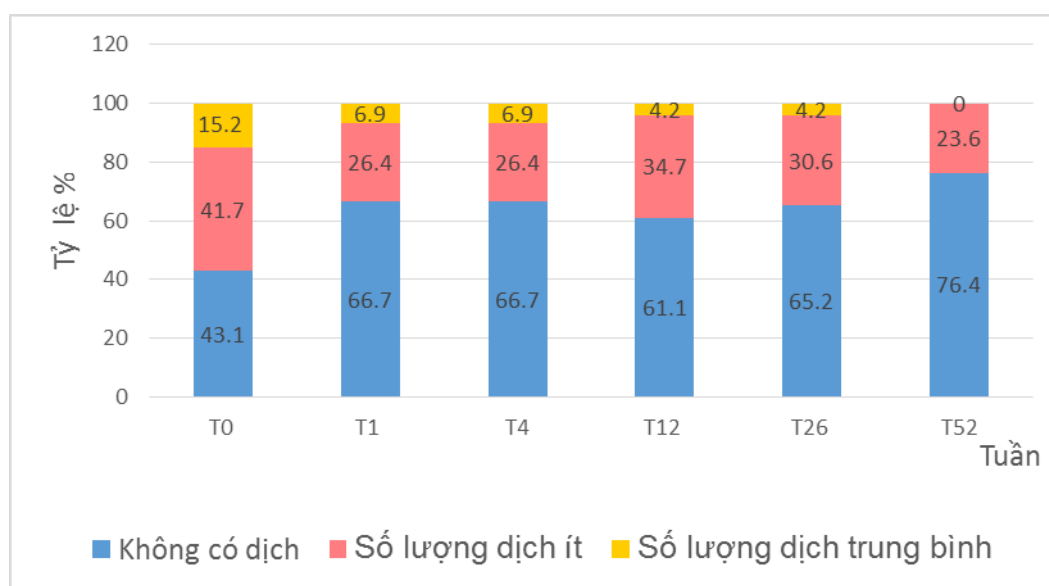
**Bảng 3.27. Đánh giá kết quả điều trị qua bề dày sụn khớp trên siêu âm (n=72 khớp)**

Bề dày sụn khớp	Trước điều trị T0 (1)	Sau 6 tháng T26 (2)	Sau 1 năm T52 (3)
Liên lồi cầu (mm)	2,33±0,56	2,62±0,51	2,71±0,46
	$p_{12} < 0,01; p_{13} < 0,001$		
Lồi cầu trong (mm)	1,89±0,45	2,25±0,57	2,31±0,53
	$p_{12} < 0,001; p_{13} < 0,001$		
Lồi cầu ngoài (mm)	2,01±0,51	2,33±0,51	2,40±0,46
	$p_{12} < 0,001; p_{13} < 0,001$		
Chung (mm)	2,08±0,36	2,40±0,42	2,48±0,36
	$p_{12} < 0,001; p_{13} < 0,001$		

Nhận xét:

- Bề dày sụn khớp trung bình trên siêu âm sau 6 tháng tăng từ 2,08±0,36 mm lên 2,40±0,42 mm và sau 1 năm là 2,48±0,36 mm với  $p < 0,001$ .

- Có sự cải thiện bề dày sụn khớp có ý nghĩa thống kê ở cả 3 vị trí lồi cầu ngoài, lồi cầu trong và liên lồi cầu ( $p < 0,001$ ).



**Biểu đồ 3.10. Đánh giá kết quả điều trị qua tình trạng tràn dịch khớp trên SA**

Nhận xét:

- Tỷ lệ bệnh nhân có tràn dịch khớp gối giảm từ 56,9% xuống 34,8% sau 6 tháng điều trị và sau 1 năm điều trị là 23,6%.
- Tràn dịch khớp mức độ trung bình trên siêu âm có sự cải thiện có ý nghĩa thống kê: giảm từ 15,2% trước điều trị xuống còn 0% sau 1 năm điều trị.

**Bảng 3.28. Đánh giá kết quả điều trị qua cấu trúc âm của sụn trên SA (n=72 khớp)**

Thời điểm	Cấu trúc âm của sụn		Đồng nhất		p
	Không đồng nhất		n	%	
T0 (1)	n	%	n	%	-
T26 (2)	64	88,9	8	11,1	p12<0,001
T52 (3)	59	81,9	13	18,1	p13<0,001

Nhận xét:

- Trước điều trị, tỷ lệ khớp gối có cấu trúc âm của sụn đồng nhất chỉ chiếm 11,1%, tăng lên 18,1% sau 6 tháng và sau 1 năm điều trị.

**Bảng 3.29. Đánh giá kết quả điều trị qua bề mặt sụn trên siêu âm (n=72 khớp)**

Thời điểm	Bề mặt sụn	Không đều		Đều		p
		n	%	n	%	
<b>Mặt trong màng hoạt dịch</b>						
T0 (1)		45	62,5	27	37,5	-
T26 (2)		42	58,3	30	41,7	p12>0,05
T52 (3)		44	61,1	28	38,9	p12>0,05
<b>Mặt ngoài màng hoạt dịch</b>						
T0 (1)		44	61,1	28	38,9	-
T26 (2)		35	48,6	37	51,4	p12>0,05
T52 (3)		41	56,9	31	43,1	p12>0,05

Nhận xét:

- Không có sự cải thiện có ý nghĩa thống kê về tính trơn nhẵn của bề mặt sụn khớp ở cả 2 vị trí mặt trong và mặt ngoài màng hoạt dịch (p> 0,05).

**Bảng 3.30. Đánh giá kết quả điều trị qua dày màng hoạt dịch, gai xương và kén khoeo trên siêu âm (n=72 khớp)**

Thời điểm	Có		Không		p
	n	%	n	%	
<b>Dày màng hoạt dịch</b>					
T0 (1)	2	2,8	70	97,2	-
T26 (2)	0	0,0	72	100,0	p12>0,05
T52 (3)	0	0,0	72	100,0	p12>0,05
<b>Gai xương</b>					
T0 (1)	72	100,0	0	0,0	-
T26 (2)	72	100,0	0	0,0	p12>0,05
T52 (3)	72	100,0	0	0,0	p12>0,05
<b>Kén khoeo</b>					
T0 (1)	17	23,6	55	73,4	-
T26 (2)	14	19,4	58	80,6	p12>0,05
T52 (3)	8	11,1	64	88,9	p13<0,05

Nhận xét:

- Tình trạng gai xương không thay đổi so với trước điều trị (100% bệnh nhân vẫn còn gai xương).

- Trước điều trị, tỷ lệ kén baker trên siêu âm là 23,6%, giảm xuống còn 11,1% sau điều trị 1 năm (p< 0,05).

**Đánh giá kết quả điều trị trên cộng hưởng từ**

**Bảng 3.31. Đánh giá kết quả điều trị qua bề dày sụn trên CHT (n=72 khớp)**

<b>Bề dày sụn khớp trên CHT</b>	Trước ĐT (T0) (1)	Sau 6 tháng (T26) (2)	Sau 1 năm (T52) (3)
Lồi cầu ngoài (mm)	1,61±0,33	1,71±0,36	1,74±0,35
	<i>p12 &lt; 0,001 ; p13 &lt; 0,001</i>		
Lồi cầu trong (mm)	1,04±0,63	1,14±0,63	1,20±0,61
	<i>p12 &lt; 0,001 ; p13 &lt; 0,001</i>		
Liên lồi cầu (mm)	1,91±0,29	1,99±0,33	2,00±0,34
	<i>p12 &lt; 0,01 ; p13 &lt; 0,01</i>		
<b>Lồi cầu xương đùi</b> (mm)	<b>1,52 ± 0,57</b>	<b>1,61 ± 0,59</b>	<b>1,65 ± 0,56</b>
	<b><i>p12 &lt; 0,001 ; p13 &lt; 0,001</i></b>		
Mâm chày ngoài (mm)	2,04±0,44	2,13±0,46	2,20±0,42
	<i>p12 &lt; 0,001 ; p13 &lt; 0,001</i>		
Mâm chày trong (mm)	1,19±0,68	1,32±0,68	1,41±0,63
	<i>p12 &lt; 0,001 ; p13 &lt; 0,001</i>		
Giữa mâm chày (mm)	1,56 ± 0,25	1,59±0,22	1,64±0,21
	<i>p12 &gt; 0,05 ; p13 &lt; 0,001</i>		
<b>Mâm chày</b> (mm)	<b>1,59 ± 0,59</b>	<b>1,68 ± 0,59</b>	<b>1,75 ± 0,57</b>
	<b><i>p12 &lt; 0,001 ; p13 &lt; 0,001</i></b>		
Khớp đùi chè (mm)	1,75±0,50	1,80±0,52	1,83±0,53
	<i>p12 &lt; 0,05 ; p13 &lt; 0,01</i>		

Nhận xét:

- Bề mặt sụn khớp trên cộng hưởng từ ở cả 7 vị trí trên đều có sự cải thiện có ý nghĩa thống kê với  $p < 0,01$ .

- Bề dày sụn khớp ở vị trí lồi cầu xương đùi tăng từ  $1,52 \pm 0,57$  mm trước điều trị lên  $1,61 \pm 0,59$  mm sau 6 tháng và sau 1 năm điều trị là  $1,65 \pm 0,56$  mm. Sự khác biệt có ý nghĩa thống kê với  $p < 0,001$ .

- Có sự cải thiện bề dày sụn khớp ở vị trí mâm chày từ  $1,59 \pm 0,59$  mm trước điều trị, sau 6 tháng điều trị là  $1,68 \pm 0,59$  mm và sau 1 năm là  $1,75 \pm 0,57$  mm với  $p < 0,001$ .

**Bảng 3.32. Đánh giá kết quả điều trị qua tình trạng phù tủy xương trên CHT**

Vị trí tổn thương		Không		Nhẹ - Vừa		Nặng		p
		n	%	n	%	n	%	
Xương bánh chè	T0	55	76,4	14	19,4	3	4,2	> 0,05
	T26	57	79,2	12	16,7	3	4,2	
	T52	59	81,9	11	15,3	2	2,8	
Xương đùi	T0	33	45,8	21	29,2	18	25	> 0,05
	T26	31	43,1	29	40,3	12	16,7	
	T52	29	40,3	29	40,3	14	19,4	
Xương chày	T0	39	54,2	12	16,7	21	29,2	> 0,05
	T26	35	48,6	18	25,0	19	26,4	
	T52	34	47,2	21	29,2	17	23,6	

Nhận xét:

Có sự cải thiện về tình trạng phù tủy xương ở cả 3 vị trí xương bánh chè, xương đùi và xương chày sau 6 tháng và 1 năm theo dõi. Tuy nhiên sự cải thiện này không có ý nghĩa thống kê với  $p > 0,05$ .

### 3.3.2. Tính an toàn của liệu pháp

**Bảng 3.33. Các tai biến tại khớp gối của liệu pháp (n=72 khớp)**

Đặc điểm		n	Tỷ lệ %
Đau khớp gối sau tiêm tế bào gốc	Không đau sau tiêm	67	93,05
	Đau < 6h	0	0,0
	Đau < 12 h	1	1,39
	Đau < 24h	2	2,78
	<i>Đau &gt; 24h</i>	<b>2</b>	<b>2,78</b>
Tràn dịch khớp		4	5,56
Nhiễm khuẩn khớp		0	0,0
Nhiễm khuẩn phần mềm quanh khớp		0	0,0



Nhận xét:

- Tỷ lệ khớp gối đau sau tiêm là 5/72 khớp (chiếm 6,95%). Trong đó chỉ có 2 trường hợp đau kéo dài trên 24 giờ.
- Có 5,56% khớp gối tràn dịch sau tiêm.
- Không gặp trường hợp nào có biểu hiện nhiễm khuẩn khớp hay phần mềm quanh khớp sau tiêm.

**Bảng 3.34. Các tai biến tại vị trí lấy mỡ bụng của liệu pháp (n=36 BN)**

Đặc điểm		n	%	
Đau tại vị trí lấy mỡ bụng	Không		26	72,2
	Đau sau lấy mỡ bụng	Chung	10	27,8
		Đau < 24h	9	25
		Đau > 24h	1	2,8
	Điểm đau VAS trung bình		1,1 ± 1,9 (0-5 điểm)	
Xuất huyết dưới da bụng	Không		26	72,2
	Có		10	27,8
	Thời gian trung bình (ngày)		1,8±3,3 (0 - 10 ngày)	

Nhận xét:

- 72,2% bệnh nhân không đau sau lấy mỡ bụng và không bị xuất huyết dưới da vùng bụng sau lấy mỡ.
- Tỷ lệ đau vùng bụng sau lấy mỡ là 27,8%, trong đó đa số bệnh nhân đau trong vòng 1 ngày, VAS cao nhất là 5 điểm. Chỉ có 1 bệnh nhân đau kéo dài trên 24 giờ.
- Có 27,8% bệnh nhân bị xuất huyết ở vùng bụng sau lấy mỡ. Thời gian xuất huyết dài nhất là 10 ngày.

*Ngoài ra, nghiên cứu của chúng tôi không gặp bất kỳ tác dụng không mong muốn toàn thân nào như nhức đầu, chóng mặt, mất ngủ, chảy máu cũng như tình trạng sốt. Cộng hưởng từ tại khớp gối sau 12 tháng điều trị không thấy xuất hiện các khối u bất thường.*

### 3.3.3. Đánh giá mức độ hài lòng

**Bảng 3.35. Đánh giá mức độ hài lòng sau điều trị (n=36BN)**

Mức độ hài lòng	Sau 6 tháng điều trị		Sau 12 tháng điều trị		p
	n	Tỷ lệ %	n	Tỷ lệ %	
Không hài lòng	8	22,2	3	8,3	< 0,05
Hài lòng	21	58,3	9	25,0	
Rất hài lòng	7	19,4	24	66,7	

Nhận xét:

- Tỷ lệ bệnh nhân hài lòng với liệu pháp điều trị tăng dần theo thời gian theo dõi. Sau 6 tháng điều trị, tỷ lệ bệnh nhân hài lòng là 58,3% và rất hài lòng là 19,4%. Sau 1 năm điều trị, tỷ lệ này lần lượt là 25% và 66,7% ( $p < 0,05$ ).

## Chương 4

### BÀN LUẬN

#### 4.1. Đặc điểm chung của nhóm nghiên cứu

##### 4.1.1. Đặc điểm chung

Tuổi cao là yếu tố nguy cơ quan trọng nhất đối với thoái hóa khớp. Trong nghiên cứu của chúng tôi, tuổi trung bình của bệnh nhân nghiên cứu là  $58,14 \pm 7,57$  tuổi, thấp nhất là 45 tuổi, cao nhất là 76 tuổi. Độ tuổi hay gặp nhất là 50-59 tuổi, chiếm tỷ lệ 58,2% (Bảng 3.1). Kết quả này cũng tương tự so với kết quả nghiên cứu của một số tác giả trong và ngoài nước. Tuổi trung bình trong nghiên cứu của Đặng Hồng Hoa (1997) là  $58,6 \pm 10$  tuổi [136], thấp hơn so với nghiên cứu của Bùi Hải Bình (2016) là  $61,0 \pm 7,98$  [137]. Tác giả Dương Đình Toàn (2015) nghiên cứu trên 46 bệnh nhân thoái hóa khớp gối độ 2 và 3 cho thấy tuổi trung bình là 54,8 (46-69), tập trung chủ yếu từ 50-59 tuổi (chiếm 63%) [130]. Theo một thống kê tại Mỹ, tỷ lệ thoái hóa khớp gối triệu chứng chiếm 4,9% ở người trên 26 tuổi nhưng ở người trên 60 tuổi tỷ lệ này là 12,1% [138].

Đa số bệnh nhân trong nghiên cứu của chúng tôi là nữ giới, chiếm 91,7% (Bảng 3.1). Kết quả này tương tự so với kết quả nghiên cứu của Đặng Hồng Hoa (1997) [136], Nguyễn Văn Pho (2007) [139] và Nguyễn Thị Ái (2007) [140] với tỷ lệ nữ giới mắc bệnh lần lượt là 85,7%, 85,7% và 83,3%. Nghiên cứu của Đinh Thị Diệu Hằng [141] ở cộng đồng cho thấy tỷ lệ thoái hóa khớp gối ở nữ giới cao hơn nam giới gấp 1,6 lần. Các nghiên cứu dịch tễ đều cho rằng thoái hóa khớp gối thường gặp ở nữ giới nhiều hơn nam, đặc biệt ở độ tuổi sau mãn kinh, có thể do sự thay đổi hormon về thiếu hụt estrogen và mất cân bằng giữa quá trình tạo xương và hủy xương [142].

Cùng với tuổi và giới, tình trạng thừa cân béo phì cũng là một yếu tố nguy cơ quan trọng dẫn đến thoái hóa khớp gối có triệu chứng. Tỷ lệ bệnh nhân thừa cân, béo phì trong nghiên cứu của chúng tôi chiếm 72,2% (Bảng 3.1). Cho đến nay, kết

quả của nhiều nghiên cứu đều nhận thấy vai trò của chỉ số khối cơ thể ảnh hưởng đến thoái hoá khớp, đặc biệt là khớp gối. Theo Hồ Phạm Thục Lan và cộng sự, tỷ lệ thoái hóa khớp gối ở nhóm có BMI > 25kg/m<sup>2</sup> cao gấp 2 lần so với nhóm có BMI dưới 18,5 kg/m<sup>2</sup>, và cứ tăng mỗi đơn vị BMI thì nguy cơ thoái hóa khớp gối tăng 14% [143]. Năm 2012, Greame và cộng sự khi tiến hành nghiên cứu trên hai nhóm bệnh nhân: nhóm thứ nhất gồm 104 người có dấu hiệu thoái hóa khớp gối trên phim Xquang nhưng không có biểu hiện lâm sàng và nhóm thứ 2 gồm 140 người vừa có dấu hiệu thoái hóa khớp gối trên phim Xquang vừa có biểu hiện lâm sàng, với các mức cân nặng khác nhau: cân nặng bình thường ( $18,5 \leq \text{BMI} < 23$ ), thừa cân ( $23 \leq \text{BMI} < 25$ ), béo phì độ I ( $25 \leq \text{BMI} \leq 30$ ) và béo phì độ II ( $\text{BMI} \geq 30$ ), trong đó thừa cân và béo phì chiếm 82%. Trong thời gian theo dõi 8 năm, các tác giả nhận thấy rằng tình trạng thoái hóa khớp gối xuất hiện nhanh và tiến triển nặng hơn ở nhóm bệnh nhân béo phì độ I, II (chỉ số BMI  $\geq 25$ ). Đặc biệt ở những người có lệch trục chi (vẹo trong hoặc vẹo ngoài) thì ảnh hưởng này càng thấy rõ [144]. Hậu quả của thừa cân béo phì đã tạo ra một gánh nặng cho bản thân, cho xã hội không chỉ do mắc các bệnh về xương khớp mà còn dễ mắc các bệnh đái tháo đường, tim mạch, ung thư,...

#### **4.1.2. Các bệnh lý kèm theo**

Ngoài béo phì, nghiên cứu của chúng tôi cũng nhận thấy có một số bệnh lý trong hội chứng chuyển hóa mà các bệnh nhân thoái hóa khớp gối có thể mắc phải như đái tháo đường, tăng huyết áp, rối loạn Lipid máu. Tỷ lệ bệnh nhân có rối loạn Lipid máu là 86,1%; tăng huyết áp là 11,1% và đái tháo đường là 8,3% (Biểu đồ 3.1). Trong số bệnh nhân có rối loạn Lipid máu, đa số bệnh nhân có tăng Cholesterol máu (chiếm 80,6%), tăng Triglycerid chỉ chiếm 41,7% (Bảng 3.2). Tỷ lệ mắc các bệnh lý tăng huyết áp và đái tháo đường trong nghiên cứu của chúng tôi thấp hơn so với nghiên cứu của Puenpatom và cộng sự (2009) là 75% và 30% [145]. Nghiên cứu của chúng tôi cho tỷ lệ thấp hơn do bệnh nhân nghiên cứu là người Việt Nam thuộc châu Á có tỷ lệ rối loạn chuyển hóa thấp hơn so với châu Âu, Mỹ. Ngoài ra, nghiên cứu của Puenpatom còn cho thấy trong nhóm thoái hóa khớp

gặp 44-47% các loại rối loạn Lipid khác nhau [145]. Năm 2015, nghiên cứu của tác giả Shahpoor Maddah và cộng sự trên 625 người Iran tình nguyện cho thấy, ở cả hai giới, nhóm người mắc bệnh thoái hóa khớp có nồng độ Triglycerid và huyết áp tâm thu cao hơn so với nhóm không mắc thoái hóa khớp. Ở phụ nữ bị thoái hóa khớp, tỷ lệ mắc hội chứng chuyển hóa cao hơn gấp 2,18 lần so với nhóm phụ nữ không có thoái hóa khớp. Nghiên cứu này không tìm thấy mối liên quan giữa hội chứng chuyển hóa và thoái hóa khớp ở nam giới [146].

#### **4.1.3. Tiền sử sử dụng thuốc**

Một trong các tiêu chuẩn lựa chọn bệnh nhân quan trọng trong nghiên cứu của chúng tôi là bệnh nhân đáp ứng kém với các phương pháp điều trị thoái hóa khớp theo quy trình thông thường sau ít nhất 1 năm điều trị. Chính vì vậy, tỷ lệ bệnh nhân đã sử dụng các biện pháp điều trị thoái hóa khớp gói là rất cao (Bảng 3.3). Trước khi đến khám, 100% bệnh nhân nghiên cứu đã sử dụng thuốc chống viêm, giảm đau và các thuốc điều trị cơ bản như Glucosamin, Diacerein. Tỷ lệ bệnh nhân đã hút dịch khớp, tiêm Corticosteroid và tiêm acid hyaluronic lần lượt là 72,2%, 94,4% và 72,2%. Có 8,4% bệnh nhân đã được nội soi khớp. Đặc biệt, có 2/36 bệnh nhân đã được điều trị bằng liệu pháp huyết tương giàu tiểu cầu nhưng triệu chứng đau khớp gói chưa cải thiện. Kết quả này tương tự với kết quả nghiên cứu của tác giả Nguyễn Văn Pho nghiên cứu trên nhóm bệnh nhân thoái hóa khớp gói điều trị bằng tiêm acid hyaluronic nội khớp cho thấy tỷ lệ bệnh nhân dùng thuốc chống viêm không steroid là 100% và 96,7% bệnh nhân đã từng tiêm Corticoid tại chỗ [139].

#### **4.1.4. Thời gian mắc bệnh**

Trong nghiên cứu của chúng tôi, thời gian mắc bệnh trung bình là  $5,75 \pm 4,92$  (năm). Kết quả này cao hơn so với kết quả nghiên cứu của một số tác giả trong nước. Tác giả Trần Viết Tiến và cộng sự (2015) trong một nghiên cứu cấp nhà nước về nghiên cứu ứng dụng tế bào gốc tự thân trong điều trị bệnh thoái hóa khớp cho thấy thời gian mắc bệnh trung bình của bệnh nhân nghiên cứu là  $3,4 \pm 2,45$  năm [147]. Điều này có thể do đa số bệnh nhân trong các nghiên cứu trên đều là thoái hóa khớp gói giai đoạn I và II, còn trong nghiên cứu của chúng tôi, phần lớn bệnh nhân có tổn thương khớp gói ở giai đoạn nặng hơn (giai đoạn III).

## **4.2. Triệu chứng lâm sàng, cận lâm sàng và đặc điểm phân đoạn tế bào nền mạch máu thu được**

### **4.2.1. Triệu chứng lâm sàng**

#### **4.2.1.1. Triệu chứng cơ năng**

Trong bệnh thoái hóa khớp, đau là nguyên nhân đầu tiên khiến bệnh nhân đi khám. Đau có thể do các nguyên nhân sau: viêm màng hoạt dịch phản ứng; xương dưới sụn tổn thương rạn nứt nhỏ gây kích thích phản ứng đau; gai xương tại các vị trí tỳ đè gây kéo căng các đầu mút thần kinh ở màng xương; dây chằng bị co kéo do trực khớp tổn thương, mất ổn định và bản thân tình trạng lão hóa của dây chằng gây giãn dây chằng, gây mất ổn định trực khớp, lỏng lẻo khớp, dẫn đến tình trạng thoái hóa khớp trầm trọng hơn; hoặc các cơ bị co kéo, nguyên nhân tương tự tổn thương của dây chằng. Nghiên cứu của chúng tôi cho thấy 100% bệnh nhân đều có biểu hiện đau khớp gối. Trong đó, đa số khớp gối đau kiểu cơ học (chiếm 88,9%), chỉ có 11,1% khớp gối đau kiểu viêm do tình trạng viêm màng hoạt dịch kèm theo (Bảng 3.4). Kết quả này tương tự so với kết quả nghiên cứu của Bùi Hải Bình cho thấy đau kiểu cơ học chiếm 97,5% [137] và Đặng Hồng Hoa là 95,2% [136]. Đau khớp gối về đêm trong thoái hóa khớp gối thường ít gặp và có liên quan với tình trạng viêm màng hoạt dịch khớp hoặc tổn thương sụn khớp nặng. Trong nghiên cứu của chúng tôi, tỷ lệ bệnh nhân đau khớp gối khiến bệnh nhân phải thức giấc vào buổi đêm khi đang ngủ là 19,5%. Tỷ lệ này thấp hơn so với kết quả nghiên cứu của Đặng Hồng Hoa có 47,6% bệnh nhân đau khớp vào ban đêm [136].

Trong nghiên cứu của chúng tôi, tỷ lệ khớp gối đau khi đứng lâu trên 30 phút và thay đổi tư thế lần lượt là 83,3% và 80,6%. 100% khớp gối đều có biểu hiện đau khi đi bộ và khi leo cầu thang (Bảng 3.4). Kết quả này tương tự so với kết quả nghiên cứu của tác giả Bùi Hải Bình, nhận thấy đau khi đi bộ là 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% [137]. Trong khi đó, kết quả nghiên cứu của Đinh Thị Diệu Hằng có một số triệu chứng có các tần suất xuất hiện thấp hơn so với của chúng tôi cũng như các tác giả khác 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% [141]. Điều này có thể là do nghiên cứu của tác giả Đinh Thị Diệu Hằng tiến hành ở cộng đồng nên đa số thoái hóa khớp thường ở giai đoạn sớm, thường ở mức nhẹ và trung bình.

Trong thoái hóa khớp gối, tình trạng đau khớp thường đi kèm với tình trạng cứng khớp. Dấu hiệu "phá rí 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. Tỷ lệ khớp gối có biểu hiện cứng khớp trong nghiên cứu của chúng tôi là 86,1%. Thời gian phá rí khớp dài nhất là 30 phút (Bảng 3.4). Kết quả này tương tự so với kết quả nghiên cứu của Bùi Hải Bình nhận thấy tỷ lệ khớp gối có dấu hiệu phá rí khớp là 75,4% [137]. Còn theo Đặng Hồng Hoa, tỷ lệ bệnh nhân có biểu hiện cứng khớp gối là 61,9% [136] và Dương Đình Toàn là 82,6% [130].

Đo lường chức năng vận động khớp gối dựa trên việc khai thác từ người bệnh là một việc làm quan trọng giúp cho đánh giá toàn diện tình trạng tổn thương xương khớp trên lâm sàng cũng như trong nghiên cứu. Nhiều nghiên cứu cho thấy, các thang điểm WOMAC (Western ontario and mcmaster universities of osteoarthritis index) và thang điểm LEQUESNE có độ tin cậy cao, cấu trúc bộ câu hỏi tốt, có mối tương quan trung bình và chặt chẽ với nhiều thang điểm khác (SF-36, VAS,...) [148]. Để đánh giá mức độ đau và hạn chế vận động khớp gối, trong nghiên cứu này chúng tôi sử dụng các thang điểm VAS, WOMAC (WOMAC chung, WOMAC đau, WOMAC cứng khớp, WOMAC vận động), LEQUESNE. Điểm VAS, WOMAC và LEQUESNE càng cao chứng tỏ tổn thương khớp gối càng nặng. Theo bảng 3.5, điểm VAS trung bình của bệnh nhân nghiên cứu là  $6,75 \pm 0,78$  điểm. Tỷ lệ đau khớp gối nặng theo thang điểm VAS là 56,9%. Điểm WOMAC trung bình là  $51,58 \pm 7,40$ , cao nhất là 65 điểm. Có 4/72 khớp gối không có biểu hiện cứng khớp (chiếm 5,6%). 100% khớp gối được khảo sát đều có biểu hiện đau và hạn chế vận động khi đánh giá theo thang điểm WOMAC. Điểm LEQUESNE trung bình là  $17,22 \pm 1,99$  điểm, cao nhất là 20,5 điểm. Các thông số trên đều cho thấy đa số khớp gối tổn thương trong nghiên cứu đều ở mức độ trung bình và nặng. Theo kết quả

ngiên cứu của tác giả Bùi Hải Bình, điểm VAS 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; điểm WOMAC trung bình là  $36,8 \pm 11,19$  (14- 68) [137]. Nghiên cứu của tác giả Trần Viết Tiên cho thấy điểm VAS trung bình của bệnh nhân nghiên cứu là  $6,16 \pm 1,06$  và điểm WOMAC trung bình là  $54,26 \pm 10,61$  [147].

#### 4.2.1.2. Triệu chứng thực thể

Trong nghiên cứu của chúng tôi, các triệu chứng thường gặp khi thăm khám khớp gối là lạo xạo xương khi khám 93,1%, dấu hiệu bào gỗ dương tính 79,2% (Bảng 3.6). Tỷ lệ lạo xạo xương trong nghiên cứu của chúng tôi, tương tự so với nghiên cứu của Bùi Hải Bình là 90,2% [137] và Nguyễn Thị Thanh Phượng là 96,7% [149], cao hơn so với nghiên cứu của Nguyễn Thị Ái 85,3% [140]. Sự khác biệt này là do tiêu chuẩn lựa chọn bệnh nhân. Nghiên cứu của chúng tôi lựa chọn bệnh nhân thoái hóa khớp gối theo tiêu chuẩn ACR dựa vào lâm sàng hoặc kết hợp giữa lâm sàng với Xquang, còn nghiên cứu của Nguyễn Thị Ái chỉ lựa chọn bệnh nhân theo tiêu chuẩn ACR kết hợp giữa lâm sàng với Xquang. Lạo xạo xương không chỉ phát hiện được ở bệnh nhân thoái hóa khớp gối mà còn phát hiện thấy ở cả những người bình thường nhưng với tỷ lệ ít hơn. Theo Cibere, tỷ lệ lạo xạo xương ở nhóm dân số không có thoái hóa khớp là 61% trong khi ở nhóm có thoái hóa khớp gối trên Xquang tỷ lệ này là 92% [150]. Lạo xạo khi cử động là dấu hiệu chứng tỏ sụn khớp bị tổn thương, bề mặt sụn khớp không nhẵn mà sần sùi, gồ 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 và ACR 1991 đều có mặt [55]. Gây cọ sát các diện sụn với nhau có thể nhận biết được tiếng lắc rắc được gọi là “dấu hiệu bào gỗ”, chứng tỏ có tổn thương khớp đùi chày. Tỷ lệ dấu hiệu bào gỗ dương tính trong nghiên cứu của chúng tôi tương tự với nghiên cứu của Đặng Hồng Hoa là 78,6% [136]. Theo Đinh Thị Diệu Hằng, dấu hiệu bào gỗ chỉ chiếm 16,4% thấp hơn so với các nghiên cứu trên có thể là do đối tượng nghiên cứu của tác giả là nghiên cứu cộng đồng, gồm cả những người khỏe mạnh và mắc bệnh thoái hóa khớp gối giai đoạn sớm [141].



Tăng nhiệt độ da ở vùng khớp có thể thấy trong các đợt tiến triển, song triệu chứng viêm tại chỗ không bao giờ rầm rộ. Trong nghiên cứu của chúng tôi, tỷ lệ khớp gối có biểu hiện nóng khi khám chỉ chiếm 5,6% (Bảng 3.6). Theo nghiên cứu của Đặng Hồng Hoa, nhiệt độ da vùng khớp bình thường chiếm 78% [136]. Có sự khác biệt này có thể là do đa số bệnh nhân trong nghiên cứu của chúng tôi là thoái hóa khớp gối giai đoạn II - III, không có nhóm bệnh nhân thoái hóa giai đoạn IV nên tỷ lệ của chúng tôi thấp hơn so với nghiên cứu của một số tác giả khác.

Tràn dịch khớp gối trên lâm sàng được phát hiện bằng dấu hiệu bập bênh xương bánh chè. Tỷ lệ khớp gối có dịch phát hiện được qua thăm khám lâm sàng trong nghiên cứu của chúng tôi là 22,2% (Bảng 3.6). Kết quả này tương tự so với kết quả nghiên cứu của Đặng Hồng Hoa là 26,2% [136] và Bùi Hải Bình là 23,8% [137]. Kén Baker là tình trạng thoát vị màng hoạt dịch khớp gối ra phía sau. Kén có thể nằm tại vùng khoeo hoặc di trú xuống vùng bắp chân. Tỷ lệ gặp kén Baker trên lâm sàng trong nghiên cứu của chúng tôi là 6,9% (Bảng 3.6), cao hơn so với nghiên cứu của Bùi Hải Bình là 3,3% [137] và nghiên cứu trên cộng đồng của Đinh Thị Diệu Hằng là 1,8% [141] nhưng thấp hơn so với nghiên cứu của Đặng Hồng Hoa là 26,2% [136].

Trong thoái hóa khớp gối, khớp tổn thương sẽ bị hạn chế chức năng vận động. Trường hợp nhẹ, bệnh nhân có thể chỉ hạn chế cử động gấp duỗi một phần. Trường hợp nặng, đặc biệt ở những bệnh nhân thoái hóa khớp gối giai đoạn muộn, dính khớp và hạn chế chức năng gây ra những khó khăn cho sinh hoạt của người bệnh. Tỷ lệ khớp gối có hạn chế động tác gấp khớp gối trong nghiên cứu của chúng tôi là 93,05%. Biên độ gấp khớp gối trung bình là  $101,39^\circ \pm 11,42$  (nhỏ nhất là  $90^\circ$ , lớn nhất là  $130^\circ$ ). Không có trường hợp nào hạn chế vận động động tác duỗi khớp gối (Bảng 3.6). Nghiên cứu của Nguyễn Thị Thanh Phượng trên 140 bệnh nhân thoái hóa khớp gối cho thấy tỷ lệ khớp có hạn chế cử động gấp duỗi chiếm 28,5%, trong đó chủ yếu hạn chế động tác gấp gối [149]. Tỷ lệ này thấp hơn so với nghiên cứu của chúng tôi do phần lớn bệnh nhân trong nghiên cứu của tác giả Nguyễn Thị Thanh Phượng là thoái hóa khớp giai đoạn I - II. Hạn chế cử động khớp có thể gây ra do đau, do tràn dịch làm kéo căng bao khớp, gai xương ở vùng rìa, cơ cơ, yếu cơ hoặc kén khoeo. Đây cũng chính là nguyên nhân chủ yếu dẫn đến tàn phế cho người bệnh.

### **4.2.2. Triệu chứng cận lâm sàng**

#### **4.2.2.1. Đặc điểm X quang khớp gối**

X quang là phương pháp chẩn đoán hình ảnh đầu tiên đã được ứng dụng rộng rãi trong thực hành lâm sàng. Mặc dù cùng với sự ra đời của nhiều phương pháp chẩn đoán hình ảnh khác, tuy nhiên cho đến nay XQ khớp gối vẫn được coi là tiêu chuẩn vàng để chẩn đoán xác định bệnh và đánh giá giai đoạn bệnh trong các nghiên cứu lâm sàng và dịch tễ học [32].

Lệch trục chi (vẹo trong hoặc vẹo ngoài) là triệu chứng có thể phát hiện được khi khám lâm sàng hoặc đánh giá chính xác trên phim chụp Xquang khớp gối thẳng. Cơ chế ảnh hưởng của lệch trục chi lên thoái hóa khớp gối là do sự phân bố lực không đều lên khớp gối. Trục cơ học trung gian ở người bình thường không thoái hóa khớp gối thường là từ 0 đến 2 độ vẹo vào trong. [151]. Nghiên cứu của chúng tôi đánh giá trục khớp gối theo trục giải phẫu, không đánh giá trục cơ học vì không chụp được Xquang toàn bộ chiều dài chi dưới. Qua khảo sát 36 bệnh nhân thoái hóa khớp, chúng tôi nhận thấy tỷ lệ bệnh nhân có biến dạng lệch trục chi vẹo trong là 44,4% và vẹo ngoài là 5,6% (Bảng 3.7). Kết quả này tương đồng so với kết quả nghiên cứu của Đặng Hồng Hoa cho thấy lệch trục chi vẹo trong 38,1%, vẹo ngoài 2,4% [136] và Nguyễn Thị Ái thấy lệch trục chi vẹo trong 37,1%, vẹo ngoài 6,9% [140]. Các thông số trên cho thấy tỷ lệ lệch trục chi vẹo ngoài (chân vòng kiềng) gặp khá cao ở người Việt Nam. Hunter và cộng sự (2009) đã đưa ra bằng chứng cho thấy ở những bệnh nhân thoái hóa khớp gối, trục giải phẫu có liên quan với tình trạng tiến triển của thoái hóa khớp cũng với các yếu tố nguy cơ khác như béo phì, sức mạnh của cơ tứ đầu đùi, tình trạng lỏng lẻo khớp và mức độ nặng của bệnh [151].

Hẹp khe khớp là tiêu chuẩn đáng tin cậy nhất để đánh giá tiến triển của thoái hóa khớp gối và là tiêu chí đánh giá cơ bản trong các thử nghiệm thuốc điều trị bệnh thoái hóa khớp gối. Trong nghiên cứu này, chúng tôi sử dụng kỹ thuật chụp XQ khớp gối trước sau tư thế đứng với gối duỗi hoàn toàn. Ở tư thế này, hai mặt khớp sẽ áp vào nhau, nếu hai mặt sụn bị mòn hay hư sẽ làm khe khớp hẹp lại, khe khớp càng hẹp thì mức độ tổn thương sụn càng nặng. Kết quả nghiên cứu của chúng tôi cho thấy

86,1% bệnh nhân có hẹp khe khớp trên XQ trong đó hẹp khe đùi chày trong chiếm 81,9%, hẹp khe đùi chày ngoài chiếm 51,4% và hẹp khe khớp đùi chày là 76,3% (Bảng 3.7). Kết quả này tương tự so với kết quả nghiên cứu của Đặng Hồng Hoa [136] 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%. Theo nghiên cứu của A. J. Teichtahl và cộng sự (2006) trên 121 bệnh nhân thoái hóa khớp gối có triệu chứng cho thấy tỷ lệ hẹp khe khớp đùi chày trong là 50,4% và hẹp khe khớp đùi chày ngoài là 19,8% [152]. Kết quả nghiên cứu này thấp hơn so với nghiên cứu của chúng tôi do khoảng hơn 60% bệnh nhân trong nghiên cứu là thoái hóa khớp giai đoạn I-II. Tuy nhiên, các nghiên cứu cả trong và ngoài nước đều cho thấy hẹp khe khớp đùi chày trong hay gặp hơn hẹp khe khớp đùi chày ngoài. Điều này có thể giải thích do trục khớp góp phần quan trọng vào việc phân bố trọng lượng cơ thể lên bề mặt khớp giữa khe đùi chày trong và khe đùi chày ngoài. Khi khớp ở tư thế đứng thẳng, phần đùi chày trong phải chịu sức nặng của 60-70% trọng lượng cơ thể trong các hoạt động chịu lực [151].

Gai xương là biểu hiện mọc thêm xương ở phần tiếp giáp giữa xương, sụn và màng hoạt dịch. Đây là một đặc điểm rất quan trọng trong chẩn đoán hình ảnh thoái hóa khớp gối. Tỷ lệ khớp gối có gai xương trong nghiên cứu của chúng tôi là 88,9%, trong đó gai xương khe đùi chày trong, khe đùi chày ngoài và khớp đùi chày theo thứ tự lần lượt là 87,5%, 72,2% và 81,9% (Bảng 3.7). Theo tác giả Đặng Hồng Hoa nghiên cứu trên 42 bệnh nhân thoái hóa khớp gối, tỷ lệ gai xương là 85,7% với tỷ lệ gai xương ở các vị trí tương ứng là 78,6%, 73,8% và 83,3% [136]. Trong nghiên cứu của Nguyễn Thị Ái, 100% bệnh nhân thoái hóa khớp gối có gai xương [140]. Nghiên cứu của chúng tôi cũng như nghiên cứu của Đặng Hồng Hoa và Nguyễn Thị Ái gặp tỷ lệ gai xương cao do nghiên cứu tiến hành tại bệnh viện Bạch Mai, là tuyến điều trị cao nhất nên tỷ lệ gặp bệnh nhân thoái hóa khớp gối nặng cao. Trong khi nghiên cứu của Hồ Phạm Thục Lan tiến hành trên cộng đồng cho thấy tỷ lệ gai xương ở những người trên 40 tuổi là 32,3% ở nữ giới và 25,3% ở nam giới [143]. Kết quả của các nghiên cứu lâm sàng và dịch tễ học đều cho rằng gai xương là dấu hiệu đặc trưng

thường gặp nhất ở bệnh nhân thoái hóa khớp gối. Tuy nhiên, nghiên cứu của Chan và cộng sự (1991) cho thấy có một tỷ lệ bệnh nhân có gai xương ở trung tâm phát hiện được trên cộng hưởng từ trong khi XQ không phát hiện được [153].

Trong nghiên cứu của chúng tôi, tỷ lệ đặc xương dưới sụn chiếm 65,3%, trong đó đặc xương dưới sụn ở vị trí mâm chày trong hay gặp nhất chiếm 52,8%, tiếp đến là mâm chày ngoài với tỷ lệ 44,4% (Bảng 3.7). Theo kết quả nghiên cứu của Đặng Hồng Hoa, tỷ lệ đặc xương dưới sụn là 78,6%, trong đó đặc xương khoang đùi-chày trong là 73,8% [136]. Còn nghiên cứu của Bùi Hải Bình cho thấy đặc xương dưới sụn chiếm 86,9% trong đó đặc xương ở vị trí mâm chày trong chiếm tỷ lệ cao nhất là 83,6%. Các nghiên cứu đều cho thấy đặc xương dưới sụn hay gặp ở vùng đùi chày trong do đây là vùng tổn thương chịu tác động cơ học nhiều nhất.

Trong số 72 khớp gối được khảo sát trong nghiên cứu, đa số khớp gối tổn thương là thoái hóa giai đoạn III theo phân loại của Kellgren và Lawrence (chiếm 84,7%), giai đoạn II chỉ chiếm 15,3% (Bảng 3.7). Kết quả này tương tự so với nghiên cứu của tác giả Dương Đình Toàn khi nghiên cứu trên 46 bệnh nhân thoái hóa khớp gối cho tỷ lệ khớp gối thoái hóa giai đoạn II và III theo thứ tự là 80,4% và 19,6% [130]. Trong khi đó, nghiên cứu của tác giả Trần Viết Tiến năm 2015 khi nghiên cứu đánh giá hiệu quả của liệu pháp tế bào gốc trong điều trị bệnh thoái hóa khớp chủ yếu trên đối tượng thoái hóa khớp gối giai đoạn I và II với tỷ lệ là 19,05% và 80,95% [147].

#### 4.2.2.2. Đặc điểm siêu âm khớp gối

Trong bệnh lý thoái hóa khớp gối, siêu âm có khả năng phát hiện và đánh giá các bất thường như sụn khớp, tình trạng viêm màng hoạt dịch, sụn chêm, bao khớp, gân và dây chằng, dị vật trong ổ khớp [46].

Tình trạng viêm màng hoạt dịch là một triệu chứng thường gặp trong thoái hóa khớp gối, góp phần vào tiến triển của bệnh. Siêu âm là công cụ có độ nhạy cao để chẩn đoán tình trạng viêm màng hoạt dịch biểu hiện bằng tràn dịch khớp và dày màng hoạt dịch. Trong nghiên cứu của chúng tôi, tỷ lệ khớp gối có biểu hiện tràn dịch khớp trên siêu âm là 57%, trong đó chủ yếu là tràn dịch khớp mức độ ít chiếm 41,7%. Không gặp

trường hợp nào tràn dịch khớp gối nhiều. Dày màng hoạt dịch gặp ở 2 khớp gối trên cùng 1 bệnh nhân (chiếm 2,8%) (Bảng 3.8). Kết quả này tương tự với kết quả nghiên cứu của Lê Thị Liễu khi tiến hành nghiên cứu trên 65 bệnh nhân thoái hóa khớp gối cho thấy tỷ lệ tràn dịch khớp là 57,7%, tăng sinh màng hoạt dịch là 7,7% [154]. Nghiên cứu của Iagnocco trên 82 bệnh nhân thoái hóa khớp gối ở Ý cho thấy tỷ lệ tràn dịch khớp trên siêu âm là 43% và có mối tương quan chặt chẽ giữa hình ảnh tổn thương trên siêu âm và điểm Lequesne (thang điểm đánh giá mức độ nặng của thoái hóa khớp gối) cũng như tình trạng đau trên lâm sàng của bệnh nhân [155].

Kén Baker trên siêu âm trong nghiên cứu của chúng tôi gặp với tỷ lệ 23,6% (Bảng 3.8), tương tự với kết quả nghiên cứu của Lê Thị Liễu là 17,7% [154] và Bùi Hải Bình là 15,6% [137]. Trong khi đó, tỷ lệ kén Baker phát hiện được trên lâm sàng trong nghiên cứu của chúng tôi chỉ là 6,9% (Bảng 3.7). Theo nghiên cứu của Hill và cộng sự (2001), tỷ lệ kén khoeo là 43,2% ở những bệnh nhân có tràn dịch khớp ở mức trung bình hoặc nhiều, trong khi tỷ lệ này là 22,7% ở những bệnh nhân không có tràn dịch hoặc tràn dịch số lượng ít [43].

Trong nghiên cứu của chúng tôi, tỷ lệ gai xương trên siêu âm là 91,7%, khe đùi chày trong là 90,3% cao hơn so với khe đùi chày ngoài (chiếm 86,1%) (Bảng 3.8). Tỷ lệ này cao hơn so với tỷ lệ các triệu chứng phát hiện được trên XQ, theo thứ tự lần lượt là 88,9%, 87,5% và 72,2% (Bảng 3.7). Kết quả này phù hợp với nghiên cứu của Saarakkala năm 2013 trên 40 bệnh nhân thoái hóa khớp gối về khả năng phát hiện gai xương của siêu âm và X quang đã cho thấy siêu âm có khả năng phát hiện gai xương tốt hơn XQ ở cả 2 vị trí khe đùi chày trong (54% và 34%) và khe đùi chày ngoài (63% và 43%) [52].

Trên siêu âm, sụn khớp bình thường dày khoảng 2,7 - 3,5 mm, bề dày sụn khớp ở nam giới cao hơn ở nữ giới, ở lồi cầu trong mỏng hơn lồi cầu ngoài và giảm dần theo tuổi [47]. Trong nghiên cứu của chúng tôi, bề dày sụn khớp trên siêu âm ở vị trí lồi cầu trong, lồi cầu ngoài, liên lồi cầu lần lượt là  $1,89 \pm 0,45$  mm,  $2,01 \pm 0,51$  mm,  $2,33 \pm 0,56$  mm (Bảng 3.9). Ranh giới giữa sụn khớp và màng hoạt dịch không đều gặp ở cả hai vị trí phía trong và ngoài màng hoạt dịch, trong đó hay

gặp hơn ở vị trí mặt trong màng hoạt dịch (chiếm 62,5%). Đồng thời, trên siêu âm chúng tôi còn quan sát thấy 88,9% trường hợp có cấu trúc âm của sụn không đồng nhất (Bảng 3.10). Nghiên cứu của Lê Thị Liễu (2009) trên 130 khớp gối thoái hóa, chủ yếu ở giai đoạn II và III theo Kellgren và Lawrence cho thấy phần lớn bệnh nhân có tổn thương sụn khớp ở mức độ trung bình (73% bệnh nhân có bề dày sụn khớp từ 1-2mm), và có 15% bệnh nhân đã mất hoàn toàn sụn khớp, bề dày sụn khớp trung bình là  $1,3 \pm 0,68$  mm [154]. Theo nghiên cứu của Nguyễn Thị Thanh Phượng về đánh giá vai trò của siêu âm đánh giá tổn thương sụn khớp cũng như những thay đổi ở xương dưới sụn ở bệnh nhân thoái khớp gối cho thấy siêu âm khớp gối đánh giá tốt bề mặt sụn, bề mặt xương dưới sụn, cấu trúc âm của sụn khớp và chiều dày sụn khớp. Bề dày sụn khớp trung bình của nhóm bệnh nhân thoái hóa khớp 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 thoái hóa khớp gối lần lượt là  $2,0 \pm 0,3$  mm;  $2,0 \pm 0,2$  mm và  $2,4 \pm 0,3$  mm [156]. Kết quả nghiên cứu này cũng phù hợp với nghiên cứu của Iagnocco cho rằng có sự giảm đáng kể về chiều dày sụn khớp ở nhóm bệnh nhân thoái hóa khớp và viêm khớp dạng thấp so với nhóm người bình thường, trong đó chiều dày sụn khớp ở nhóm bệnh nhân thoái hóa khớp có xu hướng giảm nhiều hơn. Ngoài ra, nghiên cứu này còn cho thấy có sự khác biệt giữa bệnh nhân thoái hóa khớp gối và người bình thường về sự trơn nhẵn ở bề mặt sụn khớp và bề mặt xương dưới sụn ( $p < 0,001$ ) [157]. Theo Grassi và cộng sự (1999), mất ranh giới độ sắc nét giữa bề mặt sụn khớp và màng hoạt dịch, mất tính đồng nhất của sụn và giảm chiều dày sụn không đồng đều là những đặc điểm nổi bật trên siêu âm sụn khớp ở bệnh nhân THK gối [48].

#### 4.2.2.3. Đặc điểm tổn thương trên CHT

Ở bệnh nhân thoái hóa khớp gối, cộng hưởng từ có khả năng phát hiện các tổn thương sụn khớp, xương dưới sụn, phù tủy xương và các cấu trúc phần mềm xung quanh như dây chằng, màng hoạt dịch, sụn chêm. Trong nghiên cứu của chúng tôi, 100% khớp gối thoái hóa có biểu hiện tổn thương sụn, gai xương và tràn dịch khớp trên

cộng hưởng từ. Tỷ lệ dày màng hoạt dịch và kén Baker được phát hiện với tỷ lệ 2,8% và 23,6%, tương tự so với tỷ lệ phát hiện được trên siêu âm (Bảng 3.8). Tỷ lệ phù tủy xương và tổn thương sụn chêm phát hiện được trên cộng hưởng từ khá cao 54,1% và 65,3% (Biểu đồ 3.2). Theo tác giả Bùi Hải Bình, 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 [137]. Tác giả Nguyễn Xuân Thiệp nghiên cứu trên 54 khớp gối thoái hóa cho thấy 100% khớp có tổn thương sụn khớp và 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 [158]. Nghiên cứu của Fernandez-Madrid F năm 1994 tiến hành trên 52 bệnh nhân thoái hóa khớp gối có triệu chứng cho thấy tỷ lệ dày màng hoạt dịch là 7,3%, tràn dịch khớp là 60%, thoái hóa sụn chêm là 52%, gai xương là 67% và tổn thương xương dưới sụn là 65% [159]. Theo Wu H (2007) nghiên cứu trên 32 bệnh nhân thoái hóa khớp gối cho thấy 100% khớp gối thoái hóa có tổn thương sụn khớp, gai xương; 90,6% có bất thường sụn chêm và 46,9% có tổn thương phù tủy xương [160].

Cộng hưởng từ cho phép quan sát trực tiếp sụn hyalin với những lát cắt mỏng, sử dụng các chuỗi xung thích hợp tạo độ phản quang tối ưu để đánh giá bề dày sụn cũng như chất lượng sụn. Tổn thương sụn khớp trong nghiên cứu của chúng tôi được khảo sát ở 9 vị trí theo thang điểm KOSS. Tổn thương bề rộng và bề sâu sụn khớp mức độ nặng (> 10mm) thường gặp ở vị trí mâm chày trong (20,8% - 13,9%), lồi cầu trong (26,4% - 8,3%), mặt trong ròng rọc (26,4% - 8,3%) (Bảng 3.11, 3.12). Ngoài ra, chúng tôi cũng gặp tổn thương sụn khớp ở vị trí mặt ngoài xương bánh chè với tỷ lệ 19,4%. Nghiên cứu của tác giả Nguyễn Xuân Thiệp trên 54 khớp thoái hóa cho thấy tất cả các khớp đều có tổn thương sụn ít nhất ở một vùng. Lồi cầu trong là nơi hay gặp mất sụn nhất (96%), trong đó mất sụn độ 2-3 chiếm 87%. Xương bánh chè là nơi hay gặp mất sụn độ 2 và 3 [158]. Tương tự so với nghiên cứu của chúng tôi và tác giả Nguyễn Xuân Thiệp, nghiên cứu của Nguyễn Thị Thanh Phượng cũng nhận thấy tất cả các khớp được chụp cộng hưởng từ trong

nghiên cứu đều có tổn thương sụn ở các mức độ khác nhau ít nhất ở một vùng. Lồi cầu trong xương đùi là nơi có tỷ lệ tổn thương sụn nhiều nhất 100% và mức độ tổn thương cũng nặng nhất, sau đó là mâm chày trong 96,3%. Sụn khớp bánh chè cũng là nơi hay bị tổn thương chiếm 95,3%, mức độ tổn thương nặng 12,2%. Kết quả này cho thấy mất sụn nặng gặp chủ yếu ở khoang đùi chày trong là vùng phải chịu lực nhiều nhất trong các hoạt động lao động cũng như sinh hoạt hàng ngày. Tuy nhiên, nghiên cứu của tác giả Hollis G Potter và cộng sự năm 1998 trên 88 bệnh nhân thoái hóa khớp cho thấy tỷ lệ tổn thương sụn khớp ở vị trí lồi cầu trong hay gặp nhất chiếm 64,2%, sau đó là ở khớp đùi chè (mặt trong bánh chè là 46,5% và mặt ngoài bánh chè là 44,3%) và rãnh ròng rọc chiếm 43,1%, mâm chày trong và mâm chày ngoài (36,3% và 30,7%) [161]. Tương tự như vậy, nghiên cứu của Hayes (2005) trên đối tượng là người châu Âu lại thấy rằng khớp đùi chè và rãnh ròng rọc là những vị trí hay gặp tổn thương sụn và mức độ tổn thương cũng nặng hơn [162]. Như vậy, ở người châu Á tổn thương sụn khớp đùi chày (đặc biệt là khớp đùi chày trong) nhiều hơn so với khớp đùi chè, nhưng ở người châu Âu tổn thương sụn khớp đùi chè gặp nhiều hơn. Sự khác biệt này liên quan đến nhiều yếu tố như đặc điểm hình thể, kiểu dị dạng khớp, nghề nghiệp và thói quen sinh hoạt.

Mặc dù những thay đổi hình thái sụn khớp có thể phát hiện được bằng cộng hưởng từ, tuy nhiên trong nhiều năm qua việc lượng hóa những thay đổi hình thái này vẫn thực sự là một thách thức. Với những cải thiện trong lĩnh vực phân tích hình ảnh gần đây đã cho phép đo chiều dày và thể tích sụn khớp một cách chính xác giúp cho việc đánh giá sự mất sụn trong các nghiên cứu theo dõi dọc. Các phương pháp này đòi hỏi kỹ thuật chụp cộng hưởng từ có xung PD 3D độ phân giải cao với các chuỗi xung chuyên biệt do có khả năng chẩn đoán chính xác so với nội soi [163], [164]. Trong nghiên cứu này, chúng tôi sử dụng phương pháp đo bề dày sụn khớp đầu dưới xương đùi, đầu trên xương chày và sụn xương bánh chè (theo protocol được trình bày trong phần 2.3.3.2 b). Theo bảng 3.13, bề dày sụn khớp đầu dưới xương đùi trung bình là  $1,52 \pm 0,57$  mm và đầu trên xương chày trung bình là  $1,59 \pm 0,59$  mm. Trong đó, sụn khớp ở vị trí lồi cầu trong và mâm chày trong có giá



trị thấp nhất ( $0,98 \pm 0,61$  mm và  $1,16 \pm 0,68$ mm). Tác giả Bùi Hải Bình khi tiến hành đo bề dày sụn khớp đầu dưới xương đùi trên cộng hưởng từ cũng nhận thấy bề dày sụn mỏng nhất ở vị trí lõi cầu trong ( $1,0 \pm 0,49$  mm), sau đó đến lõi cầu ngoài ( $1,4 \pm 0,34$  mm) và dày nhất vùng gian lõi cầu ( $1,6 \pm 0,40$  mm) [137]. Theo nghiên cứu của tác giả Trần Việt Tiến, bề dày vùng sụn lõi cầu trong xương đùi là  $3,8,3 \pm 0,44$  mm, lõi cầu ngoài xương đùi là  $3,87 \pm 0,38$  mm, mâm chày trong là  $3,91 \pm 0,43$  và mâm chày ngoài là  $3,88 \pm 0,45$ mm [147]. Trong nghiên cứu này, chúng tôi nhận thấy bề dày sụn khớp đo trên cộng hưởng từ có sự khác biệt so với bề dày sụn khớp trên siêu âm: bề dày sụn khớp trên siêu âm ở vị trí lõi cầu trong, lõi cầu ngoài, liên lõi cầu lần lượt là  $1,89 \pm 0,45$  mm,  $2,01 \pm 0,51$ mm,  $2,33 \pm 0,56$  mm (Bảng 3.9). Sự khác biệt này có thể giải thích do kỹ thuật đo khác nhau, tư thế bệnh nhân khác nhau. Tuy nhiên, các kết quả của 2 phương pháp này đều cho thấy bề dày sụn khớp ở khớp đùi chày trong là mỏng nhất, vì đây là vùng chịu lực nhiều nhất. Vùng liên lõi cầu ít phải chịu lực tác động nên có bề dày sụn khớp lớn nhất.

Trong thoái hóa khớp, gai xương điển hình thường ở vùng rìa xương, nơi tiếp giáp giữa sụn với màng hoạt dịch. Trong nghiên cứu của chúng tôi, 100% khớp gối có gai xương trong đó tỷ lệ gai xương ở xương bánh chè cao nhất (100%), sau đó đến lõi cầu (95,8%), mâm chày (75%). Gai xương vùng rìa hay gặp nhất, đa số là gai xương kích thước nhỏ và trung bình ( $< 5$ mm). Gai xương lớn  $> 5$ mm hay gặp ở vùng rìa lõi cầu trong (63,9%), mâm chày trong (41,7%), khớp rờn rọc (mặt trong: 45,8% và mặt ngoài: 37,5%) (Bảng 3.14). Kết quả này tương tự so với nghiên cứu của Nguyễn Thị Thanh Phượng cho thấy gai xương thường gặp ở xương bánh chè chiếm 90,6%, tiếp theo là vùng lõi cầu trong 66,4% và mâm chày trong 56,1%. Gai xương lớn tập trung chủ yếu ở vùng lõi cầu trong xương đùi, tỷ lệ gai xương độ II 28,2% và độ III 8,7% [156]. Như vậy, tổn thương gai xương thường gặp ở xương bánh chè, tuy nhiên gai xương lớn thường gặp ở khớp đùi chày trong. Trong nghiên cứu này, chúng tôi nhận thấy gai xương trung tâm ít gặp, chủ yếu là gai xương độ I và II, ở vị trí trung tâm mặt trong bánh chè (22,2%), trung tâm mặt trong khớp rờn rọc (4,2%), trung tâm lõi cầu trong và giữa mâm chày (đều chiếm 1,4%). Các

nghiên cứu cho thấy gai xương ở trung tâm có liên quan chặt chẽ với tổn thương sụn khu trú và các tổn thương thoái hóa khác nặng hơn so với gai xương ở vùng rìa. Nghiên cứu của Thomas R McCauley (2001) đã đưa ra kết quả gai xương trung tâm có thể phát hiện được ở tất cả các vị trí của khớp gối, trong đó có 34% gai xương trung tâm ở vị trí chịu lực; 91% gai xương trung tâm liên quan với tổn thương sụn giai đoạn nặng (tổn thương toàn bộ hoặc gần toàn bộ bề dày sụn) [38].

Phù tủy xương là tổn thương thoái hóa bao gồm các hiện tượng: phù, hoại tử tủy xương và xơ hóa [39]. Kết quả nghiên cứu của chúng tôi cho thấy phù tủy xương hay gặp nhất ở xương chày và xương đùi với tỷ lệ như nhau là 54,1%, trong đó chủ yếu là phù tủy xương ở vị trí lõi cầu trong (30,6%) và mâm chày trong (40,3%). Hay gặp nhất là tổn thương phù tủy xương độ 2 với đường kính tổn thương từ 5-20mm. Phù tủy xương độ 3 với đường kính > 20mm hay gặp nhất ở mâm chày trong (chiếm 23,6%), sau đó đến mặt lõi cầu trong (12,5%) (Bảng 3.15). Theo tác giả Bùi Hải Bình, có 76,6% số khớp trong nghiên cứu 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. 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 lõi cầu ngoài, mâm chày ngoài) [137]. Năm 2003, Felson DT nghiên cứu trên 256 bệnh nhân thoái hóa khớp cho thấy tổn thương phù tủy xương phía trong thường gặp ở bệnh nhân có khớp gối vẹo vào trong, ngược lại, phù tủy xương phía ngoài hay gặp ở bệnh nhân có khớp gối vẹo ra ngoài. 27/75 khớp gối (chiếm 36%) có tổn thương phù tủy xương ở khoang trong cho thấy có sự tiến triển quá trình thoái hóa so với 12/148 khớp (8,1%) không có tổn thương phù tủy xương ở khoang trong (OR=6,5, 95% CI, 3-14). Khoảng 69% khớp gối trong nghiên cứu tiến triển thành thoái hóa khớp đùi chày trong có tổn thương phù tủy xương ở khoang trong và tiến triển thành thoái hóa khớp đùi chày ngoài có tổn thương phù tủy xương ở khoang ngoài. Nhóm nghiên cứu nhận thấy sự có mặt của phù tủy xương có liên quan đến triệu chứng đau, hủy hoại cấu trúc khớp và tiến triển của thoái hóa khớp gối [165]. Theo Hunter (2006), 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].

Nghiên cứu của chúng tôi cho thấy nang xương dưới sụn gặp chủ yếu ở mâm chày 11,1% (trong đó, mâm chày trong hay gặp hơn chiếm 7,0%), ở lồi cầu là 7,0% (trong đó lồi cầu trong chiếm 5,6%), sau đó là ở xương bánh chè gặp với tỷ lệ 4,2% (Bảng 3.16). Kết quả nghiên cứu này cao hơn so với nghiên cứu của tác giả Bùi Hải Bình cho thấy nang xương dưới sụn gặp ở 10,9% trường hợp thoái hóa khớp gối, trong đó 6,3% ở xương chày, 4,5% ở xương đùi và 1,8% ở xương bánh chè [137]. Nhưng thấp hơn so với nghiên cứu của Nguyễn Thị Thanh Phượng. Theo tác giả này, nang xương gặp nhiều ở mâm chày trong 31,8% và lồi cầu trong xương đùi 24,3%, ở xương bánh chè gặp với tỷ lệ ít hơn 22,4%. Nang xương nặng thường thấy ở mâm chày trong [156]. Mặc dù kết quả các nghiên cứu khác nhau do đối tượng nghiên cứu khác nhau nhưng các tác giả trong và ngoài nước đều nhận thấy nang xương chủ yếu gặp ở khớp đùi chày trong. Ngoài ra, nhiều nghiên cứu cho thấy phù tủy xương, nang xương dưới sụn và khuyết xương dưới sụn là những đặc điểm nổi bật của tình trạng thoái hóa khớp tiến triển [39].

Tổn thương sụn chêm có thể dễ dàng phát hiện trên cộng hưởng từ và có liên quan đến mức độ và giai đoạn của thoái hóa khớp. Trong nghiên cứu của chúng tôi, tỷ lệ tổn thương sụn chêm trong là 55,6% cao hơn ở sụn chêm ngoài (chiếm 9,7%). Hay gặp tổn thương ở thân sụn chêm. Trong số các tổn thương sụn chêm, hay gặp lồi sụn chêm sau đó đến rách sụn chêm. Mất sụn chêm gặp ở sụn chêm ngoài với tỷ lệ 11,2%, không gặp ở sụn chêm trong (Bảng 3.17). Kết quả nghiên cứu này cũng tương đồng so với nghiên cứu của tác giả Bùi Hải Bình, 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%), 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 [137]. Nhiều nghiên cứu đã cho thấy tổn thương thoái hóa, lồi sụn chêm là những tổn thương thường gặp trong thoái hóa khớp ở giai đoạn muộn và có liên quan đến tình trạng hẹp khe khớp trên X-quang [42].

Nghiên cứu của chúng tôi cho thấy 100% khớp gối được khảo sát đều có biểu hiện tràn dịch khớp trên cộng hưởng từ trong đó hầu hết các khớp đều có tràn dịch khớp mức độ trung bình, trên 3 ngách (chiếm 97,2%). Tỷ lệ dày màng hoạt dịch khớp trên cộng hưởng từ là 2,8% và 23,6% khớp gối có kén Baker (Bảng 3.18). Trên siêu âm, chúng tôi chỉ phát hiện được 57% các trường hợp có tràn dịch khớp trong đó chủ yếu là tràn dịch khớp mức độ ít (< 5mm) chiếm 41,7%. Tỷ lệ dày màng hoạt dịch gặp ở 2 khớp gối trên cùng 1 bệnh nhân (chiếm 2,8%) tương tự như phát hiện trên cộng hưởng từ. Điều này có thể do khi khảo sát tình trạng tràn dịch khớp trên cộng hưởng từ, chúng tôi quan sát ở 8 vùng theo thang điểm KOSS. Trong khi siêu âm, nhiều vị trí của ổ siêu âm bị hạn chế nên khả năng phát hiện tổn thương thấp hơn cộng hưởng từ. Hơn nữa, nhiều tác giả cho rằng cộng hưởng từ có thể phát hiện được dịch khớp khi lượng dịch lớn hơn 1 mm<sup>3</sup> [43]. Kết quả nghiên cứu của chúng tôi tương tự so với nghiên cứu của Bùi Hải Bình với tỷ lệ tràn dịch khớp là 99,1%, dày màng dịch khớp là 1,8% và kén Baker là 19,8% [137] và Nguyễn Xuân Thiệp cho tỷ lệ tràn dịch khớp là 90,7% [158]. Nghiên cứu của tác giả Hill CL và cộng sự năm 2001 cho thấy tỷ lệ tràn dịch khớp là 54,6% trong số 381 bệnh nhân thoái hóa khớp gối có triệu chứng và tỷ lệ này là 15,6% trong số 52 bệnh nhân thoái hóa khớp gối không có biểu hiện đau khớp. Tỷ lệ kén Baker gặp ở 33% các trường hợp. Nhóm tác giả đã đưa ra kết luận tràn dịch khớp mức độ trung bình và nhiều có liên quan đến biểu hiện đau của bệnh nhân trên lâm sàng ( $p < 0,001$ ). Dày màng hoạt dịch thường gặp ở thoái hóa khớp giai đoạn muộn và thường liên quan đến tình trạng đau cũng như tiến triển của thoái hóa khớp ( $p < 0,001$ ) [43].

#### 4.2.2.4. Xét nghiệm cận lâm sàng đánh giá tình trạng viêm

Mặc dù là quá trình thoái hoá, song trong thoái hoá khớp vẫn có hiện tượng viêm diễn biến thành từng đợt. Trong nghiên cứu của chúng tôi, hầu hết số lượng bạch cầu, CRP và máu lắng giờ đầu đều nằm trong giới hạn bình thường. Chỉ có 2,8% số bệnh nhân có tăng bạch cầu và CRP, trong khi tỷ lệ tăng máu lắng giờ đầu là 13,9% tuy nhiên mức độ tăng không nhiều: số lượng bạch cầu, CRP và máu lắng nhận các giá trị cao nhất lần lượt là 12,05G/l; 2,05 mg/dl và 31 mm (Bảng 3.19).

Kết quả của chúng tôi cao hơn so với nghiên cứu của Nguyễn Thị Thanh Phương 6,4% bệnh nhân có tốc độ máu lắng tăng và 1,6% bệnh nhân có nồng độ protein C phản ứng tăng [156]. Năm 2016, tác giả Hanada M và cộng sự tiến hành khảo sát mối liên quan giữa tốc độ máu lắng và nồng độ CRP với các biểu hiện lâm sàng và XQ ở bệnh nhân thoái hóa khớp gối. Kết quả nghiên cứu cho thấy tốc độ máu lắng và nồng độ CRP tăng cao hơn ở nhóm bệnh nhân thoái hóa khớp gối và có liên quan với các biểu hiện lâm sàng như sưng, đau, tràn dịch khớp. Nồng độ protein C phản ứng có thể tăng ở giai đoạn II theo phân loại của Kellgren và Lawrence [167]. Nghiên cứu của Pearle và cộng sự nhận thấy có mối liên quan chặt chẽ giữa nồng độ CRP với các bằng chứng về mô bệnh học của viêm màng hoạt dịch và nồng độ IL-6 ở dịch khớp của những bệnh nhân thoái hóa khớp gối giai đoạn muộn phải điều trị thay khớp [168].

#### **4.2.3. Đặc điểm phân đoạn tế bào nền mạch máu (SVF) thu được**

Trong thoái hóa khớp, khi đưa các tế bào gốc trung mô vào khớp bị thoái hóa, dưới sự kích thích của các tác nhân tại chỗ, tế bào gốc sẽ phát huy các tác dụng khác nhau bao gồm biệt hoá thành tế bào sụn, chống viêm, kích thích mô tại chỗ phát triển thông qua việc tiết ra các yếu tố tăng trưởng. Phương pháp này có ưu điểm vượt trội so với các phương pháp khác ở chỗ nó giải quyết được tận gốc tổn thương sụn khớp vốn được cho là nguyên nhân gây thoái hóa khớp [169]. Kỹ thuật lấy mỡ bụng chỉ yêu cầu gây tê tại chỗ nên phù hợp với những bệnh nhân lớn tuổi. Đặc biệt trong nghiên cứu này có bệnh nhân cao tuổi nhất là 76 tuổi. Bảng 3.20 cho thấy số lượng mỡ bụng lấy trong 1 lần từ 100-150 ml. Đây là số lượng mỡ trong giới hạn an toàn và không ảnh hưởng nhiều tới sức khỏe của người bệnh [170]. Về cấu trúc mô học cho thấy trong mô mỡ, các tế bào gốc nằm xen kẽ với các tế bào mỡ. Do đó, mật độ mô mỡ càng cao sẽ thì các mạng lưới càng dày đặc và sẽ thu được số lượng tế bào gốc càng nhiều [171].

Để phân lập được TBG từ mô mỡ có rất nhiều phương pháp khác nhau và sử dụng các nguyên vật liệu hóa chất khác nhau, chính vì vậy kết quả về số lượng phân lập cũng khác nhau. Trong nghiên cứu này chúng tôi sử dụng bộ kit tách chiết tế

bào của Adistem (Úc). Phương pháp phân tách tế bào gốc mô mỡ của Adistem sử dụng hỗn hợp enzyme sinh học đặc biệt tách rời rất hiệu quả các tế bào mỡ nhờ đó giải phóng tế bào gốc bị kẹt giữa các tế bào mỡ đó. Ưu điểm là vừa giải phóng được số lượng tối đa, vừa bảo quản tốt nhất các tế bào gốc, số lượng tế bào sống rất cao. Quy trình được thực hiện theo hướng dẫn của nhà sản xuất để phân lập phân đoạn tế bào nền mạch máu. Để hoạt hóa tế bào gốc, từ 2 kỹ thuật truyền thống đã được ứng dụng và chứng minh nhiều năm trong y khoa là huyết tương giàu tiểu cầu (PRP) và ánh sáng, Adistem đã có các cải tiến đột phá để đạt được hiệu quả tối ưu. Huyết tương giàu tiểu cầu đã được chứng minh là có chứa các yếu tố tăng trưởng như yếu tố tăng trưởng chuyển dạng  $\beta$  (TGF- $\beta$ ), yếu tố tăng trưởng nội mạc mạch máu (VEGF), yếu tố tăng trưởng giống insulin (IGF), yếu tố tăng trưởng có nguồn gốc từ tiểu cầu (PDGF) có tác động đối với đại thực bào, thu hút đại thực bào tới nơi tổn thương, phối hợp với TGF- $\beta$ , IGF thúc đẩy tăng trưởng mạch máu, phân chia tế bào, tổng hợp collagen và một số cytokines có vai trò chống viêm khác (IL-1ra, IL-4, IL-10). Trong đó, TGF-  $\beta$  đóng vai trò quan trọng do làm tăng chất nền cho tế bào sụn phát triển, tăng sinh tế bào sụn, điều hòa tổng hợp proteoglycan, là yếu tố hóa ứng động hấp dẫn các tế bào gốc trung mô và thúc đẩy các tế bào gốc nguồn gốc trung mô như tế bào sụn, cơ, xương, mỡ và các nguyên bào xương phân bào [76]. Sử dụng chính các yếu tố tăng trưởng trong máu của người bệnh để hoạt hóa tế bào. Ngoài ra, công nghệ Adistem không dừng lại ở mức sản xuất huyết tương trong đó có nhiều tiểu cầu (cô đặc qua ly tâm) và đi xa hơn khi sử dụng hoạt chất làm các tiểu cầu co lại, xuất tiết các yếu tố tăng trưởng, cytokines chống viêm. Khi kích hoạt, các tế bào gốc được chìm ngập trong dung dịch, tiếp xúc nhanh, hoàn toàn với các yếu tố tăng trưởng nên hiệu quả tốt hơn nhiều. Phương thức hoạt hóa thứ hai được áp dụng là ánh sáng đơn sắc với bước sóng đặc biệt. Adistem sử dụng ba loại ánh sáng màu xanh lá cây, đỏ và vàng với bước sóng đặc hiệu để hoạt hóa tế bào và đạt hiệu quả tăng sinh tế bào rất tốt. Hoạt hóa bằng ánh sáng có tác dụng tăng cường sản xuất các yếu tố giúp cho sự phát triển của tế bào gốc, kích thích tạo mạch và trực tiếp kích thích tế bào gốc tăng sinh [172].

Chính vì vậy kết quả nghiên cứu của chúng tôi cho thấy số lượng tế bào thu được cao hơn quy định tiêu chuẩn rất nhiều. Theo quy trình của Adistem thì số lượng tế bào thu được tối thiểu đảm bảo cho quá trình tiêm vào khớp cho bệnh nhân là  $10^7$ /ml. Trong nghiên cứu này của chúng tôi, 100% mẫu xử lý tế bào có nồng độ tế bào cao hơn gấp 10 lần tiêu chuẩn ( $>10^8$  tế bào/ml). Tổng tế bào có nhân thu được trung bình là  $(1,87 \pm 0,24) \times 10^9$  tế bào và tổng số tế bào có nhân tiêm 1 khớp gối là  $(5,38 \pm 0,13) \times 10^8$  tế bào. Tỷ lệ các tế bào sống của 36 mẫu nghiên cứu là trên 95% (Bảng 3.20). Kết quả này cho thấy quy trình kỹ thuật của Adistem tách được số lượng tế bào gấp hàng chục lần phương pháp truyền thống và tỷ lệ sống cao. Tương tự với nhiều nghiên cứu trên thế giới, chúng tôi có sử dụng tiêm acid hyaluronic (Hyalgan) kết hợp với hỗn hợp tế bào gốc mô mỡ được hoạt hóa bằng huyết tương giàu tiểu cầu và ánh sáng đơn sắc với mục đích làm giá đỡ giúp cho tế bào gốc mô mỡ bám dính vào vùng sụn khớp tổn thương tốt hơn [11].

Để đánh giá chất lượng tế bào gốc thu được, chúng tôi đã tiến hành nuôi cấy 3 mẫu tế bào ngẫu nhiên. Các tế bào phân lập được sau khi nuôi cấy có dạng hình thoi đặc trưng và tiếp tục tăng sinh và hợp dòng và trải đều trên bề mặt đĩa nuôi cấy. Đây là các tế bào có hình dạng giống như nguyên bào sợi là hình thái đặc trưng của TBG trung mô, giống với các TBG trung mô thu được từ các mô khác. Điều này cho thấy, khi tiêm tế bào gốc mô mỡ vào khớp gối tổn thương, tế bào gốc này còn có khả năng tăng sinh tạo thành các thế hệ tế bào tiếp theo, phát huy tác dụng lâu dài trong quá trình điều trị. Theo Ủy ban Liên hiệp Quốc về liệu pháp tế bào gốc mô mỡ và tế bào gốc trung mô, hai trong số bốn đặc điểm quan trọng của tế bào gốc trung mô là biểu hiện các dấu ấn marker bề mặt: dương tính với CD73, CD90, CD105 và âm tính với C-kit, CD14, CD11b, CD34, CD45, CD19, CD79 $\alpha$  của tế bào tạo máu và kháng nguyên bạch cầu người HLA-DR [88]. Trong nghiên cứu này, chúng tôi đã tiến hành phân tích dấu ấn CD90 và CD105 cho tỷ lệ dương tính cao ( $\geq 95\%$ ) và âm tính với CD34, CD45 và HLA-DR (Hình 3.4). Kết quả này cũng phù hợp với một số kết quả nghiên cứu của các tác giả khác đã công bố về đặc điểm tế bào gốc phân lập từ mô mỡ [89]. Như vậy bước đầu đánh giá tế bào thu nhận và

nuôi cấy được có đặc điểm của TBG trung mô từ mô mỡ. Ở Việt Nam cho đến nay đã có rất nhiều nghiên cứu phân lập tế bào gốc theo quy trình của Adistem và thu được số lượng tế bào lớn, tỷ lệ sống cao, kích hoạt hiệu quả mang lại tiềm năng ứng dụng tốt trên lâm sàng.

Năm 2012, tác giả Phạm Văn Phúc và cộng sự đã tiến hành đánh giá hiệu quả và tính an toàn của liệu pháp ghép hỗn hợp tế bào gốc mô mỡ và huyết tương giàu tiểu cầu lấy từ người khỏe mạnh trong điều trị tổn thương sụn khớp ở mô hình chuột. Nghiên cứu này ứng dụng công nghệ của Adistem trong phân tách và hoạt hóa tế bào gốc mô mỡ tự thân từ 10 người khỏe mạnh. Kết quả nghiên cứu cho thấy số lượng tế bào nền là  $0,32 \pm 0,15 \times 10^6$  trong 1 gam mỡ với tỷ lệ sống là  $90,9 \pm 8,57\%$ . Tỷ lệ tế bào gốc thu được là  $0,89 \pm 0,11\%$  trong phân đoạn tế bào nền mạch máu. Tế bào gốc mô mỡ thu được được xác định dựa trên biểu hiện dương tính với CD44, CD90 và CD105 [125].

Trần Viết Tiến và cộng sự năm 2016 đã tiến hành phân lập, nuôi cấy và hoạt hóa tế bào gốc mô mỡ theo công nghệ của Adistem trên 42 bệnh nhân thoái hóa khớp điều trị tại bệnh viện 103. Kết quả nghiên cứu cho thấy đã phân lập được phân đoạn tế bào nền mạch máu (SVF) của 42 bệnh nhân thoái hóa với độ tuổi trung bình là  $54,02 \pm 7,21$ , số lượng tế bào là  $1,5 \times 10^6 \pm 0,5 \times 10^6$  tế bào/g mỡ. Tỷ lệ tế bào sống thu được là  $98,06 \pm 0,76\%$ . Sau khi bảo quản tế bào trong môi trường bổ sung 10% DMSO ở  $-196^\circ\text{C}$ , sau 2 tháng bảo quản, giải đông sử dụng trong điều trị, tế bào sống đạt tỷ lệ  $97,53 \pm 0,87\%$ , sau 6 tháng là  $97,97 \pm 0,67\%$ . Hoạt hóa TBG mô mỡ bằng huyết tương giàu tiểu cầu và ánh sáng đơn sắc làm tăng hoạt động của tế bào thể hiện qua khả năng bám dính sớm vào bề mặt đĩa nuôi cấy, khả năng tạo cụm mạnh hơn so với không hoạt hóa. Kết quả khi nuôi cấy tế bào SVF phối trộn với huyết tương giàu tiểu cầu kích hoạt bằng canclorua và ánh sáng đơn sắc sau  $4,79 \pm 1,77$  ngày và tế bào không được kích hoạt sau  $5,36 \pm 2,29$  ngày thì thấy tế bào bám dính vào bề mặt đĩa nuôi cấy. Các tế bào này khi nuôi cấy tăng sinh và được cố định, nhuộm bằng giemsa cho thấy tế bào có khả năng bám dính và có dạng hình thoi, giống nguyên bào sợi đặc trưng của tế bào gốc trung mô, dương tính với CD90, CD105, CD13 và âm tính với các dấu ấn CD34, CD45 và HLA-DR. Các



mẫu TBG mô mỡ khi được nuôi cấy biệt hóa có khả năng biến đổi tạo thành tế bào giống tế bào sụn: sản xuất protein đặc trưng collagen týp II; biểu hiện các gen aggrecan và collagen týp II [147].

### **4.3. Đánh giá kết quả và tính an toàn của liệu pháp**

#### **4.3.1. Đánh giá kết quả điều trị của liệu pháp**

##### *4.3.1.1. Đánh giá kết quả điều trị trên lâm sàng*

Trong nghiên cứu của chúng tôi, sau 1 năm theo dõi, các bệnh nhân nghiên cứu đều có cải thiện về các triệu chứng lâm sàng như: Tình trạng đau khi ngủ, đau khi đi bộ, đau khi nghỉ ngơi, đau khi leo cầu thang, đau khi đứng và khi thay đổi tư thế không vịn ghế. Đặc biệt các triệu chứng này cải thiện rõ rệt sau 6 tháng điều trị: 100% bệnh nhân khi ngủ không phải thức giấc vì đau khớp gối (Biểu đồ 3.3); không có trường hợp nào đau ngay sau khi bắt đầu đi (Biểu đồ 3.4) và đau khi không vận động (Bảng 3.21). Trước điều trị 100% bệnh nhân đau khi leo cầu thang. Sau 6 tháng điều trị, tỷ lệ khớp gối đau khi leo cầu thang là 69,4%, giảm xuống còn 48,6% sau 1 năm điều trị. 83,3% khớp gối đau khi đứng lâu trên 30 phút trước điều trị. Sau 1 năm điều trị, không còn trường hợp nào đau khi đứng. Khi thay đổi tư thế, trước điều trị 80,6% khớp gối có biểu hiện đau, sau 6 tháng và 1 năm điều trị, tỷ lệ này giảm xuống còn 2,8% (Bảng 3.21).

Điểm đau VAS trung bình trước điều trị là  $6,75 \pm 0,78$ , giảm xuống còn  $2,33 \pm 1,22$  sau 6 tháng điều trị và sau 1 năm điều trị là  $1,78 \pm 1,32$  ( $p < 0,001$ ) (Biểu đồ 3.5). Điểm WOMAC trung bình giảm từ  $51,58 \pm 7,40$  trước điều trị xuống còn  $9,06 \pm 8,8$  sau 1 năm điều trị với  $p < 0,001$  (Biểu đồ 3.8). Sau 1 năm điều trị, điểm LEQUESNE trung bình có sự cải thiện, giảm từ  $17,22 \pm 1,99$  xuống còn  $4,19 \pm 3,00$  có ý nghĩa thống kê với  $p < 0,001$  (Biểu đồ 3.9). Thời gian phá rì khớp giảm từ  $10,07 \pm 6,52$  (phút) trước điều trị xuống  $0,22 \pm 0,95$  (phút) sau 1 năm điều trị với  $p < 0,001$  (Biểu đồ 3.6).

Sau điều trị 6 tháng, chức năng khớp gối được cải thiện rõ rệt nhất so với trước điều trị vì trong thời điểm này tình trạng đau gối được cải thiện do tác động của phục hồi sụn khớp. Sau điều trị 12 tháng, tình trạng đau khớp gối tiếp tục được

cải thiện chứng tỏ có vai trò của sụn khớp mới phục hồi. Ngoài ra, nhiều nghiên cứu cho thấy tế bào gốc trung mô có tác dụng chống viêm và ức chế miễn dịch thông qua điều biến tế bào B và T, kích thích giải phóng các yếu tố chống viêm như Interleukin 10 (IL-10), tác nhân chống lại receptor của IL-1 (IL-1 RA) hoặc prostaglandin E2 (PGE2) giúp cải thiện tình trạng đau khớp, đặc biệt là đau kiểu viêm (đau về đêm, đau khi nghỉ ngơi) và cứng khớp, hạn chế vận động khớp [110]. Đồng thời với cải thiện triệu chứng đau do hiệu quả phục hồi sụn khớp, sự tăng cường tập luyện, vận động gối của người bệnh giúp chức năng khớp gối của bệnh nhân ngày càng được cải thiện. Trong nghiên cứu của chúng tôi, biên độ vận động gấp khớp gối tăng từ  $101,39^{\circ} \pm 11,42$  lên  $127,50^{\circ} \pm 4,36$  sau 1 năm điều trị có ý nghĩa thống kê ( $p < 0,001$ ) (Biểu đồ 3.7). Điểm WOMAC vận động trung bình giảm từ  $38,42 \pm 5,19$  trước điều trị xuống còn  $8,29 \pm 6,86$  sau 6 tháng điều trị và sau 1 năm là  $6,31 \pm 6,36$  với  $p < 0,001$  (Biểu đồ 3.8). Điều này cho thấy tế bào gốc mô mỡ có vai trò trong cải thiện triệu chứng lâm sàng sau điều trị do khả năng phục hồi sụn khớp. Khi sụn khớp được phục hồi, vùng mất sụn được che phủ bởi mô sụn mới thì bệnh nhân sẽ được cải thiện tình trạng đau ở trạng thái vận động, đặc biệt là vận động chịu tải [173].

Kết quả nghiên cứu của chúng tôi tương tự so với kết quả nghiên cứu của một số tác giả trong nước và trên thế giới.

Năm 2013, tác giả Bùi Hồng Thiên Khanh và cộng sự đã tiến hành nghiên cứu trên 21 bệnh nhân thoái hóa khớp gối giai đoạn II-III điều trị bằng liệu pháp tế bào gốc mô mỡ kết hợp với huyết tương giàu tiểu cầu. Kết quả cho thấy tất cả bệnh nhân nghiên cứu đều có cải thiện chức năng khớp gối sau 8,5 tháng điều trị. Điểm đau VAS giảm từ  $7,6 \pm 0,5$  xuống  $3,5 \pm 0,7$  sau 3 tháng và sau 6 tháng điều trị là  $1,5 \pm 0,5$  điểm. Điểm Lysholm tăng từ  $61 \pm 11$  điểm trước điều trị lên  $82 \pm 8,1$  điểm sau điều trị [174].

Nghiên cứu của tác giả Trần Viết Tiến và cộng sự đánh giá hiệu quả điều trị của liệu pháp tế bào gốc mô mỡ tự thân trên 42 bệnh nhân thoái hóa khớp gối giai đoạn I-II so sánh với nhóm chứng được điều trị bằng acid hyaluronic tiêm nội khớp

cho thấy nhóm nghiên cứu có điểm đau thấp hơn so với trước can thiệp ở tất cả các thời điểm và so với nhóm chứng có ý nghĩa thống kê ở các thời điểm sau 2 tháng, 6 tháng và 1 năm sau điều trị. Điểm cải thiện đau tốt nhất sau 6 tháng. Tỷ lệ đau trung bình 61,90% và đau nặng 38,10% trước điều trị giảm xuống còn đau trung bình 4,76% sau 12 tháng. Đồng thời, liệu pháp điều trị cũng mang lại sự cải thiện chức năng vận động với 64,28% rối loạn chức năng trước điều trị xuống còn 8,33% ở cuối nghiên cứu. Thang điểm VAS và WOMAC thay đổi theo thời gian, sau 12 tháng theo dõi hầu hết các bệnh nhân đều có chỉ số VAS và WOMAC thấp. Điểm VAS giảm từ  $6,16 \pm 1,06$  xuống  $2,26 \pm 1,04$  và WOMAC giảm từ  $54,26 \pm 10,61$  xuống còn  $16,7 \pm 9,47$  điểm với  $p < 0,05$ . Theo nhóm nghiên cứu, liệu tiêm khoảng  $20 \times 10^6$  tế bào/ 2ml/ khớp gối x 3 lần cách nhau 2 tháng là liệu tiêm có hiệu quả [147].

Một báo cáo năm 2011 của tác giả Jaewoo Park trên 2 bệnh nhân thoái hóa khớp gối cho thấy liệu pháp tế bào gốc mô mỡ phối hợp với huyết tương giàu tiểu cầu đã làm cải thiện thang điểm đau (VAS) từ 50% - 80%, biên độ vận động tăng đáng kể sau 7 tuần điều trị và sau 12 tuần thì các triệu chứng gần như cải thiện hoàn toàn [11]. Sau 5 năm, tác giả này lại tiến hành nghiên cứu hiệu quả điều trị thoái hóa khớp gối bằng liệu pháp tế bào gốc mô mỡ kết hợp với hỗn hợp ngoại bào đồng nhất (homogenized extracellular matrix - ECM) trong phân đoạn tế bào nền mạch máu (SVF) cùng với acid hyaluronic (HA) và huyết tương giàu tiểu cầu (PRP). Sau 1 tuần, bệnh nhân tiếp tục được tiêm 3 mũi huyết tương giàu tiểu cầu, mỗi mũi cách nhau 1 tuần. Nghiên cứu được tiến hành trên bệnh nhân thoái hóa khớp gối nặng, có chỉ định thay khớp nhưng bệnh nhân chưa sẵn sàng cho việc thay khớp, thất bại với điều trị bảo tồn. Kết quả nghiên cứu cho thấy sau 16 tuần, triệu chứng đau, biên độ vận động khớp gối và chỉ số chức năng (functional rating index - FRI) cải thiện trên 70%. Sau 18 - 22 tuần, tỷ lệ này là trên 80%. Không có bệnh nhân nào cải thiện được hoàn toàn 100% các triệu chứng. Tác giả cũng đưa ra nhận định do bệnh thoái hóa khớp gối là tổn thương toàn bộ ổ khớp, không chỉ tổn thương sụn khớp. Do đó, ngoài việc cải thiện tình trạng tái tạo sụn khớp, bệnh nhân cần phải được phối hợp tăng cường sức mạnh của các gân, dây chằng và cơ xung quanh thì mới có thể cải

thiện được tình trạng thoái hóa khớp. Liệu pháp tiêm nội khớp gốc tế bào gốc mô mỡ và hỗn hợp ngoại bào đồng nhất (ECM) cùng với PRP và acid hyaluronic có thể thay thế các chiến lược điều trị thoái hóa khớp gối hiện nay [175].

Năm 2012, tác giả Yong-Gon Koh và cộng sự tiến hành nghiên cứu đánh giá kết quả lâm sàng và hình ảnh ở 18 bệnh nhân thoái hóa khớp gối được điều trị bằng tế bào gốc mô mỡ tự thân thu nhận ở vị trí dưới xương bánh chè. Tiêu chuẩn chọn bệnh nhân là bệnh nhân trên 40 tuổi, thoái hóa khớp gối giai đoạn III hoặc giai đoạn IV nhưng chỉ ở 1 trong các vị trí sau: khớp đùi chày trong, khớp đùi chày ngoài hoặc khớp đùi chèn. Các bệnh nhân được tiến hành nội soi rửa khớp, cắt lọc tổ chức tổn thương, cắt bỏ sụn chêm bị rách, mảnh sụn trôi nổi trong ổ khớp, gai xương trước điều trị. Sau đó tiến hành tiêm hỗn hợp tế bào gốc mô mỡ và 3ml huyết tương giàu tiểu cầu vào khớp gối tổn thương. Lần tiêm thứ 2 và thứ 3, bệnh nhân chỉ tiêm 3ml huyết tương giàu tiểu cầu ở ngày thứ 7 và ngày thứ 14 sau mũi tiêm đầu. Số lượng tế bào gốc trung bình thu được là  $1,18 \times 10^6$  TBG (từ  $0,3 \times 10^6$  đến  $2,7 \times 10^6$  TBG). Thang điểm VAS giảm từ 4,8 xuống 2 điểm, WOMAC giảm từ 49,9 xuống 30,3 điểm; điểm Lysholm tăng từ 40,1 lên 73,4 điểm có ý nghĩa thống kê với  $p < 0,05$  sau thời gian theo dõi (trung bình là 24,3 tháng) [126].

Cũng trong năm 2012, tác giả này đã tiến hành nghiên cứu so sánh liệu pháp tế bào gốc mô mỡ tự thân kết hợp với huyết tương giàu tiểu cầu và điều trị bằng huyết tương giàu tiểu cầu đơn độc ở bệnh nhân thoái hóa khớp. 50 bệnh nhân nghiên cứu được chia vào 2 nhóm, trước điều trị các bệnh nhân này đều được nội soi cắt lọc tổ chức tổn thương. Lượng tế bào gốc trung bình thu được là  $1,89 \times 10^6$  TBG. Các chỉ số Lysholm, thang điểm hoạt động Tegner và thang điểm VAS cải thiện có ý nghĩa thống kê ở nhóm nghiên cứu, mặc dù không có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê đối với nhóm chứng. Tuy nhiên các bệnh nhân ở nhóm nghiên cứu có tình trạng bệnh thoái hóa khớp trước điều trị nặng hơn so với nhóm chứng [176].

Năm 2014, Chris Hyunchul Jo và cộng sự đã tiến hành khảo sát hiệu quả và tính an toàn khi tiêm tế bào gốc mô mỡ cho 18 bệnh nhân thoái hóa khớp gối từ giai đoạn II trở lên theo Kellgren và Lawrence. Nghiên cứu chia làm 2 giai đoạn. Giai

đoạn I gồm 9 bệnh nhân được chia làm 3 nhóm với liều tế bào gốc mô mỡ khác nhau: liều thấp  $1 \times 10^7$  TBG, liều trung bình  $5 \times 10^7$  TBG và liều cao  $1 \times 10^8$  TBG. Giai đoạn II gồm 9 bệnh nhân được điều trị với liều cao, bắt đầu sau giai đoạn I 28 ngày. Tế bào gốc được lấy từ mỡ bụng, khảo sát các markers bề mặt, đảm bảo vô khuẩn, không có endotoxin và mycoplasma. Ở nhóm dùng liều cao, có sự cải thiện thang điểm WOMAC giảm từ  $54,2 \pm 5,2$  xuống  $32,8 \pm 6,3$  (giảm 39%), điểm VAS giảm từ  $79,6 \pm 2,2$  xuống  $44,2 \pm 6,3$  (giảm 45%), điểm KOSS tăng từ  $47,2 \pm 2,6$  lên  $71,0 \pm 4,4$  với  $p < 0,01$ . Không giống như nhiều nghiên cứu trước đây, tác giả Jo và cộng sự chỉ sử dụng tế bào gốc mô mỡ tự thân mà không sử dụng huyết tương giàu tiểu cầu trong nghiên cứu. Và kết quả nghiên cứu đã cho thấy hiệu quả phục hồi sụn khớp rõ ràng của tế bào gốc mô mỡ [177].

Năm 2015, một nghiên cứu trên 1114 bệnh nhân thoái hóa khớp gối và khớp háng/ 1856 khớp, giai đoạn 2 - 4, đến từ Mỹ, cộng hòa Séc, Slovakia và Lithuania đã được tiến hành. Thời gian theo dõi từ 12,1 đến 54,3 tháng (trung bình là 17,2 tháng) về tính an toàn và hiệu quả của liệu pháp tế bào gốc mô mỡ đơn độc tiêm nội khớp, không phối hợp với huyết tương giàu tiểu cầu hoặc acid hyaluronic. Đây là nghiên cứu đầu tiên được tiến hành trên một số lượng lớn bệnh nhân. Nghiên cứu đánh giá hiệu quả dựa trên các thông số như điểm KOSS sửa đổi, liều NSAIDs sử dụng, mức độ đi khập khiễng, biên độ vận động khớp và cứng khớp. Hầu hết các bệnh nhân đều cải thiện triệu chứng sau 3- 12 tháng điều trị. Ít nhất 75% điểm cải thiện gặp ở 63% bệnh nhân và ít nhất 50% điểm cải thiện được ghi nhận ở 91% bệnh nhân sau điều trị [178].

Năm 2016, tác giả Liang-jing Lu và cộng sự đã báo cáo nghiên cứu trên 18 bệnh nhân thoái hóa khớp gối 2 bên được điều trị bằng liệu pháp tế bào gốc mô mỡ tiêm 3 mũi: trước điều trị, sau 3 tuần và sau 48 tuần. Nhóm tác giả nghiên cứu với 3 liều: liều thấp  $1 \times 10^7$ / khớp, liều trung bình  $2 \times 10^7$ / khớp, liều cao  $5 \times 10^7$ / khớp và theo dõi trong 2 năm. Kết quả cho thấy điểm NRS -11, WOMAC cải thiện đáng kể sau 3, 6, 12 tháng sau khi tiêm 2 mũi đầu tiên và sau 18, 24 tháng sau khi tiêm mũi thứ 3. Nhóm được điều trị với liều cao cải thiện triệu chứng đau tốt hơn 2 nhóm còn lại. Điểm chất lượng cuộc sống theo SF-36 cải thiện theo thời gian theo dõi. Nghiên

cứu đã đưa ra kết luận cho thấy đây là liệu pháp điều trị thoái hóa khớp gối có hiệu quả tốt và liều tiêm là  $5 \times 10^7$ / khớp gối giúp cải thiện triệu chứng tốt nhất [179].

Trong số 72 khớp gối được khảo sát trong nghiên cứu, đa số khớp gối tổn thương là thoái hóa giai đoạn III theo phân loại của Kellgren và Lawrence (chiếm 84,7%), giai đoạn II chỉ chiếm 15,3% (Bảng 3.7). Sau điều trị, chúng tôi nhận thấy có sự cải thiện về thang điểm VAS, WOMAC, LEQUESNE ở cả 2 giai đoạn II và III. Ở giai đoạn đầu, có sự đóng góp vai trò của PRP trong việc giảm đau và cải thiện vận động khớp nên có sự khác biệt về hiệu quả giữa 2 giai đoạn II và III. Tuy nhiên, đến thời điểm sau 3 tháng, có thể vai trò của PRP giảm dần, TBG bắt đầu phát huy tác dụng nhưng chưa có sự khác biệt rõ ràng. Đến thời điểm sau 6 tháng và 1 năm, vai trò của TBG rõ ràng hơn nên giúp cho sự phục hồi tổn thương ở giai đoạn II tốt hơn giai đoạn III có ý nghĩa thống kê với  $p < 0,05$  (sau 6 tháng) và  $p < 0,01$  (sau 1 năm) (Bảng 3.22). Ngoài ra, nghiên cứu của chúng tôi còn đánh giá hiệu quả điều trị thông qua tiêu chí cải thiện triệu chứng đau thành công (giảm được trên 30% thang điểm VAS hoặc 50% điểm WOMAC đau so với trước điều trị). Qua khảo sát các tiêu chí trên, chúng tôi nhận thấy tỷ lệ cải thiện 30% thang điểm VAS và 50% điểm WOMAC đau tăng dần theo thời gian theo dõi. Ở nhóm khớp gối có tổn thương ở giai đoạn II, tỷ lệ cải thiện cao hơn so với nhóm khớp gối có tổn thương ở giai đoạn III. Tuy nhiên sự khác biệt này chỉ có ý nghĩa thống kê sau 1 tháng, còn ở các thời điểm theo dõi còn lại thì sự khác biệt giữa 2 nhóm tổn thương trên XQ không có ý nghĩa thống kê với  $p > 0,05$ . 100% khớp gối thoái hóa giai đoạn II đạt được tiêu chí cải thiện trên 30% thang điểm VAS chỉ sau 3 tháng và cải thiện từ trên 50% điểm WOMAC đau sau 6 tháng (Bảng 3.24, 3.26). Các kết quả nghiên cứu trên cho thấy, bệnh nhân có mức độ tổn thương khớp gối trước điều trị càng thấp thì hiệu quả điều trị càng cao. Nghiên cứu của tác giả Michalek trên 1114 bệnh nhân thoái hóa điều trị bằng liệu pháp tế bào gốc mô mỡ tự thân cho thấy béo phì và mức độ thoái hóa có liên quan đến quá trình phục hồi sụn khớp [178].

Về đánh giá kết quả điều trị theo nhóm tuổi, tỷ lệ cải thiện 30% thang điểm VAS sau 1 tháng điều trị là 69,4% và sau 1 năm điều trị là 91,7%. Ở nhóm bệnh nhân dưới 55 tuổi, tỷ lệ cải thiện 30% thang điểm VAS cao hơn so với nhóm bệnh

nhân trên 55 tuổi, tuy nhiên sự khác biệt này không có ý nghĩa thống kê (Bảng 3.23). Tương tự vậy, khi đánh giá hiệu quả điều trị theo nhóm tuổi trên tiêu chí giảm trên 50% điểm WOMAC đau, chúng tôi cũng nhận thấy ở nhóm bệnh nhân dưới 55 tuổi, tỷ lệ cải thiện trên 50% điểm WOMAC đau cao hơn so với nhóm bệnh nhân trên 55 tuổi, tuy nhiên sự khác biệt này không có ý nghĩa thống kê với  $p > 0,05$  (Bảng 3.25). Theo y văn, tuổi cao là yếu tố nguy cơ quan trọng nhất đối với thoái hóa khớp, tuổi càng cao, mức độ tổn thương thoái hóa khớp càng nặng. Tuy nhiên trong nghiên cứu này chúng tôi chưa tìm thấy sự khác biệt có ý nghĩa thống kê về hiệu quả điều trị ở 2 nhóm tuổi điều trị này có thể do số lượng bệnh nhân nghiên cứu của chúng tôi còn ít nên kết quả nghiên cứu chưa thể hiện được rõ sự khác biệt.

#### *4.3.1.2. Đánh giá kết quả điều trị trên cận lâm sàng*

##### **Đánh giá kết quả điều trị trên siêu âm**

Hiện nay, siêu âm được ứng dụng phổ biến trong chẩn đoán và theo dõi điều trị các bệnh lý cơ xương khớp. Nhiều tác giả đã coi các thông số đo bề dày sụn khớp trên siêu âm như một thông số hữu hiệu để chẩn đoán và đánh giá tiến triển của bệnh thoái hóa khớp [46]. Trong nghiên cứu này, chúng tôi đã tiến hành khảo sát đo bề dày sụn khớp đầu dưới xương đùi tại 3 vị trí: lồi cầu trong, lồi cầu ngoài và liên liên lồi cầu. Kết quả cho thấy có sự cải thiện bề dày sụn khớp có ý nghĩa thống kê ở cả 3 vị trí lồi cầu ngoài, lồi cầu trong và liên lồi cầu ( $p < 0,001$ ). Bề dày sụn khớp trung bình trên siêu âm sau 6 tháng tăng từ  $2,08 \pm 0,36$  mm lên  $2,40 \pm 0,42$  mm và sau 1 năm là  $2,48 \pm 0,36$  mm với  $p < 0,001$  (Bảng 3.27). Như vậy, có sự cải thiện bề dày sụn khớp rõ ràng sau 6 tháng điều trị. Kết quả này cũng phù hợp với những cải thiện về các triệu chứng lâm sàng sau 6 tháng điều trị. Điều này cho thấy, liệu pháp tế bào gốc mô mỡ theo công nghệ Adistem đã phục hồi được sụn khớp bị tổn thương, tái tạo sụn mới trong khi tất cả các phương pháp điều trị trước đây chỉ dừng ở mức độ sụn khớp ngừng hủy hoại. Có thể nói các kết quả đầu tiên đối với sụn khớp thoái hóa trong nghiên cứu này cho thấy đây sẽ là một cuộc cách mạng trong điều trị thoái hóa khớp gối.

Tỷ lệ bệnh nhân có tràn dịch khớp gối giảm từ 56,9% xuống 23,6% sau 1 năm điều trị. Tràn dịch khớp mức độ trung bình trên siêu âm có sự cải thiện có ý nghĩa

thống kê: giảm từ 15,2% trước điều trị xuống còn 0% sau 1 năm điều trị (Biểu đồ 3.12). Trước điều trị, tỷ lệ kén Baker trên siêu âm là 23,6% giảm xuống còn 11,1% sau điều trị 1 năm ( $p < 0,05$ ) (Bảng 3.30). Điều này cho thấy tình trạng viêm màng hoạt dịch phản ứng được cải thiện song song với sự phục hồi của sụn khớp - vốn là tổn thương chính và khởi nguồn của bệnh. Tình trạng viêm, tràn dịch thuyên giảm phù hợp với sự cải thiện triệu chứng đau, hạn chế vận động trên lâm sàng. Nhiều nghiên cứu cho thấy tế bào gốc trung mô có tác dụng chống viêm và ức chế miễn dịch thông qua điều biến tế bào B và T, kích thích giải phóng các yếu tố chống viêm như Interleukin 10 (IL-10), tác nhân chống lại receptor của IL-1 (IL-1 RA) hoặc prostaglandin E2 (PGE2) [110].

Ngoài ra, trong nghiên cứu này chúng tôi còn nhận thấy có sự cải thiện về cấu trúc âm của sụn khớp trên siêu âm. Trước điều trị, tỷ lệ khớp gối có cấu trúc âm của sụn đồng nhất chỉ chiếm 11,1%, tăng lên 18,1% sau 6 tháng và sau 1 năm điều trị (Bảng 3.28). Có sự cải thiện về tính trơn nhẵn của bề mặt sụn khớp, bề mặt xương dưới sụn, dày màng hoạt dịch trên siêu âm sau 1 năm điều trị nhưng không có ý nghĩa thống kê với  $p > 0,05$ . Tình trạng gai xương không thay đổi so với trước điều trị (100% bệnh nhân vẫn còn gai xương). (Bảng 3.29, 3.30). Những nghiên cứu lâm sàng đều hạn chế trong việc đánh giá cấu trúc sụn khớp sau điều trị. Tuy nhiên, nhiều nghiên cứu tiền lâm sàng cho thấy về cấu trúc vi thể, sụn khớp được sửa chữa có cấu trúc tương tự như sụn hyaline và có chứa nhiều tế bào sụn và mạng lưới collagen [180]. Năm 2012, Toghraie F và cộng sự đã tiến hành nghiên cứu tế bào gốc mô mỡ lấy từ mỡ dưới da điều trị thoái hóa khớp gối ở 28 thỏ trắng New Zealand. Nhóm tác giả này đã gây thoái hóa khớp ở thỏ bằng cách cắt ngang dây chằng chéo trước. Đánh giá về mặt tế bào học, chất lượng sụn ở nhóm nghiên cứu được cải thiện theo thời gian về cả cấu trúc, độ dày và bề mặt sụn [181]. Năm 2014, Chris Hyunchul Jo và cộng sự đã tiến hành khảo sát hiệu quả và tính an toàn khi tiêm tế bào gốc mô mỡ cho 18 bệnh nhân thoái hóa khớp gối từ giai đoạn II trở lên theo Kellgren và Lawrence. Tất cả bệnh nhân được nội soi chẩn đoán trước điều trị, phân loại tổn thương sụn theo hiệp hội sửa chữa sụn quốc tế (ICRS International



cartilage repair society). Về mô bệnh học, bệnh phẩm sinh thiết ở vị trí lõi cầu trong xương đùi không có sụn khớp trước điều trị. Sau 6 tháng quan sát thấy sụn khớp được tái tạo với đặc điểm khuôn sụn dày, trắng bóng với bề mặt nhẵn, có biểu hiện của collagen tuýp II sau khi nhuộm và hợp nhất với xương dưới sụn [177].

### **Đánh giá kết quả điều trị trên cộng hưởng từ**

Khảo sát hiệu quả điều trị qua các thông số trên cộng hưởng từ được nhiều tác giả áp dụng trong nghiên cứu đánh giá hiệu quả của liệu pháp tế bào gốc mô mỡ tự thân trong điều trị thoái hóa khớp gối. Trong nghiên cứu của chúng tôi bề mặt sụn khớp trên cộng hưởng từ ở cả 7 vị trí: lõi cầu ngoài, lõi cầu trong, liên lõi cầu, mâm chày trong, mâm chày ngoài, giữa mâm chày và xương bánh chè đều có sự cải thiện có ý nghĩa thống kê với  $p < 0,01$ . Bề dày sụn khớp ở vị trí lõi cầu xương đùi tăng từ  $1,52 \pm 0,57$  mm trước điều trị lên  $1,61 \pm 0,59$  mm sau 6 tháng và sau 1 năm điều trị là  $1,65 \pm 0,56$  mm. Sự khác biệt có ý nghĩa thống kê với  $p < 0,001$ . Có sự cải thiện bề dày sụn khớp ở vị trí mâm chày từ  $1,59 \pm 0,59$  mm trước điều trị, sau 6 tháng điều trị là  $1,68 \pm 0,59$  mm và sau 1 năm là  $1,75 \pm 0,57$  mm với  $p < 0,001$  (Bảng 3.31). Kết quả này tương tự so với kết quả nghiên cứu của nhiều tác giả trong nước và trên thế giới.

Năm 2013, tác giả Bùi Hồng Thiên Khanh và cộng sự đã tiến hành nghiên cứu trên 21 bệnh nhân thoái hóa khớp gối giai đoạn II-III điều trị bằng liệu pháp tế bào gốc mô mỡ kết hợp với huyết tương giàu tiểu cầu. Sau 8,5 tháng điều trị, phân tích trên cộng hưởng từ cho thấy có sự tái tạo sụn khớp ở các vị trí tổn thương. Bề dày sụn khớp dày hơn sau 6 tháng điều trị [131].

Nghiên cứu của tác giả Trần Viết Tiến và cộng sự năm 2016 cho thấy có sự cải thiện bề dày sụn khớp trên cộng hưởng từ ở 4 vị trí mâm chày trong, mâm chày ngoài, lõi cầu trong và lõi cầu ngoài xương đùi tại thời điểm sau 6 tháng và 1 năm theo dõi nhưng không có ý nghĩa thống kê ( $p > 0,05$ ). Điều này có thể do đối tượng nghiên cứu đa số là thoái hóa khớp gối nhẹ (giai đoạn I-II) nên sự khác biệt không rõ ràng. Nghiên cứu này còn sử dụng chỉ số Circularity: là chỉ số đánh giá độ tròn nhẵn của bề mặt sụn. Nếu sụn càng bị bào mòn thì diện tích mặt cắt càng giảm và đường chu vi mặt cắt càng dài, vì thế độ tròn của sụn càng giảm. Kết quả cho thấy chỉ số Circularity gia tăng trong thời gian theo dõi, khác biệt có ý nghĩa thống kê so

với nhóm chứng ( $p < 0,05$ ), điều này cho thấy vai trò sửa chữa tổn thương mang tính lan tỏa tại các vị trí tổn thương [147].

Năm 2012, tác giả Yong-Gon Koh và cộng sự tiến hành nghiên cứu đánh giá kết quả lâm sàng và hình ảnh ở 18 bệnh nhân thoái hóa khớp gối được điều trị bằng tế bào gốc mô mỡ tự thân thu nhận ở vị trí dưới xương bánh chè. Đánh giá sự cải thiện sụn khớp bằng thang điểm WORMS (whole organ magnetic resonance imaging score) cho thấy điểm WORMS giảm từ 60,0 xuống 48,3 điểm ( $p < 0,01$ ). Đặc biệt, nghiên cứu này còn cho thấy có mối tương quan thuận giữa cải thiện các triệu chứng lâm sàng và hình ảnh của thoái hóa khớp gối với số lượng TBG được tiêm vào. Nhóm tác giả nghiên cứu đã đưa ra kết luận tế bào gốc mô mỡ là nguồn tế bào có giá trị trong điều trị các tổn thương hủy hoại sụn khớp [126].

Năm 2014, Chris Hyunchul Jo và cộng sự đã tiến hành khảo sát hiệu quả và tính an toàn khi tiêm tế bào gốc mô mỡ cho 18 bệnh nhân thoái hóa khớp gối từ giai đoạn II trở lên theo Kellgren và Lawrence. Nhóm nghiên cứu nhận thấy không có sự thay đổi về mức độ thoái hóa theo Kellgren và Lawrence, độ hẹp khe khớp, trục cơ học và trục giải phẫu sau 6 tháng điều trị với 3 liều trên. Tuy nhiên quan sát trên cộng hưởng từ cho thấy có sự phục hồi sụn khớp theo thời gian ở vị trí lõi cầu trong và mâm chày trong sau 6 tháng điều trị. Kích thước tổn thương sụn khớp trên cộng hưởng từ giảm có ý nghĩa thống kê ở tất cả các vị trí ngoại trừ vị trí xương bánh chè ở nhóm được điều trị với liều cao: Ở vị trí lõi cầu trong là  $497,9 \pm 29,7 \text{ mm}^2$  xuống  $297,9 \pm 51,2 \text{ mm}^2$  (giảm 40%), mâm chày trong là  $333,2 \pm 51,2 \text{ mm}^2$  xuống  $170,6 \pm 48,2 \text{ mm}^2$  (giảm 49%), ở lõi cầu ngoài là  $103,6 \pm 27,1 \text{ mm}^2$  xuống  $51,1 \pm 24,9 \text{ mm}^2$  (giảm 51%) và ở mâm chày ngoài  $19,4 \pm 7,3 \text{ mm}^2$  xuống  $10,4 \pm 4,2 \text{ mm}^2$  (giảm 46%). Bề dày sụn khớp tổn thương không thay đổi có ý nghĩa thống kê. Sụn khớp được tái tạo có tín hiệu đồng nhất sau 6 tháng điều trị với liều cao. Thể tích sụn khớp cũng có sự cải thiện ở vị trí lõi cầu trong từ  $3313,7 \pm 304,1 \text{ mm}^3$  lên  $3780,6 \pm 284,4 \text{ mm}^3$  (tăng 14%) và mâm chày trong từ  $1157,5 \pm 145,8 \text{ mm}^3$  lên  $14077,6 \pm 150,5 \text{ mm}^3$  (tăng 22%). Thể tích sụn khớp ở vị trí lõi cầu ngoài, mâm chày ngoài và xương bánh chè không thay đổi ở tất cả liều điều trị sau 6 tháng. Nghiên cứu đã đưa ra kết luận tiêm nội khớp tế bào gốc mô mỡ tự thân với liều

$1 \times 10^8$  TBG ở bệnh nhân thoái hóa khớp gối giúp làm cải thiện triệu chứng đau và chức năng của khớp gối mà không gây ra bất kỳ tai biến nào, làm giảm diện tích sụn khớp tổn thương bằng con đường tái tạo sụn khớp giống sụn hyalin [177].

Năm 2016, tác giả Liang-jing Lu và cộng sự đã báo cáo nghiên cứu trên 18 bệnh nhân thoái hóa khớp gối 2 bên được điều trị bằng liệu pháp tế bào gốc mô mỡ tiêm 3 mũi: trước điều trị, sau 3 tuần và sau 48 tuần. Nhóm tác giả nghiên cứu với 3 liều: liều thấp  $1 \times 10^7$ / khớp, liều trung bình  $2 \times 10^7$ / khớp, liều cao  $5 \times 10^7$ / khớp và theo dõi trong 2 năm. Kết quả nghiên cứu cho thấy có sự cải thiện bề dày sụn khớp trên CHT với liều trị là  $5 \times 10^7$ / khớp. Thể tích sụn khớp xương đùi, xương chày và xương bánh chè tăng ổn định trong toàn bộ thời gian theo dõi, có ý nghĩa thống kê ở thời điểm sau 6 tháng, 12 tháng và 18 tháng [179].

Các kết quả trên đã cho thấy tế bào gốc nguồn gốc mô mỡ có hiệu quả trong việc sửa chữa tổn thương sụn khớp.

Ngoài ra, nghiên cứu của chúng tôi còn cho thấy có sự cải thiện về tình trạng phù tủy xương ở cả 3 vị trí xương bánh chè, xương đùi và xương chày sau 6 tháng và 1 năm theo dõi. Tuy nhiên sự cải thiện này không có ý nghĩa thống kê với  $p > 0,05$  (Bảng 3.32). Kết quả này phù hợp với nghiên cứu của tác giả Liang -jing Lu (2016) cho thấy có sự cải thiện tình trạng phù tủy xương trên cộng hưởng từ sau 2 năm theo dõi [179]. Tương tự như vậy, nghiên cứu của tác giả Jaewoo Pak (2016) cũng nhận thấy có sự giảm tình trạng phù tủy xương trên cộng hưởng từ sau 22 tuần điều trị [175].

#### **4.3.2. Tính an toàn của liệu pháp**

Để đánh giá hiệu quả của một biện pháp điều trị không thể không đánh giá tính an toàn của biện pháp đó. Tế bào gốc từ người trưởng thành là những tế bào gốc có trong các tổ chức của cơ thể sau khi sinh, phát triển và biệt hóa ở tổ chức đó mặc dù với số lượng ít. Tuy nhiên, việc sử dụng các tế bào gốc đã trưởng thành có ưu điểm là có thể lấy tế bào gốc này từ một bệnh nhân, đem nuôi cấy (hoặc không) rồi ghép trở lại (ghép tự thân) cho cùng bệnh nhân đó mà không sợ hệ miễn dịch của cơ thể tấn công. Hơn nữa sử dụng tế bào gốc nguồn gốc từ người trưởng thành ít bị ung thư hóa hoặc vượt sự kiểm soát về số lượng như dùng tế bào gốc nguồn

gốc phôi, thai [82]. Đề tài của chúng tôi sử dụng phân đoạn tế bào nền mạch máu không qua nuôi cấy tăng sinh. Trong khuyến cáo của FDA Hoa Kỳ cũng như trong hành lang pháp lý của các nước triển khai ứng dụng TBG mô mỡ trong điều trị bệnh nhiều nhất như Hàn Quốc, Nhật Bản, Úc vẫn chưa cho phép ứng dụng rộng rãi TBG qua nuôi cấy vào điều trị bệnh ở người. Tại Việt Nam, Bộ Y tế cũng có các thông tư hướng dẫn về an toàn trong ứng dụng kỹ thuật mới vào điều trị. Đây là quy trình tương đối đơn giản nhờ sử dụng tế bào tươi không qua nuôi cấy, không đòi hỏi trang thiết bị, cơ sở hạ tầng và nhân lực nuôi cấy tế bào. Toàn bộ quy trình từ khi chọc hút mỡ đến tiêm nội khớp có thể được thực hiện trong cùng một vị trí tại phòng mổ trong khoảng thời gian 3-4 tiếng, phù hợp với các tiêu chí hiện hành của FDA Hoa Kỳ.

Trong nghiên cứu của chúng tôi, tỷ lệ khớp gối đau sau tiêm là 5/72 khớp (chiếm 6,95%). Trong đó chỉ có 2 trường hợp đau kéo dài trên 24 giờ và khỏi hoàn toàn sau 48 - 72 giờ. Có 4/72 khớp gối (chiếm 5,56%) tràn dịch sau tiêm. Không gặp trường hợp nào có biểu hiện nhiễm khuẩn khớp hay phần mềm quanh khớp sau tiêm. Nghiên cứu của chúng tôi sử dụng TBG mô mỡ tự thân có ưu điểm về nhiều mặt như: dễ lấy, mức độ can thiệp tối thiểu nên hạn chế được tối đa các biến chứng so với kỹ thuật lấy tế bào gốc tủy xương. Có 72,2% bệnh nhân không đau sau lấy mỡ bụng và không bị xuất huyết dưới da vùng bụng sau lấy mỡ. Tỷ lệ đau vùng bụng sau lấy mỡ là 27,8%, trong đó đa số bệnh nhân đau trong vòng 1 ngày, VAS cao nhất là 5 điểm. Chỉ có 1 bệnh nhân đau kéo dài trên 24 giờ. Có 27,8% bệnh nhân bị xuất huyết ở vùng bụng sau lấy mỡ. Thời gian xuất huyết dài nhất là 10 ngày. Ngoài ra, nghiên cứu của chúng tôi không gặp bất kỳ tác dụng không mong muốn toàn thân nào như nhức đầu, chóng mặt, mẩn ngứa, chảy máu cũng như tình trạng sốc (Bảng 3.33, 3.34). Kết quả chụp cộng hưởng từ khớp gối tại vị trí ghép tế bào gốc sau 12 tháng theo dõi không thấy xuất hiện khối u bất thường.

Ở Việt Nam, năm 2012, tác giả Phạm Văn Phúc và cộng sự đã tiến hành đánh giá hiệu quả và tính an toàn của liệu pháp ghép hỗn hợp tế bào gốc mô mỡ và huyết tương giàu tiểu cầu lấy từ người khỏe mạnh trong điều trị tổn thương sụn khớp ở mô hình chuột. Nghiên cứu này ứng dụng công nghệ của Adistem trong phân tách và hoạt hóa

tế bào gốc mô mỡ tự thân từ 10 người khỏe mạnh. Về tính an toàn, tác giả đã đánh giá biểu hiện của gen liên quan đến sự hình thành khối u. Sử dụng kỹ thuật RT-PCR để xác định hai gen Oct-3/4 và Nanog, còn 2 gen SSEA-3 và SSEA-1 được phát hiện bằng kỹ thuật dòng chảy. Oct -3/4 và Nanog tham gia vào quá trình tự làm mới của TBG phôi, liên quan đến hình thành khối u ở TB trưởng thành, TB vảy ở miệng, K phổi, K vú, u đệm TK. Kết quả cho thấy sự biểu hiện các gen này thấp hơn rất nhiều so với tế bào gốc nguồn gốc phôi thai chứng tỏ nguy cơ hình thành khối u là rất thấp khi điều trị với phân đoạn tế bào nền mạch máu. Tác giả cũng đã tiến hành tiêm hỗn hợp phân đoạn tế bào nền mạch máu và huyết tương giàu tiểu cầu dưới da chuột và không nhận thấy có sự hình thành u quái [125]. Theo nghiên cứu của Bùi Hồng Thiên Khanh (2013) nhận thấy 100% bệnh nhân không có tác dụng phụ hoặc biến chứng liên quan đến quy trình điều trị như nhiễm trùng hoặc xuất hiện khối u tại khớp [131]. Kết quả này cũng tương tự so với kết quả nghiên cứu của Trần Viết Tiến và cộng sự năm 2016 cho thấy đây là một kỹ thuật khá an toàn, tỷ lệ các biến chứng rất thấp. Không có BN nào có biến chứng nhiễm khuẩn khớp gối. Về phản ứng tiết dịch khớp, chỉ có 2 bệnh nhân có biểu hiện này ở mức độ nhẹ và hết hoàn toàn sau 3-5 ngày dùng thuốc giảm nề (Alpha-chymotrypsin) và không còn biểu hiện ở các tháng tiếp theo [147].

Năm 2012, tác giả Yong-Gon Koh và cộng sự tiến hành nghiên cứu đánh giá kết quả lâm sàng và hình ảnh ở 18 bệnh nhân thoái hóa khớp gối được điều trị bằng tế bào gốc mô mỡ tự thân thu nhận ở vị trí dưới xương bánh chè cho thấy một vài trường hợp có đau khớp gối nhẹ sau tiêm kéo dài 2-3 ngày. Tuy nhiên có 1 bệnh nhân đau nhiều kèm theo có sưng khớp gối sau tiêm, các triệu chứng này tự hết sau 2 tuần [126]. Để đánh giá tính an toàn của liệu pháp ghép tế bào gốc mô mỡ tự thân, năm 2013 tác giả Jaewoo Pak và cộng sự đã tiến hành khảo sát trên 91 bệnh nhân với 100 khớp (74 khớp gối và 2 khớp cổ chân thoái hóa, 22 khớp háng trong đó có 15 khớp là hoại tử vô mạch chỏm xương đùi và 7 khớp thoái hóa, 2 trường hợp thoát vị đĩa đệm cột sống thắt lưng) được tiêm hỗn hợp tế bào gốc mô mỡ và huyết tương giàu tiểu cầu. Thời gian theo dõi trung bình là  $26,62 \pm 0,32$  tháng (dài nhất là 36 tháng). Kết quả nghiên cứu cho thấy cộng hưởng từ tại vị trí ghép tế bào gốc mô mỡ không thấy có biểu hiện của sự hình thành khối u sau 3 tháng và sau 3

năm điều trị. Tuy nhiên, hay gặp biểu hiện đau và sưng khớp có thể là do hiện tượng chết tế bào. Tác giả đưa ra kết luận liệu pháp TBG mô mỡ tự thân không nuôi cấy kết hợp với PRP là phương pháp điều trị an toàn khi sử dụng tiêm tại chỗ [128].

Năm 2016, tác giả Liang-jing Lu và cộng sự đã báo cáo nghiên cứu trên 18 bệnh nhân thoái hóa khớp gối 2 bên được điều trị bằng liệu pháp tế bào gốc mô mỡ tiêm 3 mũi: trước điều trị, sau 3 tuần và sau 48 tuần. Nhóm tác giả nghiên cứu với 3 liều: liều thấp  $1 \times 10^7$ / khớp, liều trung bình  $2 \times 10^7$ / khớp, liều cao  $5 \times 10^7$ / khớp và theo dõi trong 2 năm. Không có trường hợp nào tử vong hoặc gặp biến cố nghiêm trọng trong quá trình nghiên cứu. Tác dụng không mong muốn gặp với tỷ lệ tương đương nhau ở cả 3 nhóm nghiên cứu. Tác dụng không mong muốn hay gặp nhất là đau thoáng qua và sưng khớp, với mức độ nhẹ đến trung bình và tự khỏi trong vòng 7 ngày mà không cần phải điều trị đặc biệt [179]. Nghiên cứu của tác giả Centeno tiến hành trong 2 năm điều trị cho 339 bệnh nhân thoái hóa khớp [182] và Wakitani tiến hành trong 11 năm điều trị thoái hóa khớp ở 41 bệnh nhân có sử dụng tế bào gốc trung mô [183] cho thấy đây là liệu pháp an toàn. Chưa phát hiện thấy trường hợp nào bị nhiễm khuẩn hay ung thư sau điều trị.

#### **4.3.3. Đánh giá mức độ hài lòng**

Trong nghiên cứu này, chúng tôi nhận thấy tỷ lệ bệnh nhân hài lòng với liệu pháp điều trị tăng dần theo thời gian theo dõi. Sau 6 tháng điều trị, tỷ lệ bệnh nhân hài lòng là 58,3% và rất hài lòng là 19,4%. Sau 1 năm điều trị, tỷ lệ này lần lượt là 25% và 66,7% (Bảng 3.35). Điều này cho thấy liệu pháp tế bào gốc mô mỡ đã giúp cải thiện các triệu chứng cho bệnh nhân, bệnh nhân có thể đi lại bình thường và thực hiện các hoạt động sinh hoạt hàng ngày. Năm 2013, tác giả Bùi Hồng Thiên Khanh và cộng sự đã tiến hành nghiên cứu trên 21 bệnh nhân thoái hóa khớp gối giai đoạn II-III điều trị bằng liệu pháp tế bào gốc mô mỡ kết hợp với huyết tương giàu tiểu cầu chỉ thấy sau 8,5 tháng điều trị, 100% bệnh nhân hài lòng với liệu pháp điều trị [131].

Như vậy, dựa trên kết quả nghiên cứu về liệu pháp tế bào gốc mô mỡ tự thân trong điều trị thoái hóa khớp gối ở trên thế giới và Việt Nam trong các nghiên cứu

tiền lâm sàng và lâm sàng bước đầu cho thấy đây là liệu pháp hiệu quả và an toàn. Nếu ứng dụng thành công kỹ thuật điều trị này, chúng ta sẽ mang lại lợi ích lớn cho bệnh nhân, trả bệnh nhân về cuộc sống xã hội khỏe mạnh, nâng cao chất lượng cuộc sống, kéo dài thời gian điều trị bảo tồn khớp gối, phần nào hạn chế được cho bệnh nhân phải phẫu thuật thay khớp gối.

#### **4.4. Hạn chế của đề tài**

Mặc dù hiệu quả điều trị và tính an toàn của liệu pháp tế bào gốc mô mỡ tự thân đã được chứng minh nhưng nghiên cứu mới chỉ dừng lại ở mức số lượng bệnh nhân chưa nhiều với một số hạn chế nhất định. Đây là nghiên cứu ứng dụng, thừa hưởng kết quả từ các nghiên cứu cơ bản trước đó nên số lượng mẫu tế bào được nuôi cấy tăng sinh, đánh giá các dấu ấn marker bề mặt còn ít. Hơn nữa, nghiên cứu này chưa tính được liều tế bào tối ưu sử dụng để ghép vào khớp gối do số lượng bệnh nhân ít, không thể chia nhỏ nhóm đối tượng nghiên cứu để so sánh hiệu quả giữa các liều điều trị. Ngoài ra, thời gian theo dõi ngắn nên chưa đánh giá được nguy cơ gây khối u của các tế bào gốc đã ghép trong dài hạn mặc dù đã có nghiên cứu tiến hành trên 10 năm cho thấy liệu pháp tế bào gốc an toàn.

## KẾT LUẬN

Qua nghiên cứu 36 bệnh nhân thoái hóa khớp gối nguyên phát (72 khớp gối) giai đoạn II - III điều trị bằng liệu pháp tế bào gốc mô mỡ tự thân tiêm nội khớp, chúng tôi rút ra kết luận sau:

### **1. Đặc điểm lâm sàng, cận lâm sàng của bệnh thoái hóa khớp gối nguyên phát giai đoạn II - III và phân đoạn tế bào nền mạch máu:**

- Tuổi trung bình của bệnh nhân nghiên cứu là  $58,14 \pm 7,57$  tuổi, hay gặp nhất là 50-59 tuổi (chiếm 58,2%). Đa số là nữ giới (91,7%). Thừa cân và béo phì chiếm 72,2%

- Các triệu chứng cơ năng thường gặp: Đau kiểu cơ học (88,9%); đau khi đứng lâu trên 30 phút (83,3%); 100% khớp gối đều có biểu hiện đau khi đi bộ và khi leo cầu thang. Dấu hiệu phá vỡ khớp chiếm 86,1%.

- Các triệu chứng thực thể: lạo xạo xương 93,1%; dấu hiệu bào gổ 79,2%. Biên độ gấp khớp gối trung bình là  $101,39^\circ \pm 11,42$ .

- Đặc điểm tổn thương trên Xquang: lệch trục chi chiếm 50%; 86,1% khớp gối có hẹp khe khớp; gai xương chiếm 88,9%; đặc xương dưới sụn chiếm 65,3%.

- Đặc điểm tổn thương trên siêu âm: tràn dịch khớp chiếm 57%; gai xương chiếm 91,7%. Bề dày sụn khớp ở vị trí lõi cầu trong, lõi cầu ngoài, liên lõi cầu lần lượt là  $1,89 \pm 0,45$  mm,  $2,01 \pm 0,51$  mm,  $2,33 \pm 0,56$  mm

- Đặc điểm tổn thương trên cộng hưởng từ: 100% khớp gối có tổn thương sụn, gai xương và tràn dịch khớp; phù tủy xương và tổn thương sụn chêm là 54,1% và 65,3%. Tổn thương sụn nặng hay gặp ở khớp đùi chày trong.

- *Đặc điểm phân đoạn tế bào nền mạch máu thu được*

+ Tổng số tế bào có nhân:  $(1,87 \pm 0,24) \times 10^9$  tế bào, tổng số tế bào có nhân tiêm 1 khớp gối là  $(5,38 \pm 0,13) \times 10^8$  tế bào. Tỷ lệ các tế bào sống: 97%.

+ Phân đoạn tế bào nền mạch máu thu được từ mô mỡ mang đặc điểm của tế bào gốc trung mô: tế bào sau khi nuôi cấy có dạng hình thoi đặc trưng; có khả năng bám dính; biểu hiện các dấu ấn marker bề mặt: dương tính với CD90, CD105 và âm tính CD34, CD45 và HLA-DR.



## **2. Kết quả điều trị và tính an toàn ban đầu của liệu pháp tế bào gốc mô mỡ tự thân**

### **2.1. Kết quả điều trị**

- Sau 1 năm theo dõi, các bệnh nhân nghiên cứu đều có cải thiện về tình trạng đau có ý nghĩa thống kê: đau khi ngủ, đau khi đi bộ, đau khi nghỉ ngơi, đau khi leo cầu thang, đau khi đứng và khi thay đổi tư thế không vịn ghế. Đặc biệt, các triệu chứng này cải thiện rõ rệt sau 6 tháng điều trị ( $p < 0,05$ ).

- Thời gian phá rĩ khớp giảm từ  $10,07 \pm 6,52$  (phút) xuống  $0,22 \pm 0,95$  (phút) và biên độ vận động gấp khớp gối tăng từ  $101,39^\circ \pm 11,42$  lên  $127,50^\circ \pm 4,36$  ( $p < 0,001$ ) sau 1 năm điều trị.

- Điểm VAS, WOMAC, LEQUESNE trung bình đều có sự cải thiện có ý nghĩa thống kê với  $p < 0,001$ .

- Ở nhóm bệnh nhân thoái hóa khớp gối giai đoạn II đáp ứng với điều trị tốt hơn so với giai đoạn III ( $p < 0,05$ ).

- Có sự cải thiện bề dày sụn khớp có ý nghĩa thống kê trên siêu âm và cộng hưởng từ ( $p < 0,01$ ).

### **2.2. Tính an toàn và mức độ hài lòng**

- Liệu pháp an toàn: Tỷ lệ đau và tràn dịch khớp gối sau tiêm chiếm 6,95% và 5,56%. Không gặp trường hợp nào có biểu hiện nhiễm khuẩn khớp hay phần mềm quanh khớp sau tiêm. Tỷ lệ đau vùng bụng sau lấy mỡ và xuất huyết ở vùng bụng sau lấy mỡ là 27,8%.

- Tỷ lệ bệnh nhân hài lòng với liệu pháp điều trị tăng dần theo thời gian theo dõi (sau 6 tháng điều trị là 77,7% tăng lên 91,7% sau 1 năm).

**KIẾN NGHỊ**

Nên tiến hành điều trị thoái hóa khớp gối nguyên phát giai đoạn II và III bằng liệu pháp tế bào gốc mô mỡ tự thân, đặc biệt là giai đoạn II để đạt hiệu quả tốt hơn.

## DANH MỤC CÁC CÔNG TRÌNH CÔNG BỐ

1. Bước đầu đánh giá kết quả của liệu pháp tế bào gốc mô mỡ tự thân điều trị bệnh nhân thoái hóa khớp gối nguyên phát (2013). *Tạp chí nội khoa Việt Nam*, số đặc biệt, trang 199 - 205.
2. Initial evaluation of clinical results of intra-articular injection of autologous adipose tissue - derived stem cell therapy in primary knee osteoarthritis treatment (2014). *Journal of Military Pharmaco - medicine*, Vol 39, No 7, 83-88.
3. Đánh giá kết quả phục hồi sụn khớp và cải thiện triệu chứng trên 48 khớp gối thoái hóa nguyên phát điều trị bằng liệu pháp tế bào gốc mô mỡ tự thân sau 06 tháng (2015). *Tạp chí y học Việt Nam*, tập 429, số đặc biệt, trang 218 - 224.
4. Đánh giá quy trình kỹ thuật sản xuất tế bào gốc mô mỡ tự thân theo công nghệ Adistem tại bệnh viện Bạch Mai (2015). *Tạp chí y học Việt Nam*, tập 429, số đặc biệt, trang 308-313.

## TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Thitinan Srikulmontree (2012). Osteoarthritis. *The American College of Rheumatology*.
2. Louise Murphy và C. G. Helmick (2012). The Impact of Osteoarthritis in the United States: A Population-Health Perspective. *AJN*, 113 (3), S13-S19.
3. Barcelos F. et al (2006). Obesity and cardiovascular risk factors in patients with osteoarthritis. *Ann Rheu Dis*, 65 (11), 223 -225.
4. Bedson J, Croft P.R. (2008). The discordance between clinical and radiographic knee osteoarthritis: A systematic search and summary of the literature. *BMC Musculoskeletal Disorders*, 9-116.
5. Ostergaard M, Court Payen M, Gideon P. et al (1995). Ultrasonography in arthritis of the knee. A comparison with MR imaging. *Acta Radiol*, 36, 19-26.
6. Andreas Schäffler, Christa Büchler (2007). Concise Review: Adipose Tissue-Derived Stromal Cells-Basic and Clinical Implications for Novel Cell-Based Therapies. *Stem Cells*, 25, 818-827.
7. John K. Fraser, Isabella Wulur, Zeni Alfonso et al (2006). Fat tissue: an underappreciated source of stem cells for biotechnology. *TRENDS in Biotechnology*, 24 (4), 150-154.
8. Patricia A. Zuk, Min Zhu, Peter Ashjian et al (2002). Human Adipose Tissue Is a Source of Multipotent Stem Cells. *Molecular Biology of the Cell*, 13, 4279–4295.
9. Black L.L, Gaynor J, Gahring D. et al (2007). Effect of adipose-derived mesenchymal stem and regenerative cells on lameness in dogs with chronic osteoarthritis of the coxofemoral joints: a randomized, double-blinded, multicenter, controlled trial. *Vet ther Winter*, 8 (4), 272-284.
10. Dan Bates, Julien Freitag, Vasilis Paspaliaris et al (2011). Intra-articular injection of adipose derived stem cells: A prospective, double blind, randomized control trial. *Lakeside Sport medicine centre*.

11. Jaewoo Pak (2011). Regeneration of human bones in hip osteonecrosis and human cartilage in knee osteoarthritis with autologous adipose-tissue-derived stem cells: a case series. *J Med Case Reports*, 5 (296).
12. Nathan S.T, Das De S, Thambyah A. et al (2003). Cell based therapy in the repair of osteochondral defects: a novel use for adipose tissue. *Tissue Engineering*, 9 (2), 733-744.
13. Nguyễn Văn Huy (2004). Khớp gối. *Bài giảng giải phẫu học Trường Đại học Y Hà Nội*, NXB Y học.
14. Nguyễn Đình Cự (1992). Khớp gối giải phẫu học. *Bộ môn giải phẫu*, NXB Y học, tập 1.
15. Golding MB (2000). The role of the chondrocyte in osteoarthritis. *Arthritis Rheum*, 43 (9), 1916-1926.
16. Nguyễn Thị Ngọc Lan (2012). Thoái hóa khớp. *Bệnh học cơ xương khớp nội khoa*, NXB Y học.
17. Brandt K. Osteoarthritis (1997). Clinical patterns and pathology. *Textbook of Rheumatology*, Fifth Edition, Kelley WN, W.B. Saunders, Philadelphia, 1383.
18. Jordan J.M, Luta G, Renner J.B. et al (1996). Self-reported functional status in osteoarthritis of the knee in a rural southern community: the role of sociodemographic factors, obesity, and knee pain. *Arthritis Care Res*, 9 (273).
19. Kenneth C. Kalunian, Peter Tugwell (2011). Risk factors for and possible causes of osteoarthritis.
20. Berenbaum F, Sellam J. (2008). Obesity and osteoarthritis: what are the links? *Joint Bone Spine*, 75 (6), 667-668.
21. Teichtahl A.J, Wluka AE, Proietto J. et al (2005). Obesity and the female sex, risk factors for knee osteoarthritis that may be attributable to systemic or local leptin biosynthesis and its cellular effects. *Med Hypotheses*, 65, 312-315.

22. Nguyễn Văn Triệu (2004). *Cơ chế phân tử của sự thiếu hụt oxy trong hoạt hóa HIF ở tế bào sụn khớp bệnh nhân thoái hóa khớp*, Hội thảo khớp học Việt Nam, 46- 48.
23. Nguyễn Ngọc Châu (2012). *Nghiên cứu nồng độ IL-1, TNF  $\alpha$  và mật độ khoáng xương ở bệnh nhân thoái hóa khớp*. Luận án tiến sỹ, Học viện Quân y.
24. Đoàn Văn Đệ (2004). *Cơ chế bệnh sinh thoái hóa khớp*, Hội Thảo khớp học Việt Nam, Hà Nội, 7-12.
25. Dieppe P.A. (1995). Recommended methodology for assessing the progression of osteoarthritis of the hip and knee joints. *Osteoarthritis Cartilage*, 3, 73-77.
26. Trần Ngọc Ân và Nguyễn Thị Ngọc Lan (2004). Thoái hóa khớp và thoái hóa cột sống. *Bệnh học nội khoa tập I (dùng cho đối tượng sau đại học)*, Nhà xuất bản Y học, 422-435.
27. Altman R.D., Gold G.E. (2007). Atlas of individual radiographic features in osteoarthritis, revised. *Osteoarthritis Cartilage*, 15 (Suppl A), 1-56.
28. Sokolove J, Lepus C.M. (2013). Role of inflammation in the pathogenesis of osteoarthritis: latest findings and interpretations. *The Adv Musculoskelet Dis*, 5 (2), 45-66.
29. Glyn-Jones S, Palmer A.J.R., Agricola R. et al (2015). Osteoarthritis. *The Lancet*, 386 (9991), 376–387.
30. Abhishe'k A, Doherty M. (2013). Diagnosis and clinical presentation of osteoarthritis. *Rheum Dis Clin N Am*, 39 (45-66).
31. Crema M.D, Guermazi A, Sayre E.C. et al (2011). The association of magnetic resonance imaging (MRI) detected structural pathology of the knee with crepitus in a population-based cohort with knee pain: The MoDEKO study. *Osteoarthritis and Cartilage*, 19, 1429-1432.
32. Teichtal A.J, Wluka A.E, Davies-Tuck M.L. et al (2008). Imaging of knee osteoarthritis. *Best practise & Research clinical Rheumatology*, 22 (6), 1061-1074.

33. Kellgren J.H, Lawrence J.S. (1957). Radiological assessment of osteoarthritis. *Am. Rheum Dis*, 16, 494-501.
34. Changhai Ding, Flavia Cicuttini, Graeme Jones (2008). How important is MRI for detecting early osteoarthritis? *Nature clinical practice rheumatology*, 4 (1), 4-5.
35. Guermazi A, Niu J, Hayashi D. et al (2012). Prevalance of abnormalities in knees detected by MRI in adults without knee osteoarthritis: population based observational study (Framingham osteoarthritis study). *BMJ*, 345, 5339.
36. Pessis E, Drape J.L, Ravaud P, Chevrot A. et al (2003). Assessment of progression in knee osteoarthritis: results of a year study comparing arthroscopy and MRI. *Osteoarthritis Cartilage*, 11 (5), 361-369.
37. Sylvain R. Duc, Peter Koch, Marius 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).
38. McCauley T.R, Kornaat P.R, Jee W.H. (2001). Central osteophytes in the knee: prevalence and association with cartilage defects on MR imaging. *AJR Am J Roentgenol*, 176 (2), 359-364.
39. Hillary J. Braun, Garry E. Gold (2012). Diagnosis of Osteoarthritis: Imaging. *Bone*, 51 (2), 278-288.
40. Hernandez-Molina G. et al (2008). The association of bone attrition with knee pain and other MRI features of osteoarthritis. *Ann Rheum Dis*, 67 (43-47).
41. Link, Steinbach L.S, Ghosh S. et al (2003). Osteoarthritis: MR imaging findings in different stages of disease and correlation with clinical finding. *Radiology*, 226 (373-381).
42. Adam J.G, McAlindon T, Dimasi M. et al (1999). Contribution of meniscal extrusion and cartilage loss to joint space narrowing in osteoarthritis. *Clin Radiol*, 54 (502-506).

43. Hill C.L. et al (2001). Knee effusions, popliteal cysts, and synovial thickening: association with knee pain in osteoarthritis (abstract). *J Rheumatol*, 28 (6), 1330-1337.
44. Wakefield R.J, Gibbon W.W, Emery P. (1999). The current status of ultrasonography in rheumatology. *Rheumatology (Oxford)*, 38, 195-198.
45. Iagnocco A. (2010). Imaging the joint in osteoarthritis: a place for ultrasound? *Best Pract Res Clin Rheumatol*, 24 (1), 27-38.
46. Kazam J.K. et al (2011). Sonographic evaluation of femoral trochlear cartilage in patients with knee pain. *J Ultrasound Med*, 30 (6), 797-802.
47. Schmidt W.A, Schmidt H, Schicke B, Gromnica-Ihle E. (2004). Standard reference values for musculoskeleton ultrasonography. *Ann Rheum Dis*, 63, 988-994.
48. Grassi W, Lamanna G, Farina A. et al (1999). Sonographic imaging of normal and osteoarthritic cartilage. *Semin Arthritis Rheum*, 28, 398-403.
49. Yoon C.H, Kim H.S, Ju J.H. et al (2008). Validity of the sonographic longitudinal sagittal image for the assessment of the cartilage thickness in the knee osteoarthritis. *Clin Rheumatol*, 27, 1507-1516.
50. Martino F, Ettore G.C, Angelelli G. et al (1993). Validity of echographic evaluation of cartilage in gonarthrosis. Preliminary report. *Clinical Rheumatology*, 12, 178-183.
51. Möller I, Bong D, Naredo E. et al (2008). Ultrasound in the study and monitoring of osteoarthritis. *Osteoarthritis Cartilage*, 16 (3), S4-S7.
52. Saarakkila S, Kemel A, Szudlarek M. et al (2013). Detection of knee osteophytes with ultrasonography and conventional radiography: Intra- and inter- reader reliability and comparison to arthroscopic degeneration of articular cartilage. *ORS*.
53. Tarhan S, Unlu Z. (2003). Magnetic resonance imaging and ultrasonographic evaluation of the patients with knee osteoarthritis: a comparative study. *Clinical Rheumatology*, 22 (3), 181-188.



54. Walter M, Hara's H, Krenn V. et al (2001). Correlation of the power Doppler sonography with the synovial tissue of the knee joint in patients with osteoarthritis and rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum*, 44, 331-338.
55. Christopher W.W.U. et al (2005). Validation of the ACR osteoarthritis criteria. *Seminars in Arthritis and Rheumatism*, 125- 147.
56. Bálint G, Szebenyi B. (1997). Non-pharmacological therapies in osteoarthritis. *Baillieres Clin Rheumatol*, 11 (4), 795-815.
57. J. Hawkeswood, R. Reebye (2010). Evidence-based guidelines for the nonpharmacological treatment of osteoarthritis of the hip and knee. *BC Medical Journal*, 52 (8), 399-403.
58. Hochberg M.C, Altman R.D., Brandt K.D. et al (1995). Guidelines for the medical management of osteoarthritis. Part II. Osteoarthritis of the knee. American College of Rheumatology. *Arthritis Rheum*, 38, 1541-1546.
59. Bannuru RRDU, McAlindon T.E. (2010). Reassessing the role of acetaminophen in osteoarthritis: systematic review and meta analysis. *Osteoarthritis Cartilage*, 18 (2), S250.
60. Craig D.G, Bates C.M, Davidson J.S. et al (2012). Staggered overdose pattern and delay to hospital presentation are associated with adverse outcomes following paracetamol-induced hepatotoxicity. *Br J Clin Pharmacol*, 73 (2), 285-294.
61. Sudano I, Flammer A.J, Périat D. et al (2010). Acetaminophen increases blood pressure in patients with coronary artery disease. *Circulation* 2, 122 (18), 1789-1796.
62. McAlindon T, Bannuru R, Sullivan M. et al (2014). OARSI guidelines for the non-surgical management of knee Osteoarthritis. *Osteoarthritis and Cartilage*, 22, 363-388.

63. Zhang W, Moskowitz R, Nuki G. et al (2008). OARSI recommendations for the management of hip and knee osteoarthritis, Part II: OARSI evidence-based, expert consensus guidelines. *Osteoarthritis and Cartilage*, 16 (137-162).
64. Daniel O, Domenic J, Crystal L. et al (2006). Glucosamine, Chondroitin Sulfate, and the Two in Combination for Painful Knee Osteoarthritis. *The New England Journal of Medicine*, 354 (8), 795-808.
65. Emmanuel M, Bernard M, Jean-Pierre V. et al (2004). Symptomatic efficacy of avocado/soybean unsaponifiables in the treatment of osteoarthritis of the knee and hip: A prospective, randomized, double-blind, placebo-controlled, multicenter clinical trial with a six-month treatment period and a two-month follow up demonstrating a persistent effect. *Arthritis & Rheumatism*, 41 (1), 81–91.
66. Marc C, Roy D, Karine T.P. 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 & Research*, 64 (4), 465–474.
67. American Academy of Orthopaedic Surgeons Board of Directors (2013). *Treatment of osteoarthritis of the knee*.
68. Jordan K, Arden N, Doherty M. et al (2003). Extended report: 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, 1145–1155.
69. Arrich J, Piribauer F, Mad P. et al (2005). Intraarticular hyaluronic acid for the treatment of osteoarthritis of the knee: systematic review and meta-analysis. *CMAJ*, 172, 1039-1043.
70. OlivierBruyère, CyrusCooper, Jean-PierrePelletier et al (2016). A consensus statement on the European Society for Clinical and Economic Aspects of Osteoporosis and Osteoarthritis (ESCEO)

algorithm for the management of knee osteoarthritis - From evidence-based medicine to the real-life setting. *Seminars in Arthritis and Rheumatism*, 45, S3-S11.

71. Moseley JB, O'Malley K, Petersen NJ et al (2002). A controlled trial of arthroscopic surgery for osteoarthritis of the knee. *N Engl J Med*, 347, 81-88.
72. Siparsky P, Ryzewicz M, Peterson B et al (2007). Arthroscopic treatment of osteoarthritis of the knee: are there any evidence-based indications? *Clin Orthop Relat Res* 455, 107-112.
73. A Pendleton, N. Arden, M. Dougados et al (2000). EULAR recommendations for 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*, 59, 936-944.
74. Kirwan J.R, Currey H.L, Freeman M.A. 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.
75. McNickle A.G, L'Heureux D.R, Yanke A.B. et al (2009). Outcomes of autologous chondrocyte implantation in a diverse patient population. *Am J Sports Med*, 37 (7), 1344-1350.
76. El-Sharkawy H, Kantarci A, Deady J. et al (2007). Platelet-rich plasma: growth factors and pro-and anti-inflammatory properties. *J Periodontol*, 78 (4), 661-669.
77. Sampson S, Reed M, Silvers H. 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.
78. Phan Kim Ngọc, Phạm Văn Phúc, Trương Định (2010). *Công nghệ tế bào gốc*, Nhà xuất bản giáo dục,
79. Eric Domingos Mariano, Manoel Jacobsen Teixeira, Suely Kazue Nagahashi Marie et al (2015). Adult stem cells in neural repair: Current options, limitations and perspectives. *World J Stem Cells*, 7 (2), 477-482.

80. Jeffrey M. Gimble, Adam J. Katz, Bruce A. Bunnell (2007). Adipose-Derived Stem Cells for Regenerative Medicine. *Circ Res*, 100, 1249-1260.
81. Soon Jun Hong, Dmitry O. Traktuev, Keith L. March (2010). Therapeutic potential of adipose-derived stem cells in vascular growth and tissue repair. *Current Opinion in Organ Transplantation*, 15, 86-91.
82. Luyten, Frank P. (2004). Mesenchymal stem cells in osteoarthritis. *Current Opinion in Rheumatology*, 16 (5), 599-603.
83. Wu G.D, Nolte J.A, Jin Y.S. et al (2003). Migration of mesenchymal stem cells to heart allografts during chronic rejection. *Transplantation*, 75 (5), 679-685.
84. Rodbell M. (1966). The metabolism of isolated fat cells. IV. Regulation of release of protein by lipolytic hormones and insulin. *J Biol Chem*, 241, 3909-3917.
85. Anna M. Parker, Adam J. Katz (2006). Adipo-derived stem cells for regeneration of damaged tissues. *Expert Opin.Biol. Ther*, 6 (6), 567-578.
86. Zuk P.A, Zhu M, Mizuno H. et al (2001). Multilineage cells derived from human adipose tissue: a putative source of stem cells for tissue engineering. *Tissue Engineering* 7(2), 211-216.
87. Gecko (2012). Conditions treated with stem cell therapy. *Sarasota Stem Cell Therapy*.
88. The International Society for Cellular Therapy position statement (2006). Minimal criteria for defining multipotent mesenchymal stromal cells. *Cytotherapy*, 8 (4), 315-331.
89. Zuk P.A, Zhu M, Ashjian P. et al (2002). Human adipose tissue is a source of multipotent stem cells. *Mol Biol Cell*, 13, 4279-4295.
90. Rehman J, Traktuev D, Li J. et al (2004). Secretion of angiogenic and antiapoptotic factors by human adipose stromal cells. *Circulation*, 109, 1292-1298.

91. Kilroy G.E, Foster S.J, Wu X. et al (2007). Cytokine profile of human adipose-derived stem cells: expression of angiogenic, hematopoietic, and pro-inflammatory factors. *J Cell Physiol*, 212, 702-709.
92. Puissant B, Barreau C, Bourin P. et al (2005). Immunomodulatory effect of human adipose tissue-derived adult stem cells: comparison with bone marrow mesenchymal stem cells. *Br J Haematol*, 129, 118-129.
93. Caplan AI, Elyaderani M, Mochizuki Y. et al (1997). Principles of cartilage repair and regeneration. *Clin Orthop Relat Res*, 342, 254-269.
94. Pittenger M.F, Mackay A.M, Beck S.C. et al (1999). Multilineage potential of adult human mesenchymal stem cells. *Science*, 284, 143-147.
95. Wasim S. Khan, David S. Johnson, Timothy E. Hardingham (2010). The potential of stem cells in the treatment of knee cartilage defects". *The Knee* 17, 369-374.
96. Furumatsu T, Tsuda M, Taniguchi N. et al (2005). Smad3 induces chondrogenesis through the activation of SOX9 via CREB-binding protein/p300 recruitment. *J Biol Chem* 280, 8343-8350.
97. Indrawattana N, Chen G, Tadokoro M. et al (2004). Growth factor combination for chondrogenic induction from human mesenchymal stem cell. *Biochem Biophys Res Commun*, 320, 914-919.
98. Magne D, Vinatier C, Julien M. et al (2005). Mesenchymal stem cell therapy to rebuild cartilage. *Trends Mol Med*, 11, 519-526.
99. Raghunath J, Salacinski H.J, Sales K.M. et al (2005). Advancing cartilage tissue engineering: the application of stem cell technology. *Curr Opin Biotech*, 16, 503-509.
100. G-I. Im, HJ. Kim (2009). Chondrogenesis from adipose tissue-derived mesenchymal stem cells. *Osteoarthritis and Cartilage*, 16 (4), 216.
101. Vinardell T, Sheehy E.J, Buckley C.T. et al (2012). A comparison of the functionality and in vivo phenotypic stability of cartilaginous tissues engineered from different stem cell sources. *Tissue Eng Part A*, 18, 1161–1170.

102. Ballock R.T, Heydemann A, Wakefield L.M. (1993). TGF-beta 1 prevents hypertrophy of epiphyseal chondro-cytes: regulation of gene expression for cartilage matrix proteins and metalloproteases. *Dev Biol*, 158 (2), 414-429.
103. P.M. van der Kraan, E.N. Blaney Davidson, A. Blom (2009). TGF-beta signaling in chondrocyte terminal differentiation and Osteoarthritis. Modulation and integration of signaling pathways through receptor-Smads. *Osteoarthritis and Cartilage*, 17, 1539-1545.
104. Acharya C, Adesida A, Zajac P. et al (2012). Enhanced chondrocyte proliferation and mesenchymal stromal cells chondrogenesis in coculture pellets mediate improved cartilage formation. *J. Cell. Physiol*, 227, 88-97.
105. Aung A, Gupta G, Majid G. et al (2011). Osteoarthritic chondrocyte-secreted morphogens induce chondrogenic differentiation of human mesenchymal stem cells. *Arthritis Rheum*, 63, 148-158.
106. Bau B, McKenna L.A, Soeder S. et al (2004). Hepatocyte growth factor/scatter factor is not a potent regulator of anabolic and catabolic gene expression in adult human articular chondrocytes. *Biochem. Biophys. Res. Commun*, 316, 984-990.
107. Biernacka A, Dobaczewski M, Frangogiannis N.G. (2011). TGF-beta signaling in fibrosis. *Growth Factors*, 29, 196-202.
108. Mrugala D, Dossat N, Ringe J. et al (2009). Gene expression profile of multipotent mesenchymal stromal cells: Identification of pathways common to TGFbeta3/BMP2-induced chondrogenesis. *Cloning Stem Cells*, 11, 61-76.
109. Djouad F, Bony C, Canovas F. et al (2009). Transcriptomic analysis identifies Foxo3A as a novel transcription factor regulating mesenchymal stem cell chondrogenic differentiation. *Cloning Stem Cells*, 11, 407-416.
110. Abumaree M, Al Jumah M, Pace R.A. et al (2012). Immunosuppressive properties of mesenchymal stem cells. *Stem Cell Rev*, 8, 375-392.
111. Cristina Manfredini, Marie Maumus, Elena Gabusi et al (2013). Adipose-Derived Mesenchymal Stem Cells Exert Antiinflammatory Effects on

Chondrocytes and Synoviocytes From Osteoarthritis Patients Through Prostaglandin E2. *Arthritis & Rheumatism*, 65 (5), 1271–1281.

112. Merz D, Liu R, Johnson K. et al (2003). IL-8/CXCL8 and growth-related oncogene  $\beta$ /CXCL1 induce chondrocyte hypertrophic differentiation. *J Immunol*, 171, 4406–4415.
113. Olivotto E, Vitellozzi R, Fernandez P. et al (2007). Chondrocyte hypertrophy and apoptosis induced by GRO $\alpha$  require three-dimensional interaction with the extracellular matrix and a co-receptor role of chondroitin sulfate and are associated with the mitochondrial splicing variant of cathepsin B. *J Cell Physiol*, 210, 417-427.
114. Prockop D.J, Oh J.Y. (2012). Mesenchymal stem/stromal cells (MSCs): role as guardians of inflammation. *Mol Ther* 20 (14-20),
115. Kronsteiner B, Wolbank S, Peterbauer A. et al (2011). Human mesenchymal stem cells from adipose tissue and amnion influence T-cells depending on stimulation method and presence of other immune cells. *Stem Cells Dev*, 20, 2115-2126.
116. Desando G, Cavallo C, Sartoni F. et al (2013). Intra-articular delivery of adipose derived stromal cells attenuates osteoarthritis progression in an experimental rabbit model. *Arthritis Res Ther*, 15 (R22).
117. Brian O. Diekman, F. Guilak (2013). Stem cell-based therapies for osteoarthritis: challenges and opportunities. *Curr Opin Rheumatol*, 25, 119-126.
118. Murphy J.M, Dixon K, Beck S. et al (2002). Reduced chondrogenic and adipogenic activity of mesenchymal stem cells from patients with advanced osteoarthritis. *Arthritis Rheum*, 46: , 704–713.
119. Hare J.M, Traverse J.H, Henry T.D. et al (2009). A randomized, double-blind, placebocontrolled, dose-escalation study of intravenous adult human mesenchymal stem cells (prochymal) after acute myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol*, 54, 2277–2286.

120. Dexheimer V, Mueller S, Braatz F. et al (2011). Reduced reactivation from dormancy but maintained lineage choice of human mesenchymal stem cells with donor age. . *PLoS One*, 6, e22980.
121. Wu C.L, Diekman B.O, Jain D. et al (2012). Diet-induced obesity alters the differentiation potential of stem cells isolated from bone marrow, adipose tissue, and infrapatellar fat pad: the effects of free fatty acids. *Int J Obesity [In press]*,
122. Heldens G.T, Blaney Davidson E.N, Vitters E.L. et al (2012). Catabolic factors and osteoarthritis-conditioned medium inhibit chondrogenesis of human mesenchymal stem cells. *Tissue Eng Part A*, 18, 45-54.
123. Korean Food and Drug Administration (2009). *Cell therapy*.
124. M.C ter Huurne, P.L van Lent, A.B Blom et al (2011). Early injections of adipose-derived stem cells (ASCs) protect against cartilage damage and lower synovial activation in experimental osteoarthritis. *Osteoarthritis and Cartilage*, 19 (1), S218-S219.
125. Phuc Van Pham, Khanh Hong-Thien Bui, Dat Quoc Ngo et al (2013). Transplantation of Nonexpanded Adipose Stromal Vascular Fraction and Platelet-Rich Plasma for Articular Cartilage Injury Treatment in Mice Model. *Journal of Medical Engineering*, 2013.
126. Yong-Gon Koh, Seung-Bae Jo, Oh-Ryong Kwon et al (2012). Mesenchymal Stem Cell Injections Improve Symptoms of Knee Osteoarthritis. *The Journal of Arthroscopic and Related Surgery*, 29 (4), 748-755.
127. Yong-Gon Koh, Yun-Jin Choi, Sae-Kwang Kwon et al (2013). Clinical results and second-look arthroscopic findings after treatment with adipose-derived stem cells for knee osteoarthritis. *Knee Surg Sports Traumatol Arthrosc*.
128. Jaewoo Pak, Jae-Jin Chang, Jung Hun Lee et al (2013). Safety reporting on implantation of autologous adipose tissue-derived stem cells with platelet-



- rich plasma into human articular joints. *BMC Musculoskeletal Disorders*, 14 (337).
129. Nguyễn Thị Thu Hà và cộng sự (2011). *Nghiên cứu xây dựng quy trình sử dụng tế bào gốc tạo máu tự thân để điều trị các tổn thương cơ xương khớp khó liền*. Đề tài độc lập cấp nhà nước đã nghiệm thu năm 2011.
  130. Dương Đình Toàn (2015). *Nghiên cứu ứng dụng phẫu thuật nội soi tạo tổn thương dưới sụn và ghép khối tế bào gốc tủy xương tự thân trong điều trị thoái hóa khớp gối*, Luận án Tiến sỹ y học, Trường Đại học Y Hà Nội.
  131. Khanh Hong-Thien Bui, 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, 02-08.
  132. Ngô Quý Châu, Đỗ Doãn Lợi, Nguyễn Vĩnh Ngọc và cộng sự (2017). *Triệu chứng học nội khoa*, tập 1, trang 362 - 384, Nhà xuất bản Y học.
  133. Kraus V.B. 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. Chaison C.E, Gale D.R, Gale E, et al (2000). Detecting radiographic knee osteoarthritis: what combination of view is optimal. *Rheumatology*, 39 (11), 1218- 1221.
  135. Kornaat P.R. 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.
  136. Đặng Hồng Hoa (1997). *Nhận xét một số đặc điểm lâm sàng và cận lâm sàng của bệnh hư khớp gối*. Luận văn thạc sỹ y học, Đại học Y Hà Nội.
  137. Bùi Hải Bình (2016). *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, Trường đại học Y Hà Nội.

138. Fransen M, L. Bridgett, L. March et al (2011). The epidemiology of osteoarthritis in Asia. *Int J Rheum Dis*, 14 (2), 113-121.
139. 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.
140. Nguyễn Thị Ái (2006). *Nghiên cứu đặc điểm lâm sàng, cận lâm sàng và áp dụng các tiêu chuẩn chẩn đoán bệnh thoái hóa khớp gối*. Luận văn tốt nghiệp thạc sỹ Y học, Trường Đại học Y Hà Nội.
141. 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.
142. Felson D.T, Lawrence R.C, Dieppe P.A (2000). Osteoarthritis: new insights. Part I: The disease and its risk factor. *Ann Intern Med*, 133, 635-646.
143. Lan T.H.P, Thai Q.L và Linh D.M (2014). Prevalence of radiographic osteoarthritis of the knee and its relationship to self-reported pain. *PLoS One*, 9 (4), e94563.
144. Graeme T, Harding, Cheryl L. et al (2012). Body mass index affects knee joint mechanics during gait differently with and without moderate knee osteoarthritis. *Osteoarthritis and Cartilage*, 20 (11), 1234-1242.
145. Puenpatom R.A, T.W. Victor (2009). Increased prevalence of metabolic syndrome in individuals with osteoarthritis: an analysis of NHANES III data *Postgrad Med*, 121 (6), 9-20.
146. Shahpoor Maddah, Jamileh Mahdizadeh (2015). Association of Metabolic Syndrome and Its Components with Knee Osteoarthritis *Acta Med Iran*, 53 (12), 743-748.
147. Trần Viết Tiến và cộng sự (2015). *Nghiên cứu ứng dụng tế bào gốc tự thân trong điều trị bệnh thoái hóa khớp*. Đề tài độc lập cấp nhà nước, Học viện quân Y
148. Natalie J. Collins, Devyani Misra, David T. Felson et al (2011). Measures of Knee Function: International Knee Documentation Committee (IKDC) Subjective Knee Evaluation Form, Knee Injury and Osteoarthritis Outcome

Score (KOOS), Knee Injury and Osteoarthritis Outcome Score Physical Function Short Form (KOOS-PS), Knee Outcome Survey Activities of Daily Living Scale (KOS-ADL), Lysholm Knee Scoring Scale, Oxford Knee Score (OKS), Western Ontario and McMaster Universities Osteoarthritis Index (WOMAC), Activity Rating Scale (ARS), and Tegner Activity Score (TAS). *Arthritis Care Res (Hoboken)*, 63 (011), S208–S228.

149. Nguyễn Thị Thanh Phượng (2015). *Nghiên cứu đặc điểm lâm sàng, cận lâm sàng, siêu âm và cộng hưởng từ khớp gối ở bệnh nhân thoái hóa khớp gối*, Luận văn tiến sĩ y học. Đại học Y Hà Nội.
150. Cibere J, Zhang H.B, Thorne A. et al (2010). Association of clinical finding with pre-radiographic and radiographic knee osteoarthritis in a population-based study. *Arthritis care & Reseach*, 12, 1691-1698.
151. Hunter D.J, Sharma L, Skaife T (2009). Alignment and osteoarthritis of the knee. *J bone Joint Sur Am*, 91 (85-89).
152. A.J. Teichtahl , F.M. Cicuttini, N. Janakiramanan et al (2006). Static knee alignment and its association with radiographic knee osteoarthritis. *Osteoarthritis and Cartilage*, 14, 958-962.
153. Chan W.P, Steven M.P, Lang P. et al (1991). Osteoarthritis of the knee; comparision of radiography, CT, and MR imaging to assess extent and severity. *American journal of roentgenology*, 157 (4), 799-806.
154. Lê Thị Liễu, Nguyễn Mai Hồng (2009). *Nghiên cứu vai trò của siêu âm khớp trong chẩn đoán bệnh thoái hóa khớp gối*, Đề tài nghiên cứu khoa học cấp cơ sở. Bệnh viện Bạch Mai. .
155. Iagnocco A, Meenagh G, Riente L. et al (2010). Ultrasound imaging for the rheumatologist XXIX. Sonographic assessment of the knee in patients with osteoarthritis. *Clin Exp Rheumatol*, 28, 643-646.
156. Nguyễn Thị Thanh Phượng, 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, 206-213.

157. Iagnocco A, Coari G, Zoppini A. (1992). Sonographic evaluation of femoral condylar cartilage in osteoarthritis and rheumatoid arthritis. *Scand J Rheumatol*, 21 (4), 201-203.
158. 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 viên quân Y.
159. Fernandez-Madrid F, Karvonen R.L, Teitge R.A. et al (1994). MR features of osteoarthritis of the knee. *Magn Reson Imaging*, 12, 703-709.
160. Wu H, Webber C, Fuentes C.O. et al (2007). Prevalence of knee abnormalities in patients with osteoarthritis and anterior cruciate ligament injury identified with peripheral magnetic resonance imaging: a pilot study. *Can Assoc Radiol J*, 58 (3), 167-175.
161. Potter H.G, Linklater J.M, Allen A.A. et al (1998). Magnetic Resonance Imaging of Articular Cartilage in the knee. *J Bone Joint Surg Am*, 80 (9), 1276-1284.
162. Hayes C.W, Jarmada D.A, Welch G.W. et al (2005). Osteoarthritis of the knee: comparison of MR imaging findings with radiographic severity measurements and pain in middle-aged women. *Radiology*, 237, 998-1007.
163. Graichen H. (2004). Quantitative assessment of cartilage status in osteoarthritis by quantitative magnetic resonance imaging: technical validation for use in analysis of cartilage volume and further morphologic parameters. *Arthritis Rheum*, 50 (3), 811-816.
164. Roemer F.W, Eckstein F, Hayashi D. et al (2014). The role of imaging in osteoarthritis. *Best Pract Res Clin Rheumatol*, 28 (1), 31-60.
165. Felson D.T, Mc Laughlin S, Goggins J. et al (2003). Bone marrow edema and its relation to progression of knee osteoarthritis. *Annals of internal medicine*, 139, 330-336.
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. Hanada M, Takahashi M, Furuhashi H. et al (2016). Elevated erythrocyte sedimentation rate and high-sensitivity C-reactive protein in osteoarthritis of the knee: relationship with clinical findings and radiographic severity. *Ann Clin Biochem*, 53 (5), 548-553.
168. Pearle A, Scanzello C.R, George S. et al (2007). Elevated high-sensitivity C-reactive protein levels are associated with local inflammatory findings in patients with osteoarthritis. *Osteoarthritis Cartilage*, 15, 516-523.
169. U. Nöth;, A. F. Steinert; Rocky S. Tuan (2008). Technology Insight: Adult Mesenchymal Stem Cells for Osteoarthritis Therapy. *Nat Clin Pract Rheumatol*, 4 (7), 371-380.
170. Emadedin M, Aghdami N, Taghiyar L et al (2012). Intra-articular injection of autologous mesenchymal stem cells in six patients with knee osteoarthritis. *Arch Iran Med Jul*, 17 (7), 422-428.
171. S. Schreml, P. Babilas, S. Fruth et al (2009). Harvesting human adipose tissue-derived adult stem cells: resection versus liposuction. *Cytotherapy*, 11 (7), 947–957.
172. Lin F, Josephs SF, Alexandrescu DT et al (2010). Lasers, stem cells, and COPD. *J Transl Med*, 8 (16),
173. Lee K.B, Hui J.H, Song I.C et al (2007). Injectable mesenchymal stem cell therapy for large cartilage defects--a porcine model. *Stem Cells*. *Stem Cells*, 25 (11), 2964-2971.
174. Khanh Hong-Thien Bui, 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, 02-08.
175. Jaewoo Pak, Jung Hun Lee, Wiwi Andralia Kartolo et al (2016). Cartilage Regeneration in Human with Adipose Tissue-Derived Stem Cells: Current Status in Clinical Implications *BioMed Research International* 2016, Article ID 4702674.
176. Yong-Gon Koh, Yun-Jin Choi (2012). Infrapatellar fat pad-derived mesenchymal stem cell therapy for knee osteoarthritis. *The Knee*, 19, 902-907.

177. Chris Hyunchul Jo, Young Gil Lee, Won Hyoung Shin et al (2014). Intra-Articular Injection of Mesenchymal Stem Cells for the Treatment of Osteoarthritis of the Knee: A Proof-of-Concept Clinical Trial. *Stem Cells*, 32, 1254–1266.
178. J. Michalek, R. Moster, L. Lukac et al (2015). Autologous adipose tissue-derived stromal vascular fraction cells application in patients with osteoarthritis. *Cell Transplantation*, *In press*.
179. Liang-jing Lu et al (2016). Treatment with human adipose-derived mesenchymal stem cells for knee osteoarthritis. NCT 021626693. *The 18th Congress of Asia Pacific League of Association for Rheumatology (APLAR 2016)*. Shanghai, China.
180. Zhang HN, Li L, Leng P. et al (2009). Uninduced adipose-derived stem cells repair the defect of full-thickness hyaline cartilage. *Chin J Traumatol*, 12 (2), 92-97.
181. Toghraie F, Razmkhah M, Gholipour M.A. et al (2012). Scaffold-free Adipose-derived Stem Cells (ASCs) Improve Experimentally Induced Osteoarthritis in Rabbits. *Arch Iran Med Jul*, 15 (8), 495-499.
182. Centeno CJ, Schultz J, Cheever M. et al (2010). Safety and complications reporting on the re-implantation of culture-expanded mesenchymal stem cells using autologous platelet lysate technique. *Curr Stem cell Res Ther*, 5 (1), 81-93.
183. Wakitani S, Okabe T, Horibe S. et al (2011). Safety of autologous bone marrow-derived mesenchymal stem cell transplantation for cartilage repair in 41 patients with 45 joints followed for up to 11 years and 5 months. *J Tissue Eng Regen Med*, 5 (2), 146-150.

## BỆNH ÁN MINH HỌA

### I. Phần hành chính

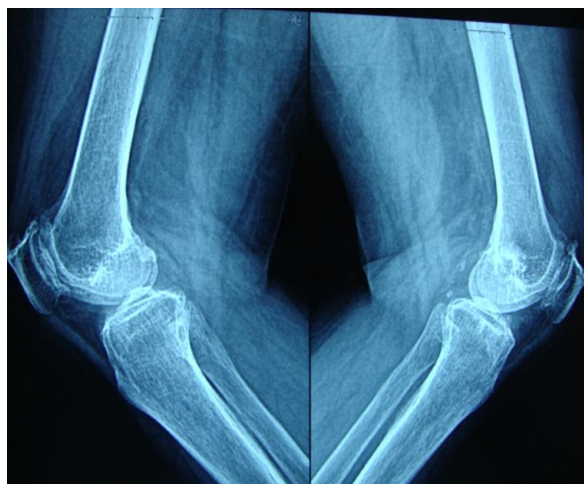
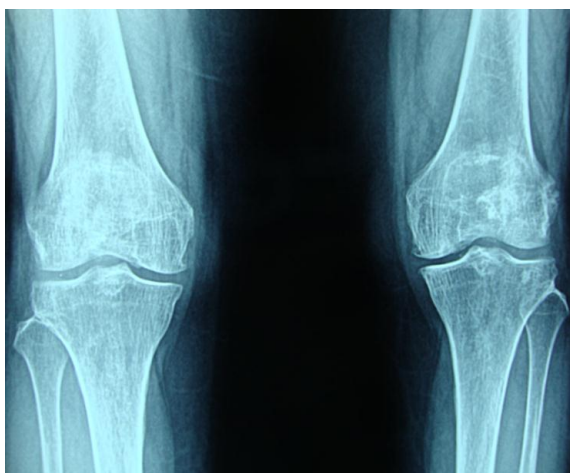
- Họ và tên BN: Hoàng Thị C.
- Giới: Nữ
- Tuổi: 61
- Địa chỉ: Cầu Giấy - Hà Nội
- Ngày vào viện: 09/04/2012

### II. Phần chuyên môn

Bệnh diễn biến 4 năm nay với triệu chứng đau khớp gối 2 bên kiểu cơ học. Bệnh nhân có biểu hiện sưng và tràn dịch khớp gối tái phát nhiều lần. Dấu hiệu phá vỡ khớp là 10 phút. Hạn chế vận động khớp gối 2 bên, biên độ gấp khớp gối là  $100^\circ$ . Đánh giá theo các thang điểm trước điều trị là VAS 8 điểm, WOMAC 51 điểm và LEQUESNE là 18,5 điểm ở cả 2 khớp gối. Xét nghiệm đánh giá tình trạng viêm: bạch cầu, CRP, máu lắng trong giới hạn bình thường.

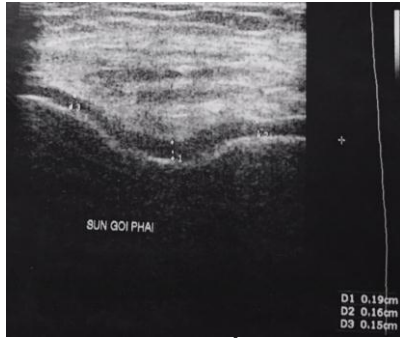
Sau 1 năm điều trị, bệnh nhân đỡ đau khớp gối 2 bên khi đi lại, khi lên xuống cầu thang, không phải chống hay vịn tay khi thay đổi tư thế. Có thể đi bộ trên đường lồi lõm tốt. Không còn dấu hiệu cứng khớp vào buổi sáng. Biên độ gấp khớp gối là  $130^\circ$  ở cả 2 khớp gối. Thang điểm VAS, WOMAC và LEQUESNE đều có sự cải thiện lần lượt là 1 điểm, 5 điểm và 1 điểm. Có sự cải thiện về bề dày sụn khớp, tình trạng phù tủy xương trên siêu âm và cộng hưởng từ sau điều trị.

Hình ảnh XQ trước điều trị: Thoái hóa khớp gối 2 bên giai đoạn III theo phân loại của Kellgren và Lawrence.

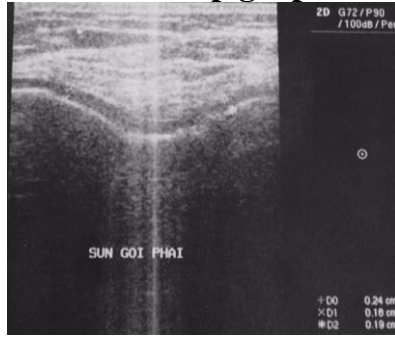


**Kết quả điều trị trên siêu âm**

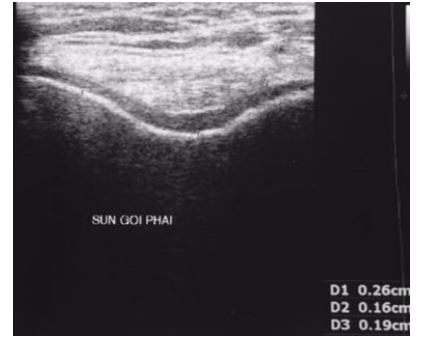
**Khớp gối phải**



*Trước điều trị*

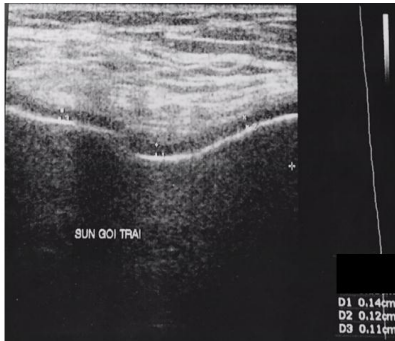


*Sau 6 tháng*

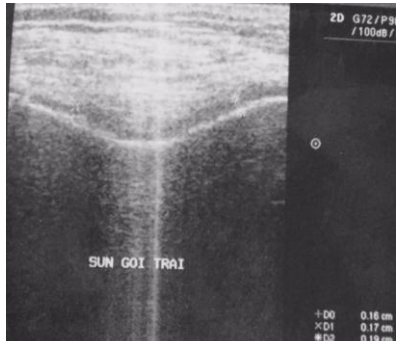


*Sau 1 năm*

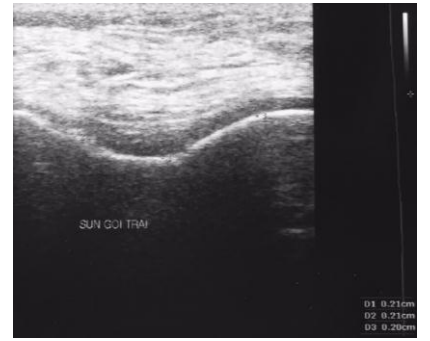
**Khớp gối trái**



*Trước điều trị*



*Sau 6 tháng*



*Sau 1 năm*

**Kết quả điều trị trên MRI**

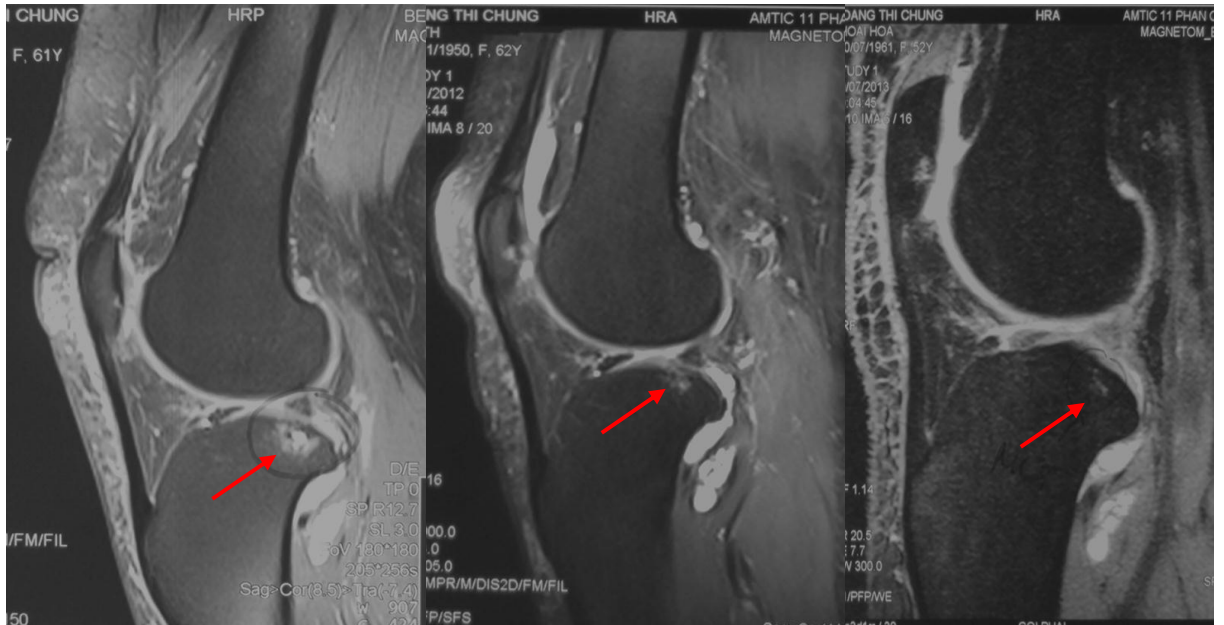


*Bề dày sụn khớp vị trí lõi cầu trong khớp gối trái trước ĐT là 0,7mm*



*Bề dày sụn khớp vị trí lõi cầu trong khớp gối trái sau 6 tháng ĐT là 1,0 mm*





*Phù tủy xương ở lồi cầu  
trong khớp gối phải  
trước ĐT*

*Phù tủy xương ở lồi cầu  
trong khớp gối phải  
sau 6 tháng ĐT*

*Phù tủy xương ở lồi  
cầu trong khớp gối  
phải  
sau 1 năm ĐT*



### 3. Triệu chứng lâm sàng

Thông số	Khớp gối phải						Khớp gối trái					
	T0	T1	T4	T13	T26	T52	T0	T1	T4	T13	T26	T52
Thời gian mắc bệnh												
Sưng												
Nóng												
Đỏ												
Đau kiểu: + Cơ học + Viêm												
Cứng khớp buổi sáng (phút)												
Lạo xạo xương khi khám												
Tăng nhiệt độ tại khớp												
Dấu hiệu bào gồ												
Dấu hiệu bập bênh XBC												
Kén Baker												
Biên độ vận động: + Gấp + Duỗi												
Điểm VAS												
Điểm Lequesne												
Điểm WOMAC												
Điểm WOMAC đau												
Điểm WOMAC vận động												
Điểm WOMAC cứng khớp												

Chiều cao:.....cm    Cân nặng:..... kg    BMI.....

Chu vi vòng bụng:.....cm

#### 4. Cận lâm sàng:

##### 4.1. Chẩn đoán hình ảnh:

Tổn thương XQ	Vị trí	Trước điều trị				Sau điều trị 1 năm			
		Khớp gối P		Khớp gối T		Khớp gối P		Khớp gối T	
		Có	Không	Có	Không	Có	Không	Có	Không
<b>1. Hẹp khe khớp</b>	Đùi chày trong								
	Đùi chày ngoài								
	Đùi chày								
<b>2. Gai xương</b>	Đùi chày trong								
	Đùi chày ngoài								
	Đùi chày								
<b>3. Đặc xương dưới sụn</b>	Lồi cầu trong								
	Lồi cầu ngoài								
	Mâm chày trong								
	Mâm chày ngoài								
	Mặt bánh chày								
<b>4. U xương sụn</b>									
<b>5. Giai đoạn</b>									

Tổn thương trên SA	Khớp gối phải		Khớp gối trái	
<b>1. Bề dày sụn</b>				
N				
L				
M				
<b>2. Cấu trúc âm của sụn</b>	<b>Đồng nhất</b>	<b>Không đồng nhất</b>	<b>Đồng nhất</b>	<b>Không đồng nhất</b>
<b>3. Bề mặt sụn khớp</b>	<b>Đều</b>	<b>Không đều</b>	<b>Đều</b>	<b>Không đều</b>
Mặt trong MHD				
Mặt ngoài MHD				
<b>4. Bề mặt xương dưới sụn</b>	<b>Đều</b>	<b>Không đều</b>	<b>Đều</b>	<b>Không đều</b>
Mặt trong khớp rỗng rọc				
Mặt ngoài khớp rỗng rọc				
<b>5. Dịch khớp</b>				
Không có dịch				
Mức độ ít (<5mm)				
Mức độ TB (5-10mm)				
Mức độ nhiều (>10mm)				
	<b>Có</b>	<b>Không</b>	<b>Có</b>	<b>Không</b>

<b>6. Dày màng hoạt dịch</b>				
<b>7. Gai xương</b>				
Khe đùi chày trong				
Khe đùi chày ngoài				
<b>8. Kén Baker</b>				
<b>9. Nốt Canxi hóa MHD</b>				

*Tổn thương trên cộng hưởng từ:* Phiếu kèm theo

**4.2. Xét nghiệm máu:**

Xét nghiệm \ Thời gian	T0	T26	T52
Hồng cầu (T/l)			
Bạch cầu (G/l)			
Tiểu cầu (G/l)			
Máu lắng (mm)			
PT (%)			
Urê (mmol/l)			
Creatinin ( $\mu\text{mol/l}$ )			
Glucose (mmol/l)			
GOT/GPT (U/l)			
Cholesterol/Triglycerid			
CRP (mg/dl)			

**4.3. Đo mật độ xương:**

- T score ở cột sống thắt lưng / cổ xương đùi:

- Đánh giá mật độ xương:

Bình thường  Giảm mật độ xương  Loãng xương

**5. Đặc điểm phân đoạn tế bào nền mạch máu thu được**

- Thê tích mỡ thu được:

- Thê tích dung dịch chứa tế bào gốc thu được:

- Số ml bảo quản:

- Tổng số tế bào nền:  $\times 10^6 / \text{ml}$

- Tổng số TB gốc tách được:  $\times 10^6 / \text{ml}$

- Tổng số TB gốc tiêm một khớp gối:  $\times 10^6 / \text{ml}$

- Cây khuẩn dương tính: không  có

## **6. Tác dụng phụ:**

### **6.1. Các tai biến tại khớp:**

- Viêm màng hoạt dịch khớp:
  - + *Dày màng hoạt dịch*: không  có
  - + *Tràn dịch khớp*: không  có
- Đau tăng sau tiêm: không  có  VAS
- Nhiễm khuẩn phần mềm quanh khớp: không  có
- Viêm khớp nhiễm khuẩn: không  có
- Chảy máu khớp: không  có

### **6.2. Tại vùng bụng sau hút mỡ:**

- Đau sau hút: không  có  VAS
- Nhiễm khuẩn phần mềm quanh chỗ hút mỡ : không  có
- Tụ máu tại chỗ: không  có  Vị trí..... Số ngày hết:.....ngày
- Chảy máu: không  có

### **6.3. Triệu chứng toàn thân:**

- Nhức đầu, chóng mặt, mẩn ngứa, sốt,...: không  có
- Các triệu chứng khác (nếu có):
- Các lý do bỏ điều trị (nếu có):

## **7. Hải lòng với liệu pháp điều trị:**

- Sau 6 tháng: không  có
- Sau 1 năm: không  có

Hà Nội, ngày tháng năm 201  
Người làm bệnh án

## PHIẾU XQ KHỚP GỐI 2 BÊN

### I. PHẦN HÀNH CHÍNH

1. Họ và tên:

2. Tuổi:

3. Giới: Nam / Nữ

4. Ngày chụp XQ: Lần 1: Lần 2:

### II. KẾT QUẢ CHỤP XQ

Tổn thương	Vị trí	Trước điều trị				Sau điều trị 1 năm			
		Khớp gối P		Khớp gối T		Khớp gối P		Khớp gối T	
		Có	Không	Có	Không	Có	Không	Có	Không
1. Hẹp khe khớp	Đùi chày trong								
	Đùi chày ngoài								
	Đùi chề								
2. Gai xương	Đùi chày trong								
	Đùi chày ngoài								
	Đùi chề								
3. Đặc xương dưới sụn	Lồi cầu trong								
	Lồi cầu ngoài								
	Mâm chày trong								
	Mâm chày ngoài								
	Mặt bánh chề								
4. U xương sụn									
5. Giai đoạn									

*Người đọc 1*

*Người đọc 2*

## PHIẾU SIÊU ÂM BỆNH NHÂN NGHIÊN CỨU

### I. PHẦN HÀNH CHÍNH

- Họ và tên:
- Tuổi:
- Giới: Nam/Nữ
- Ngày siêu âm:
- Thời điểm theo dõi: Trước điều trị  Sau 6 tháng  Sau 1 năm

### II. KẾT QUẢ SIÊU ÂM

Tổn thương	Khớp gối phải		Khớp gối trái	
<b>1. Bề dày sụn (mm)</b>				
N				
L				
M				
<b>2. Cấu trúc âm của sụn</b>	<b>Đồng nhất</b>	<b>Không đồng nhất</b>	<b>Đồng nhất</b>	<b>Không đồng nhất</b>
<b>3. Bề mặt sụn khớp</b>	<b>Đều</b>	<b>Không đều</b>	<b>Đều</b>	<b>Không đều</b>
Mặt trong MHD				
Mặt ngoài MHD				
<b>4. Dịch khớp</b>				
Không có dịch				
Mức độ ít (<5mm)				
Mức độ TB (5-10mm)				
Mức độ nhiều (>10mm)				
	<b>Có</b>	<b>Không</b>	<b>Có</b>	<b>Không</b>
<b>5. Dày màng hoạt dịch</b>				
<b>6. Gai xương</b>				
Khe đùi chày trong				
Khe đùi chày ngoài				
<b>7. Kén Baker</b>				
<b>8. Nốt Canxi hóa MHD</b>				

*Người đọc kết quả*



Họ tên BN:

Giới: Nam/Nữ

Tuổi:

Ngày chụp:

MRI khớp gối P / T theo thang điểm KOSS

**Tổn thương xương**

Vị trí tổn thương		Tổn thương sụn		Tổn thương xương		Gai xương 1: Rìa 2: Gian lồi cầu 3: Trung tâm		Kén dưới sụn	Phù tủy xương
		Rộng	Sâu	Rộng	Sâu	Mức độ	Vị trí		
Xương bánh chè	Mào bánh chè								
	Mặt trong bánh chè								
	Mặt ngoài bánh chè								
Xương đùi	Mặt trong khớp rỗng rọc								
	Mặt ngoài khớp rỗng rọc								
	Mặt lồi cầu trong								
	Mặt lồi cầu ngoài								
Xương chày	Mâm chày trong								
	Mâm chày ngoài								

**Bề dày sụn khớp**

Bề dày sụn khớp (mm)	Vị trí			Bề dày trung bình
	Lồi cầu ngoài	Lồi cầu trong	Liên lồi cầu	
Đầu dưới xương đùi				
Đầu trên xương chày				
Khớp đùi chè				

**Tổn thương sụn chêm**

Vùng tổn thương		Kiểu rách	Lồi	Thoái hóa	Mất sụn	Kiểu rách
Sụn chêm trong	Sừng trước					0-Không rách
	Sừng sau					1-Rách ngang
	Thân					2-Rách dọc
Sụn chêm ngoài	Sừng trước					3-Rách nan hoa
	Sừng sau					4-Rách phức tạp
	Thân					5-Rách quai xô

**Đánh giá tràn dịch ở các khoang**

Vị trí dịch	Không(0)/ Có (1)	Mức độ tràn dịch
Túi cùng trên xương bánh chè		<b>0/1/2/3</b>  0: không tràn dịch 1 (ít): Tràn dịch 1-2 ngách 2 (vừa): Tràn dịch $\geq 3$ ngách 3 (nhiều): Tràn dịch tất cả các ngách
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		
Quanh sụn chêm		
Kén Baker		
Dày màng hoạt dịch		

Người đọc 1

Người đọc 2

### Định nghĩa các mức độ thương tổn

<b>Mức độ sâu tổn thương sụn</b>		<b>Điểm KOSS</b>
	- Mức 0: không tổn thương	0
	- Mức 1: mất sụn dưới 50% độ dày	1
	- Mức 2: mất từ 50% độ dày trở lên	2
	- Mức 3: mất toàn bộ hoặc gần toàn bộ dày sụn	3
<b>Mức độ sâu tổn thương xương</b>		
	- Mức 0: không tổn thương	0
	- Mức 1: nhẹ (<2 mm)	1
	- Mức 2: vừa (2-5mm)	2
	- Mức 3: nặng (> 5mm)	3
<b>Mức độ rộng của tổn thương sụn ( hoặc xương)</b>		
	- Mức 0: không tổn thương	0
	- Mức 1: nhẹ (< 5mm)	1
	- Mức 2: vừa ( 5-10 mm)	2
	- Mức 3: nặng (> 10 mm)	3
<b>Vị trí</b>	<b>Gai xương</b>	
Gai vùng rìa	- Mức 0: không có gai	0
Gai vùng gian LC	- Mức 1: nhẹ (< 3mm)	1
Gai trung tâm	- Mức 2: vừa ( 3-5 mm)	2
	- Mức 3: nặng (> 5mm)	3
<b>Kén dưới sụn</b>		
	- Mức 0: không có kén	0
	- Mức 1: nhẹ (< 3mm)	1
	- Mức 2: vừa ( 3-5 mm)	2
	- Mức 3: nặng (> 5mm)	3
<b>Phù tủy xương</b>		
	- Mức 0: không có phù tủy	0
	- Mức 1: nhẹ (đường kính < 5 mm)	1
	- Mức 2: vừa (đường kính 5- 20 mm)	2
	- Mức 3: nặng (đường kính > 20 mm)	3
<b>Rách sụn chêm</b>		
	- Không rách	0
	- Rách ngang	1
	- Rách dọc	2
	- Rách nan hoa	3
	- Rách phức tạp	4
	- Rách quai xô	5
<b>Lồi sụn chêm</b>		
	- Mức 0: không lồi	0
	- Mức 1: nhẹ (< 1/3 bề rộng sụn lồi)	1
	- Mức 2: vừa ( 1/3-2/3 bề rộng sụn lồi)	2
	- Mức 3: nặng (> 2/3 bề rộng sụn lồi)	3
<b>Thoái hóa sụn chêm</b>		
	- Mức 0: không thoái hóa	0
	- Mức 1: ô nhỏ vùng trung tâm sụn có tín hiệu trung gian	1
	- Mức 2: ô tín hiệu trong sụn có tín hiệu trung gian được bao bọc bởi một đường viền ngoại biên rộng, giảm tín hiệu	2
	- Mức 3: ô tín hiệu ở trung tâm sụn chêm có tín hiệu trung gian được bao bọc bởi 1 đường viền ngoại biên mỏng, giảm tín hiệu	3

## Thang điểm LEQUESNE

**Họ tên BN:**

**Ngày đánh giá:**

Tình trạng bệnh nhân		T0	T1	T4	T13	T26	T52
<b>I. Đau (hoặc khó chịu)</b>							
<b>1. Ban đêm, khi nằm trên giường</b>							
- Không đau	0						
- Đau khi cử động	1						
- Đau khi không cử động	2						
<b>2. Thời gian đau hiệu quả phá gỉ khớp buổi sáng hoặc đau sau khi ngủ dậy</b>							
- Không	0						
- Dưới 15 phút	1						
- Trên 15 phút	2						
<b>3. Đau tăng khi đứng tại chỗ trong 30 phút</b>							
- Không	0						
- Có	1						
<b>4. Đau khi đi bộ</b>							
- Không đau	0						
- Chỉ xảy ra sau khi đi một khoảng cách nào đó	1						
- Đau ngay sau khi bắt đầu đi và ngày càng tăng	2						
<b>5. Đau hoặc khó chịu khi đổi tư thế từ ngồi sang đứng mà không vịn tay</b>							
- Không	0						
- Có	1						
<b>II. Phạm vi đi bộ tối đa (Kể cả tự nguyện chịu đau)</b>							
<b>1. Khoảng cách đi bộ tối đa</b>							
- Không giới hạn	0						
- > 1km nhưng giới hạn	1						
- Khoảng 1km (khoảng 15 phút)	2						
- Khoảng 500m - 900m (chừng 8-15 phút)	3						
- Khoảng 300m - 500m	4						
- Khoảng 100m - 300m	5						
- Dưới 100m	6						

<b>2. Cần trợ giúp bằng dụng cụ</b>						
- Không cần	0					
- Cần một gậy hoặc một nạng chống trợ giúp	1					
- Cần hai gậy hoặc hai nạng chống trợ giúp	2					
<b>III. Những hoạt động khác trong cuộc sống hàng ngày</b>						
<b>1. Lên cầu thang</b>						
- Dễ dàng	0					
- Hơi khó khăn	0,5					
- Khá khó khăn	1,0					
- Rất khó	1,5					
- Không thể	2,0					
<b>2. Xuống cầu thang</b>						
- Dễ dàng	0					
- Hơi khó khăn	0,5					
- Khá khó khăn	1,0					
- Rất khó	1,5					
- Không thể	2,0					
<b>3. Có thể ngồi xổm hoặc quỳ gối</b>						
- Dễ dàng	0					
- Hơi khó khăn	0,5					
- Khá khó khăn	1,0					
- Rất khó	1,5					
- Không thể	2,0					
<b>4. Có thể đi bộ trên mặt đất lồi lõm</b>						
- Dễ dàng	0					
- Hơi khó khăn	0,5					
- Khá khó khăn	1,0					
- Rất khó	1,5					
- Không thể	2,0					

## Thang điểm WOMAC

**Họ tên BN:**

**Ngày đánh giá:**

Tình trạng bệnh nhân			T0	T1	T4	T13	T26	T52
<b>I. Đau:</b>	<b>Đáp ứng</b>	<b>Điểm</b>						
(1) Đi bộ trên mặt phẳng	Không	0						
(2) Leo lên, xuống cầu thang	Nhẹ	1						
(3) Khi ngủ tối	Vừa	2						
(4) Khi nghỉ ngơi (ngồi, nằm)	Nặng	3						
(5) Khi đứng thẳng	Rất nặng	4						
<b>II. Cứng khớp:</b>								
(1) Cứng khớp buổi sáng khi mới ngủ dậy								
(2) Cứng khớp muộn trong ngày, sau khi nằm, ngồi, nghỉ ngơi								
<b>III. Chức năng vận động:</b>								
(1) Xuống cầu thang								
(2) Leo lên cầu thang								
(3) Đang ngồi đứng lên								
(4) Đứng								
(5) Cúi người								
(6) Đi trên mặt bằng								
(7) Bước vào hay bước ra khỏi ô tô								
(8) Đi chợ								
(9) Đeo tất								
(10) Dậy khỏi giường								
(11) Cởi tất								
(12) Nằm trên giường								
(13) Vào/ ra nhà tắm								
(14) Ngồi								
(15) Vào hoặc ra khỏi nhà vệ sinh								
(16) Làm việc nặng (cuộn tấm bạt lớn, nhắc túi xách chứa rau nặng...)								
(17) Làm việc nhà nhẹ (quét phòng, lau bụi, nấu ăn...)								

BỘ Y TẾ  
BỆNH VIỆN BẠCH MAI

CỘNG HÒA XÃ HỘI CHỦ NGHĨA VIỆT NAM  
Độc lập-Tự do-Hạnh phúc

\*\*\*\*\*

GIẤY CAM ĐOAN ĐỒNG Ý ĐIỀU TRỊ  
THOÁI HÓA KHỚP GỐI BẰNG TẾ BÀO GỐC MÔ MỠ TỰ THÂN

Tên tôi là: ..... Tuổi:.....Giới: Nam/Nữ  
Dân tộc:.....  
Nghề nghiệp:.....  
Địa chỉ:.....  
Hiện đang được điều trị tại:.....

Sau khi đọc kỹ tờ cung cấp thông tin và nghe bác sỹ giải thích về tình trạng bệnh của tôi cũng như mọi nguy cơ, tai biến khi tiến hành điều trị lấy tế bào gốc từ mô mỡ và thủ thuật tiêm tế bào gốc mô mỡ tự thân vào khớp gối.

Tôi tự nguyện viết giấy cam đoan này để làm bằng và đồng ý thực hiện thủ thuật. Nếu có điều gì xảy ra tôi và gia đình tôi không thắc mắc kiện cáo gì.

***Hà Nội ngày .... tháng ..... năm 201***

Người bệnh

(Ký, ghi rõ họ tên)

BỘ Y TẾ

CỘNG HÒA XÃ HỘI CHỦ NGHĨA VIỆT NAM  
Độc lập - Tự do - Hạnh phúc

Số: 95/QĐ-BYT

Hà Nội, ngày 11 tháng 01 năm 2012

### QUYẾT ĐỊNH

Về việc ban hành Quy trình phân tách tế bào gốc từ mô mỡ và  
Quy trình kỹ thuật điều trị thoái hóa khớp gối bằng tế bào gốc từ mô mỡ tự thân  
áp dụng thí điểm tại Bệnh viện Bạch Mai

### BỘ TRƯỞNG BỘ Y TẾ

Căn cứ Nghị định số 188/2007/NĐ-CP ngày 27/12/2007 của Chính phủ quy định chức năng, nhiệm vụ, quyền hạn và cơ cấu tổ chức của Bộ Y tế;

Xét đề nghị của Bệnh viện Bạch Mai tại công văn số 495/BM-CV ngày 10/8/2011 đề nghị Bộ Y tế xem xét, phê duyệt Quy trình sản xuất tế bào gốc từ mô mỡ tự thân và Quy trình kỹ thuật điều trị thoái hóa khớp gối bằng tế bào gốc;

Căn cứ Biên bản họp Hội đồng chuyên môn nghiệm thu Quy trình sản xuất tế bào gốc từ mô mỡ tự thân và Quy trình kỹ thuật điều trị thoái hóa khớp gối bằng tế bào gốc (được thành lập theo Quyết định số 76/QĐ-KCB ngày 16/9/2011 của Cục trưởng Cục Quản lý khám, chữa bệnh);

Theo đề nghị của Cục trưởng Cục Quản lý khám, chữa bệnh,

### QUYẾT ĐỊNH:

**Điều 1.** Ban hành kèm theo Quyết định này Quy trình phân tách tế bào gốc từ mô mỡ và Quy trình kỹ thuật điều trị thoái hóa khớp gối bằng tế bào gốc từ mô mỡ tự thân được áp dụng thí điểm tại Bệnh viện Bạch Mai.

**Điều 2.** Bệnh viện Bạch Mai chịu trách nhiệm bảo đảm về cơ sở vật chất, trang thiết bị, nhân lực có trình độ chuyên môn để thực hiện Quy trình phân tách tế bào gốc từ mô mỡ và Quy trình kỹ thuật điều trị thoái hóa khớp gối bằng tế bào gốc từ mô mỡ tự thân; thực hiện đúng các quy chế chuyên môn do Bộ Y tế ban hành và các quy định pháp luật liên quan. Sau khi triển khai áp dụng thí điểm quy trình trên 100 người bệnh, đề nghị Bệnh viện báo cáo kết quả về Bộ Y tế.

**Điều 3.** Quyết định này có hiệu lực kể từ ngày ký, ban hành.

**Điều 4.** Các ông, bà: Chánh Văn phòng Bộ, Chánh thanh tra Bộ, Tổng Cục trưởng, Cục trưởng và Vụ trưởng các Tổng cục, Cục, Vụ thuộc Bộ Y tế, Giám đốc Bệnh viện Bạch Mai chịu trách nhiệm thi hành Quyết định này./.

**Nơi nhận:**

- Như Điều 4;
- Bộ trưởng (để báo cáo);
- Các Thứ trưởng;
- Lưu: VT, KCB.

KT. BỘ TRƯỞNG  
THỨ TRƯỞNG  
  
Nguyễn Thị Xuyên