

BỘ GIÁO DỤC VÀ ĐÀO TẠO

BỘ Y TẾ

TRƯỜNG ĐẠI HỌC Y HÀ NỘI



NGUYỄN ĐÌNH HÒA

**NGHIÊN CỨU ỨNG DỤNG
GHÉP TẾ BÀO GỐC MÔ MỠ TỰ THÂN ĐIỀU TRỊ
CHẤN THƯƠNG CỘT SỐNG NGỰC - THẮT LƯNG
LIỆT TỬY HOÀN TOÀN**

LUẬN ÁN TIẾN SĨ Y HỌC

HÀ NỘI - 2015

BỘ GIÁO DỤC VÀ ĐÀO TẠO

BỘ Y TẾ

TRƯỜNG ĐẠI HỌC Y HÀ NỘI



NGUYỄN ĐÌNH HÒA

**NGHIÊN CỨU ỨNG DỤNG
GHÉP TẾ BÀO GỐC MÔ MỠ TỰ THÂN ĐIỀU TRỊ
CHẤN THƯƠNG CỘT SỐNG NGỰC - THẮT LƯNG
LIỆT TỬY HOÀN TOÀN**

Chuyên ngành: Chấn thương chỉnh hình và tạo hình

Mã số: 62720129

LUẬN ÁN TIẾN SĨ Y HỌC

Người hướng dẫn khoa học:

PGS. TS. Nguyễn Văn Thạch

PGS. TS. Lê Văn Đông

HÀ NỘI, 9 - 2015

LỜI CAM ĐOAN

Tôi là NGUYỄN ĐÌNH HÒA nghiên cứu sinh khóa 31 Trường Đại học Y Hà Nội, chuyên ngành Ngoại chấn thương chỉnh hình và tạo hình, xin cam đoan:

1. Đây là luận án do bản thân tôi trực tiếp thực hiện dưới sự hướng dẫn của PGS.TS Nguyễn Văn Thạch và PGS. TS. Lê Văn Đông.
 2. Công trình này không trùng lặp với bất kỳ nghiên cứu nào khác đã được công bố tại Việt Nam
 3. Các số liệu và thông tin trong nghiên cứu là 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 20 tháng 5 năm 2015

NGUYỄN ĐÌNH HÒA

MỤC LỤC

Lời cam đoan

Mục lục

Danh mục các chữ viết tắt

Danh mục bảng

Danh mục biểu đồ

Danh mục hình ảnh

ĐẶT VẤN ĐỀ.....	1
CHƯƠNG 1 TỔNG QUAN.....	3
1.1. NHỮNG VẤN ĐỀ LIÊN QUAN TỚI CHẨN THƯƠNG CỘT	
SÔNG LIỆT TỬY.....	3
1.1.1. Sinh lý bệnh chấn thương cột sống liệt tửy.....	3
1.2. QUÁ TRÌNH HÀN GẮN TỔN THƯƠNG THẦN KINH TỰ	
NHIÊN.....	9
1.2.1. Quá trình viêm.....	10
1.2.2. Quá trình liền sẹo thần kinh.....	11
1.3. TRIỆU CHỨNG LÂM SÀNG VÀ CHẨN ĐOÁN HÌNH ẢNH	12
1.3.1. Triệu chứng lâm sàng.....	12
1.3.2. Cận lâm sàng (Các phương pháp chẩn đoán hình ảnh).....	13
1.4. CÁC PHƯƠNG PHÁP ĐIỀU TRỊ CHẨN THƯƠNG CỘT SỐNG	
LIỆT TỬY.....	16
1.4.1. Phương pháp cổ điển.....	16
1.4.2. Liệu pháp TBG trong điều trị CTCS.....	19
CHƯƠNG 2 ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU	39
2.1. ĐỐI TƯỢNG NGHIÊN CỨU	39

2.2. PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU	40
2.2.1. Các công cụ đánh giá.....	40
2.2.3. Mô tả nghiên cứu	50
2.2.4. Chỉ định ghép TBG.....	52
2.2.5. Chuẩn bị bệnh nhân trước khi tiến hành các phương pháp can thiệp.....	52
2.2.6. Chuẩn bị TBG mô mỡ.....	52
2.2.7. Phương pháp can thiệp và ghép tế bào mô mỡ tự thân.....	58
2.2.8. Theo dõi và điều trị sau ghép TBG mô mỡ tự thân.....	61
2.3. PHƯƠNG PHÁP ĐÁNH GIÁ	62
2.3.1. Thời điểm và hình thức đánh giá.....	62
2.3.2. Phương pháp thu thập, phân tích số liệu	63
2.4. VẤN ĐỀ ĐẠO ĐỨC TRONG NGHIÊN CỨU Y SINH HỌC.....	64
CHƯƠNG 3 KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU VÀ BÀN LUẬN.....	66
3.1. ĐẶC ĐIỂM CHUNG CỦA NHÓM BỆNH NHÂN NGHIÊN CỨU... ..	66
3.1.1. Giới.....	66
3.1.2. Tuổi	67
3.1.3. Nghề nghiệp.....	67
3.1.4. Dư địa lý	68
3.2. BỆNH CẢNH LÂM SÀNG CHUNG	68
3.2.1. Nguyên nhân chấn thương.....	68
3.2.2. Hình thức sơ cứu	69
3.2.3. Cơ chế chấn thương.....	69
3.3. TRIỆU CHỨNG LÂM SÀNG VÀ HÌNH ẢNH CẬN LÂM SÀNG	69
3.3.1. Triệu chứng lâm sàng	69
3.3.2. Đặc điểm chẩn đoán hình ảnh.....	70

3.4. ĐẶC ĐIỂM VÀ NHỮNG ĐẶC TÍNH TBG MÔ MỠ TRÊN BỆNH NHÂN CHÂN THƯƠNG CỘT SỐNG NGỰC-THẮT LƯNG LIỆT TUYỆT HOÀN TOÀN	71
3.4.1 Đặc điểm về mô mỡ sau khi thu nhận	71
3.4.2. Đặc điểm TBG trung mô ở các mũi tiêm thông qua nuôi cấy....	76
3.4.3. Đặc điểm về chất lượng tế bào ở các mũi tiêm.....	78
3.4.4 Mối tương quan giữa kết quả TBG với kết quả điều trị	80
3.5. NGHIÊN CỨU ĐIỀU TRỊ PHẪU THUẬT VÀ ỨNG DỤNG GHÉP TBG	81
3.5.1. Phẫu thuật lấy mỡ bụng tách TBG	81
3.5.2. Thời điểm phẫu thuật.....	81
3.5.3. Đường vào.....	82
3.5.4. Thời gian nằm viện	83
3.5.5. Tổn thương thần kinh	83
3.5.6. Phương thức giải ép	83
3.5.7. Phương thức cố định.....	84
3.6. ĐÁNH GIÁ KẾT QUẢ.....	84
3.6.1. Đánh giá kết quả sau ghép	84
3.6.3. Các biến chứng và biến cố sau ghép.....	98
CHƯƠNG 4 BÀN LUẬN.....	100
4.1. ĐẶC ĐIỂM NHÓM NGHIÊN CỨU.....	100
4.2. ĐẶC ĐIỂM LÂM SÀNG VÀ HÌNH ẢNH CẬN LÂM SÀNG.....	101
4.2.1. Đặc điểm lâm sàng	101
4.2.2. Đặc điểm trên hình ảnh X-quang và CT	103
4.2.3. Đặc điểm trên hình ảnh cộng hưởng từ	103
4.2.4. Đặc điểm chức năng bàng quang.....	107
4.2.5. Đặc điểm trên đo điện chẩn thần kinh cơ.....	111

4.6. ĐẶC ĐIỂM VÀ NHỮNG ĐẶC TÍNH TBG MÔ MỠ TRÊN BỆNH NHÂN CHẤN THƯƠNG CỘT SỐNG NGỰC-THẮT LƯNG LIỆT TỬY HOÀN TOÀN	113
4.6.1. Đặc điểm về mô mỡ và lượng TBG trung mô thu được sau khi phân lập.....	113
4.6.2. Đặc điểm về số lượng TBG trung mô thu nhận từ mô mỡ ở các mũi tiêm thông qua nuôi cấy	115
4.6.3. Đặc điểm về chất lượng tế bào ở các mũi tiêm.....	118
4.6.4. Mối tương quan giữa kết quả TBG với kết quả điều trị	119
4.7. KỸ THUẬT GHÉP TBG MÔ MỠ	121
4.8. BÀN LUẬN VỀ TÍNH CẤP THIẾT, KHẢ NĂNG ỨNG DỤNG GHÉP TBG MÔ MỠ TỰ THÂN VÀ TÍNH AN TOÀN CỦA PHƯƠNG THỨC GHÉP	122
KẾT LUẬN	128
KIẾN NGHỊ	130
TÀI LIỆU THAM KHẢO	

DANH MỤC CÁC CHỮ VIẾT TẮT

ADSC	Adipose- derived stem cells	TBG mỡ
ASIA	American spinal injury association	Hiệp hội chấn thương cột sống Hoa Kỳ
BMSC	Bone marrow stem cells	TBG tủy xương
BMMNC	Bone marrow mononuclear cells	Tế bào đơn nhân tủy xương
CT	Computed Tomography	Chụp cắt lớp vi tính
CNS	Central nervous system	Hệ thống thần kinh trung ương
EMG	Electromyography	Điện cơ
FGF	Fibroblast growth factor	Nhân tố phát triển nguyên bào sợi
GCP	Good clinical practice	Thực hành lâm sàng tốt
GFAP	Glial fibrillary acidic protein	Protein Glial fibrillary axit
HGF	Hepatocyte growth factor	Nhân tố phát triển
MCC	Maximal canal compromise	Độ tổn thương ống sống tối đa
MMP	Matrix metalloproteinase	
MRI	Magnetic resonance imaging	Cộng hưởng từ
MSCC	Maximal spinal cord compression	Độ chèn ép tủy sống tối đa
NGF	Nerve growth factor	Nhân tố phát triển thần kinh
SSEP	Somatosensory Evoked Potential	Điện thế gọi cảm giác

DANH MỤC BẢNG

Bảng 1.1.	Khám vận động phát hiện mức tổn thương.....	12
Bảng 1.2.	Thang điểm cơ lực chi theo Frankel	13
Bảng 1.3.	Sử dụng MSCs trong điều trị sau tổn thương tủy sống trên mô hình động vật.....	31
Bảng 1.4.	Nghiên cứu ứng dụng TBG điều trị chấn thương cột sống của một số tác giả trên thế giới.....	34
Bảng 1.5.	Phác đồ điều trị bằng hỗn hợp TBG trung mô và tế bào CD34 của bệnh nhân nam 29 tuổi bị chấn thương cột sống cấp độ A.....	37
Bảng 2.1.	Tiêu chí cần thiết và các trường hợp loại trừ	39
Bảng 3.1.	Phân bố bệnh nhân theo nhóm tuổi.....	67
Bảng 3.2.	Mối liên quan giữa bệnh và nghề nghiệp	67
Bảng 3.3.	Mối liên quan giữa bệnh và vùng địa lý.....	68
Bảng 3.4.	Nguyên nhân chấn thương.....	68
Bảng 3.5.	Hình thức sơ cứu.....	69
Bảng 3.6.	Cơ chế chấn thương	69
Bảng 3.7.	Triệu chứng lâm sàng.....	69
Bảng 3.8.	Phân loại bệnh nhân theo vị trí chấn thương.....	70
Bảng 3.9.	Phân loại theo Dennis.....	70
Bảng 3.10.	Tỷ lệ các mức độ thương tổn.....	70
Bảng 3.11.	Tỷ lệ các loại thương tổn.....	71
Bảng 3.12.	Tỷ lệ thành công của quy trình lấy mỡ, phân lập, nuôi cấy, lưu trữ và rã đông sau lưu trữ TBG mô mỡ người	71
Bảng 3.13.	Thể tích mỡ thu được lần đầu tiên của 2 nhóm bệnh nhân lấy mỡ 1 lần và lấy mỡ 2 lần	71

Bảng 3.15.	Số lượng tế bào thu được sau khi phân lập mô mỡ	74
Bảng 3.16.	Trung bình số lượng TBG trung mô ở các mũi tiêm giữa các nhóm tuổi.....	76
Bảng 3.17.	Tốc độ phát triển của tế bào ở các mũi tiêm	76
Bảng 3.18.	Mức độ sống và mức độ hao hụt tế bào sau khi rã đông	Error! Bookmark n
Bảng 3.19.	Mức độ biểu hiện marker bề mặt mẫu tế bào sau phân lập....	79
Bảng 3.20.	Mức độ biểu hiện marker bề mặt trên tế bào nuôi cấy ở các mũi tiêm bằng kỹ thuật FACS	79
Bảng 3.21.	Lượng TBG mũi tiêm 2 còn lại trong dịch não tủy sau 15 ngày tiêm	80
Bảng.3.22.	Đánh giá tính an toàn của các phương thức cấy ghép TBG ..	82
Bảng 3.23.	Tỉ lệ bệnh nhân theo mức độ tổn thương	83
Bảng 3.24.	Phân loại bệnh nhân theo phương thức giải ép	83
Bảng 3.25.	Phân bố bệnh nhân theo phương thức cố định	84
Bảng 3.26.	Mô tả tóm tắt kết quả theo dõi sau ghép	84
Bảng 3.27.	Phục hồi thần kinh sau ghép 6 tháng	86
Bảng 3.28.	Phục hồi thần kinh sau ghép 12tháng	86
Bảng 3.29.	Tình trạng thần kinh sau ghép AIS.....	87
Bảng 3.30.	Kết quả đánh giá thang điểm vận động / cảm giác (AIS) sau 12 tháng	87
Bảng 3.31.	Đánh giá kết quả MRI của nhóm can thiệp tại thời điểm 6 tháng	88
Bảng 3.32.	So sánh kết quả MRI ở 2 nhóm chứng và nhóm can thiệp tại thời điểm trước ghép	89
Bảng 3.33.	So sánh kết quả MRI ở nhóm chứng và nhóm can thiệp sau ghép 6 tháng.....	90

Bảng 3.34.	Đánh giá kết quả cải thiện số cơn co bóp không tự chủ theo thời gian	91
Bảng 3.35.	Kết quả số cơn co bóp không tự chủ của nhóm can thiệp và nhóm chứng tại thời điểm 6 tháng	91
Bảng 3.36.	Đánh giá mức độ cải thiện chức năng bàng quang thông qua 3 chỉ số Pdetmax, VH2Omax, và D theo thời gian.....	92
Bảng 3.37.	Thăm dò chức năng niệu động học trong 2 nhóm chứng và nhóm điều trị.....	92
Bảng 3.38.	Bảng mô tả chi tiết kết quả điện chẩn thần kinh cơ trong 20 bệnh nhân can thiệp.....	94
Bảng 3.39 ^a .	Đánh giá chất lượng cuộc sống trên các thang điểm SF36....	96
Bảng 3.39 ^b .	Đánh giá chất lượng cuộc sống trên các thang điểm Oswestry	96
Bảng 3.39c.	Đánh giá chất lượng cuộc sống trên các thang điểm Barthex ADL.....	98
Bảng 3.40.	Bảng thống kê các biến chứng về phẫu thuật.....	98
Bảng 3.41.	Bảng thống kê các biến chứng sau ghép	99

DANH MỤC BIỂU ĐỒ

Biểu đồ 2.1. Biểu đồ phân tích FACS biểu hiện CD73 bề mặt tế bào nuôi cấy trước khi tiêm mũi 2.....	57
Biểu đồ 2.2. Biểu đồ phân tích FACS biểu hiện CD14 bề mặt tế bào nuôi cấy trước khi tiêm mũi 2.....	57
Biểu đồ 3.1. Tỷ lệ giới.....	66
Biểu đồ 3.2. Mối tương quan giữa tuổi bệnh nhân và lượng mỡ thu được	73
Biểu đồ 3.3. Mối tương quan giữa số lượng TBG mô mỡ thu được và độ tuổi bệnh nhân.....	Error! Bookmark not defined.
Biểu đồ 3.4. Mối tương quan giữa số lượng TBG mô mỡ thu được và thể tích mỡ thu nhận được	Error! Bookmark not defined.
Biểu đồ 3.5. Mối tương quan giữa số lượng TB đơn nhân/ml mỡ và độ tuổi bệnh nhân.....	Error! Bookmark not defined.
Biểu đồ 3.6. Tổng số lần nhân đôi của tế bào ở các mũi tiêm	77
Biểu đồ 3.7. Thời gian tế bào nhân đôi ở các giai đoạn nuôi cấy.....	Error! Bookmark not d
Biểu đồ 3.8. Mối tương quan giữa tổng số lượng TBG 4 mũi tiêm và mức độ chèn ép tủy.	Error! Bookmark not defined.
Biểu đồ 3.9. Biểu đồ phân bố bệnh nhân theo mức Pdetmax khảo sát tại hai thời điểm 3 tháng và 6 tháng.....	93
Biểu đồ 3.10. Biểu đồ phân bố bệnh nhân theo Pdetmax khảo sát tại thời điểm 6 tháng trong 2 nhóm chứng và nhóm điều trị	94

DANH MỤC HÌNH

Hình 1.1.	Sơ đồ tái tạo sợi trục.....	11
Hình 1.2.	Phản xạ hành hang	12
Hình 1.3.	Đường biểu diễn đo các áp lực	16
Hình 1.4.	NST đại diện cho MSC người được nuôi cấy qua các giai đoạn P4, P7, P10, P12.	21
Hình 1.5.	Cơ chế sửa chữa tế bào tổn thương liệu pháp TBG.....	24
Hình 1.6.	Cơ chế sinh lý của tủy sống khi bị tổn thương và sự tái tạo lại của tủy sống	29
Hình 2.1.	Phương thức đo lường trên kết quả CHT.....	42
Hình 2.2.	Hệ thống máy niệu động học tại Trung tâm phục hồi chức năng.	43
Hình 2.3.	Bảng phân loại thần kinh và phân loại ASIA.....	45
Hình 2.4.	Bộ dụng cụ lấy mỡ bụng	54
Hình 2.5.	Thao tác lấy mỡ bụng.....	55
Hình 2.6.	Phân đoạn mạch nền sau khi bóc tách TBG từ mô mỡ.....	56
Hình 2.7.	Cố định cột sống và giải ép thần kinh.....	59
Hình 2.8.	Ghép tế bào gốc lần 1	60
Hình 2.9.	Ghép tế bào gốc mũi 2,3.....	61
Hình 4.1.	Kết quả đo lường MCC và MSCC trên 1 bệnh nhân 3 tháng tiêm TBG MT1	104

DANH MỤC SƠ ĐỒ

Sơ đồ 2.1. Sơ đồ nghiên cứu	51
Sơ đồ 2.1. Quy trình nghiên cứu và đánh giá	65

ĐẶT VẤN ĐỀ

Chấn thương cột sống (CTCS) là những thương tổn của xương, dây chằng, đĩa đệm cột sống gây nên tình trạng tổn thương thần kinh tạm thời hoặc vĩnh viễn cho bệnh nhân. Tại Mỹ, hàng năm có khoảng 40 ca CTCS mới trên một triệu dân, tương đương với khoảng 12.000 ca/ năm, trong đó nam giới chiếm đa số với tỷ lệ khoảng 77% và ở tuổi trung bình từ 28,7 đến 39,5 tuổi; nguyên nhân chính là tai nạn giao thông và ngã từ trên cao; tổn thương đụng dập tủy chiếm 70% [1]. Tại Việt Nam, CTCS gặp chủ yếu do tai nạn lao động và tai nạn giao thông với độ tuổi bệnh nhân từ 35-40 có thể chiếm đến 80%, đây là lực lượng lao động chính của xã hội [2].

Trong CTCS, đối với nhóm CTCS không liệt tủy hoặc liệt tủy không hoàn toàn, sau khi điều trị theo đúng phác đồ có thể phục hồi, trở về cuộc sống thường ngày. Nhưng nhóm CTCS có liệt tủy hoàn toàn, với tổn thương thần kinh trầm trọng, dù được phẫu thuật cố định cột sống, giải phóng chèn ép thì khả năng phục hồi gần như rất thấp. Khi bị liệt tủy hoàn toàn, ngoài vấn đề mất sức lao động sau chấn thương và phụ thuộc vào người chăm sóc, bệnh nhân còn phải được điều trị các biến chứng như loét do tỳ đè, nhiễm trùng tiết niệu, viêm tắc tĩnh mạch chi... Điều này không chỉ làm cho việc điều trị tốn kém hơn rất nhiều lần mà còn là một sang chấn tinh thần nặng nề cho bệnh nhân và gia đình, thậm chí nhiều trường hợp bệnh nhân từ chối không muốn tiếp tục điều trị.

Ghép TBG có thể được coi như một phương án phối hợp giúp tăng tỷ lệ phục hồi liệt vận động, cảm giác, hoặc khắc phục một phần di chứng của tổn thương tủy như rối loạn cơ tròn, loét tỳ đè... TBG có thể được lấy từ nhiều nguồn khác nhau, trong đó phổ biến nhất là từ tủy xương và mô mỡ. Từ mô mỡ có thể cho số lượng TBG tương đương hoặc lớn hơn so với tủy xương.

Hơn thế nữa, lấy mô mỡ là kỹ thuật tương đối đơn giản so với lấy tủy xương. Chính vì vậy mô mỡ được coi là nguồn cung cấp TBG tương đối lý tưởng để sử dụng trong điều trị, đặc biệt là điều trị bằng TBG tự thân cho người trưởng thành để không bị thải loại miễn dịch. Qua các bằng chứng được mô tả trong các nghiên cứu *in vitro* về khả năng biệt hóa thành tế bào thần kinh của TBG từ mô mỡ, cho thấy tiềm năng của chúng trong chữa trị bệnh lý có thương tổn tế bào thần kinh.

Gần đây, Việt Nam đã có một số nghiên cứu ứng dụng TBG tạo máu trong điều trị bệnh lý huyết học; TBG tủy xương trong điều trị gãy xương khó liền và khớp giả; TBG mô mỡ trong điều trị bệnh thoái hóa khớp. Các kết quả bước đầu cho thấy ghép TBG là biện pháp tương đối an toàn và đem lại nhiều hiệu quả tốt cho người bệnh. Tuy nhiên, chưa có nghiên cứu nào ứng dụng TBG mô mỡ cho bệnh lý tổn thương tế bào thần kinh.

Từ những cơ sở lý luận và thực tiễn như trên, chúng tôi tiến hành đề tài: **“Nghiên cứu ứng dụng ghép TBG mô mỡ tự thân điều trị chấn thương cột sống ngực – thất lưng liệt tủy hoàn toàn”** nhằm các mục tiêu sau:

- 1. Mô tả đặc điểm lâm sàng và cận lâm sàng của bệnh nhân tổn thương cột sống ngực – thất lưng liệt tủy hoàn toàn được chỉ định ghép TBG.*
- 2. Đánh giá kết quả điều trị của phương pháp ghép TBG mô mỡ tự thân trong chấn thương cột sống ngực – thất lưng liệt tủy hoàn toàn.*

CHƯƠNG 1

TỔNG QUAN

1.1. NHỮNG VẤN ĐỀ LIÊN QUAN TỚI CHẤN THƯƠNG CỘT SỐNG LIỆT TỬY

1.1.1. Sinh lý bệnh chấn thương cột sống liệt tủy

Diễn biến bệnh lý sau chấn thương tủy sống có thể phân theo giai đoạn (cấp tính – mãn tính) hay theo cơ chế thương tổn cấu trúc (nguyên phát – thứ phát). Hai cách phân chia này liên kết chặt chẽ với nhau. Thương tổn nguyên phát hay thứ phát đều có thể xảy ra trong giai đoạn cấp tính hay giai đoạn mãn tính. Thương tổn nguyên phát do lực chấn thương tác động lên tổ chức tủy làm đứt các sợi trục, dập nát các tế bào thần kinh, đứt các mạch máu. Trong giai đoạn cấp (theo định nghĩa là 8 giờ đầu sau chấn thương), chảy máu và hoại tử xảy ra trong chất xám của tủy, tiếp theo là phù nề và chảy máu trong chất trắng của tủy ở 8 giờ tiếp theo. Về sau, các tế bào viêm xâm lấn khu vực tổn thương cùng với sự tăng sản của tế bào đệm. Sự hình thành các tổ chức sẹo và các nang xảy ra từ tuần thứ 1 – 4. Thương tổn thứ phát xảy ra do thiếu tưới máu bởi sự giảm lưu lượng của hệ thống mạch nuôi của đoạn tủy. Sự giảm tưới máu có thể do ống sống bị vỡ gây chèn ép, do chảy máu, do phù nề hoặc do tình trạng tụt huyết áp. Thường thường tất cả các yếu tố này đều tham gia làm tổn thương tủy. Trong giai đoạn cấp, thiếu máu gây nên một loạt các phản ứng sinh học dẫn đến vỡ màng tế bào và hoại tử tế bào. Hàng loạt các phản ứng này đã được nghiên cứu và chứng minh để làm cơ sở tác động của một số thuốc điều trị. Sau này trong giai đoạn mạn, các noron có thể có sự tái sinh bằng phát triển sợi trục và đuôi gai, nhưng quá trình này bị hủy bỏ hay ức chế do một số hiệu lệnh từ bên trong hoặc từ bên ngoài [3],[4],[5].

1.1.1.1. Chấn thương ban đầu: sự phá hủy cấu trúc và rối loạn sinh lý của sợi trục

Trong thực tế khi mổ tử thi các bệnh nhân có chấn thương kín cột sống – tủy sống, chỉ gặp một số ít có đứt tủy, còn phần lớn tủy bị đung giập. Quá trình phá hủy sợi trục diễn ra từ từ, diễn ra tại chỗ bị thương tổn trong nhiều ngày sau chấn thương. Sự phá hủy thường do một loạt các phản ứng bệnh lý gây nên chứ không phải do tác động vật lý trực tiếp. Sợi trục bị phá hủy là do màng sợi trục và các protein tạo nên khung tế bào bị phá hủy. Hậu quả của sợi trục bị đứt là quá trình thoái hóa ngược dòng (thoái hóa Waller) trong đoạn còn lại và ở thân neuron. Tại nơi tủy bị thương tổn, sau hiện tượng chảy máu nhu mô là các tế bào viêm đáp ứng bằng sự thâm nhiễm của các tế bào đa nhân trung tính, rồi các tiểu tế bào đệm và đại thực bào. Từ 1-4 tuần, tế bào hình sao tăng sản, phì đại tạo nên sẹo mô đệm.

Có sự gián đoạn dẫn truyền trong sợi trục ngay sau khi chấn thương. Sự gián đoạn này là do hiện tượng khử cực của màng sợi trục và mất khả năng tái cực do bị thoát K^+ ra ngoài. Ngoài ra thiếu máu tại chỗ trong những giờ đầu của chấn thương cũng dẫn đến mất dẫn truyền. Cuối cùng, sự tái tạo myelin sau chấn thương của các sợi không bị đứt có thể bị rối loạn dẫn đến kém hoặc mất dẫn truyền, mặc dù sợi trục vẫn có vẻ nguyên vẹn [3],[4],[5].

1.1.1.2. Thương tổn thứ phát: Thiếu máu tại chỗ thương tổn

Chấn thương tủy có đặc điểm hay kèm theo sự chảy máu và phù nề trong chất xám. Ngay trong phút đầu, xuất hiện các đốm xuất huyết trong chất xám. Các đám xuất huyết này loang rộng, hợp lại với nhau sau 30-60 phút, gây hoại tử tủy trung tâm. Trong 4-8 giờ tiếp theo, chảy máu có thể ra tới cả chất trắng. Quá trình chảy máu dẫn đến thiếu máu và gây hoại tử tế bào, thậm chí còn hoại tử lên quá chỗ bị chấn thương. Nếu tưới máu được bảo đảm trở lại ngay tức thì, một số tế bào còn lành lặn có thể có sự hồi phục.

Đặc trưng của thiếu máu ở hệ thần kinh trung ương là sự tràn Ca^{++} vào trong tế bào. Sự tràn vào của Ca^{++} qua kênh mở ra do xúc tác của các acid amin, như glutamat. Kênh này là kênh N-methyl, D-aspartat (NMDA). Các thuốc chặn kênh Ca^{++} thông dụng không có tác dụng chặn kênh này. Các phản ứng trao đổi chất gây ức chế các nạt thể, hoạt hóa các phospholipase, protease và ATP-ase dẫn đến mất năng lượng dự trữ và tiêu hủy màng tế bào. Màng tế bào bị tiêu hủy sinh ra một số gốc tự do tiếp tục kích hoạt phospholipase, lipase. Các gốc tự do tăng lên thêm bởi chuyển hóa yếm khí dẫn đến peroxi hóa và cũng dẫn đến hủy màng tế bào [6]. Methylprednisolon 2l-aminosteroid tirilizad có tác dụng ức chế peroxi hóa lipid [5],[7]. Sự dịch chuyển Na^+ vào trong tế bào làm tăng phù gây độc tế bào, nhiễm toan nội tế bào dẫn đến hoại tử tế bào do thiếu oxy. Gần đây người ta còn phát hiện vai trò của protein (CD95 Fass/APO1) trong gây nhồi máu tủy thứ phát sau khi bị chấn thương [8].

1.1.1.3. Thay đổi ở giai đoạn mãn tính: sự hình thành các nang và sẹo

Sau vài tuần mô đệm tạo sẹo nơi thương tổn. Tổ chức sẹo này không chỉ ngăn cản sự tái sinh của sợi trục bằng một hàng rào mà còn có các tế bào ít đuôi gai tiết ra protein ức chế sự phát triển của sợi trục. Các nang là di chứng của hoại tử. Có khi các nang hợp lại tạo nên hiện tượng rỗng ống trung tâm tủy sau chấn thương với các di chứng thần kinh.

Các neuron giao cảm ở sừng bên, trong 2 tuần đầu sau chấn thương tủy, bị giảm hai lần kích thước, tương ứng với quá trình mất khả năng điều tiết vận mạch. Nhưng sau đó người ta quan sát thấy kích thước của chúng lại trở lại bình thường và có lẽ điều này liên quan đến sự phục hồi lại của các trung tâm tự động tủy [9]. Qua các nghiên cứu về sinh lý – giải phẫu bệnh, người ta cho rằng mặc dù không thể nối lại tủy, nhưng các phương pháp phẫu thuật nhằm phục hồi lại giải phẫu cột sống bị gãy, giải phóng chèn ép tủy giúp lưu thông hệ thống mạch máu kết hợp điều trị nội khoa có thể cứu vãn được các tế bào

thần kinh còn sống sót sau chấn thương tủy. Can thiệp ngoại khoa phải rất kịp thời, sớm thì mới có tác dụng điều trị dự phòng [3],[10].

1.1.1.4. Các thay đổi trên lâm sàng

➤ Hiện tượng choáng tủy (sốc tủy)

Ở động vật thí nghiệm, khi cắt ngang tủy sống thì đột ngột mọi chức năng của tủy bị mất hoàn toàn tạo nên hiện tượng choáng tủy. Nguyên nhân của hiện tượng này là do khi tủy bị đứt, tủy mất các tín hiệu từ trung tâm cao hơn, đặc biệt là tín hiệu từ các bó tiền đình - gai, lưới – gai, vỏ - tủy.

Trong con choáng tủy có các biểu hiện sau:

- Huyết áp giảm ngay tức khắc, có khi xuống còn 40mmHg (do mất tác dụng của dây giao cảm lên mạch và tim). Trên người huyết áp trở về bình thường sau vài ngày.

- Tất cả các phản xạ gân xương đều bị mất. Ở người, chúng được hồi phục sau vài tuần.

- Các phản xạ có trung tâm ở tủy cùng, chi phối bàng quang và đại tràng nên rối loạn đại tiểu tiện. Các phản xạ này có thể mất hoàn toàn nhưng cũng có thể phục hồi.

Ở động vật càng cao cấp thì các triệu chứng trên lâm sàng càng trầm trọng hơn [11],[12].

➤ Những rối loạn chức năng do chấn thương tủy sống trên người

Khi tủy bị chấn thương, tủy thuộc vào đoạn tủy hay phần tủy nào bị thương tổn mà có những biểu hiện lâm sàng khác nhau.

- Thương tổn tủy hoàn toàn: mất hoàn toàn vận động, cảm giác, các phản xạ và rối loạn hệ thần kinh thực vật.

Các triệu chứng của choáng tủy ở người cũng gần giống động vật thí nghiệm cấp thấp, nhưng có khác ở chỗ nó trầm trọng hơn và kéo dài hơn.

Thường các triệu chứng này kéo dài từ 48 giờ đến 2 -3 tuần. Trên lâm sàng, các rối loạn chức năng diễn biến theo ba giai đoạn: giai đoạn choáng tủy, giai đoạn các phản xạ bệnh lý xuất hiện và giai đoạn sau cùng là mất tất cả các phản xạ.

Trong giai đoạn choáng tủy, ta thấy liệt mềm, trương lực cơ giảm rất nhiều; từ khu vực tủy bị thương tổn trở xuống tất cả các loại cảm giác, phản xạ đều mất, kèm theo có rối loạn hệ thần kinh thực vật: vận mạch, thân nhiệt, bí đại tiểu tiện, liệt ruột, giãn dạ dày, loét dạ dày - tá tràng do stress. Trong khu vực mất cảm giác cũng không có bài tiết mồ hôi. Do rối loạn dinh dưỡng, nhất là nếu săn sóc không đúng qui cách, các vết loét sẽ xuất hiện sớm ở các điểm tỳ, như vùng xương cụt, vùng mấu chuyển lớn và hai gót chân. Người bệnh sẽ sốt cao do nhiễm khuẩn đường tiết niệu và các vết loét.

Đến giai đoạn hai, choáng tủy được thay thế bằng tình trạng tăng phản xạ thường trực. Các phản xạ gân tăng, co cứng gân gấp, co bóp bàng quang. Về sau, tăng phản xạ duỗi, cuối cùng là sự rối loạn hỗn hợp các phản xạ gấp lẫn phản xạ duỗi. Co cứng các cơ gấp khi có thương tổn ở đoạn tủy ngực thường rõ hơn so với thương tổn đoạn tủy cổ. Các phản xạ bệnh lý xuất hiện theo trình tự sau:

- + Phản xạ co bóp bàng quang và phản xạ co bóp trực tràng.
- + Phản xạ gan bàn chân theo kiểu dấu hiệu Babinski.
- + Phản xạ tự động tủy.
- + Các phản xạ gân xương.
- + Phản xạ duỗi hai chi dưới bất chéo. Giai đoạn này bắt đầu từ tuần thứ ba đến tuần thứ năm sau khi tủy bị chấn thương.

Giai đoạn cuối cùng là giai đoạn mất mọi phản xạ, xuất hiện một vài năm sau khi tủy bị tổn thương. Thông thường những phản xạ nào xuất hiện trở lại sớm sau giai đoạn choáng tủy sẽ mất đi sau cùng. Tuy nhiên nếu người bệnh bị

bội nhiễm (tiết niệu, loét) các quá trình trên có thể bị đảo lộn [4], [13], [14].

Những thay đổi về vận động, cảm giác dễ được nhận biết và đánh giá hơn những thay đổi của hệ thần kinh thực vật. Tuy nhiên, trong quá trình tập phục hồi chức năng cần phân biệt sự phục hồi với sự co rút bệnh lý của một nhóm cơ. Cần tận dụng những chức năng còn sống sót lại tuy không hoàn toàn, song có thể giúp bệnh nhân có được sự tự lập trong cuộc sống thường ngày.

- Về tiết niệu: ta có thể gặp “bàng quang bình thường”, “bàng quang tự động”, “bàng quang tự do”, “bàng quang hỗn hợp”.

+ “Bàng quang bình thường”: khi lượng nước tiểu trong bàng quang dưới 200 ml, áp lực bàng quang dưới 10 cm nước. Khi áp lực đạt tới 60 cm nước sẽ gây phản xạ mót tiểu. Điện cơ đồ chỉ rõ sự co cơ bóp bàng quang để tổng ứ nước tiểu ra ngoài.

+ “Bàng quang tự động”: khi có thương tổn tủy trên mức S1, tủy phía dưới vẫn còn chức năng, mất cảm giác vùng tầng sinh môn, trương lực cơ nâng hậu môn và cơ thắt hậu môn bình thường hoặc tăng, phản xạ hậu môn và hành - hang tăng. Bàng quang chứa đầy nước tiểu nhưng không có phản xạ mót tiểu. Tức mất sự phối hợp giữa cơ bóp bàng quang và cơ thắt. Gõ lên mặt trước bàng quang gây nên phản xạ co bóp bàng quang và tổng ứ nước tiểu ra ngoài. Lượng nước tiểu dư thường nhiều.

+ “Bàng quang tự do”: khi nón tủy cũng bị thương tổn, mất cảm giác vùng tầng sinh môn, mất phản xạ hành – hang, phản xạ hậu môn, hậu môn mở. Cơ thắt bị liệt nên bệnh nhân hay đái rỉ, không còn phản xạ co bóp bàng quang, nên muốn tổng ứ nước tiểu ra phải ấn lên vùng hạ vị.

+ “Bàng quang hỗn hợp”: rối loạn tiểu tiện thất thường, theo cả hai kiểu trên [15].

- Trong giai đoạn này có một di chứng nữa hay gặp, đó là đau. 65% số

bệnh nhân bị liệt tủy cho biết bị đau mãn tính và 1/3 trong số họ đau rất nặng. Siddall phân biệt hai nhóm đau sau chấn thương tủy sống: nhóm đau do chính chấn thương của cột sống và nhóm đau thần kinh do thương tổn tủy sống. Đau do thương tổn tủy sống được bệnh nhân cảm nhận có thể định vị trên, ngang hoặc dưới mức thương tổn tủy. Đặc biệt, tuy không còn dẫn truyền đi lên, nhưng bệnh nhân vẫn có cảm giác đau như kiểu chi ma, không có thuốc giảm đau nào có tác dụng. Thủ thuật cắt đoạn tủy (2-3 khoanh tủy trên chỗ thương tổn cũ) có tác dụng giảm đau tốt. Điều này chứng tỏ tại chỗ tủy bị đứt đã hình thành các ổ kích hoạt gây nên những xung sai lệch và được dẫn truyền lên trên tạo cảm giác đau [16] [17].

- Thương tổn tủy không hoàn toàn: Thương tổn tủy không hoàn toàn thể hiện bằng 4 hội chứng:
 - a) Hội chứng tủy trước: do thành sau của đốt sống vỡ chèn ép lên mặt trước tủy nơi có sừng vận động, trong khi sừng sau không bị thương tổn; nên trong lâm sàng biểu hiện bằng mất vận động, còn cảm giác. Tiên lượng kém nhất trong các hội chứng tủy không hoàn toàn.
 - b) Hội chứng tủy sau: rất hiếm gặp, có đặc điểm: còn vận động nhưng mất cảm giác phía dưới đốt tủy bị thương tổn.
 - c) Hội chứng tủy trung tâm: hay gặp hơn, cơ chế của thương tổn dạng này là sự kéo giãn tủy, ảnh hưởng chủ yếu tới đường dẫn vỏ - tủy, liệt chi trên nặng hơn chi dưới và còn cảm giác vùng tầng sinh môn.
 - d) Hội chứng Brow - Sesquard: thương tổn tủy một bên gây mất vận động cùng bên, mất cảm giác đau bên đối diện. Hội chứng này có tiên lượng tốt nhất vì có tỉ lệ phục hồi cao [14].

1.2. QUÁ TRÌNH HÀN GẮN TỔN THƯƠNG THẦN KINH TỰ NHIÊN

Ngay sau chấn thương xương cột sống, đĩa đệm và dây chằng chèn ép

tủy sống, một loạt quá trình sẽ diễn ra. Lúc đầu là sự thiếu tưới máu do đưng dập và phù nề tổ chức dẫn đến tổn thương tế bào thần kinh, phá hủy sợi trục, thoái hóa myelin gây liệt vận động và cảm giác. Tiếp theo là quá trình của các phân tử và tế bào với sự xâm nhập của các yếu tố viêm gây nên tổn thương thứ phát vùng cận trung tâm hoặc các vùng lân cận. Muộn hơn là vai trò của yếu tố như gen liên quan tái sinh “regenerative-associated genes: RAGs”, phát triển sợi trục, tân tạo mạch máu, xâm nhập của các tế bào Schwann, các bạch cầu đến tiêu hủy tổ chức chết, tân tạo myeline [18].

Liệt sau chấn thương phụ thuộc vào mức độ tổn thương tủy và sự “tái sinh” của sợi trục thần kinh. Thường gây trật vùng cột sống phía trên của nón tủy gây đưng dập một vùng lớn của tủy sống sẽ liệt hoàn toàn vận động, cảm giác, cơ hội phục hồi vận động và rối loạn cơ tròn rất thấp. Sự tái sinh của sợi trục (axonal regeneration) chịu ảnh hưởng của quá trình viêm và liền sẹo thần kinh (glial scarring).

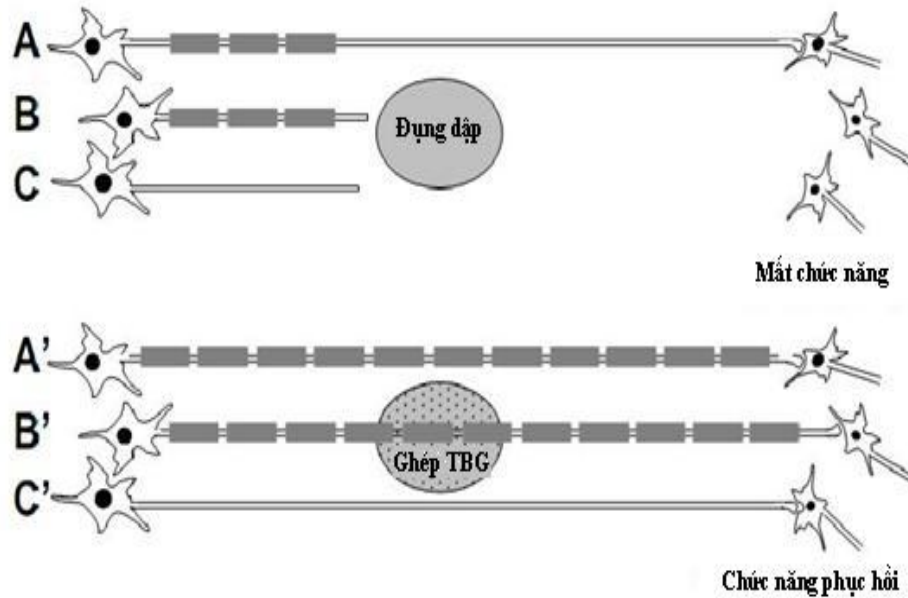
1.2.1. Quá trình viêm

Ngay sau chấn thương cấp tính, hàng rào máu não bị tổn thương, xuất hiện các yếu tố MMPs (matrix metalloproteinases), các men oxi hóa khác và cytokines tiền viêm kích thích sự xâm nhập của bạch cầu đa nhân, đại thực bào, tạo nên quá trình chết thứ phát của tế bào quanh khu vực tổn thương nguyên phát. Quá trình thứ phát này diễn biến hàng ngày, thậm chí hàng tuần sau chấn thương, thúc đẩy hình thành các nang ở trung tâm, cản trở sự phục hồi thần kinh. Tuy nhiên, quá trình viêm cũng có mặt tích cực. Sự xuất hiện của đại thực bào sẽ dọn dẹp “rác myelin” (myelin debris), là yếu tố ức chế sự tái sinh của sợi trục, càng nhiều đại thực bào sau CTCS khả năng phục hồi sợi trục càng cao [18]. Mặt khác, đại thực bào cũng tiết ra các yếu tố kích thích phát triển tế bào sợi và thần kinh (NGF: nerve growth factor; FGF: fibroblast growth factor), neurotrophin 3, là những yếu

tổ giúp tái tạo và sửa chữa mô tổn thương [18].

1.2.2. Quá trình liền sẹo thần kinh [18] (Hình 1.1)

Chủ yếu là liền sẹo của sợi trục với sự tái tạo là hàng rào máu não và tế bào thần kinh đệm.



Hình 1.1: Sơ đồ tái tạo sợi trục [18]

Có 3 dạng tổn thương chính của sợi trục

Dạng A: sợi trục vẫn còn liên kết với tế bào thần kinh đích nhưng mất bao myelin do tổn thương của tế bào thần kinh đệm. Loại thương tổn này có thể phục hồi vận động sau khi bao myelin tái sinh (A') nhờ tái sinh tế bào thần kinh đệm nội sinh hoặc ghép TBG/tế bào Schwann.

Dạng B: Sợi trục vừa mất bao myelin từng phần, vừa gián đoạn liên kết với tế bào thần kinh đích. Sự tái sinh đòi hỏi tế bào phải "bò" qua vùng tổn thương, tái cấu trúc lại synap thần kinh và bao myelin nhờ vào nội sinh hoặc ghép tế bào (B').

Dạng C: Các loại sợi trục không myelin có thể gián đoạn liên kết với tế bào thần kinh đích. Ở đây cần phải tái thiết lập synap với tế bào thần kinh

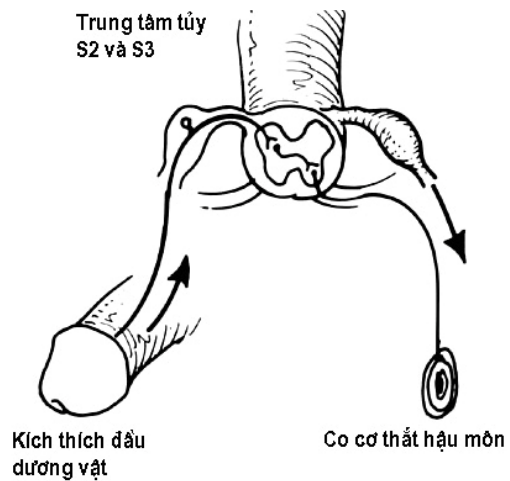
đích hoặc với tế bào thần kinh mới (C').

1.3. TRIỆU CHỨNG LÂM SÀNG VÀ CHẨN ĐOÁN HÌNH ẢNH

1.3.1. Triệu chứng lâm sàng [2]

Chấn thương cột sống ngực - thắt lưng có liệt tuỷ cần phải xác định liệt tuỷ hoàn toàn hay không hoàn toàn.

Liệt tuỷ hoàn toàn: là tình trạng mất hoàn toàn chức năng vận động và cảm giác dưới mức thương tổn nhưng vẫn còn phản xạ hành hang. Nếu phản xạ này mất tức là có choáng tuỷ và phải đợi hết giai đoạn này (khi có phản xạ hành hang trở lại) thì mới xác định được thương tổn tuỷ biểu hiện trên lâm sàng (Hình 1.3). Thường sóc tuỷ hết sau 24 - 48 giờ và bệnh nhân có phản xạ trở lại. Các biểu hiện rối loạn cơ tròn, rối loạn dinh dưỡng, dương vật cương cứng.



Hình 1.2. Phản xạ hành hang [2]

Khám vùng hậu môn: da, cơ thắt, phản xạ hành hang. Trong trường hợp mất vận động và cảm giác hoàn toàn nhưng phản xạ cơ thắt còn thì liệt là không hoàn toàn.

Bảng 1.1. Khám vận động phát hiện mức tổn thương

Đáp ứng vận động	Mức tổn thương
Gấp háng	L1-L2
Duỗi gối	L3-L4
Gấp bàn chân về phía mu chân	L5-S1

Gấp bàn chân về phía gan chân	S1-S2
-------------------------------	-------

Bảng 1.2. Thang điểm cơ lực chi theo Frankel

Nghiệm pháp	Điểm
Không có cơ cơ khi cố gắng vận động	0
Cơ cơ nhưng không phát sinh động tác	1
Vận động được chi trên phẫu thuật phẳng, không có ảnh hưởng của trọng lượng chi	2
Vận động được chi khi có sức cản của trọng lượng chi (khi nâng lên khỏi giường)	3
Vận động được chi khi có sức cản ngược chiều (thầy thuốc làm động tác cản lại)	4
Vận động bình thường.	5

*** Hội chứng đuôi ngựa**

Hội chứng đuôi ngựa được đặc trưng bởi rối loạn chức năng của bàng quang và ruột, rối loạn cảm giác da quanh hậu môn và một số thay đổi về cảm giác cũng như rối loạn vận động ở chi dưới [21].

1.3.2. Cận lâm sàng (Các phương pháp chẩn đoán hình ảnh) [2]

Cần khám lâm sàng kỹ trước khi chỉ định các xét nghiệm cận lâm sàng, giúp xác định chính xác vị trí tổn thương cột sống.

1.3.2.1. Chụp X-Quang qui ước

Phim nghiêng: là tư thế cần quan sát trước tiên. Trên phim đánh giá được tình trạng gãy xương, xẹp thân đốt sống, hẹp khe khớp, trượt đốt sống, gấp góc cột sống.

Phim thẳng: đánh giá độ mở rộng của cuống sống (nhất là vùng ngực), mở rộng khe liên gai và lệch trục các mỏm gai, hẹp khe liên đốt.

Phim chéch: đánh giá độ toác rộng khe khớp bên và biến dạng lỗ tiếp hợp.

1.3.2.2. Chụp cắt lớp vi tính (CT)

Đánh giá những tổn thương cung sau, các mảnh xương vỡ cài vào trong ống tủy nhưng khó đánh giá những tổn thương di lệch trước-sau và những tổn thương phần mềm như dây chằng, tuỷ sống...

1.3.2.3. Chụp cộng hưởng từ (CHT)

Là phương pháp chẩn đoán tốt nhất hiện nay. ảnh được tạo ra theo nhiều bình diện, khả năng chẩn đoán chính xác cao. Hình ảnh thấy được là các tổn thương về xương, thoát vị đĩa đệm, tổn thương dây chằng, máu tụ ngoài màng tuỷ, các tổn thương tuỷ sống như phù tuỷ, đưng dập tuỷ hay đứt tuỷ. Nhược điểm là chi phí rất cao, đa số bệnh nhân không chụp được trong cấp cứu vì nhiều lí do.

1.3.2.4. Chụp tuỷ sống có cản quang

Là kỹ thuật chụp X-Quang can thiệp bằng phương pháp đưa thuốc cản quang vào khoang dưới nhện. Cho thấy hình ảnh gián tiếp về đường kính ống sống, đường bờ ống sống, bao rễ thần kinh nhưng không thấy những tổn thương phần mềm quanh cột sống và tổn thương nội tuỷ. Biện pháp này ít áp dụng trong cấp cứu.

1.3.2.5. Đo chức năng bàng quang [22]

Thăm dò niệu động học là phương pháp duy nhất để mô tả khách quan chức năng/rối loạn chức năng đường tiểu dưới, là phương pháp then chốt để mô tả tình trạng đường tiểu dưới ở bệnh nhân rối loạn chức năng bàng quang cơ thất do nguyên nhân thần kinh.

❖ Chỉ định thăm dò niệu động học

Thăm dò niệu động học lần thứ nhất: là bắt buộc, cung cấp thông tin hữu ích nhất về rối loạn chức năng bàng quang cơ thất. Tiến hành ngay sau khi qua giai đoạn choáng tủy nhằm xác định yếu tố nguy cơ của đường tiết niệu trên và lập kế hoạch quản lý, điều trị trong tương lai.

Thăm dò niệu động học những lần tiếp theo khi:

- Triệu chứng đường tiết niệu tiến triển nặng hơn;
- Trước khi quyết định điều trị ngoại khoa;
- Cần theo dõi hiệu quả điều trị.

Theo dõi lâu dài 18 tháng đến 2 năm: tổn thương thần kinh vận động trên thường đã tiến triển đến giai đoạn ổn định, chức năng bàng quang ổn định hơn và các thông số niệu động học ít thay đổi. Theo dõi đánh giá giai đoạn bệnh tiếp sau 2 đến 5 năm, tổn thương thần kinh vận động dưới cũng tiến triển đến giai đoạn ổn định, nhưng nguy cơ có biến chứng tiết niệu nên đánh giá cách 6 tháng/lần trong vòng 3 năm là tốt nhất.

❖ Chống chỉ định thăm dò niệu động học khi:

- Nhiễm khuẩn tiết niệu;
- Chấn thương đường niệu dưới;

Những bệnh dễ gây chảy máu: rối loạn đông máu, giảm tiểu cầu..

❖ Những thông số cần quan sát khi thăm dò niệu động học

Khi thăm dò niệu động học cố gắng trả lời những câu hỏi sau:

- Bàng quang hoạt động bình thường, đúng thời điểm và tự chủ hay không?
- Khả năng chứa của bàng quang có bình thường không?
- Độ giãn nở bàng quang: bình thường, tăng hay giảm?
- Cảm giác bàng quang bình thường, tăng hay giảm?

Giai đoạn thoát nước tiểu, cố gắng trả lời những câu hỏi sau:

- Cơ thắt đóng mở bình thường hay bất đồng vận bàng quang cơ thắt, có liên quan đến tư thế bệnh nhân không, ví dụ tư thế nằm ngửa, đứng hay ho?

❖ Các phép đo trong thăm dò niệu động học

Đo áp lực bàng quang

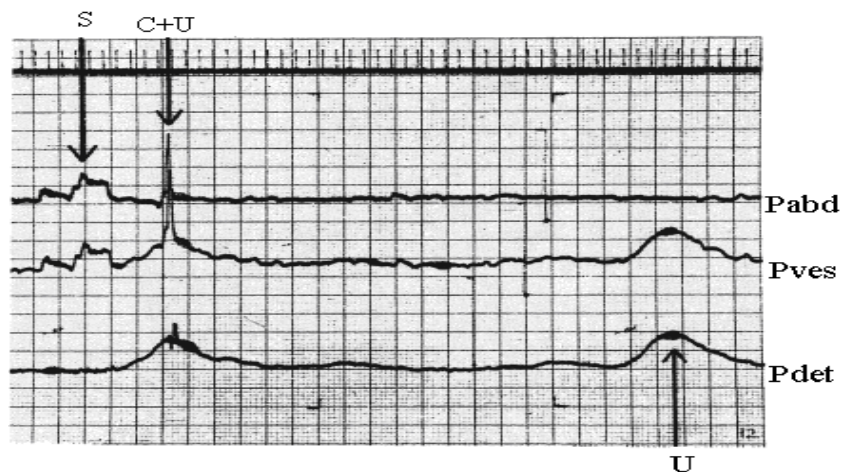
Trước kia, chúng ta đo áp lực bàng quang bằng cột thước nước còn nhiều hạn chế khi ứng dụng trong lâm sàng. Ngày nay, máy niệu động học đa kênh cho phép đo áp lực liên tục trong giai đoạn chứa đầy và bài xuất, ghi lại được

đồng thời nhiều đường biểu diễn áp lực khác nhau (Hình 1.4).

Nguyên tắc đo áp lực bàng quang

Áp lực bàng quang (Pves) và áp lực ổ bụng (pabd) được đo trực tiếp, áp lực cơ bàng quang đo gián tiếp bằng áp lực bàng quang trừ đi áp lực ổ bụng ($Pdet = Pves - Pabd$). Những thay đổi áp lực trên đường biểu diễn (Hình 1.4) cho phép rút ra những qui luật.

- Nếu cả áp lực bàng quang, áp lực ổ bụng đều tăng nhưng áp lực cơ bàng quang không thay đổi, thì đó là do áp lực ổ bụng thay đổi (S).
- Nếu cả áp lực bàng quang và áp lực cơ bàng quang đều tăng nhưng không thay đổi áp lực ổ bụng, thì đó là do cơ bàng quang co bóp (U).
- Nếu thay đổi cả áp lực ổ bụng, áp lực bàng quang và áp lực cơ bàng quang, đó là do có sự kết hợp của co bóp cơ bàng quang và tăng áp lực ổ bụng (C+U)



Hình 1.3. Đường biểu diễn đo các áp lực [22]

Ghi điện cơ (EMG): ghi lại hoạt động của cơ thắt niệu đạo, hệ thống cơ vân xung quanh niệu đạo, cơ thắt hậu môn, hoặc cơ thắt vân vùng đáy chậu.

1.4. CÁC PHƯƠNG PHÁP ĐIỀU TRỊ CHẤN THƯƠNG CỘT SỐNG LIỆT TỬY

1.4.1. Phương pháp cổ điển

- Xu hướng chung là tiến hành phẫu thuật với những tổn thương mất vững.

* Ưu điểm :

- + Tập vận động sớm
- + Giảm đau
- + Thuận lợi chăm sóc
- + Sớm trở lại công việc
- + Tránh được các biến chứng muộn

Tuy nhiên, đối với một số loại gãy do cơ chế nén tương đối ổn định, thì các nghiên cứu chỉ ra rằng kết quả lâu dài và sự hồi phục tùy của việc phẫu thuật hay bảo tồn không có sự khác biệt đáng kể. Đối với những loại gãy xương vỡ vụn luôn tiềm ẩn nguy cơ tổn thương thần kinh, thì việc quyết định mổ giải phóng chèn ép, làm vững cột sống đem lại kết quả tốt hơn có ý nghĩa. Vì vậy việc quyết định phẫu thuật hay bảo tồn dựa trên nhiều yếu tố: tổn thương phối hợp, mức độ tổn thương thần kinh, và mức độ tổn thương phần mềm để đưa ra chỉ định mổ [28].

- Giải ép: mức độ tổn thương tùy có liên quan tới lực và thời gian chèn ép. Nhiều thử nghiệm trên động vật cho thấy nếu giải ép sớm sẽ tăng khả năng hồi phục tùy. Tuy nhiên, đây là nghiên cứu trên mô hình động vật gây chấn thương không đồng nhất, không có nhóm chứng ngẫu nhiên [29]. Mặt khác, một số nghiên cứu ghi nhận có sự hồi phục thần kinh sau khi giải ép muộn sau chấn thương cột sống, như vậy việc giải ép vào thời điểm nào sau chấn thương còn là một chủ đề tranh luận. Nhưng đa số các tác giả đều nhấn mạnh vai trò của việc giải ép thần kinh ở thời điểm sớm sau chấn thương cột sống để tránh được các tổn thương thứ phát [30],[31] [32]. Phẫu thuật giải ép được chỉ định khi thân đốt sống vỡ mà tổn thương thần kinh, đặc biệt là khi có sự liên quan giữa tổn thương trên lâm sàng và hình ảnh chèn ép tùy trên phim cộng hưởng từ và CT. Có hai phương thức giải ép là giải ép trực tiếp và giải ép gián tiếp.

- Giải ép gián tiếp là kỹ thuật sử dụng nắn chỉnh mảnh xương trong ống

tủy mà không can thiệp vào mảnh xương đó. Theo Edwards [2], giải ép gián tiếp nhằm các mục đích:

+ Đem lại trục giải phẫu

+ Giãn nẹp phía sau làm căng dây chằng dọc sau, sẽ đẩy miếng xương vỡ ra phía trước.

+Uỡn tối đa cột sống để tăng cường đẩy miếng xương ra trước.

* Ưu điểm của giải ép gián tiếp:

+ Không thao tác trực tiếp các thành phần ống tủy (rễ, tủy sống, màng cứng).

+ Không làm tổn thương phức hợp dây chằng phía sau nên không làm mất vững cột sống.

- Giải ép trực tiếp: có hai hình thức một là giải ép trực tiếp qua đường mô phía sau và giải ép trực tiếp qua đường mô phía trước.

+ Giải ép trực tiếp phía sau: được thực hiện bởi thủ thuật mở cung sau phối hợp với lấy một phần thân đốt sống, đẩy mảnh xương chèn ép ra phía trước.

+ Giải ép trực tiếp phía trước: có nhiều tác giả cho rằng việc lấy mảnh xương chèn ép ở phía trước là an toàn và triệt để hơn. Với những tổn thương vỡ nát thân đốt sống nếu chỉ định cố định và giải ép lõi sau mà không tạo dựng lại được cột trụ giữa và trước thì sẽ gây ra gù cột sống [2].

• Thời gian tiến hành phẫu thuật: đã có rất nhiều tác giả nghiên cứu thời gian thích hợp phẫu thuật sau chấn thương cột sống. Nhưng vẫn là một chủ đề gây tranh cãi, một số tác giả, qua thử nghiệm lâm sàng, chỉ ra rằng không có khác biệt khi giải ép trước 72 giờ. Các tác giả khác ủng hộ quan điểm giải ép sớm trước 12 giờ có thể an toàn hơn và kết quả hồi phục tủy cao hơn. La Rosa (2004) và cộng sự tiến hành phân tích gộp 1687 bệnh nhân được tiến hành

giải ép sớm lấy mốc 24 giờ chia làm hai nhóm. Kết quả thu được nhóm trước 24 giờ có tỷ lệ hồi phục thần kinh cao hơn [33].

1.4.2. Liệu pháp TBG trong điều trị CTCS

1.4.2.1. Tổng quan

TBG (*Stem cell*) là nguồn gốc của sự sống, đang là một đối tượng được các nhà khoa học quan tâm đặc biệt. Hơn thế nữa, với những khả năng ứng dụng cũng như những tiềm năng to lớn của mình, TBG đã trở thành một đề tài nóng thường xuyên được bàn luận trong cộng đồng.

Vào giữa thế kỉ XIX, nhiều nhà khoa học thực nghiệm ở châu Âu đã nhận thấy rằng một số tế bào động vật với các tác động nào đó có thể tạo ra loại tế bào khác trong suốt quá trình phát triển của mình. Đến những năm đầu của thế kỉ XX, TBG thật sự đầu tiên được khám phá khi người ta nhận thấy một số tế bào có khả năng tạo ra các tế bào máu. Cho đến nay, việc nghiên cứu về TBG trên thế giới đã đạt được những thành tựu nhất định, đặc biệt là trong y sinh học.

Ở Việt Nam, chỉ trong vòng vài năm tiếp cận, công nghệ TBG đã được coi là một hướng nghiên cứu và ứng dụng thu hút nhiều nhà khoa học quan tâm.

**** Định nghĩa***

TBG là tế bào nền móng của tất cả các tế bào, mô và cơ quan trong cơ thể. Về cơ bản, mọi tế bào trong cơ thể người đều có nguồn gốc từ trứng đã thụ tinh (còn được gọi là hợp tử) – chính là sự kết hợp giữa tinh trùng và trứng. Hợp tử này là TBG toàn năng có khả năng biệt hóa thành các loại tế bào khác nhau trong giai đoạn phát triển sớm nhất của phôi. Ở giai đoạn này, cũng như giai đoạn phát triển sau đó, các loại TBG đã hình thành nên tế bào chuyên biệt hay biệt hóa để rồi thực hiện các chức năng cụ thể trong cơ thể người; ví dụ như tế bào da, tế bào máu, tế bào cơ và tế bào thần kinh,... Cũng trong giai đoạn phát triển của phôi, tế bào mầm (hay tế bào sinh dục) được hình thành, tồn tại trong cơ thể người và tạo nên một chu kỳ

sống.

TBG là những tế bào không (hoặc chưa) chuyên hóa trong mô sống, chúng có khả năng trở thành các tế bào chuyên hóa với các chức phận sinh lí. Trong điều kiện *in vivo* hay *in vitro*, mỗi TBG có thể tự làm mới với các tính năng riêng biệt mới. Chẳng hạn, các TBG tủy xương hoàn toàn chưa được chuyên hóa, chúng có thể biệt hóa thành các tế bào máu chuyên hóa có các chức năng chuyên biệt như khả năng sản xuất kháng thể, vận chuyển các chất khí mà trước đó TBG không hề có. Do đó, một loại tế bào có nguồn gốc từ một tế bào khác, thì tế bào khác đó cũng có thể được gọi là “TBG”.

Với một định nghĩa nghiêm khắc nhất, một TBG đòi hỏi ít nhất phải có hai đặc tính sau:

- Tính tự làm mới (*self-renewal*): tế bào đó có khả năng tiến hành một số lượng lớn chu kỳ phân bào nguyên nhiễm mà vẫn duy trì trạng thái không biệt hóa.
- Tính tiềm năng không giới hạn (*unlimited potency*): tế bào đó có khả năng biệt hóa thành bất kì kiểu tế bào trưởng thành nào. Trên thực tế, đặc tính này chỉ đúng với các TBG toàn năng hoặc vạn năng, tuy nhiên, một TBG đa năng (hay tế bào tiền thân) cũng nhiều khi được gọi là TBG [34].

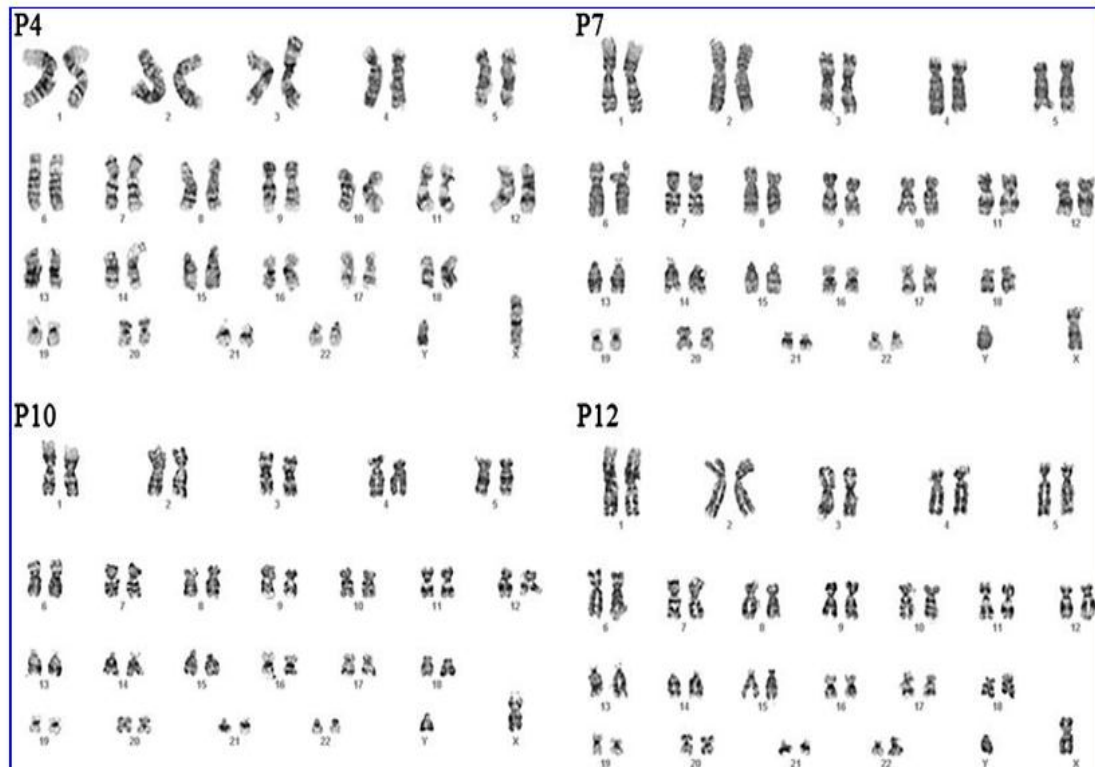
Bên cạnh đó, một số nhà khoa học còn bổ sung thêm một đặc điểm của TBG đó là: TBG phải là tế bào chưa chuyên biệt và chưa trưởng thành về mặt hình dạng, cấu trúc và chức năng [35].

* *Tính an toàn của TBG trung mô [20]*

Trong những năm gần đây, với việc cải thiện một cách đáng kể những hiểu biết sinh học về MSC đã mở ra những cơ hội mới cho việc ứng dụng lâm sàng MSC. Tuy nhiên, việc biến đổi một cách tự phát có thể của MSC trong nuôi cấy vẫn là một vấn đề lớn về mặt an toàn. Nhiều nghiên cứu tiền lâm

sàng trên mô hình động vật và lâm sàng trên thể giới đánh giá tính an toàn của MSC qua nuôi cấy bằng cách đánh giá về mặt phân tử, tính ổn định về mặt di truyền (nhiễm sắc thể, gen và độ dài telomerase) và đánh giá về mặt hình thành khối u [36].

Việc hình thành hay ức chế khối u vẫn còn là một đề tài gây tranh cãi. Một số bằng chứng cho rằng tác động ức chế miễn dịch của TBG mô mỡ ưu tiên sự phát triển khối u. Tuy nhiên, một số nhà khoa học đã chứng minh rằng TBG mô mỡ có khả năng ức chế sự hình thành và phát triển của khối u.



Hình 1.4. NST đại diện cho MSC người được nuôi cấy qua các giai đoạn P4, P7, P10, P12 [37].

Chẳng hạn như Kucerova và cộng sự (2007) đã đưa ra rằng TBG mô mỡ vận chuyển gene mã hóa cytosine deaminase đến vị trí hình thành khối u và điều hòa tác động kháng ung thư *in vivo*. Tương tự, Grisendi và các cộng sự cũng

chứng minh rằng TBG mô mỡ có thể phù hợp với vector tế bào trong liệu pháp ung thư TRAIL. Cousin và cộng sự (2009) báo cáo rằng TBG mô mỡ có khả năng ức chế một cách mạnh mẽ sự sản sinh của tế bào ung thư tuyến tụy cả *in vitro* và *in vivo* bằng cách thay đổi tiến trình của chu kỳ tế bào ung thư. Các kết quả khác nhau của những báo cáo trên có thể phần nào được giải thích bởi sự khác nhau của các protocol được sử dụng *in vivo* và *in vitro* [20]. Thêm vào đó, gần đây Jeong Chan Ra và cộng sự cũng đã có phép kiểm tra về khả năng hình thành khối u của MSC thu nhận từ mô mỡ trên mô hình chuột. Kết quả cho thấy không có khối u nào được tìm thấy ở những con những con chuột được cấy ghép MSC sau 26 tuần ngay cả ở liều lượng cao. Bên cạnh đó, bộ gen và NST của MSC ổn định trong suốt quá trình nuôi cấy, thậm chí đến giai đoạn P12 (Hình 1.8). Kết quả này cũng phù hợp với báo cáo của Vilalta và cộng sự về tính ổn định về mặt di truyền của MSC, không có sự thay đổi nào về độ dài cũng như việc hình thành khối u [37].

Các văn tự tương hình cho thấy MSC giữ lại kiểu NST bình thường của nó trong suốt quá trình nuôi cấy *in vitro* lặp đi lặp lại.

Trong một nghiên cứu gần đây nhất, việc duy trì tính toàn vẹn về mặt di truyền của MSC được đánh giá trong suốt quá trình nuôi cấy, bằng cách phân tích những bất ổn trên Microsatellite và trên Nhiễm sắc thể. Đánh giá mức độ lão hóa của MSC qua thời gian nuôi cấy thông qua độ dài của telomere và khả năng hoạt động của telomerase. Thêm vào đó, những đánh giá về biểu hiện gen liên quan đến tín hiệu tổn thương DNA cũng được thực hiện dựa trên RT-PCR. Kết quả cho thấy không có bất kì biến đổi về mặt di truyền và độ dài của telomere được ghi nhận. Kết quả này hỗ trợ thêm vào dữ liệu an toàn của MSC và có ý nghĩa trong ứng dụng lâm sàng [36].

Việc ứng dụng liệu pháp TBG trong điều trị chấn thương cột sống dựa trên hai chiến lược: ngoại sinh và nội sinh (Hình 1.2)

+ Trong chiến lược điều trị bằng ngoại sinh có hai phương pháp tiếp cận: Phương thức thứ nhất là cấy ghép TBG đã được chứng minh là có khả năng biệt hóa thành tế bào thần kinh. Phương thức thứ hai là cấy ghép các tế bào thần

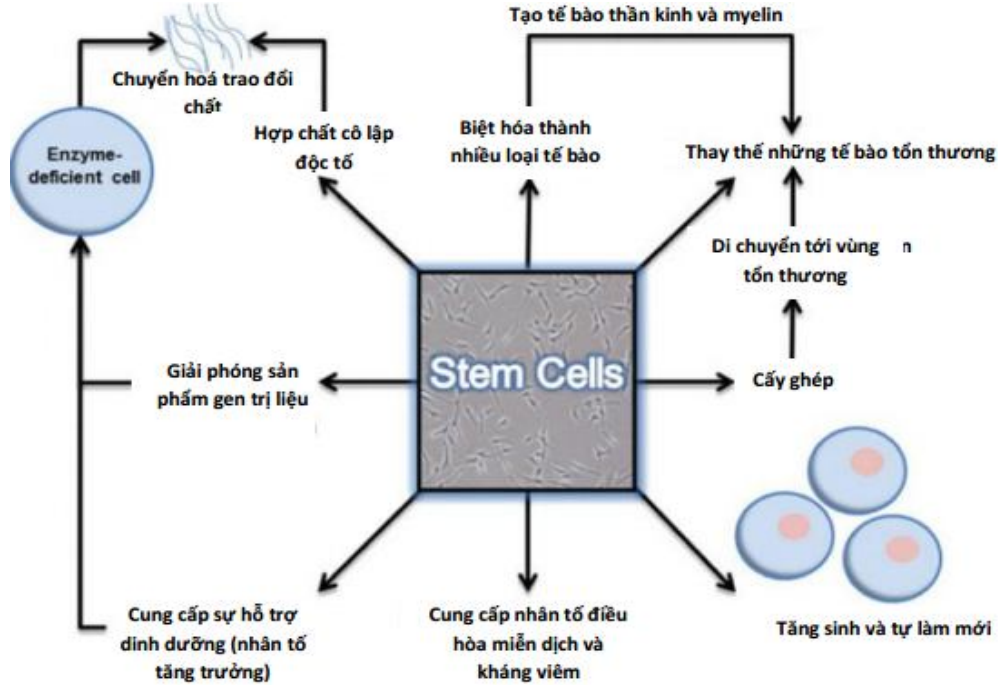
kinh hay các tế bào tiền thân được biệt hóa từ TBG *in vitro*.

+ Trong chiến lược tái tạo nội sinh, các TBG được đưa vào sẽ tiết ra những yếu tố tăng trưởng, đồng thời cũng tiết ra các tín hiệu huy động các yếu tố tăng trưởng cần thiết trong cơ thể vật chủ, kích thích việc hình thành mạch máu và các tế bào thần kinh mới.

TBG mô mỡ được nghiên cứu ứng dụng trong điều trị nhiều bệnh thần kinh. Các TBG đa năng tinh sạch từ các nguồn gốc trung mô khác nhau trong cơ thể trưởng thành hầu hết là ở tủy xương. Tuy nhiên việc thu hoạch TBG tủy xương tồn tại một số hạn chế như gây đau đớn ở vị trí lấy và chỉ có thể thu hoạch được một lượng nhỏ tủy xương. Vì vậy số lượng TBG thu hoạch từ tủy xương là không cao. Một nguồn TBG trung mô khác đó là TBG trung mô từ máu dây cuống rốn cũng đã được ghi nhận. Tuy nhiên TBG máu dây cuống rốn cũng vấp phải khó khăn trong việc thu nhận và tinh sạch. Bên cạnh đó loại tế bào này còn cần phải có sự tồn trữ hợp lý trong một thời gian dài cho sử dụng tự thân. Mặt khác tiềm năng biệt hóa của tế bào này được cho là thấp hơn TBG tủy xương. Khác với TBG tủy xương, TBG mô mỡ có thể thu hồi được dễ dàng, an toàn và tương đối nhiều bằng kỹ thuật hút mỡ hiện đại, năng suất thu được trong 100cm^3 mỡ là $3,3 \cdot 10^6$ tế bào, trung bình thu được $5,5 \cdot 10^6$ tế bào ADSC (Adipose derived stem cells) từ 21ml của mỡ thu nhận được từ mỡ dưới xương bánh chè. Năng suất này có thể so sánh với năng suất thu hoạch TBG ở tủy xương. Ngoài ra TBG mô mỡ dễ dàng nuôi cấy và phát triển nhanh hơn. Tiềm năng tăng sinh của ADSC có thể lên tới 100 lần phân chia. Bettina, năm 2010, đã chứng minh khả năng biệt hóa của TBG mô mỡ thành các TBG thần kinh [20].

Với những tiềm năng to lớn đó, ADSC được cho là nguồn tế bào dồi dào cho những ứng dụng chữa bệnh trong những nghiên cứu tiền lâm sàng cho các

bệnh thần kinh, vì khả năng dễ dàng nhân rộng và biệt hóa thành tế bào thần kinh (neurogenic) *in vitro*.



Hình 1.5. Cơ chế sửa chữa tế bào tổn thương liệu pháp TBG [20]

1.4.2.2. Cơ chế tác động TBG trong điều trị CTCS

a. Biệt hóa tế bào mới thay thế các tế bào thần kinh tổn thương hoàn toàn

Nhiều báo cáo cho rằng MSC có thể tồn tại và di chuyển đến các mô thần kinh trung ương bị tổn thương sau khi được cấy ghép [48]. Nghiên cứu của Zhao L.R. và cộng sự (2002) cho thấy các MSC được cấy ghép trong điều trị bệnh thiếu máu não cục bộ biểu hiện ở các kháng nguyên của nhân tế bào thần kinh (*neuronal nuclear antigen*) và GFAP (*Glial fibrillary acidic protein*). Nghiên cứu này cũng cho rằng các tế bào MSC cấy ghép có thể biệt hóa thành các tế bào hình sao (*astrocytes*), tế bào ít gai (*oligodendrocytes*) và các tế bào thần kinh. Các tế bào thần kinh có nguồn gốc từ những tế bào được cấy ghép có thể nhận những tín hiệu từ những sợi thần kinh bị tổn thương của

tủy sống, bao gồm cả các tế bào thần kinh trung gian (*interneuron*) và các sợi thần kinh hướng lên trong cột sống lưng [49]. Quá trình chuyển biệt hóa thành các tế bào thần kinh của MSC có thể là do sự tương tác giữa các tế bào, các nhân tố kích thích phát triển và các tín hiệu bên trong tế bào [50].

Báo cáo của Sherri S. Schultz (2005) trình bày việc sử dụng các kiểm tra hóa mô miễn dịch chứng minh rằng các TBG trưởng thành (*adult stem cells*) có nguồn gốc từ hệ thần kinh trung ương như tủy xương, cơ xương và da có khả năng biệt hóa thành kiểu hình của các tế bào thần kinh tủy sống khi được cấy ghép vào tủy sống bị tổn thương. Các TBG này biểu hiện các protein thần kinh như NG2 và β -tubulin-III trong báo cáo của Vroeman và cộng sự (2003), và biểu hiện NeuN và fibronectin trong báo cáo của Hofstetter và cộng sự (2004). Những nghiên cứu này kết luận rằng TBG trưởng thành có đáp ứng với các tín hiệu nội sinh để biệt hóa thành kiểu hình thích hợp tại vị trí cấy ghép. Những TBG trưởng thành được cấy ghép đã biệt hóa này có thể thay thế các tế bào nội sinh bị chết đi sau tổn thương [38].

b. Điều biến miễn dịch [51]

Khả năng miễn dịch và viêm đóng vai trò quan trọng trong việc lan truyền và tăng mức độ nghiêm trọng do thiệt hại của tổn thương tủy sống cũng như phản tác dụng điều trị. Các tế bào cấy ghép cần ít nhất trốn hệ miễn dịch của người nhận một phần nào đó và chủ động điều hòa khu vực vết thương bị viêm. TBG trung mô và TBG tạo máu đã được chứng minh có khả năng điều biến miễn dịch trong các nghiên cứu *in vivo* và *in vitro*. Tuy nhiên, các nguồn TBG trung mô khác nhau, mặc dù hiệu quả trong điều trị tổn thương tủy sống là như nhau, nhưng có hoạt động chống viêm khác nhau, cho thấy sự tham gia của các cơ chế khác.

c. Giảm sẹo

TBG trung mô có thể cung cấp lợi ích thông qua các cơ chế không điều

biên miễn dịch. Các sẹo hình thành do quá trình tăng sinh quá mức của các tế bào thần kinh đệm và các phản ứng của tế bào này sau tổn thương tủy sống đã giới hạn sự lan rộng tổn thương sang các mô khỏe mạnh lân cận. Tuy nhiên, và đặc biệt là sau khi chấn thương cột sống cổ, bản thân vết sẹo do tế bào thần kinh đệm này có thể tự mở rộng và xâm phạm mô thần kinh ở phần đầu và đuôi vết thương, tiếp tục ảnh hưởng đến chức năng vận động cảm giác. Boido và cộng sự cho rằng TBG trung mô có khả năng giảm các khoang chứa đầy dịch lỏng với các tế bào thần kinh đệm này, cùng các cải tiến tiếp theo trong chức năng [51].

d. Tái tạo mạch và hình thành hệ thống vi mạch mới [51]

TBG trung mô được biết là tiết ra các yếu tố tạo mạch có thể thúc đẩy hình thành hệ thống vi mạch mới sau tổn thương tủy sống - đây là nhiệm vụ rất quan trọng không chỉ cho tái lập việc cung cấp máu đến các mô gần vị trí tổn thương, giữ gìn sợi trục và myelin được toàn vẹn và có chức năng, mà còn tái tạo sợi trục thần kinh, trong đó ưu tiên tái tạo mạch máu có sẵn và hình thành mới. Có một lưu ý thú vị rằng TBG trung mô tiếp xúc với các dẫn xuất của huyết thanh làm tăng tính hình thành mạch. Ngoài ra, tế bào dịch ối cũng được phát hiện có thể hỗ trợ tạo mạch trong các mô hình khác của thiếu máu cục bộ. Một số nghiên cứu điều trị tổn thương tủy sống chứng minh TBG trung mô được kích thích bằng các yếu tố thần kinh có hiệu quả hơn những trường hợp không kích thích. Có thể giải thích là việc rút huyết thanh như một phần của cảm ứng thần kinh thúc đẩy sự tạo mạch và khả năng miễn dịch của TBG trung mô, do đó nâng cao hiệu quả điều trị của chúng. TBG trung mô được cảm ứng bằng Neurogenin -1 gần đây đã cho thấy tăng cường sự tiết ra của các yếu tố khác nhau được biết là có liên quan đến một số tác dụng trung gian có lợi cho TBG trung mô trong các bệnh và các chấn thương hệ thần kinh trung ương.

e. Khai thác hệ protein do TBG trung mô tiết ra [51]

Hệ protein của TBG trung mô được đẩy mạnh khi chúng được tiếp xúc với điều kiện nuôi cấy thiếu oxy hoặc các cytokine gây viêm, có tiềm năng ứng dụng khác nhau trong sửa chữa chấn thương hệ thần kinh trung ương. Việc xác định các protein tiết ra này đã dễ dàng hơn rất nhiều do sự phát triển của các kỹ thuật tinh vi, bao gồm cộng hưởng từ hạt nhân, khối phổ, sắc ký lỏng cao áp, phân tích các mảng protein bằng băng thông cao. Trong khi, việc tiêm truyền phần dịch nổi phía trên trong quá trình nuôi cấy tế bào là một trong những lựa chọn điều hòa tổng quát tình trạng viêm, thì đồng thời việc kiểm soát các yếu tố tiết ra từ bên trong một chất nền bằng keo gelatin được cấy ghép tại hoặc gần khu vực tổn thương là một cách tiếp cận cục bộ hơn có tiềm năng để điều chỉnh các thông số tổn thương thứ cấp. Việc sử dụng lâm sàng các liệu pháp tế bào như trên đòi hỏi một mức độ nhất định tiêu chuẩn của các thành phần và hiệu lực của các sản phẩm cuối cùng. Điều này đòi hỏi đặc tính của các yếu tố trong hệ protein, xác nhận tính an toàn cũng như vai trò và đóng góp của từng yếu tố đến hiệu quả chung. Giả thiết các tế bào giải phóng các yếu tố này sau khi cấy thì việc nhận dạng toàn diện tất cả các thành phần hoạt động của hệ protein của TBG trung mô sẽ không còn cần thiết trước khi sử dụng lâm sàng. Hơn nữa, các protein của hệ protein này không nhất thiết chỉ có thành phần hoạt động – các protein này được tiết ra trong các túi có chứa một loạt các phân tử đang được công nhận đóng vai trò quan trọng trong khả năng trung gian có lợi cho hệ thần kinh trung ương bị thương thông qua những cơ chế chưa được hiểu rõ. Một giải pháp phần nào cho vấn đề tiêu chuẩn điều trị là tạo ra dòng tế bào bất tử, sử dụng các nền tảng bất tử đã được chấp thuận về mặt lâm sàng và được sử dụng lâm sàng hiện nay, chẳng hạn như Công nghệ ReNeuron. Công ty này đã tạo ra một dòng di truyền ổn định của các TBG thần kinh

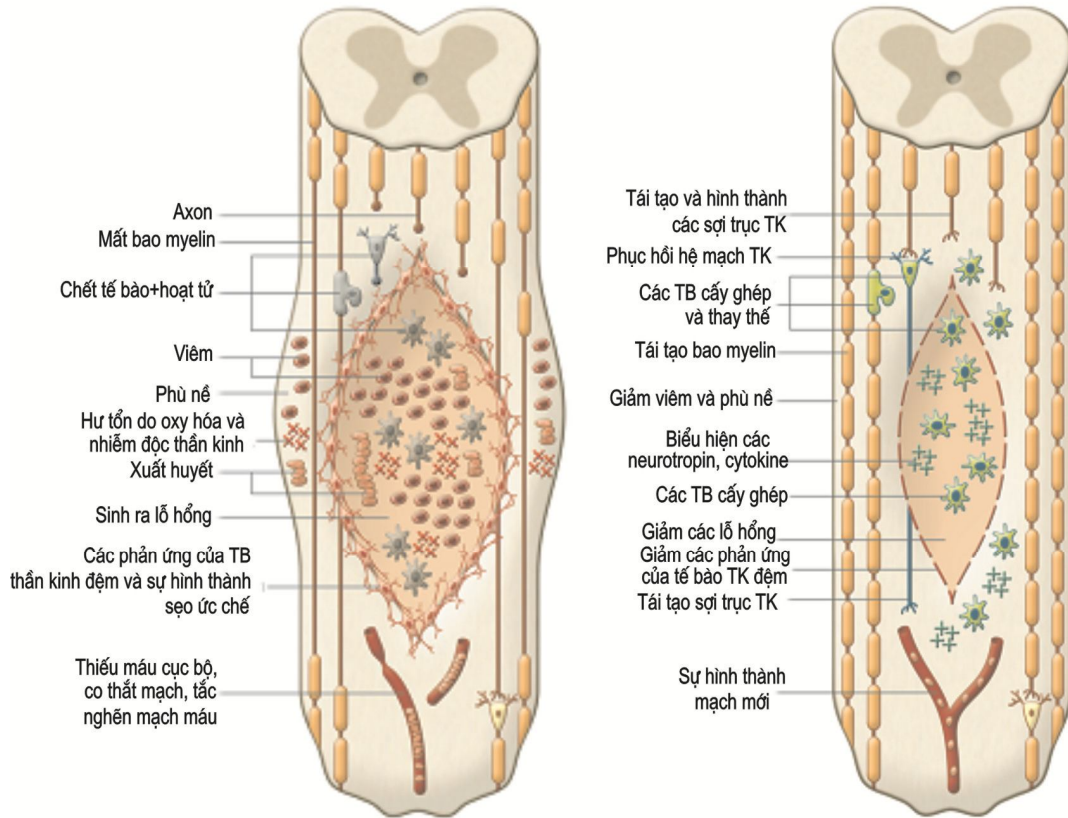
thai người (ReN001 hoặc CTX0E03) hiện đang trong giai đoạn thử nghiệm lâm sàng I đối với bệnh đột quy ở Scotland, Vương quốc Anh (ISCES, NCT01151124). Việc sử dụng liệu pháp hệ protein có thể khắc phục vấn đề bị thải loại tế bào, hoặc nếu vẫn còn phần nào thải loại thì phác đồ ức chế miễn dịch vẫn sẽ giảm đi rất nhiều. Tuy nhiên, trong trường hợp đặc biệt sử dụng hệ protein tập trung, sự an toàn của các yếu tố sinh lý cao hơn mức bình thường, mặc dù chỉ ở trọng tâm cục bộ trong cơ thể, vẫn cần được đánh giá trước khi thực hiện lâm sàng. Do tầm ảnh hưởng của nguồn tế bào, thời gian và phương pháp tạo ra hệ môi trường nuôi cấy phù hợp, những điều này sẽ phải được đánh giá và so sánh một cách cẩn thận, toàn diện để tối ưu hóa hiệu quả điều trị.

f. Sửa chữa và tái sinh các tế bào thần kinh bị tổn thương chưa hoàn toàn

Nhiều nghiên cứu trên cho thấy rằng tác dụng cải thiện chức năng thần kinh của TBG không chỉ dựa vào việc cấy ghép MSC vào vị trí tổn thương và sự biệt hóa của nó thành các tế bào thần kinh, mà có thể là do sự tiết ra các yếu tố hòa tan (*soluble factor*) làm hạn chế sự chết của tế bào trong CNS và kích thích sự phát triển của các tế bào tiền thân nội sinh. Một số các yếu tố hòa tan được tiết bởi MSC chịu trách nhiệm cho chức năng này bao gồm IGF, VEGF, nerve growth factor (NGF) và hepatocyte growth factor (HGF) [52] (Hình 1.9).

Hệ thần kinh trung ương là môi trường không thuận lợi cho sự tái sinh. Tuy nhiên, để phục hồi chức năng, môi trường phải cho phép sự tồn tại, phát triển và kéo dài của sợi trục thần kinh và các tế bào thần kinh [1]. Các TBG trưởng thành có thể đóng góp làm thay đổi môi trường này trong tủy sống để hỗ trợ cho sự tái sinh. Bên cạnh đó, các TBG có thể hỗ trợ cho sự sống sót của các TBG đã biệt hóa và TBG nội sinh nhằm làm phục hồi

tủy sống bị tổn thương. Những chức năng này là do khả năng tiết ra các yếu tố dinh dưỡng thần kinh (*neurotrophins factor*) và các yếu tố khác hỗ



Hình 1.6. Cơ chế sinh lý của tủy sống khi bị tổn thương và sự tái tạo lại của tủy sống [1]

trợ cho sự tồn tại của các sợi trục thần kinh. Thêm vào đó, các TBG trưởng thành có chất nền ngoại bào (*extracellular matrix*) có thể cung cấp môi trường thuận lợi cho sự bám dính và phát triển của các tế bào thần kinh nội sinh, đóng vai trò như một cầu nối cho các sợi trục thần kinh kéo dài qua vùng bị tổn thương, qua các u nang và nối lại các chỗ bị đứt đoạn [53].

MSC cũng được cho rằng tiết ra một số các cytokine giúp hình thành mạch (*angiogenic*) và ức chế quá trình apoptotic (*anti-apoptotic*) của tế bào. Do đó nó hỗ trợ cho sự tái sinh mô và giảm thiểu các hư hại mô gây ra

do tổn thương [54]. Nghiên cứu của Dasari (2008) trình bày các TBG có khả năng điều hòa ức chế các chuỗi phản ứng của protein Fas/caspase-3 (các coenzyme có vai trò quan trọng trong việc thúc đẩy cơ chế của quá trình apoptosis trong tế bào) ở tế bào thần kinh và tế bào ít gai, đồng thời điều hòa tăng cường các protein kháng quá trình apoptosis của tế bào (*anti-apoptotic protein*) như protein ức chế dạng FLICE (*FLICE like inhibitory protein_FLIP*), protein ức chế quá trình apoptosis liên kết với nhiễm sắc thể X (*X-linked inhibitor of apoptosis protein_XIAP*) trong mô hình tổn thương cột sống ở chuột, làm tăng chất ức chế quá trình apoptosis nội bào protein-2 (cIAP-2) tại vị trí tổn thương, ngăn chặn sự thoái hóa myelin (demyelination) và quá trình apoptosis của các tế bào ít gai (loại tế bào tạo ra các myelin, chất béo bao xung quanh và cách ly các sợi trục thần kinh của não và tủy sống) sau chấn thương tủy sống [55]. Do đó, nó có khả năng hỗ trợ tái sinh lớp vỏ myelin ở những sợi trục thần kinh trần (không có vỏ myelin).

1.4.2.3. Nghiên cứu ứng dụng TBG điều trị chấn thương cột sống trên thế giới và Việt Nam

Các thử nghiệm điều trị tổn thương hệ thống thần kinh trung ương có thể nhóm thành 2 chiến lược điều trị riêng biệt nhưng có liên quan nhau là bảo vệ thần kinh (*neuroprotection*) và sửa chữa/tái sinh thần kinh (*neurorepair/neuroregeneration*). Bảo vệ thần kinh đề cập đến tác động ức chế sự chết đi của các tế bào nhu mô của hệ thần kinh trung ương sau tổn thương. Sửa chữa thần kinh đề cập đến việc tái sinh các sợi trục thần kinh bị đứt hoặc làm phát triển các sợi trục nguyên vẹn nhằm phân bố lại các dây thần kinh bị đứt. MSC đã được sử dụng trong cả 2 chiến lược này [47].

* *Nghiên cứu tiền lâm sàng*

Chi tiết về các nghiên cứu ứng dụng TBG trung mô từ nhiều nguồn

khác nhau vào điều trị chấn thương cột sống trên mô hình động vật được mô tả tóm tắt trong Bảng 1.4.

Bảng 1.3. Sử dụng MSCs trong điều trị sau tổn thương tủy sống trên mô hình động vật

Nguồn tài liệu	Nguồn TBG trung mô	Động vật được nghiên cứu	Vị trí tiêm	Thời gian điều trị	Kết quả điều trị
Cízková và cs, 2006 [60]	Tủy xương người	Chuột	Vào tĩnh mạch đùi bên phải	7 ngày sau khi chấn thương tủy sống ngực	Có hiện tượng tái tạo myelin ở vùng chất trắng, đẩy mạnh tăng trưởng sợi trục và phục hồi chức năng
Dasari và cs, 2007a [61]	Tủy xương chuột	Chuột	Trung tâm của vị trí bị tổn thương	7 ngày sau khi chấn thương tủy sống ngực	Điều hòa ức chế quá trình apoptosis thông qua caspase, có phục hồi chức năng của chuột
Dasari và cs, 2008 [62]	Máu cuống rốn người	Chuột	Trung tâm của vị trí bị tổn thương	7 ngày sau khi chấn thương tủy sống ngực	Điều hòa ức chế quá trình apoptosis thông qua Fas, có phục hồi chức năng của chuột
Dasari và cs, 2009 [63]	Máu cuống rốn người	Chuột	Trung tâm của vị trí bị tổn thương	7 ngày sau khi chấn thương tủy sống ngực	Điều hòa ức chế quá trình apoptosis thông qua TNF- α
Deng và cs, 2006 [64]	Tủy xương khỉ nâu (Rhesus monkey)	Khỉ nâu	Trung tâm của vị trí bị tổn thương	7 ngày sau khi chấn thương tủy sống ngực	Có hiện tượng tổng hợp tế bào thần kinh mới và phục hồi chức năng
Gu và cs, 2010 [65]	Tủy xương chuột	Chuột	Cách 1 mm trung tâm vị trí tổn thương về phía đuôi	7 ngày sau khi chấn thương tủy sống ngực	Giảm lượng tổn thương; tái phát triển sợi trục của tủy sống bị thương
Hu và cs, 2010 [66]	Máu cuống rốn người	Chuột	Cách 2 mm trung tâm vị trí tổn thương về phía đuôi	24h sau khi chấn thương tủy sống ngực	Tăng chiều dài của sợi neurofilament, tăng số lượng cấu trúc hình nón quanh vùng thương tổn, có phục hồi chức năng
Lee và	Tủy	Chuột	Trung tâm của	7 ngày sau	Phục hồi chức năng

Nguồn tài liệu	Nguồn TBG trung mô	Động vật được nghiên cứu	Vị trí tiêm	Thời gian điều trị	Kết quả điều trị
cs, 2007 [67]	xương người		vị trí bị tổn thương	khi chấn thương tủy sống ngực	
Lim và cs, 2007 [68]	Máu cuống rốn của bào thai chó	Chó	Trung tâm của vị trí bị tổn thương	7 ngày sau khi nén bóng ở đốt sống thắt lưng đầu tiên.	Cải thiện đáng kể ở tốc độ dẫn truyền thần kinh thông qua kiểm nghiệm điện thế gọi cảm giác thân thể (somatosensory evoked potentials), phục hồi chức năng
Osaka và cs, 2010 [69]	Tủy xương chuột	Chuột	Tĩnh mạch (thông qua các tĩnh mạch đùi)	6h, 1d, 3d, 10d, 14d, 21d, 28d sau khi chấn thương tủy sống ngực	Hiện tượng tạo bọt ở vị trí tổn thương đã giảm, phục hồi chức năng
Parr và cs, 2008 [70]	Tủy xương chuột	Chuột	Trung tâm của vị trí bị tổn thương	9 ngày sau khi chấn thương nén ở vùng ngực	
Satake và cs, 2004 [71]	Tủy xương chuột	Chuột	Khoang dưới màng nhện (<i>subarachnoid space</i>)	3, 5, 7 ngày sau khi chấn thương tủy sống ngực	
Yang và cs, 2008 [72]	Máu cuống rốn người	Chuột	Cách 2 mm trung tâm vị trí tổn thương về phía đuôi	Sau khi cắt ngang ở phần ngực	
Zeng và cs, 2011 [73]	TBG trung mô chuột thu nhận từ xương và được nuôi cấy trên giàn scaffold gelatin	Chuột	Trung tâm của vị trí bị tổn thương	7 ngày sau khi chấn thương tủy sống ngực	
Jung Hwa Seo		Chuột	Tiêm tĩnh mạch	2 ngày sau tổn thương	Thúc đẩy việc phục hồi chức năng

Nguồn tài liệu	Nguồn TBG trung mô	Động vật được nghiên cứu	Vị trí tiêm	Thời gian điều trị	Kết quả điều trị
và cs, 2011 [74]				tủy sống	
Hak-hyun Ryu và cs, 2009 [75]	MSC có nguồn gốc từ mô mỡ	Chó	Tiêm trực tiếp vào vị trí tủy sống bị tổn thương	7 ngày sau chấn thương tủy sống	Có sự sống sót và biệt hóa của ADSC được cấy ghép thành những tế bào thần kinh tại vị trí tổn thương
Jung DI và cs, 2009 [76]		Chó	Vị trí thương tổn	7 ngày sau tổn thương tủy sống	Cải thiện được chức năng của chó thí nghiệm. Và, MSC tự thân có tác động tích cực hơn MSC dị thân
Kang SK và cs, 2006 [48]	Mô mỡ	Chuột	Vị trí thương tổn		Có sự biệt hóa tạo thành neuron và tế bào thần kinh đệm ít nhánh
Won Beom Park và cs, 2010 [77]	MSC người	Chuột	Vị trí thương tổn	9 ngày sau tổn thương tủy sống	Giảm phản ứng viêm

* *Nghiên cứu lâm sàng*

Điều trị tổn thương não và tủy sống là một thách thức lớn cho ngành y học. Các phương pháp điều trị hiện nay không mang lại nhiều hiệu quả, một phần là do những hạn chế trong việc tiếp xúc với vùng tổn thương của các tác nhân trị liệu khi đưa vào hệ thần kinh trung ương (*central nervous system - CNS*). Sử dụng TBG trong điều trị các tổn thương này là một chiến lược điều trị mới, nhiều tiềm năng hứa hẹn. Một loạt các thử nghiệm sử dụng TBG như một liệu pháp thay thế tế bào (*cell-replacement strategy*) nhằm điều trị các tổn thương của hệ thần kinh trung ương trên các mô hình động vật đã được tiến hành. Một số các chiến lược điều trị tiềm năng khác là sử dụng TBG như một cơ chế phân phối các phân tử trị liệu. Tuy nhiên vài nghiên cứu cũng đã nhấn mạnh những giới hạn đáng kể của phương pháp điều trị này [38]. Bảng

1.3 thể hiện tóm tắt các nghiên cứu ứng dụng TBG điều trị chấn thương cột sống của một số tác giả trên thế giới.

Bảng 1.4. Nghiên cứu ứng dụng TBG điều trị chấn thương cột sống của một số tác giả trên thế giới

Nghiên cứu	Bệnh nhân	Quá trình ghép TBG	Kết quả
Park và c.s (2005) [39]	6 BN CTCS liệt tủy hoàn toàn trong đó có 5 BN CTCS cổ và 1 BN CTCS ngực	Mổ cấp cứu 7 ngày sau chấn thương ghép với lượng tế bào $1,98 \times 10^9$ TBG tủy xương tự thân vào vùng tổn thương, tiêm GM-CSF dưới da 5 ngày liên tiếp đầu tiên của 5 tháng đầu sau mổ với liều 250mg/m^2 diện tích cơ thể, không có nhóm chứng.	Theo dõi từ 6 đến 18 tháng, 5 BN cải thiện chức năng thần kinh, 1 BN từ ASIA_A lên ASIA_B, 4 BN từ AISA_A lên ASIA_C, không biến chứng nguy hiểm nào được phát hiện, tuy nhiên GM-CSF có thể gây sốt, đau cơ và giảm bạch cầu.
Callera và c.s (2006) [40]	10 BN CTCS được nghiên cứu	Các BN được điều trị sau chấn thương 3 năm, tiêm $1,9 \times 10^9$ MCPs tự thân qua chọc tủy sống vùng thất lưng vào dịch não tủy.	Không thấy báo cáo về sự phục hồi thần kinh sau ghép, không có biến chứng trầm trọng nào được ghi nhận
Syková và c.s (2006) [41]	15 BN CTCS ASIA_A, 4 ASIA_B và 1 ASIA_C; có 12 CTCS cổ và 8 CTCS ngực	7 BN điều trị 10-30 ngày và 13 BN từ 2-17 tháng sau chấn thương với lượng tế bào ghép là $10^4 \pm 55,3 \times 10^8$ TBG tủy xương tự thân tiêm đường động mạch (6 BN) hoặc tĩnh mạch (14 BN). Không có nhóm chứng.	Thời gian theo dõi từ 3 đến 12 tháng, 5/6 BN được tiêm đường động mạch cho thấy sự phục hồi thần kinh, 1/14 BN truyền đường tĩnh mạch có phục hồi thần kinh sau ghép. Không biến chứng nguy hiểm nào được ghi nhận.
Yoon và c.s (2007) [42]	48 BN CTCS liệt tủy hoàn toàn với 30 BN cột sống cổ và	17 BN cấp (14 ngày sau chấn thương), 6 bán cấp (14 ngày đến 8 tuần sau chấn thương) và 12 mạn (sau chấn thương 8 tuần) được ghép với 2×10^8 TBG tủy	Theo dõi trung bình 10 tháng, 29,5% BN cấp, 33,3% BN bán cấp, 0% BN mạn và 7,7% trong nhóm chứng cho thấy phục hồi thần kinh sau điều trị. Không có biến

Nghiên cứu	Bệnh nhân	Quá trình ghép TBG	Kết quả
	18 BN cột sống ngực	xương tủy thân trực tiếp vào vùng tổn thương. Sau mổ, 5 ngày đầu của 5 tháng tiếp theo, tiêm dưới da GM-CSF hàng ngày với liều $250\text{mg}/\text{m}^2$ diện tích cơ thể. 30 BN đối chứng điều trị phẫu thuật giải ép, ghép xương kinh điển.	chứng nguy hiểm, nhiễm trùng sâu hoặc nhiễm trùng vết mổ. GM-CSF có thể gây sốt, nổi ban và đau đầu. Một số BN của cả hai nhóm có đau thần kinh (neuropathic pain) sau mổ.
Deda và c.s (2008) [43]	9 BN liệt tủy hoàn toàn bao gồm 6 cột sống cổ và 3 cột sống ngực	Chấn thương mạn tính (sau 6 tháng) được ghép với lượng từ 20×10^6 và 67×10^6 TBG tủy xương tủy thân trực tiếp vùng tổn thương, tẩm vào tẩm gel foam che phủ vùng tổn thương và tiêm tĩnh mạch. Không có nhóm chứng trong nghiên cứu.	Theo dõi một năm sau ghép. Có sự phục hồi thần kinh ở tất cả các BN, 1 BN từ ASIA_A lên ASIA_B, 8 BN từ ASIA_A lên ASIA_C. Không có biến chứng nguy hiểm.
Geffner và c.s (2008) [44]	5 BN CTCS ngực liệt tủy hoàn toàn, 1 BN ASIA_B và 2 BN ASIA_C được nghiên cứu.	4 cấp tính (5 ngày đến 7 tháng sau chấn thương) và 4 mạn tính (5-21 năm sau chấn thương) được sử dụng 4×10^8 TBG tủy xương tủy thân. Sau khi phẫu thuật lấy bỏ sẹo thần kinh và xơ dính tủy, MCPs tủy thân được tiêm vào qua nhiều kênh: trực tiếp khoang tủy tổn thương, khoang dưới nhện thất lưng và qua tĩnh mạch. Không có nhóm chứng trong nghiên cứu.	Theo dõi sau 2 năm, 3 trong 4 BN cấp tính phục hồi từ ASIA_A lên ASIA_C, 3 trong 4 BN mạn tính phục hồi, 1 BN từ ASIA_A lên C, một từ ASIA_B lên C và một từ ASIA_C lên D. Các BN đều cải thiện về chức năng thần kinh và chất lượng cuộc sống. Không có biến chứng nguy hiểm.
Saito và c.s (2008) [45]	Nhân một trường hợp CTCS cổ liệt tủy hoàn toàn	Ngày thứ 13 sau chấn thương, BN được tiêm $3,1 \times 10^7$ TBG qua chọc tủy sống thất lưng. Không có nhóm chứng.	Theo dõi trong thời gian 6 tháng, vận động và cảm giác phục hồi từng phần, vận động tháng thứ 6 phục hồi tốt hơn tháng thứ 3. Không

Nghiên cứu	Bệnh nhân	Quá trình ghép TBG	Kết quả
			có biến chứng trầm trọng nào được phát hiện.
Pal và c.s (2009) [46]	25 BN trong đó có 3 cột sống cổ và 2 cột sống ngực, 20 BN liệt hoàn toàn và 3 BN liệt không hoàn toàn ASIA_C	15 BN cấp tính (dưới 6 tháng) và 10 mạn tính (trên 6 tháng) được sử dụng 1×10^6 TBG tủy xương tự thân/kg cân nặng qua chọc tủy sống thắt lưng. Không có nhóm chứng trong nghiên cứu.	Theo dõi từ 1 đến 3 năm. Không thấy sự phục hồi về thần kinh. Một số BN CTCS ngực cấp tính có cải thiện phần nào chất lượng cuộc sống. Không thấy biến chứng nguy hiểm trong nghiên cứu.

Vào tháng 3/2010, Thomas E Ichim và cộng sự đã báo cáo tiêm hỗn hợp TBG trung mô dị thân thu từ dây rốn và tế bào CD34 thu từ máu cuống rốn vào tủy sống của một bệnh nhân nam 29 tuổi bị tai nạn máy bay. Bệnh nhân bị gãy nát phần xương sống L1, tủy sống bị tổn thương không liền mạch tại vị trí T12-L1, mất cảm giác và mất chức năng nửa dưới cơ thể, chấn thương được xếp vào cấp độ A theo tiêu chuẩn của Hiệp hội Tổn thương Cột sống Hoa Kỳ (ASIA- American Spinal Injury Association). Việc tiêm hỗn hợp TBG vào vị trí tủy sống ở thắt lưng bệnh nhân được thực hiện 3 lần vào các giai đoạn: 5 tháng, 8 tháng và 14 tháng kể từ sau khi tai nạn xảy ra. Trong quá trình tiêm, theo dõi không thấy có phản ứng phụ nào xảy ra cũng như không có các phản ứng miễn dịch hay kí chủ chống mảnh ghép được ghi nhận. Cơn đau thần kinh trong tuần giảm từ 10/10 (phải sử dụng thuốc Lyrica liên tục 300 mg/ngày) xuống 3/10 (không phải sử dụng Lyrica liên tục) (theo thang đánh giá trực quan). Các chức năng cơ, ruột, niệu đạo và sinh dục được hồi phục. Tình trạng chấn thương đã được giảm xuống mức độ D [79].

Phác đồ điều trị của bệnh nhân này được thể hiện trong Bảng 1.6. Tuy

nhiên, việc phục hồi các chức năng ruột và sinh dục của các bệnh nhân chấn thương mức độ A theo tiêu chuẩn ASIA là rất hiếm. Vì vậy, tính khả thi của hướng nghiên cứu tiêm kết hợp TBG vào tủy sống, mà không gây đau đớn thần kinh hay hình thành mô lạc vị cần được tập trung nghiên cứu sâu hơn nữa.

Bảng 1.5. Phác đồ điều trị bằng hỗn hợp TBG trung mô và tế bào CD34 của bệnh nhân nam 29 tuổi bị chấn thương cột sống cấp độ A [79]

Ngày	Con đường tiêm	Tế bào CD34	TBG trung mô
Chu kỳ 1			
31/10/2008	Tiêm vào tủy sống (Intrathecal administration –IT)	3 triệu	6 triệu
11/11/2008	IT	3 triệu	6 triệu
14/11/2008	IT	3 triệu	6 triệu
18/11/2008	IT	3 triệu	6 triệu
20/11/2008	IT	3 triệu	6 triệu
Chu kỳ 2			
21/01/2009	IT	3 triệu	6 triệu
23/01/2009	IT	3 triệu	6 triệu
26/01/2009	IT	3 triệu	7 triệu
28/01/2009	IT	3 triệu	7 triệu
30/01/2009	IT	3 triệu	7 triệu
Chu kỳ 3			
01/07/2009	IT	1,5 triệu	5,7 triệu
03/07/2009	IT	1,5 triệu	6,3 triệu
06/07/2009	IT	1,5 triệu	6,3 triệu
	Tiêm tĩnh mạch (Intravenous injection-IV)	1,5 triệu	3,9 triệu
08/07/2009	IT	1,5 triệu	6,12 triệu
	IV	1,5 triệu	3,9 triệu
10/07/2009	IT	1,5 triệu	7 triệu

Dựa trên những kết quả hồi phục khả quan trên, tháng 06/2012 vừa qua Công ty TotipotentRX Cell Therapy, Ấn Độ đã báo cáo kết quả thử nghiệm lâm sàng phase I và phase II phẫu thuật cấy ghép TBG thu từ tủy xương tự thân vào các bệnh nhân bị tổn thương tủy sống. Các bệnh nhân cả nam và nữ, ở độ tuổi từ 18 – 60 tuổi, bị tổn thương tủy sống nghiêm trọng từ vị trí C5 trở xuống. Chấn thương của các bệnh nhân đã kéo dài từ 6 tháng đến 8 năm trước khi điều trị, tình trạng bệnh nhân lúc bắt đầu thử nghiệm là mất cảm giác và mất chức năng vận động kéo dài một phần hoặc toàn bộ phần cơ thể phía dưới vị trí tổn thương, theo tiêu chuẩn ASIA thì chấn thương ở cấp độ A,B,C. Các bệnh nhân được tiêm TBG tủy xương (Bone Marrow Stem Cells-BMSCs) (hay còn gọi là tế bào đơn nhân tủy xương (Bone Marrow mononuclear cells-BMMNCs) vào tủy sống với một liều có thể bằng hoặc nhiều hơn 100 triệu tế bào. Kết quả thử nghiệm phase I cho thấy đây là một hướng nghiên cứu an toàn và cơ thể có thể dung nạp được. Kết quả thử nghiệm phase II cho thấy sự cải thiện đáng kể về vận động, cảm giác và chức năng cơ thất cơ; cải thiện sự độc lập về chức năng của tủy sống; cải thiện về mức độ nhạy cảm đau.

CHƯƠNG 2

ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

2.1. ĐỐI TƯỢNG NGHIÊN CỨU

Đối tượng nghiên cứu gồm 40 bệnh nhân được chẩn đoán xác định là chấn thương cột sống ngực – thắt lưng liệt tủy hoàn toàn được chia làm hai nhóm theo tỷ lệ 1:1: Nhóm 1 (nhóm can thiệp) được mổ cố định cột sống giải ép và ứng dụng ghép TBG; Nhóm 2 (nhóm chứng) được mổ cố định cột sống và giải ép thần kinh tại bệnh viện Việt Đức và không được ứng dụng ghép TBG.

Tiêu chuẩn lựa chọn và loại trừ bệnh nhân nghiên cứu.

Các tiêu chuẩn lựa chọn và loại bệnh nhân được liệt kê trong Bảng 2.1. Các thông tin bổ sung giải thích lý do cho việc lựa chọn/loại trừ chuyên biệt này liên quan đến liệu pháp điều trị dựa trên tế bào và các vấn đề an toàn trong thử nghiệm điều trị tổn thương cột sống cấp tính.

Bảng 2.1. Tiêu chí cần thiết và các trường hợp loại trừ

TIÊU CHUẨN

Tiêu chuẩn tham gia:

Đối tượng hiểu và kí giấy chấp nhận tham gia vào nghiên cứu này

Tuổi: 18-60.

Không phân biệt giới.

Có chẩn đoán lâm sàng tổn thương tủy sống (hiệp hội tổn thương tủy sống của Mỹ (ASIA_A) ở cấp độ A).

Khoảng thời gian tổn thương <14 ngày.

Tiêu chuẩn loại trừ:

Đối tượng phải thở bằng máy

Đối tượng có khối u ác tính trong vòng 5 năm.

Đối tượng bị bệnh truyền nhiễm bao gồm HIV và viêm gan C.

Các đối tượng bị tổn thương ở não hoặc chấn thương phổi hợp khác.

Các đối tượng có nhiệt độ cơ thể cao hơn 38°C hoặc rối loạn cấp tính.

Đối tượng bị thiếu máu hoặc giảm tiểu cầu.

Đối tượng với chứng đau thắt ngực, nhồi máu cơ tim, bệnh tim, bệnh tắc mạch, suy thận mạn tính, bệnh cầu thận và bệnh tắc nghẽn phổi mạn tính.

Đối tượng rối loạn suy giảm miễn dịch bẩm sinh hoặc mắc phải.

Đối tượng với chứng loạn dưỡng cơ hoặc cứng khớp.

Bệnh nhân không có ý thức hoặc rối loạn giọng nói điều trị với các thuốc gây độc tế bào (thuốc ức chế miễn dịch, corticosteroid và thuốc gây độc tế bào) trong suốt các thử nghiệm lâm sàng.

Tham gia một thử nghiệm lâm sàng khác trong vòng 3 tháng.

Bị bệnh nghiêm trọng khác hoặc bị rối loạn có thể ảnh hưởng nghiêm trọng đến khả năng tham gia nghiên cứu.

Phụ nữ có thai hay đang cho con bú.

Dị ứng kháng sinh, thuốc mê.

Không đồng ý tham gia nghiên cứu

2.2. PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

2.2.1. Các công cụ đánh giá

2.2.1.1. Cận lâm sàng

Các thăm dò cận lâm sàng chỉ được thực hiện khi dấu hiệu sinh tồn được đảm bảo. Và các chẩn đoán cận lâm sàng cần được làm theo trình tự từ đơn giản đến phức tạp.

a. X – Quang và CT (đánh giá về độ vững của cột sống sau chấn thương).

* Vai trò của phim X – Quang quy ước: Dựa vào thăm khám lâm sàng

(khu trú điểm đau và ranh giới rối loạn cảm giác) để khu trú được vùng tổn thương để đề nghị chụp vùng nghi ngờ. Chụp hai tư thế thẳng, nghiêng quy ước.

* *Vai trò của chụp cắt lớp vi tính*: Đánh giá tốt nhất được sự toàn vẹn của xương, di lệch của diện khớp và đặc biệt có thể dự đoán được tổn thương thần kinh. CT có cả hai tư thế chụp thẳng và nghiêng và xác định chính xác vị trí tổn thương hay sự mất vững. Mặc dù, có rất nhiều quan điểm khác nhau về đánh giá mất vững, nghiên cứu nhận biết các dấu hiệu về mất vững theo Daffner và cộng sự.

+ Di lệch đốt sống >2mm, có thể là do đứt dây chằng.

+ Giãn rộng khoảng gian gai sau, hay di lệch diện khớp, nên so sánh sự toàn vẹn dây chằng ở mức trên và dưới thương tổn.

+ Di lệch đường thân đốt sống phía sau, do mất liên tục của đường dọc trước hay đường dọc sau.

+ Giãn rộng của ống tủy chiều trước sau,

+ Chiều cao thân đốt sống giảm >50%

+ Độ gù thân đốt >20%

b. Đánh giá tủy sống và phần mềm qua cộng hưởng từ (CHT).

Cộng hưởng từ giúp đánh giá được các dạng tổn thương tủy sống và các phần mềm xung quanh. Giá trị lớn nhất của CHT là đánh giá được về mặt hình ảnh các nguyên nhân tổn thương tủy: máu ngoài màng cứng, thoát vị đĩa đệm, đứt hệ thống dây chằng ... giúp các nhà ngoại khoa có đầy đủ thông tin để can thiệp kịp thời. Trên thì T2 sẽ dễ dàng đánh giá được tổn thương hệ thống dây chằng: dây chằng dọc trước, dây chằng dọc sau, dây chằng liên gai, gian gai..

Những năm gần đây sự phát triển của cộng hưởng từ hạt nhân đã giúp đánh giá cải thiện chức năng tủy sống. CHT đã trở thành phương tiện hữu ích để đánh giá tổn thương tủy, khả năng hồi phục tủy và mức độ cải thiện sau điều trị.

Trong nghiên cứu của chúng tôi, việc đánh giá mức độ tổn thương tủy sống và ống sống qua CHT được thực hiện dựa trên hai đặc tính quan trọng của SCI được xây dựng bởi Fehlings. Đó là, mức độ tổn thương ống sống tối đa (maximal canal compromise – MCC) và mức độ chèn ép tủy sống tối đa (maximal spinal cord compression – MSCC). Hai đặc tính này được định lượng bằng công thức sau:

$$MCC = \left[1 - \frac{D_i}{(D_a + D_b)/2} \right] \times 100\%$$

Với D_i : Đường kính ống sống tại vị trí tổn thương tối đa,

D_a : Đường kính ống sống gần như bình thường trên vị trí tổn thương,

D_b : Đường kính ống sống gần như bình thường dưới vị trí tổn thương.

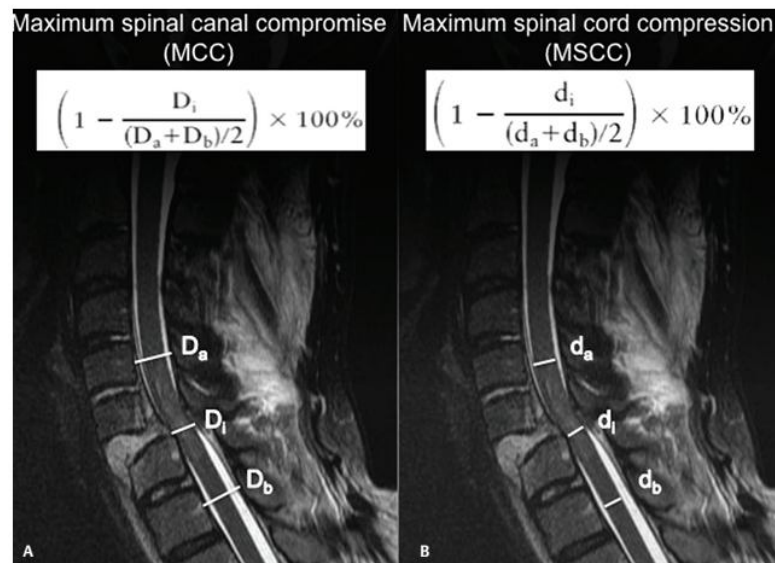
$$MSCC = \left[1 - \frac{d_i}{(d_a + d_b)/2} \right] \times 100\%$$

Với d_i : Đường kính tủy sống tại vị trí tổn thương tối đa,

d_a : Đường kính tủy sống gần như bình thường trên vị trí tổn thương,

d_b : Đường kính tủy sống gần như bình thường dưới vị trí tổn thương [80].

Phương pháp đo lường được mô tả tổng quát ở hình bên dưới:

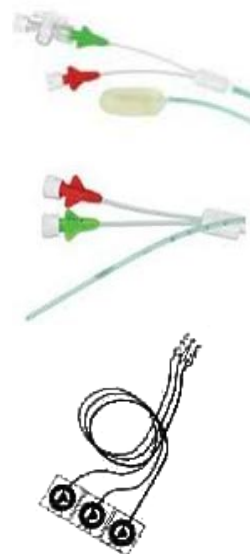


Hình 2.1. Phương thức đo lường trên kết quả CHT

c. Đánh giá chức năng bàng quang [22]

Đánh giá rối loạn chức năng cơ thắt do thần kinh dựa vào việc thăm dò niệu động học. Kết quả quá trình thăm dò niệu động học ghi nhận sự thay đổi của 4 chỉ số: số cơn co bóp không tự chủ, sức chứa bàng quang tối đa (V_{max}), độ giãn nở bàng quang (D) và áp lực bàng quang tối đa.

Quá trình thăm dò niệu động học được tiến hành tại Trung tâm Phục hồi chức năng Bệnh viện Bạch Mai.



Hình 2.2. Hệ thống máy niệu động học tại Trung tâm phục hồi chức năng.

d. Điện cơ và điện thế gợn (EMG và SSEP)

Vai trò: đánh giá sự toàn vẹn của thần kinh ngoại biên và sự phục hồi của tủy sống dựa trên tín hiệu đáp ứng thu được tại hiệu điện thế kích thích

Phương pháp: Việc đo lường EMG và SSEP được thực hiện tại Bệnh viện Đại học Y Hà Nội bởi Bác sĩ chuyên khoa. Các điện cực được đặt theo thứ tự tại các vị trí vỏ não, C5, T12. Kích thích điện thế thích hợp để thu nhận tín hiệu sóng của các chỉ số sóng H, sóng F, hiệu điện thế tự phát, và biên độ dẫn truyền và tốc độ dẫn truyền của SSEP.

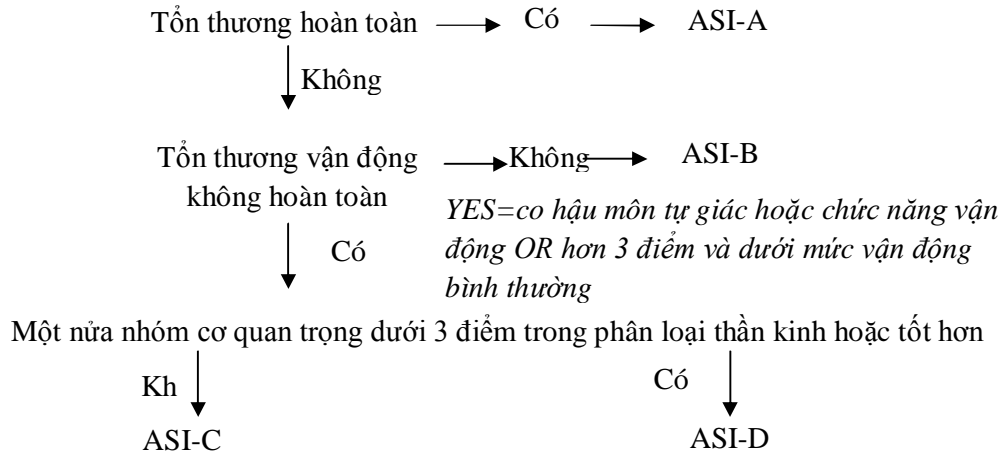
2.2.2.2. Lâm sàng

a. Đánh giá mức độ liệt dựa vào phân loại thần kinh và thang điểm AISA

Vai trò: Mô tả mức độ nghiêm trọng của chấn thương tủy sống và hậu quả mất chức năng

Phương pháp: Việc phân loại chấn thương cột sống được thực hiện theo trình tự các bước như sau:

- Bước 1: Xác định mức độ cảm giác cho hai bên, bên phải và bên trái
- Bước 2: Xác định mức độ vận động cho hai bên, bên phải và bên trái.
Chú ý, vị trí không có cơ nguyên tiết (Myotome) để kiểm tra thì mức độ vận động được xem như tương đương với mức độ cảm giác
- Bước 3: Xác định mức độ thần kinh đơn lẻ. Đây là phần thấp nhất ở vị trí mà chức năng vận động và cảm giác bình thường ở cả hai bên, bên phải và bên trái và là hầu hết phần trên của mức độ cảm giác và vận động được xác định ở bước 1,2
- Bước 4: Xác định tổn thương là hoàn toàn hay không hoàn toàn (sacral sparing)
Nếu co hậu môn một cách tự giác=NO, số điểm cảm giác S4-5=0, cảm giác hậu môn=No, thì kết luận là tổn thương cột sống hoàn toàn. Nếu ngược lại thì là tổn thương không hoàn toàn.
- Bước 5: Xác định mức độ tổn thương qua ASI. Việc thực hiện được tiến hành lần lượt theo sơ đồ bên dưới
- Bước 6: Các điểm đánh giá được ghi trực tiếp lên bảng phân loại thần kinh tiêu chuẩn trong chấn thương cột sống bên dưới;



Nếu chức năng vận động và cảm giác bình thường ở các phần: ASI-E

Chú ý: ASI-E được sử dụng trong theo dõi đánh giá cá thể có lịch SCI được ghi chép được phục hồi bình thường. Trong trường hợp nếu đánh giá ban đầu không có sự thâm hụt, chức năng thần kinh còn nguyên vẹn thì ASIA không được áp dụng

Tên BN _____ Ngày khám _____

BẢNG ĐÁNH GIÁ THẦN KINH TRONG TỔN THƯƠNG TỦY SỐNG

ASIA BS khám _____

CHI TRÊN	VẬN ĐỘNG		
	P	T	
C5	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	Gập khuỷu
C6	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	Duỗi cổ tay
C7	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	Duỗi khuỷu
C8	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	Gập các ngón
T1	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	Dạng các ngón
Tổng điểm	<input type="checkbox"/> (25)	<input type="checkbox"/> (25)	<input type="checkbox"/> (50)

Điểm vận động
 0= Cơ hoặc nhóm cơ liệt hoàn toàn
 1= Sự co cơ chỉ có thể thấy bằng nhìn hoặc sờ
 2= Sự co cơ phát sinh động tác và hết tầm vận động nhưng không kháng được trọng lực
 3= Phát sinh động tác và hết tầm vận động, đối kháng được trọng lực và một phần lực cản của thủy thuốc
 4= Phát sinh động tác và hết tầm vận động, đối kháng được trọng lực và hoàn toàn lực cản của thủy thuốc
 5= Phát sinh động tác và hết tầm vận động, đối kháng được trọng lực và hoàn toàn lực cản của thủy thuốc
 NT= Không đánh giá được

CHI DƯỚI	VẬN ĐỘNG		
	P	T	
L2	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	Gập háng
L3	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	Duỗi gối
L4	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	Gập cổ chân về phía mu
L5	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	Duỗi các ngón chân
S1	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	Gập cổ chân về phía gan
			Cơ thắt chủ động hậu môn (có/không)
Tổng điểm:	<input type="checkbox"/> (25)	<input type="checkbox"/> (25)	<input type="checkbox"/> (50)

ISCOS CẢM GIÁC

C2	CẢM GIÁC		
	P	T	
C2			
C3			
C4			
C5			
C6			
C7			
C8			
T1			
T2			
T3			
T4			
T5			
T6			
T7			
T8			
T9			
T10			
T11			
T12			
L1			
L2			
L3			
L4			
L5			
S1			
S2			
S3			
S4			
S5			
S6			
S7			
S8			
S9			
S10			
S11			
S12			
TOTALS	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

0= Mất
 1= Giảm
 2= Bình thường
 NT= không đánh giá

□ Cảm giác quanh hậu môn (Có/không)
 □ Điểm cảm giác
 □ Điểm chạm nhẹ

MỨC THẦN KINH	P	T	Liệt hoàn toàn hay không	RANH GIỚI TỶN THƯỜNG	P	T
Cảm giác	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Vận động	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

Hình 2.3. Bảng phân loại thần kinh và phân loại ASIA

b. Thang điểm đánh giá chất lượng cuộc sống (SF36)

Vai trò: Đánh giá những dấu hiệu thay đổi về mặt hình thức và sức khỏe dựa trên 36 câu hỏi đơn giản được cung cấp với 8 nhóm khái niệm được đưa ra: chức năng thể chất, đau toàn thân, những vấn đề về sức khỏe làm hạn chế vai trò của cơ thể, chức năng xã hội, năng lượng cơ thể/ sự mệt mỏi và nhận thức về sức khỏe tổng quát.

Phương pháp đánh giá: SF36 với 36 câu hỏi được đưa ra cấp bởi Ware và Sherbourne (1992). Cách chấm điểm cho SF-36 đã được phân phối bởi Trung tâm Thông tin Quốc tế về Đánh giá Chăm sóc sức khỏe (Boston, MA).

- Bước 1: cho điểm các câu hỏi, chuyển đổi điểm số của các câu trả lời theo bảng dưới đây. Chú ý rằng tất cả các câu trả lời được cho điểm sao cho diễn tả được điểm số cao thì xác định là tình trạng sức khỏe tốt. Như vậy, trong bảng chuyển đổi điểm mỗi câu trả lời đều có điểm số thay đổi từ 0 đến 100.

Câu hỏi số	Điểm số ban đầu	Giá trị tính điểm
1, 2, 20, 22, 34, 36	1----->	100
	2----->	75
	3----->	50
	4----->	25
	5----->	0
3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12	1----->	0
	2----->	50
	3----->	100
13, 14, 15, 16, 17, 18, 19	1----->	0
	2----->	100
21, 23, 26, 27, 30	1----->	100
	2----->	80
	3----->	60
	4----->	40
	5----->	20
	6----->	0
24, 25, 28, 29, 31	1----->	0
	2----->	20
	3----->	40
	4----->	60
	5----->	80
	6----->	100
32, 33, 35	1----->	0
	2----->	25
	3----->	50
	4----->	75
	5----->	100

Chú ý: Điểm của câu trả lời đã được ghi trong bộ câu hỏi.

Nguồn: The RAND 36 - Item Health Survey, Version 1.0

- Bước 2: những câu hỏi được cho điểm theo mức độ giống nhau sau khi chuyển đổi (điểm càng cao thì tình trạng sức khỏe càng tốt và ngược lại). Sau đó tính điểm trung bình các khoản của 8 lĩnh vực như bảng dưới đây:

Lĩnh vực	Số lượng các khoản	Sau khi tính điểm theo bảng 2.2, tính trung bình các khoản sau
Hoạt động thể lực	10	3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12
Các hạn chế do sức khỏe thể lực	4	13, 14, 15, 16
Các hạn chế do dễ xúc động	3	17, 18, 19
Sinh lực	4	23, 27, 29, 31
Sức khỏe tinh thần	5	24, 25, 26, 28, 30
Hoạt động xã hội	2	20, 32
Cảm giác đau	2	21, 22
Sức khỏe chung	5	1, 33, 34, 35, 36

Nguồn: The RAND 36 - Item Health Survey, Version 1.0

Sau khi chuyển điểm và tính các giá trị trung bình, so sánh các giá trị trung bình trước mổ với sau mổ ở thời điểm trước tiên và 6 tháng của từng yếu tố trong 8 yếu tố của bảng SF-36.

- Bước 4:

- Đánh giá chất lượng cuộc sống của bệnh nhân sau điều trị so với trước điều trị.

- Kết luận.

c. Đánh giá chức năng đại tiểu tiện qua thang điểm Bathrex.

Thang điểm Bathrex là thang điểm được xây dựng bởi Mahoney và Barthel để theo dõi sự cải thiện về mặt chức năng của bệnh nhân dựa trên việc đo lường khuyết tật chức năng bằng cách định lượng hiệu suất bệnh nhân trong 10 hoạt động của cuộc sống hàng ngày. Những hoạt động này có thể được nhóm lại theo tự chăm sóc (ăn, chải tóc, tắm rửa, mặc quần áo, đại tiểu tiện, và sử dụng nhà vệ sinh) và di chuyển (đi lại, di chuyển, và leo cầu thang). Trong nghiên cứu này, chúng tôi tập trung chú ý vào hai hoạt động chính là đại tiện và tiểu tiện của bệnh nhân.

Việc định lượng được thực hiện theo hướng dẫn của Collin và cộng sự 1988. 10 hoạt động được chia làm 10 mục mỗi mục có nhiều phương án lựa chọn tương ứng với số điểm thích hợp. Việc khai thác thông tin cho việc lựa chọn phương án phù hợp có thể được tiến hành bằng cách đặt các câu hỏi cho bệnh nhân, người chăm sóc trực tiếp hoặc hộ lý. Chỉ số chỉ được ghi chép những việc bệnh nhân làm được, không ghi chép những hành động bệnh nhân có thể làm được.

Tổng cộng điểm của bệnh nhân ở từng mục. Tổng số điểm có thể nằm trong khoảng 0-20, với số điểm càng thấp mức độ khuyết tật càng tăng. Trong nghiên cứu của chúng tôi, với mục đích đo lường sự cải thiện sau khi phục hồi, thì thay đổi nhiều hơn hai điểm trong tổng số điểm phản ánh một sự thay đổi có

thể xảy ra một cách chắc chắn, và thay đổi một mục nào đó từ hoàn toàn phụ thuộc thành độc lập cũng được cho là kết quả hồi phục có thể tin cậy được.

Bảng đánh giá này được xây dựng bởi Mahoney và Barthel.

d. Đánh giá mức độ mất khả năng vận động lưng dưới qua thang điểm OSWESTRY

Trong nghiên cứu này, chúng tôi sử dụng thang điểm OSWESTRY được xây dựng bởi Fairbank JC và cộng sự (1980).

OSWESTRY là điều kiện chính dùng để đo lường kết quả đặc biệt trong quản lý rối loạn cột sống. Thang điểm đưa ra 10 hoạt động hằng ngày có ảnh hưởng đến cột sống. Với mỗi hoạt động, sẽ có những lựa chọn khác nhau phù hợp với tình trạng đau lưng của bệnh nhân và tương ứng với nó là những mức điểm khác nhau.

Kết quả của đánh giá được định lượng bằng công thức sau:

$$O = (\text{Tổng điểm của 10 mục} / 50) \times 100\%$$

Mức độ thương tật của bệnh nhân tương ứng với mức điểm bệnh nhân thu được và được phân chia thành các nhóm sau:

0 – 20%: Thương tật tối thiểu. Bệnh nhân có thể đối phó với hầu hết các hoạt động trong cuộc sống và không cần phải can thiệp điều trị, chỉ cần tập thể dục và chế độ ăn uống hợp lý

21 – 40%: Thương tật vừa phải. Bệnh nhân có thể gặp nhiều đau đớn và những vấn đề trong việc ngồi, nâng và đứng. Việc du lịch và tham gia hoạt động xã hội có nhiều khó khăn. Bệnh nhân có thể phải ngừng công việc. Chăm sóc cá nhân, ngủ và hoạt động tình dục có thể không bị ảnh hưởng.

41 – 60%: Thương tật nặng. Đau là một vấn đề chính của những bệnh nhân này, nhưng họ vẫn còn có thể thực hiện được những việc quan trọng như đi lại, chăm sóc cá nhân, hoạt động xã hội, hoạt động tình dục và ngủ.

61 – 80%: Liệt. Đau lưng có ảnh hưởng đến tất cả các khía cạnh của

cuộc sống hàng ngày và công việc.

81 – 100%: Bệnh nhân trong tình trạng liệt giường.

Căn cứ vào các nhóm thương tật tương ứng với mức điểm đánh giá của bệnh nhân, nếu bệnh nhân chuyển lên được một nhóm thì cũng cho thấy một sự phục hồi đáng kể.

e. Đánh giá dấu hiệu toàn thân: mạch, huyết áp, nhiệt độ, xuất huyết, buồn nôn, đau đầu và tiêu chảy

Các dấu hiệu mạch, huyết áp, nhiệt độ được ghi nhận và cập nhật thường xuyên vào bệnh án với sự hỗ trợ của nhân viên y tế. Việc theo dõi các dấu hiệu toàn thân này giúp đưa ra được đánh giá về những tác động không mong muốn có thể xảy ra do phương pháp và có phương án can thiệp kịp thời.

2.2.3. Mô tả nghiên cứu

2.2.3.1. Thiết kế nghiên cứu

Đây là nghiên cứu lâm sàng có can thiệp có đối chứng và theo dõi dọc.

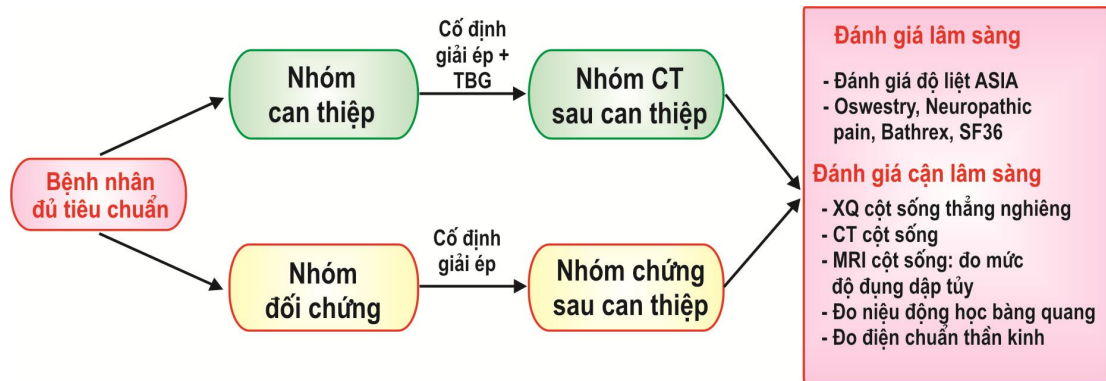
Nghiên cứu được thiết kế song song hai nhóm:

- Nhóm can thiệp: Mở cổ định, giải ép và ghép TBG
- Nhóm đối chứng: Mở cổ định, giải ép

Thời điểm kết thúc (rút khỏi) nghiên cứu: Có thể là một trong những trường hợp sau:

- Thời điểm kết thúc (rút khỏi) nghiên cứu quy ước
- Ngày chết do nguyên nhân ngoài nghiên cứu
- Ngày mất theo dõi
- Ngày đối tượng nghiên cứu xin rời nghiên cứu vì lý do cá nhân không liên quan đến các can thiệp nghiên cứu

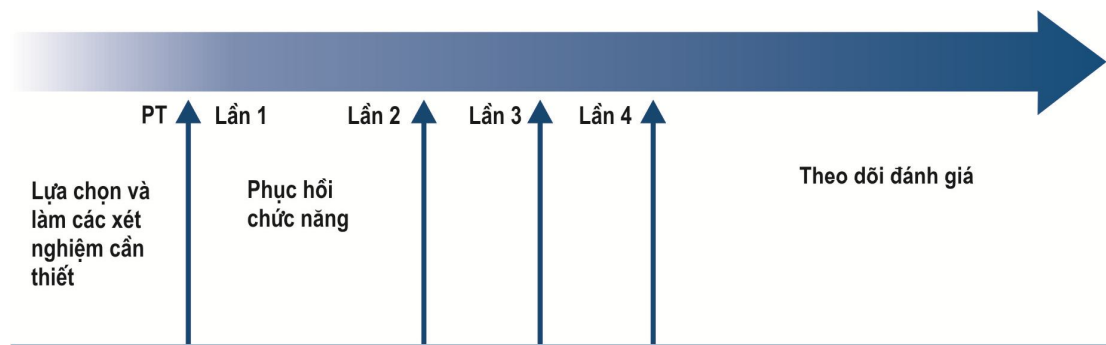
Sơ đồ nghiên cứu



Sơ đồ 2.1. Sơ đồ nghiên cứu

2.2.3.2 . Sơ đồ tiến độ của nghiên cứu

ngày -14 ngày 0 ngày 15 1 th 1,5th 2 th 3 th 6 th 9th 12 th 18th 24th



Ghi chú:

Ngày -14 - Ngày -3: Lựa chọn bệnh nhân, tiến hành kiểm nghiệm các xét nghiệm (MRI (baseline), X-Ray, máu, v.v.).

Ngày -2: Bệnh nhân hoàn thành hợp đồng và các cam kết tham gia nghiên cứu.

Ngày 0: Mổ, lấy 80cc mỡ, phân lập TBG, tiêm lần 1 trực tiếp ở vùng tổn thương $1.5 \times 10^6 - 4 \times 10^6$ TBG (ADSC), 4×10^6 TBG (ADSC) được tiến hành nuôi cấy.

Ngày 7: Tiến hành tập vật lý trị liệu tại Bệnh viện Bạch Mai, mỗi ngày một lần đến ngày 14.

Ngày 14: Bệnh nhân xuất viện và vẫn làm vật lý trị liệu ở cơ sở chỉ định theo

lịch trình cụ thể của Bác Sĩ đến thời gian chỉ định.

Ngày 30: Tiêm lần 2 số lượng $20-30 \times 10^6$ TBG (ADSC)/8cc vào khoang dưới nhện vùng L2.

Ngày 45: Tiêm lần 3 số lượng $20-30 \times 10^6$ TBG (ADSC)/8cc vào khoang dưới nhện vùng L2.

Ngày 52: Chụp MRI lần 1.

Ngày 60: Tiêm lần 4 qua đường tĩnh mạch, số lượng 1×10^8 TBG (ADSC)/100cc. Chụp MRI kiểm tra lần 2 ở chu kỳ 1.

Ngày 90 (3 tháng): Theo dõi bệnh nhân chu kỳ 1. Đánh giá chức năng bàng quang và điện cơ – SSEP.

Ngày 120 (4 tháng): Theo dõi bệnh nhân chu kỳ 2. Chụp MRI kiểm tra lần 3 ở chu kỳ 2.

Ngày 180 (6 tháng): Theo dõi bệnh nhân chu kỳ 3.

Ngày 365 (12 tháng): Theo dõi bệnh nhân chu kỳ 4.

Ngày 548 (18 tháng): Theo dõi bệnh nhân chu kỳ 5.

Ngày 730 (24 tháng): Theo dõi bệnh nhân chu kỳ 6.

2.2.4. Chỉ định ghép TBG

Chỉ định ghép TBG mô mỡ tự thân cho những trường hợp chấn thương cột sống có liệt tủy hoàn toàn đã được chẩn đoán dựa trên lâm sàng và hình ảnh theo những tiêu chuẩn lựa chọn và loại trừ như trên.

2.2.5. Chuẩn bị bệnh nhân trước khi tiến hành các phương pháp can thiệp

- Bệnh nhân được làm đầy đủ xét nghiệm thường qui trước mổ. Bác sĩ phẫu thuật và bác sĩ gây mê khám bệnh nhân trước mổ, xem xét tình trạng toàn thân và tại chỗ, điều trị ổn định các bệnh kết hợp (nếu có).

- Bệnh nhân và gia đình được giải thích về tình trạng bệnh, khả năng phục hồi, lợi ích, những tai biến, biến chứng có thể xảy ra của phương pháp phẫu thuật và đồng ý tiến hành nghiên cứu.

2.2.6. Chuẩn bị TBG mô mỡ

2.2.6.1. Cơ sở, phương tiện

- Phòng lấy mô mỡ: Phòng tiểu phẫu vô trùng, diện tích 20 m². Trang bị gồm: bàn mổ, đèn mổ, tủ dụng cụ, bình ô xy, lò sấy, máy rửa tay, bộ dụng cụ hút mỡ, đồ vải, tủ thuốc cấp cứu.

- Phòng tách chiết sản xuất TBG: diện tích 15-20m². Xây dựng bảo đảm theo tiêu chuẩn của labo vô khuẩn. Trang bị:

- Thiết bị xử lý tế bào
 - + Máy ly tâm.
 - + Máy đếm tế bào
 - + Kính hiển vi và phụ kiện.
 - + Bộ micropipette và phụ kiện
 - + Hóa chất nhuộm tế bào
- Các dụng cụ xử lý và lưu giữ tế bào, bình Nitơ
- Các dụng cụ tiêu hao khác: ống nghiệm, ống ly tâm, xylanh, kim tiêm.

2.2.6.2. Quy trình lấy mỡ bụng

a). Bộ dụng cụ cần thiết (Hình 2.4)

- + khay phẫu thuật
- + Ống tiêm PBS
- + Bộ ống thông dò.
- + Dụng cụ đục phẫu thuật với đầu thăm mỡ.
- +Thuốc tê.
- + Kéo phẫu thuật và kẹp.
- + Nắp ống tiêm xoắn.



Hình 2.4. Bộ dụng cụ lấy mỡ bụng

b) Kỹ thuật lấy mỡ (Hình 2.5)

- Sát trùng khu vực phẫu thuật.
- Sử dụng tay, xoa bóp nhẹ nhàng xung quanh vùng phẫu thuật. Tập trung vào những lớp mỡ bám chặt dưới da để hỗ trợ việc tách mỡ dễ dàng.
- Tiêm thuốc tê
- Sử dụng dụng cụ chuyên dụng tạo đường vào để cán của bộ ống thông dò qua lại được.
- Từ từ cho đầu ống thông dò vào và định hướng đầu ống thông xuyên qua lớp mỡ ngay dưới da bệnh nhân.
- Di chuyển ống thông và kéo pittông của ống tiêm và bắt đầu lấy mỡ.
- Hút ra 80cc mỡ.
- Sau khi hút được lượng mỡ mong muốn, đóng kín ống tiêm bằng nắp ống tiêm xoắn.
- Dùng chỉ khâu hoặc kẹp để đóng đường vào.
- Vận chuyển với dây chuyền lạnh về phòng thí nghiệm tách TBG.



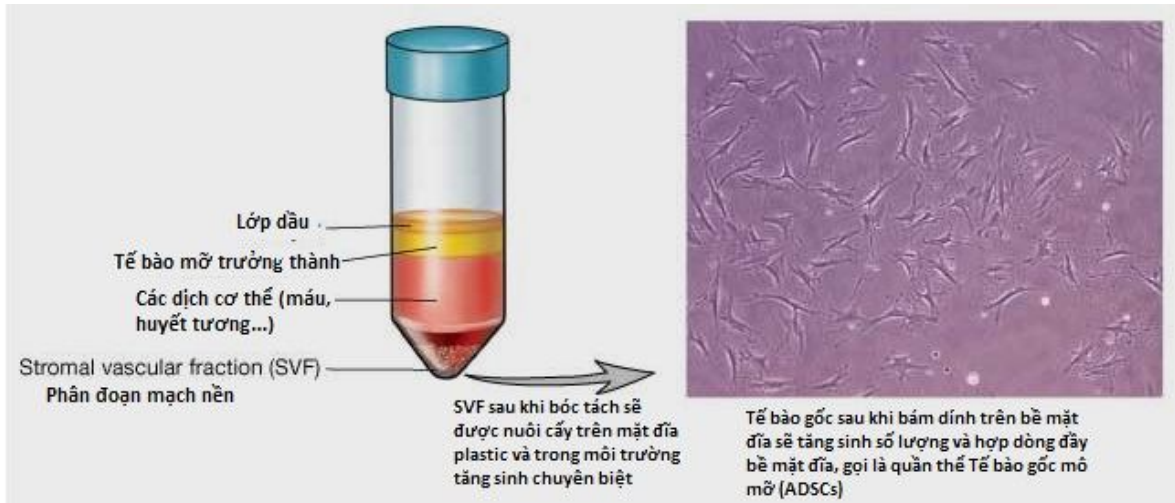
Hình 2.5 Thao tác lấy mỡ bụng

2.2.6.3. Quy trình phân lập TBG từ khối mỡ bụng và nuôi cấy tăng sinh

Phân lập TBG trung mô thu nhận từ mô mỡ

Mô mỡ sau khi được thu nhận sẽ được bóc tách ngay ra TBG ở điều kiện vô trùng. Quy trình bóc tách TBG mô mỡ như sau: mô mỡ sẽ được loại bỏ máu và vô khuẩn bằng PBS và kháng sinh. Tiếp theo, mô mỡ được lacerate ở 37⁰C trong dung dịch DMEM và enzyme collagenase ở 40-60 phút để tách các tế bào cơ bám vào mô mỡ. Sau đó, dùng phương pháp ly tâm gradient nồng độ để tách lớp các loại tế bào. Lớp hỗn hợp lắng đọng cuối cùng là phần được thu nhận, gọi là Phân đoạn mạch nền (Stromal Vascular Fraction-SVF). SVF chứa các loại tế bào như tế bào nội mô, tế bào cơ trơn, pericyte, nguyên bào sợi và các tế bào tuần hoàn như bạch cầu, TBG máu, tế bào tiền thân nội mô, đặc biệt là TBG trung mô- tế bào đích của nghiên cứu. Sau các công đoạn bóc tách, các TBG này được định danh bằng các marker bề mặt chuyên biệt của TBG trung mô và định lượng bằng cách pha loãng và đếm dưới kính hiển vi.

Một nửa hỗn hợp TBG trung mô thu nhận từ mô mỡ (Adipose derived Stem cells – TBG mô mỡ) được hoà tan trong 8ml dung dịch nước muối sinh lý 0.9% sẽ được đóng gói vào xylanh để tiêm cho bệnh nhân.



Hình 2.6. Phân đoạn mạch nền sau khi bóc tách TBG từ mô mỡ

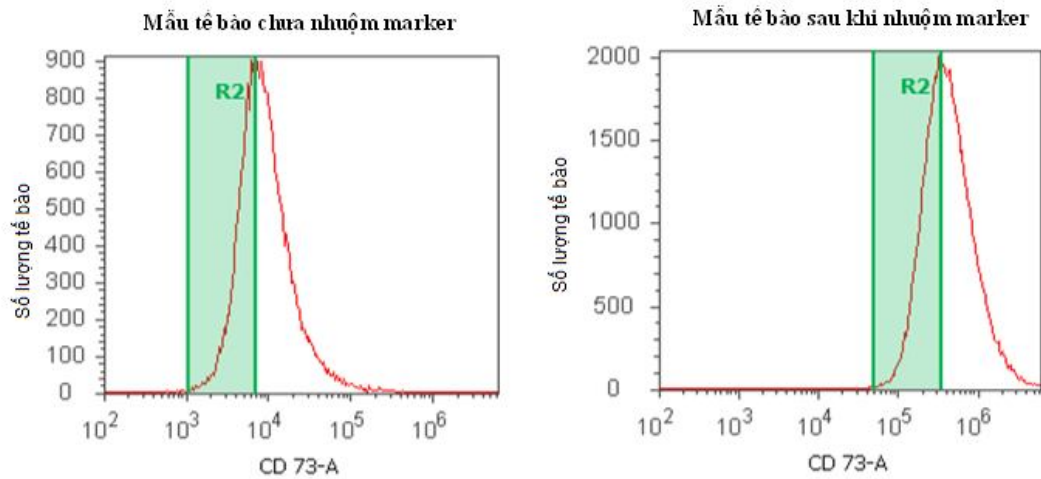
Nuôi cấy tăng sinh

Một nửa hỗn hợp TBG còn lại được trải trên đĩa nuôi cấy có bề mặt plastics, mật độ 10.000 – 15.000 tế bào/cm², trong môi trường nuôi cấy tăng sinh chuyên biệt cho TBG trung mô và nuôi trong tủ ủ 37⁰C, 5% CO₂. Thay môi trường mỗi 48h. Khi tế bào hợp dòng chiếm trên 80% bề mặt đĩa nuôi cấy sẽ cấy chuyển sang đĩa mới ở mật độ 5.000-5.500 tế bào/cm². Sau 2 lần cấy chuyển, tế bào sẽ được chia làm 3 phần dùng cho 3 mũi tiêm sau đó. Phần tế bào cho mũi tiêm 2 sẽ được cấy chuyển thêm 3 lần nữa để đủ 20-30 triệu tế bào xuất cho bệnh nhân. 2 phần tế bào cho mũi tiêm 3,4 sẽ được pha vào dung dịch bảo vệ sinh học và lưu trữ trong Nito lỏng ở -196⁰C. 2 tuần trước ngày tiêm mũi 3,4, tế bào sẽ được rã đông và cấy chuyển 1-2 lần trước khi xuất tế bào tiêm cho bệnh nhân.

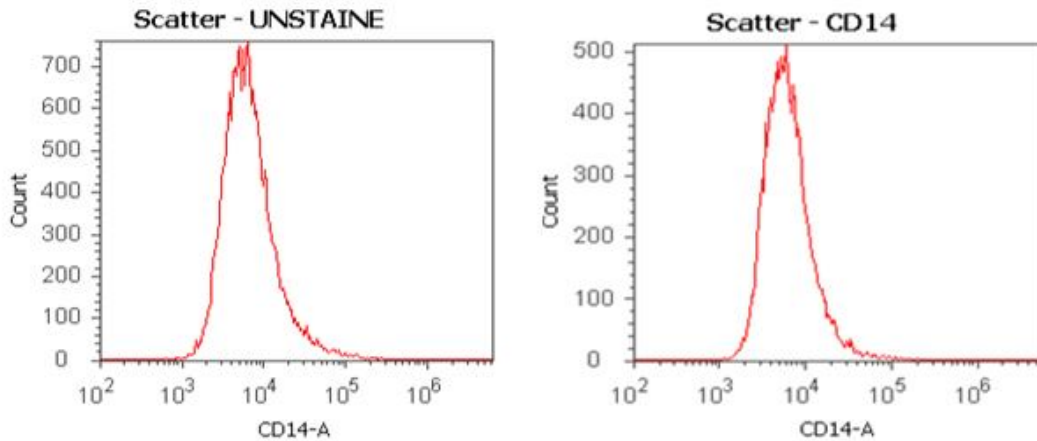
Kiểm soát chất lượng Nuôi cấy Tế bào

Định danh TBG: Đặc điểm kiểu hình miễn dịch của quần thể tế bào được xác định bằng phương pháp dòng chảy tế bào (flow cytometry). Phân đoạn mạch nền vừa thu được sau phân lập và phần TBG xuất trước mỗi mũi tiêm là hỗn hợp được định danh. 1 x 10⁶ tế bào được hoà tan trong 1 ml PBS

và được đo mức độ biểu hiện các marker bề mặt của TBG trung mô như: dương tính với CD73, CD105, CD90, CD166; âm tính với CD14. Các tế bào được theo dõi và chụp hình mỗi ngày, định lượng bằng cách pha loãng và đếm dưới kính hiển vi mỗi lần cấy chuyển.



Biểu đồ 2.1. Biểu đồ phân tích FACS biểu hiện CD73 bề mặt tế bào nuôi cấy trước khi tiêm mũi 2. % tỉ lệ dương tính với CD73 là 97.5%. (Trục tung: số lượng tế bào x1000; Trục hoành: cường độ huỳnh quang)



Biểu đồ 2.2. Biểu đồ phân tích FACS biểu hiện CD14 bề mặt tế bào nuôi cấy trước khi tiêm mũi 2.

% tỉ lệ dương tính với CD14 là 0%. (Trục tung: số lượng tế bào x 1000;
Trục hoành: cường độ huỳnh quang)

Độ vô trùng: Tất cả các nguyên vật liệu và hoá chất sử dụng đều được

sản xuất và đạt độ vô trùng theo chuẩn GMP-WHO, ISO 9001-2008, ISO 15189. Môi trường làm việc đạt chuẩn GCP. Môi trường nuôi cấy mỗi lần cấy chuyển và dung dịch tế bào trước khi tiêm đều được kiểm tra vô khuẩn, nấm, mycoplasma và endotoxin.

Mức độ sống của tế bào: Mỗi lần cấy chuyển và thu hoạch, tế bào được đảm bảo mức độ sống trên 95%. Mức độ sống của tế bào khi rả đông là trên 85%.

2.2.7. Phương pháp can thiệp và ghép tế bào mô mỡ tự thân

2.2.7.1. Mũi tiêm 1

Tùy vào vị trí chấn thương bệnh nhân được phẫu thuật và kết hợp với ghép TBG tự thân bằng 2 con đường: Bơm trực tiếp TBG vào vùng thương tổn (3 vị trí: trên, giữa, dưới thương tổn) và bơm TBG vào khoang dưới nhện, sau khi mở màng cứng.

❖ Các yêu cầu trong phẫu thuật

X-Quang tăng sáng trong mỏ, kính hiển vi phẫu thuật, phẫu thuật viên chuyên khoa và kết hợp ghép TBG mô mỡ tự thân.

❖ Chỉ định mổ

- Có dấu hiệu mất vững cột sống.
- Có dấu hiệu chèn ép ống tủy.
- Liệt tủy hoàn toàn.

❖ Nguyên tắc chung

- Vô cảm

Bệnh được thực hiện gây mê toàn thân với ống nội khí quản

+ Đặt ống thông dạ dày tránh trào ngược, nhất là với đường cổ trước, phẫu thuật viên cần nhận biết để tránh thương tổn thực quản.

+ Có thể làm giảm chảy máu và dễ bóc tách bằng cách tiêm vào vùng mô hỗn hợp Adrenalin/Lidocain với tỉ lệ 1/100000

- Tư thế bệnh nhân

+ Thuận lợi cho phẫu thuật viên vào đường mổ.

+ Có thể sử dụng X-Quang, kính hiển vi phẫu thuật trong mổ.

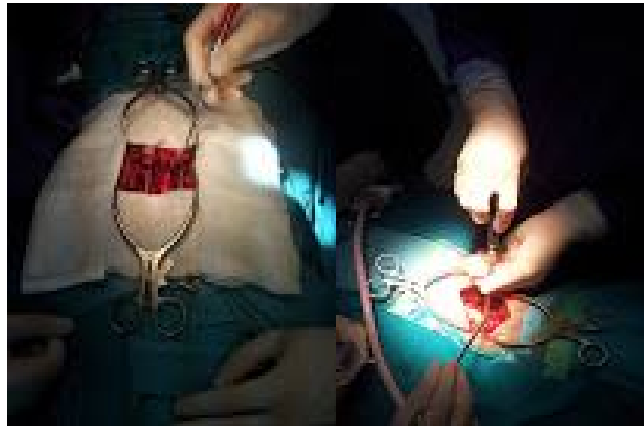
- Xác định vị trí tổn thương:

Chúng tôi sử dụng X-Quang trong mổ để xác định vị trí thương tổn và vùng tiêm truyền TBG.

- Tiến hành phẫu thuật cho bệnh nhân

❖ *Các phương pháp phẫu thuật*

- Bệnh nhân chấn thương cột sống ngực – thắt lưng:



Hình 2.7. Cố định cột sống và giải ép thần kinh

Bệnh nhân nằm sấp, kê gối độn ở vai và hông, các thì phẫu thuật gồm có:

+ Tê tại chỗ

+ Rạch da tương ứng vùng thương tổn

+ Bóc tách cơ cạnh sống

+ Bộc lộ điểm bắt vít trên và dưới mức tổn thương

- + BẮT vít qua cuống
- + MỞ cung sau giải ép
- + Tiến hành tiêm TBG vùng tổn thương: trên, dưới và giữa vùng tổn thương, ba liều mỗi liều 2cc, sau khi đóng màng cứng tiêm liều 2cc.



Hình 2.8. Ghép tế bào gốc lần 1

- + Đặt thanh dọc
- + Bẻ ốc, siết ốc
- + Cầm máu, đặt dẫn lưu
- + Đóng vết mổ theo giải phẫu

2.2.7.2. Mũi tiêm 2

Số tế bào $20 - 30 \times 10^6$ tế bào/8cc, tiêm vào khoang dịch não tủy vùng L2 sau phẫu thuật và tiêm mũi đầu tiên 30 ngày với tốc độ $V=2\text{cc/phút}$.

2.2.7.3. Mũi tiêm 3

Số tế bào $20 - 30 \times 10^6$ tế bào/8cc tiêm vào khoang dịch não tủy vùng L2 sau phẫu thuật và tiêm mũi đầu tiên 45 ngày với tốc độ $V=2\text{cc/phút}$.



Hình 2.9. Ghép tế bào gốc mũi 2,3

2.2.7.3. Mũi tiêm 4

Số tế bào 1×10^8 tế bào/10cc truyền tĩnh mạch sau phẫu thuật và tiêm mũi đầu tiên 60 ngày. Huyền phù dịch tế bào 10cc với nước muối sinh lý 0.9% vừa đủ 100cc truyền tĩnh mạch với $V=2\text{cc/phút}$.

2.2.8. Theo dõi và điều trị sau ghép TBG mô mỡ tự thân

Sau khi thực hiện ghép TBG, tùy theo vị trí mổ, tình trạng và tiên lượng toàn thân mà bệnh nhân được chuyển về khoa điều trị hay điều trị tại phòng hồi sức.

2.2.8.1. Điều trị tích cực

- + Kháng sinh toàn thân
- + Giảm đau sau mổ
- + Chống phù nề tủy
- + Tập phục hồi chức năng

2.2.8.2. Tại vùng lấy mô mỡ

+ 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.

+ Nhiễm khuẩn sản phẩm TBG khi sản xuất: để tránh cần tuân thủ

nghiêm ngặt qui trình vô khuẩn trong khi sản xuất TBG.

2.3. PHƯƠNG PHÁP ĐÁNH GIÁ

2.3.1. Thời điểm và hình thức đánh giá

Công cụ		Mục đích	Thời điểm	Cách đánh giá
Lâm Sàng	ASI	Đánh giá hiệu quả của phương pháp điều trị	Trước điều trị, 3 tháng, 6 tháng, 12 tháng	<ul style="list-style-type: none"> - Thực hiện theo phân loại mức độ thần kinh và ASIA tiêu chuẩn như trình bày ở mục 2.2.2.2.a.
	SF-36	Đánh giá hiệu quả của phương pháp điều trị	Trước điều trị, 1 tháng, 2 tháng, 3 tháng	<ul style="list-style-type: none"> - Thu thập thông tin và lựa chọn câu trả lời bằng cách đặt câu hỏi trực tiếp cho bệnh nhân. - Tính điểm cho bệnh nhân hướng dẫn của Trung tâm Quốc tế và đánh giá chăm sóc. - Đưa ra đánh giá chất lượng cuộc sống bệnh nhân theo mức điểm tương ứng
	Barthex	Đánh giá hiệu quả của phương pháp điều trị	Trước điều trị, 1 tháng, 2 tháng, 3 tháng	<ul style="list-style-type: none"> - Thu thập thông tin và lựa chọn câu trả lời bằng cách đặt câu hỏi trực tiếp cho bệnh nhân hoặc người chăm sóc trực tiếp (theo mô tả mục 2.2.2.2 c) - Tính điểm cho bệnh nhân theo hướng dẫn của Collin và cộng sự - Đưa ra đánh giá mức độ phục hồi của bệnh nhân, với mỗi tăng 2 điểm so với tổng số điểm được cho là đã có phục hồi
	Oswestry	Đánh giá hiệu quả của phương pháp điều trị	Trước điều trị, 1 tháng, 2 tháng, 3 tháng	<ul style="list-style-type: none"> - Thu thập thông tin và lựa chọn câu trả lời bằng cách đặt câu hỏi trực tiếp cho bệnh nhân hoặc người chăm sóc trực tiếp - Tính điểm cho bệnh nhân theo công thức được mô tả trong mục 2.2.2.2.d - Đưa ra đánh giá mức độ phục hồi của bệnh nhân theo mức điểm tương ứng

Công cụ		Mục đích	Thời điểm	Cách đánh giá
	Dấu hiệu toàn thân	Đánh giá tính an toàn của phương pháp	Trước tiêm, sau 1, 2, 4, 6h và 24 h sau tiêm	<ul style="list-style-type: none"> - Đo nhiệt độ, huyết áp và mạch của bệnh nhân. Ghi nhận các dấu hiệu xuất hiện, buồn nôn, tiêu chảy định kỳ - Ghi vào bảng theo dõi nhiệt độ, mạch và bệnh án
Cận lâm sàng	MRI	Đánh giá hiệu quả của phương pháp điều trị	Trước tiêm, 1 tháng, 3 tháng, 6 tháng	<ul style="list-style-type: none"> - Bệnh nhân được chụp MRI tại vị trí tổn thương theo chỉ định của Bác sĩ - Đánh giá 2 đặc tính MCC và MSCC bằng cách định lượng theo công thức trong mục 2.2.2.1.c.
	XQ + CT	Đánh giá hiệu quả của phương pháp điều trị	Trước tiêm	<ul style="list-style-type: none"> - Bệnh nhân được chụp XQ và CT trước mổ cố định theo chỉ định của Bác sĩ. - Đánh giá độ mất vững của bệnh nhân theo Daffner
	Thăm dò niệu động học	Đánh giá hiệu quả của phương pháp điều trị	Sau tiêm 3, 6 tháng	<ul style="list-style-type: none"> - Bệnh nhân được thăm dò niệu động học tại Bệnh viện Bạch Mai - Ghi nhận các chỉ số về số cơn co bóp không tự chủ, áp lực bàng quang, sức chứa tối đa và độ giãn nở bàng quang trong bảng kết quả thăm dò niệu động học
	Đo EMG và SSEP	Đánh giá hiệu quả của phương pháp điều trị	Sau tiêm 3, 6 tháng	<ul style="list-style-type: none"> - Bệnh nhân được thăm dò niệu động học tại Bệnh viện Đại học Y Hà Nội - Ghi nhận các chỉ số về hiệu điện thế tự phát, sóng H, sóng F và đáp ứng dẫn truyền tín hiệu trong đo SSEP trong bảng kết quả đo EMG và SSEP

2.3.2. Phương pháp thu thập, phân tích số liệu

- Các chỉ số nghiên cứu được thu thập theo các biểu mẫu thiết kế sẵn tại các thời điểm trước mổ, diễn biến trong và sau mổ, khám định kỳ hàng tháng.

Công cụ thu thập số liệu bao gồm:

- + Hồ sơ bệnh án theo mẫu thống nhất khi bệnh nhân vào viện
- + Phiếu thu thập thông tin từ bệnh án
- + Phiếu thu thập thông tin trong các lần khám bệnh nhân định kỳ sau mổ tại Phòng khám phẫu thuật cột sống, Bệnh viện Việt Đức.

- Tất cả các bệnh nhân được lựa chọn đều có mẫu bệnh án riêng với đầy đủ các thông số cần thiết đã nêu. Số liệu sẽ được nhập vào máy tính theo bệnh án được số hoá và được xử lý theo chương trình phần mềm thống kê y học SPSS.

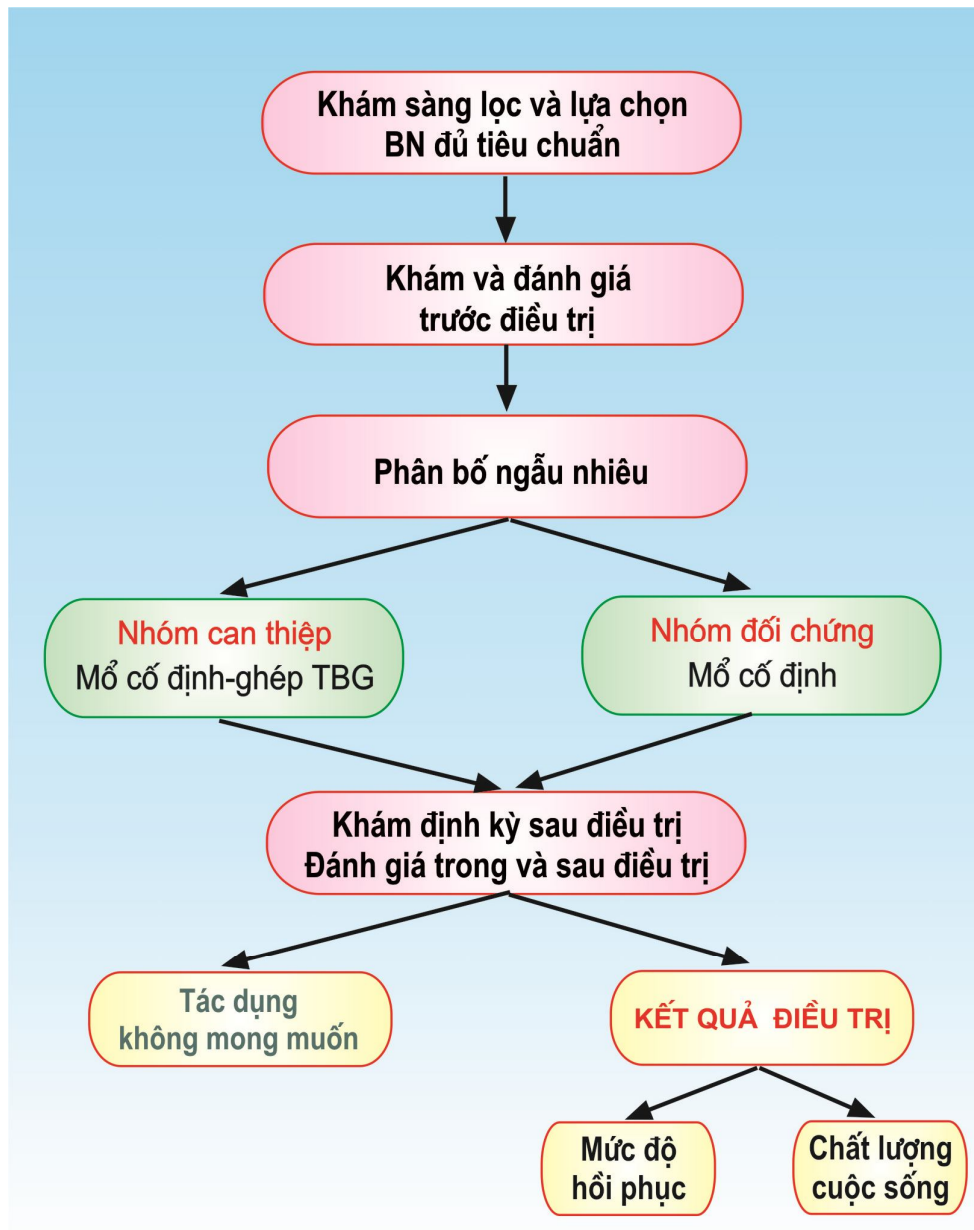
Các biến liên tục được thống kê dưới dạng trung bình. So sánh kết quả giữa các biến liên tục bằng thuật toán kiểm định test T Student. Các biến thứ tự và rời rạc được trình bày dưới dạng %. So sánh kết quả của các biến rời rạc bằng thuật toán kiểm định χ^2 . Sự khác biệt có ý nghĩa thống kê khi $p < 0,05$.

2.4. VẤN ĐỀ ĐẠO ĐỨC TRONG NGHIÊN CỨU Y SINH HỌC

Đây là một nghiên cứu lâm sàng có can thiệp, ứng dụng một kỹ thuật mới để điều trị bệnh chấn thương cột sống, nhằm chứng minh tính an toàn, hiệu quả và chỉ định của phẫu thuật nói trên ở người Việt Nam mắc bệnh này. Chúng tôi cam kết, trong quá trình thực hiện đề tài nghiên cứu này, tuân thủ theo các tiêu chuẩn về "Thực hành lâm sàng tốt" (GCP) theo các quy định hướng dẫn đã được Bộ Y tế Việt Nam ban hành. Việc tuân thủ các tiêu chí "Thực hành lâm sàng tốt" nhằm bảo vệ quyền của đối tượng tham gia nghiên cứu và đảm bảo tính trung thực, chính xác, khoa học của các số liệu, kết quả. Nghiên cứu đã được thông qua hội đồng y đức bộ y tế có mã số nghiên cứu trên trang ClinicalTrial.gov

Chúng tôi đảm bảo những quyền sau đây của người tham gia nghiên cứu: được cung cấp thông tin đầy đủ về nội dung nghiên cứu, về lợi ích và nghĩa vụ của đối tượng khi tham gia nghiên cứu (xin xem phụ lục); về những rủi ro có thể xảy ra trong quá trình nghiên cứu (tai biến, biến chứng); đảm bảo đối tượng tham gia nghiên cứu hoàn toàn tự nguyện không bị ép buộc và có

quyền tự ý rút khỏi nghiên cứu ở bất kỳ thời điểm nào mà không bị phân biệt đối xử; đảm bảo các thông tin bí mật, riêng tư của đối tượng và được quyền theo dõi và tư vấn ít nhất 5 năm sau khi chấm dứt điều trị.



Sơ đồ 2.1. Quy trình nghiên cứu và đánh giá

CHƯƠNG 3

KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU VÀ BÀN LUẬN

3.1. ĐẶC ĐIỂM CHUNG CỦA NHÓM BỆNH NHÂN NGHIÊN CỨU.

Trong thời gian từ tháng 06 năm 2012 đến tháng 06 năm 2014, chúng tôi đã trực tiếp thăm khám và theo dõi 54 bệnh nhân (27 bệnh nhân được ghép TBG và 27 bệnh nhân chứng) có biểu hiện lâm sàng của chấn thương cột sống ngực – thắt lưng liệt tủy hoàn toàn, tất cả những bệnh nhân được chụp X-Quang thường quy, CT và CHT cột sống thắt lưng, chẩn đoán xác định chấn thương cột sống ngực – thắt lưng liệt tủy hoàn toàn và phẫu thuật cố định cột sống giải ép và ứng dụng ghép TBG tự thân. Tất cả những bệnh nhân này đều đủ tiêu chuẩn lựa chọn và loại trừ trong phương pháp nghiên cứu.

3.1.1. Giới



Biểu đồ 3.1. Tỷ lệ giới

Nhận xét: Trong số bệnh nhân được nghiên cứu, tỷ lệ nam/ nữ là 6.75. Trong đó bệnh nhân nam 46 bệnh nhân chiếm 85.2%, nữ 8 bệnh nhân chiếm 14.8%.

3.1.2. Tuổi

Bảng 3.1. Phân bố bệnh nhân theo nhóm tuổi

Tuổi	N	Tỷ lệ (%)	Tỷ lệ cộng dồn (%)
16- 20	2	3.7	2.5
21-30	19	35.2	38.9
31-40	20	37	75.9
41-50	10	18.5	94.4
51-60	3	5.6	100
Tổng	54	100	100

Nhân xét: Tuổi trung bình của các bệnh nhân nghiên cứu là: 34.17 tuổi. Bệnh nhân trẻ nhất 18 tuổi và bệnh nhân già nhất 60 tuổi. Tỷ lệ tuổi từ 31-40 là cao nhất, chiếm 37%.

3.1.3. Nghề nghiệp

Bảng 3.2. Mối liên quan giữa bệnh và nghề nghiệp

Nghề nghiệp	n	Tỷ lệ (%)
Nghề có nguy cơ cao	50	92.6%
Nghề có nguy cơ thấp	4	7.4%
Tổng	54	100%

Nhân xét: Trong nhóm nghiên cứu, các bệnh nhân có nghề nghiệp nguy cơ cao dễ dẫn tới tai nạn chấn thương cột sống như: công nhân, xây dựng...

chiếm tỷ lệ cao 95%. Trong khi đó, nghề có nguy cơ thấp như giáo viên, công chức... chiếm 5%.

3.1.4. Địa lý

Bảng 3.3. Mối liên quan giữa bệnh và vùng địa lý.

Địa lý	n	Tỷ lệ (%)
Nông thôn	42	77.8%
Thành thị	12	22.2%
Tổng	54	100

Nhận xét: Có 77.8% bệnh nhân thuộc vùng nông thôn ven đô thị, 22.2% bệnh nhân thuộc thành thị.

3.2. BỆNH CẢNH LÂM SÀNG CHUNG

3.2.1. Nguyên nhân chấn thương

Bảng 3.4. Nguyên nhân chấn thương

Nguyên nhân chấn thương	Số lượng chung	
	n	Tỷ lệ (%)
Tai nạn lao động	28	51.9
Tai nạn sinh hoạt	16	29.6
Tai nạn giao thông	10	18.5
Tổng	54	100

Nhận xét: Tai nạn lao động là phổ biến nhất chiếm 51,9%, trong khi đó tai nạn giao thông chiếm 18,5%.

3.2.2. Hình thức sơ cứu

Bảng 3.5. Hình thức sơ cứu

Vận chuyển	n	Tỉ lệ (%)
Có cáng cứng	49	90.7%
Không có cáng cứng	5	9.3%
Tổng	54	100%

Nhận xét: Đa số các bệnh nhân đã được sơ cứu tốt trước khi đến viện, chiếm 90.7%, còn 9.3% là sơ cứu chưa tốt do ở nơi vùng sâu, vùng xa, điều kiện kinh tế kém phát triển.

3.2.3. Cơ chế chấn thương

Bảng 3.6. Cơ chế chấn thương

Cơ chế CT	Gấp	Ép	Giàng xé	Xoay	Tổng số
Số lượng	10	20	16	8	54
Tỷ lệ %	18,5%	37%	29,6%	14.9%	100%

Nhận xét: Cơ chế chấn thương với tổn thương ép là hay gặp nhất chiếm 37%. Trong đó có 16% cơ chế xoay.

3.3. TRIỆU CHỨNG LÂM SÀNG VÀ HÌNH ẢNH CẬN LÂM SÀNG

3.3.1. Triệu chứng lâm sàng

Bảng 3.7. Triệu chứng lâm sàng

	n	(%)
AIS A	40	100
Mất phản xạ cơ thắt	40	100
Phản xạ hành hang dương tính	40	100
Tổng		100

Nhận xét: Tất cả bệnh nhân đều được đánh giá phản xạ hành hang để phân biệt tình trạng sốc tủy và được khẳng định liệt tủy hoàn toàn sau 48 giờ.

3.3.2. Đặc điểm chẩn đoán hình ảnh

3.2.2.1. Hình ảnh trên X- quang và CT

Bảng 3.8. Phân loại bệnh nhân theo vị trí chấn thương

Vị trí tổn thương	n	Tỉ lệ	Tỉ lệ cộng dồn
T1-T4	2	3.7%	3.7%
T5-T8	8	14.8%	18.5%
T9-T11	15	27.8%	46.3%
T12-L1	29	53.7%	100%
Tổng cộng	54	100%	100%

Nhận xét: Tổn thương vùng T12-L1 chiếm tỷ lệ cao nhất 53.7%. Chỉ có 3.7% tổn thương ngực cao T1-T4.

Bảng 3.9. Phân loại theo Dennis

Phân loại theo Dennis	N	Tỷ lệ %
Lún đốt sống	18	33.33%
Vỡ đốt sống	23	42,6%
Gãy Seat-belt	0	0%
Gãy- trật đốt sống	31	57,4%

Nhận xét: Gãy trật và kèm theo vỡ thân đốt sống chiếm tỷ lệ cao 24.45%.

3.2.2.2. Hình ảnh trên cộng hưởng từ (CHT)

Bảng 3.10. Tỷ lệ các mức độ thương tổn

Loại thương tổn	N	Tỷ lệ %
Phù Tủy	54	100%
Đụng dập	54	100%
Máu tụ	7	12.96%
Đứt hoàn toàn	0	0%

Bảng 3.11. Tỷ lệ các loại thương tổn

Loại thương tổn	N	Tỷ lệ %
Thoát vị đĩa đệm	10	18,5%
Máu tụ ngoài màng tủy	7	12,96%
Tổn thương tủy sống	54	100%
Tổn thương phần mềm	54	100%

Nhân xét: Tỷ lệ thoát vị đĩa đệm và máu tụ ngoài màng cứng lần lượt là 18.5% và 12.96%

3.4. ĐẶC ĐIỂM VÀ NHỮNG ĐẶC TÍNH TBG MÔ MỠ TRÊN BỆNH NHÂN CHẤN THƯƠNG CỘT SỐNG NGỰC-THẮT LƯNG LIỆT TỦY HOÀN TOÀN

3.4.1 Đặc điểm về mô mỡ sau khi thu nhận

Bảng 3.12. Tỷ lệ thành công của quy trình lấy mỡ, phân lập, nuôi cấy, lưu trữ và rã đông sau lưu trữ TBG mô mỡ người

Quy trình	Số mẫu áp dụng quy trình	Số mẫu thành công	Tỷ lệ thành công (%)
Lấy mỡ, phân lập 1 lần	27	19	70.4
Lấy mỡ phân lập 2 lần	8	8	100
Nuôi cấy, lưu trữ, rã đông sau lưu trữ	27	27	100

Bảng 3.13. Thể tích mỡ thu được lần đầu tiên của 2 nhóm bệnh nhân lấy mỡ 1 lần và lấy mỡ 2 lần

Nhóm	Thể tích mỡ thu được lần đầu tiên (ml)		
	Giá trị cao nhất	Giá trị thấp nhất	$\bar{X} \pm SD$
Lấy mỡ & phân lập 1 lần (n=19)	120	15	59.84 ± 24.995
Lấy mỡ & phân lập 2 lần (n=8)	40	15	25.63 ± 2.902

Theo Bảng 3.12, 70.4 % các bệnh nhân tiến hành lấy mỡ và phân lập đủ TBG cho phác đồ 4 mũi tiêm. 29.6 % bệnh nhân còn lại phải tiến hành lấy mỡ và phân lập TBG lần 2 phục vụ cho 3 mũi tiêm còn lại. Lượng mỡ trung bình các bệnh nhân phải lấy mỡ và phân lập lần 2 là 25.63 ml trong khi lượng mỡ trung bình của các bệnh nhân chỉ lấy mỡ và phân lập 1 lần là 59.84 ml (Bảng 3.13).

Đối với quy trình nuôi cấy, lưu trữ và rã đông TBG sau lưu trữ phục vụ cho phác đồ 4 mũi tiêm đều thành công 100% (Bảng 3.12).

Trong tổng số 27 bệnh nhân trong nhóm can thiệp của đề tài được chia làm 3 nhóm tuổi, nhóm I: 18-30 tuổi, n=13; nhóm II: 31-40 tuổi, n=9; nhóm III: 41-59 tuổi, n=5 để phân tích và so sánh mức độ chênh lệch thể tích mỡ và TBG thu được giữa các nhóm.

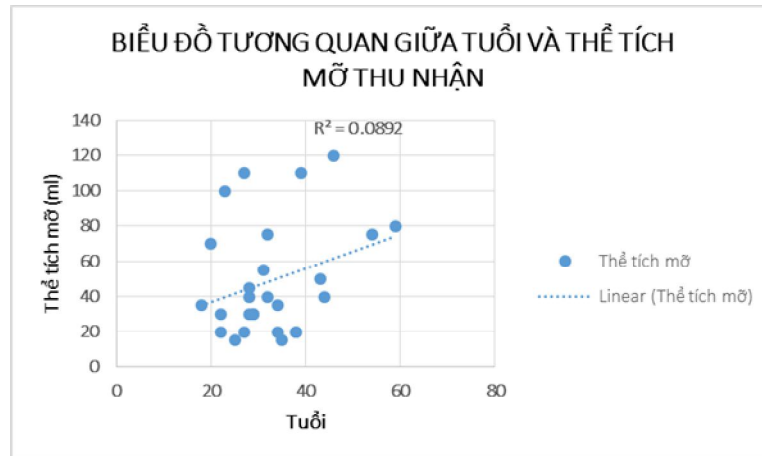
Bảng 3.14. Thể tích mỡ thu được của bệnh nhân theo nhóm tuổi

Nhóm tuổi	Trung bình BMI \bar{X}	Thể tích mỡ (ml) $\bar{X} \pm SD$
Nhóm I (18 – 30 tuổi, n = 13)	19.79	44.23 ± 30.34
Nhóm II (31 – 40 tuổi, n = 9)	19.72	43.33 ± 31.82
Nhóm III (41 – 59 tuổi, n = 5)	21.44	73 ± 31.14
Chung (n = 27)	20.07	49.26 ± 31.92

(*) Kiểm định trung bình z, khác biệt thống kê ở mức 0.05

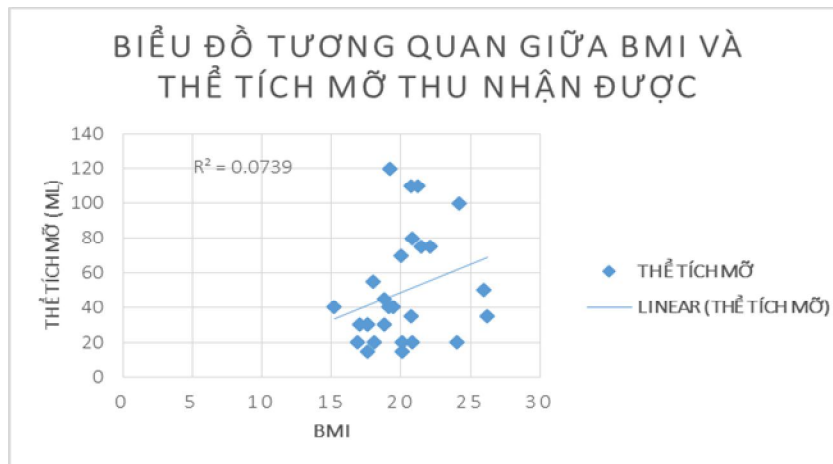
Theo Bảng 3.14, có sự chênh lệch thể tích mỡ thu được ở cả 3 nhóm. Trong đó, nhóm I và nhóm III có khác biệt thống kê ở mức $p < 0.05$, các nhóm còn lại chênh lệch không có khác biệt thống kê. Nhóm III có mức thể tích mỡ trung bình là 73 ml, chênh lệch nhiều so với nhóm I (31.25 ml), II

(34.77 ml) và trung bình chung (45.75 ml) là do mỡ bụng ở độ tuổi trung niên thường được tích tụ nhiều hơn so với tuổi lao động. Trung bình BMI trong cả nhóm là 20.07 nằm trong mức phân loại BMI của khung Châu Á. Nhóm III có mức BMI trung bình lớn nhất là 21.44 tương ứng với thể tích mỡ thu được lớn nhất 73 ml.



Biểu đồ 3.2a. Mối tương quan giữa tuổi bệnh nhân và lượng mỡ thu được

Nhận xét: Theo Biểu đồ 3.2a, tuổi bệnh nhân và lượng mỡ thu được có mối tương quan thuận ở mức độ thấp ($p < 0.05$).



Biểu đồ 3.2b. Mối tương quan giữa BMI bệnh nhân và lượng mỡ thu được

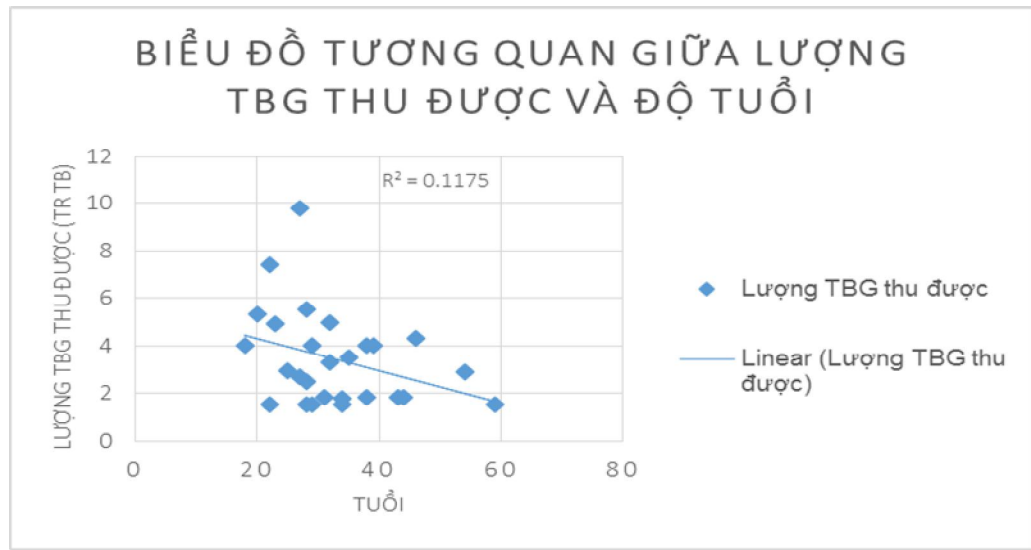
Nhận xét: Theo Biểu đồ 3.2b, BMI và lượng mỡ thu được có mối tương quan thuận ở mức độ thấp ($p < 0.05$).

3.4.2. Đặc điểm Tế bào sau khi phân lập từ mô mỡ

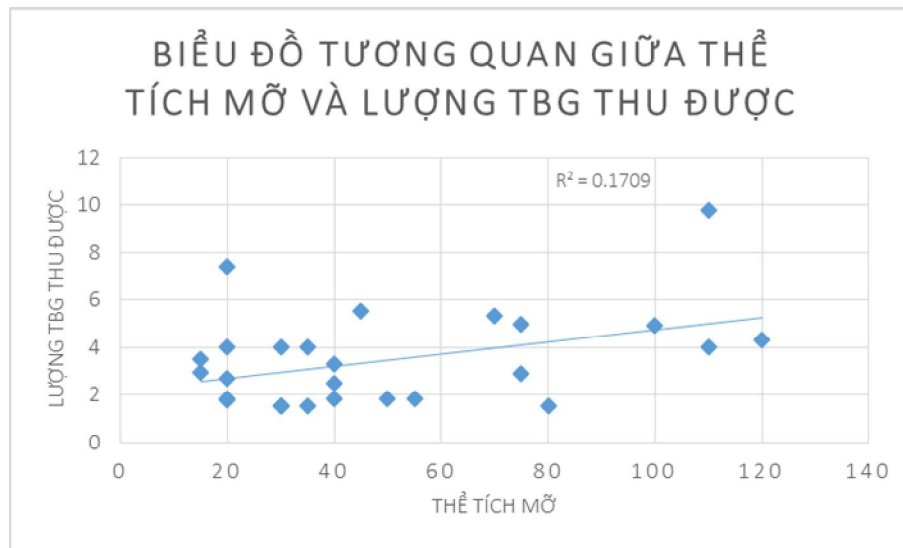
Bảng 3.15. Số lượng tế bào thu được sau khi phân lập mô mỡ

Chỉ số	$\bar{X} \pm SD$			
	Nhóm I (n = 13)	Nhóm II (n = 9)	Nhóm III (n = 5)	Chung (n = 27)
Số lượng TBG trung mô thu được (triệu tế bào)	4.31 ± 2.32	3.11 ± 1.67	2.6 ± 0.89	3.59 ± 1.89
Tổng lượng TB đơn nhân trong SVF (triệu tế bào)	98.42 ± 94.58	91.80 ± 58.69	58.05 ± 41.23	88.74 ± 75.37
Lượng TB đơn nhân/ml mỡ (triệu tế bào)	1.99 ± 1.26	2.61 ± 2.17	1.57 ± 1.14	2.12 ± 1.582

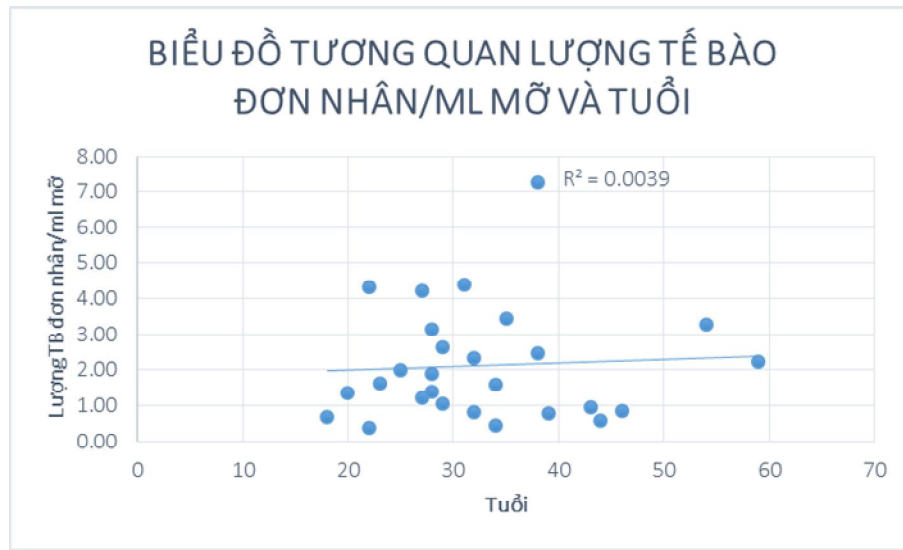
Dựa vào Bảng 3.15, có thể thấy, lượng TB đơn nhân thu nhận được của 27 bệnh nhân sau phân lập là 2.12 ± 1.582 triệu tế bào/ml mỡ, trong đó số lượng trung bình TBG trung mô là 3.59 ± 1.89 triệu tế bào.



Biểu đồ 3.3. Mối tương quan giữa số lượng TBG mô mỡ thu được và độ tuổi bệnh nhân



Biểu đồ 3.4. Mối tương quan giữa số lượng TBG mô mỡ thu được và thể tích mỡ thu nhận được



Biểu đồ 3.5. Mối tương quan giữa số lượng TB đơn nhân/ml mỡ và độ tuổi bệnh nhân

Nhận xét: Dựa vào 3 biểu đồ 3.3, 3.4 và 3.5, thấy được khi tuổi bệnh nhân càng cao thì lượng mỡ thu được sẽ cao và lượng TB đơn nhân khi tính trên 1 ml mỡ sẽ càng lớn. Tuy nhiên, lượng TBG thu được sẽ giảm khi tuổi càng cao.

3.4.2. Đặc điểm TBG trung mô ở các mũi tiêm thông qua nuôi cấy

Bảng 3.16. Trung bình số lượng TBG trung mô ở các mũi tiêm giữa các nhóm tuổi

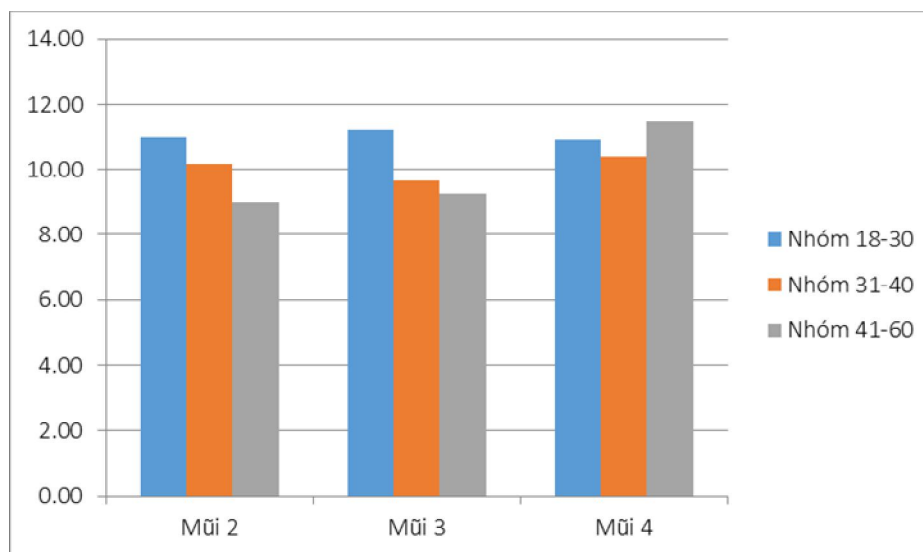
Mũi tiêm	$\bar{X} \pm SD$ (triệu tế bào)		
	Mũi 2	Mũi 3	Mũi 4
Nhóm I (n = 13)	27.87 ± 3.66	29.52 ± 2.93	97.60 ± 7.29
Nhóm II (n = 9)	29.99 ± 4.35	27.98 ± 3.02	107.57 ± 18.14
Nhóm III (n = 5)	30.00 ± 0.00	28.56 ± 3.59	97.30 ± 15.61
Chung (n = 27)	28.97 ± 3.36	28.83 ± 3.04	100.71 ± 13.65

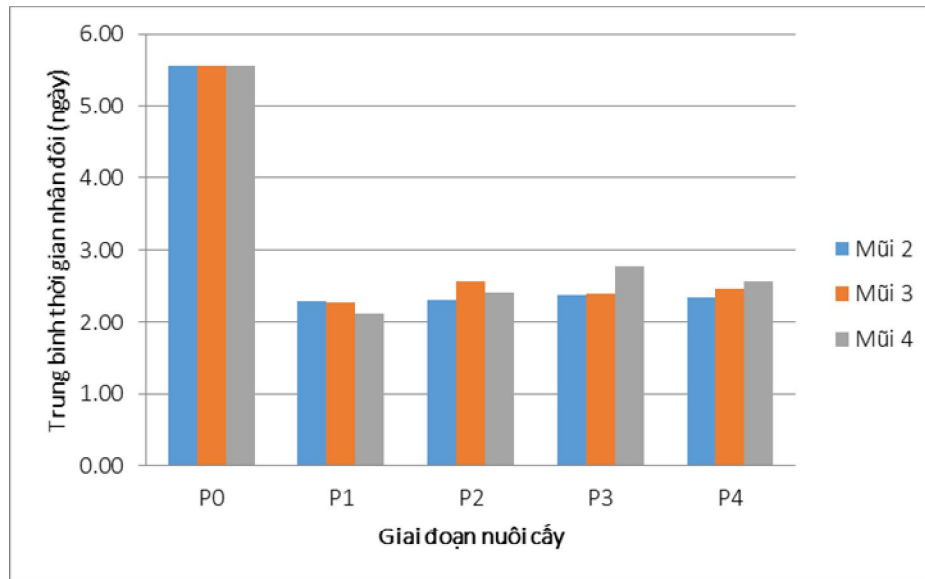
Bảng 3.17. Tốc độ phát triển của tế bào ở các mũi tiêm

Mũi tiêm	\bar{X} (lần)		
	Mũi 2	Mũi 3	Mũi 4
Nhóm I (n = 13)	10.23 ± 4.25	4.01 ± 2.59	2.44 ± 1.53
Nhóm II (n = 9)	9.73 ± 2.07	2.73 ± 1.01	2.45 ± 2.15
Nhóm III (n = 5)	7.50 ± 4.93	2.92 ± 1.72	4.4 ± 3.14
Chung (n = 27)	9.48 ± 3.80	3.38 ± 2.06	2.82 ± 2.15

Nhận xét: Dựa vào Bảng 3.16, 3.17, nhìn chung, trung bình số lượng TBG mô mỡ ở mũi tiêm 2 và 3 là 28 triệu tế bào, mũi tiêm 4 là 100 triệu tế bào. Tốc độ phát triển của các mẫu ở các giai đoạn có sự chênh lệch nhau giảm mạnh ở mũi tiêm 4. Số lượng tế bào tiêm ở mỗi nhóm không khác nhau về mặt thống kê.

Ngoài ra, trong cùng nhóm tuổi, tốc độ phát triển của tế bào giảm nhẹ theo thời gian giữa các mũi tiêm. Đặc biệt, tốc độ phát triển của tế bào ở mũi tiêm 2 cao hơn nhiều so với mũi tiêm 3 và mũi tiêm 4. Trong cùng mũi tiêm, tốc độ phát triển giảm dần từ nhóm I đến nhóm III.

**Biểu đồ 3.6. Tổng số lần nhân đôi của tế bào ở các mũi tiêm**



Biểu đồ 3.7. Thời gian tế bào nhân đôi ở các giai đoạn

Nhận xét:

Ở biểu đồ 3.6, giai đoạn đầu là giai đoạn tế bào được cấy chuyển 2 lần P0 và P1 trước khi được tách tế bào thành 3 phần khác nhau cho 3 mũi tiêm tiếp theo. Có thể thấy trong quá trình nuôi cấy, ở giai đoạn đầu và ở mũi tiêm thứ 2, số lần nhân đôi của tế bào cao hơn so với mũi tiêm 3 và 4. Và có sự giảm nhẹ giữa các nhóm tuổi từ nhóm I đến nhóm III, tuy không có khác biệt mang ý nghĩa thống kê.

Dựa vào biểu đồ 3.7, có sự khác biệt lớn giữa thời gian để tế bào tăng gấp đôi ở giai đoạn đầu tiên sau phân lập P0 (5.55 ngày) so với các giai đoạn cấy chuyển sau đó (2.12 - 2.78 ngày). Từ giai đoạn P1 đến khi thu hoạch P4, các tế bào có thời gian nhân đôi không khác biệt nhau lớn (2.12 – 2.55).

3.4.3. Đặc điểm về chất lượng tế bào ở các mũi tiêm

1. Mức độ vô trùng của hóa chất, nguyên vật liệu và mẫu tế bào

100% mẫu qua các giai đoạn nuôi cấy và mẫu trước khi tiêm không có vi khuẩn, nấm. Mức độ mycoplasma đạt ở mức cho phép theo máy

Luminometer single tube FB12 Berthold Detection Systems, Đức. Mức độ endotoxin đạt ở mức độ cho phép theo máy Lonza ELx808LBS Absorbance Plate Reader, Thụy Sĩ.

2. Mức độ biểu hiện marker bề mặt trên tế bào nuôi cấy ở các mũi tiêm bằng kỹ thuật FACS

TBG trung mô thu nhận từ mô mỡ sau khi phân lập và trước các mũi tiêm đều được kiểm tra mức độ biểu hiện marker bề mặt bằng kỹ thuật FACS để đảm bảo tế bào phân lập được và tiêm vào bệnh nhân là tế bào trung mô. Đặc điểm biểu hiện marker bề mặt của tế bào trung mô là âm tính với CD14, CD45 và dương tính với CD90, CD105, CD73, CD106.

Bảng 3.18. Mức độ biểu hiện marker bề mặt mẫu tế bào sau phân lập

Marker bề mặt	CD14 (ĐC âm)	CD45 (ĐC âm)	CD90 (ĐC dương)	CD105 (ĐC dương)	CD73 (ĐC dương)	CD166 (ĐC dương)
Tỉ lệ dương tính (%) với marker (X ± SD)	9.99 ± 5.27	3.52 ± 0.12	52.31 ± 9.76	46.07 ± 9.19	45.41 ± 7.49	47.53 ± 7.58

Bảng 3.19. Mức độ biểu hiện marker bề mặt trên tế bào nuôi cấy ở các mũi tiêm bằng kỹ thuật FACS

Marker bề mặt	Tỉ lệ dương tính (%) với marker (X ± SD)				
	CD14 (ĐC âm)	CD90 (ĐC dương)	CD105 (ĐC dương)	CD73 (ĐC dương)	CD166 (ĐC dương)
Mũi 2	0.00 ± 0.00	98.71 ± 15.56	86.60 ± 5.45	94.71 ± 5.22	95.14 ± 3.15
Mũi 3	0.00 ± 0.00	99.00 ± 0.20	86.52 ± 4.79	95.61 ± 3.08	96.74 ± 2.70
Mũi 4	0.00 ± 0.00	98.98 ± 0.13	87.15 ± 3.65	95.56 ± 3.30	95.43 ± 3.56

Kết quả ở Bảng 3.18, 3.19 cho thấy, ở mũi tiêm 1, mức độ biểu hiện

dương tính ở các marker CD90, CD73, CD105, CD166 của TBG trung mô ở mức trung bình (45 – 52%), đối chứng âm CD14, CD45 vẫn có biểu hiện là 3.52 – 9.99 %. Nhưng ở các mũi tiêm 2,3,4, tế bào trải qua quá trình nuôi cấy mức độ dương tính rất cao (86 – 99%), đối với đối chứng âm CD14 là hoàn toàn 0%.

3.4.4 Môi trường quan giữa kết quả TBG với kết quả điều trị

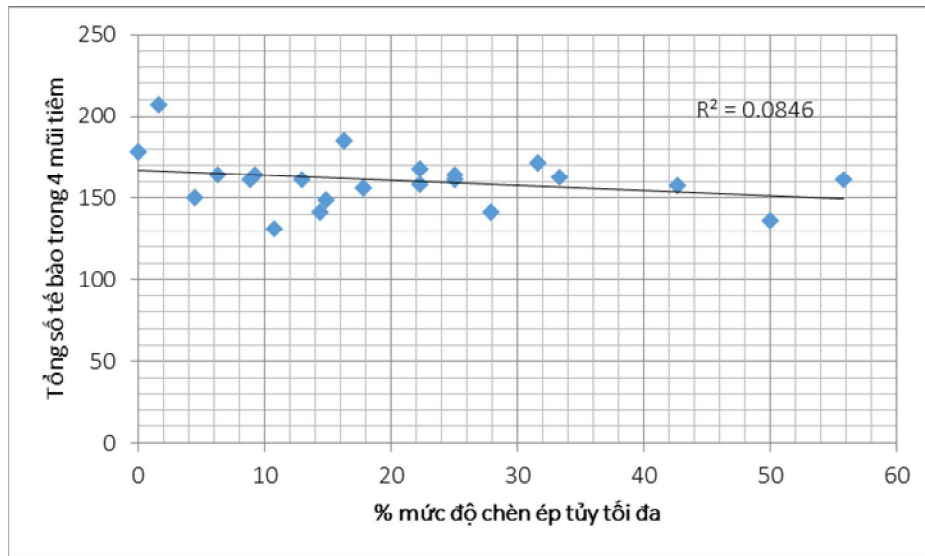
1. Hiệu quả mũi tiêm 2 và 3 (mũi tiêm chọc tủy sống thắt lưng)

Bảng 3.20. Lượng TBG mũi tiêm 2 còn lại trong dịch não tủy sau 15 ngày tiêm

Mẫu	Số lượng tế bào khi tiêm mũi 2 (triệu tế bào/ml)	Số lượng tế bào sau 15 ngày (triệu tế bào/ml)	Tỷ lệ sống của tế bào (%)	Số lượng tế bào sau khi trừ TB lympho (triệu tế bào/ml)	% tế bào sau 15 ngày/ lượng tế bào tiêm ban đầu
TPA045	3.75	1,0	90	0.995	27%
TPA049	3.375	0.1	95	0.095	3%
TPA050	3.75	0.22	90.9	0.215	6%
TPA054	3.75	0.3	66.6	0.295	8%

Nhận xét: Ở mũi tiêm 2, trong 1 ml dung dịch tiêm có chứa 3.375 – 3.75 triệu tế bào, sau 15 ngày, số tế bào còn lại trong dịch não tủy chiếm tỉ lệ 3-8%, với tỉ lệ sống từ 66 – 95%.

2. Môi trường quan giữa kết quả TBG mô mỡ với mức độ chèn ép tủy tối đa (Maximum spinal cord compression-MSCC) sau 6 tháng tiêm mũi 1.



Biểu đồ 3.8. Mối tương quan giữa tổng số lượng TBG 4 mũi tiêm và mức độ chèn ép tủy

Nhận xét: Tổng số TBG sau 4 mũi tiêm và truyền cho bệnh nhân có mối tương quan nghịch với mức độ chèn ép tủy sau 6 tháng từ mũi tiêm 1.

3.5. NGHIÊN CỨU ĐIỀU TRỊ PHẪU THUẬT VÀ ỨNG DỤNG GHÉP TBG

3.5.1. Phẫu thuật lấy mỡ bụng tách TBG

Thời gian lấy mỡ bụng: $28.5 \pm 5,04$ phút

Thể tích lấy mỡ bụng: 49.26 ± 31.92 cc

3.5.2. Thời điểm phẫu thuật

- Thời gian mổ ngắn nhất: 1,5 h
- Thời gian mổ dài nhất: 3.5 h
- Thời gian mổ trung bình: $2.0 \pm 0,45$ h

3.5.3. Đường vào

Bảng.3.21. Đánh giá tính an toàn của các phương thức cấy ghép TBG

Phương thức ghép	Thời điểm	Tác dụng phụ							
		Bồn chồn	Sốt	Phát ban	Co thắt phế quản	Tăng nhịp tim	Đau đầu	Đau lưng	Buồn nôn
Tiêm trực tiếp vào vùng tổn thương, và khoang nhện	Ngay sau chấn thương, đồng thời với can thiệp cố định cột sống	3.7%	7.4%	0%	0%	0%	3.7%	14.8%	0%
Tiêm vào cột sống thắt lưng L2	30 ngày và 45 ngày sau mũi tiêm thứ nhất	0%	0%	0%	0%	0%	0%	7.4%	0%
Truyền tĩnh mạch	60 ngày sau mũi 1	0%	0%	0%	0%	0%	0%	0%	0%

Nhận xét: Cả 3 phương thức ghép: ghép TBG trực tiếp vào vị trí tổn thương, tiêm vào cột sống thắt lưng L2 và truyền tĩnh mạch, chưa ghi nhận tác dụng không mong muốn nghiêm trọng khi theo dõi 6h sau ghép.

Với phương thức tiêm trực tiếp vào vùng tổn thương: ghi nhận 3.7% biến chứng bồn chồn, sốt và đau đầu, 14.8% đau lưng. Không ghi nhận được các tác dụng phụ nghiêm trọng như phát ban, co thắt phế quản, tăng nhịp tim và buồn nôn.

Với phương thức tiêm vào cột sống thắt lưng: ghi nhận 7.4% đau

lưng. Không ghi nhận được các tác dụng phụ nghiêm trọng không mong muốn như phát ban, co thắt phế quản, tăng nhịp tim và buồn nôn.

Với phương thức truyền tĩnh mạch: không có bất kì tác dụng phụ nào được ghi nhận.

3.5.4. Thời gian nằm viện

- Thời gian nằm viện điều trị nội trú ngắn là: 5 ngày.
- Thời gian nằm viện điều trị nội trú nhiều ngày nhất là: 10 ngày.
- Thời gian nằm viện điều trị nội trú trung bình là: $7,5 \pm 2,48$ ngày.

3.5.5. Tổn thương thần kinh

Bảng 3.22. Tỷ lệ bệnh nhân theo mức độ tổn thương

Tổn thương tủy	Số lượng	Tỷ lệ
Máu tụ ngoài màng tủy	7	12,9%
Rách màng tủy	1	1,85%
Phù tủy	40	100%
Đụng dập tủy	40	100%
Đứt tủy hoàn toàn	0	0 %
Tổn thương rễ thần kinh	6	11.1%
Thoát vị đĩa đệm	10	18,5%

Nhận xét: Trong nhóm nghiên cứu thấy có 18,5% kèm theo thoát vị đĩa đệm và 100% tổn thương đụng dập tủy và phù tủy.

3.5.6. Phương thức giải ép

Bảng 3.23. Phân loại bệnh nhân theo phương thức giải ép

Phẫu thuật	n	%
Mở cung sau (1 đốt)	7	12,9%
Mở cung sau (2 đốt)	47	87,1%

Lấy máu tụ	7	12,9%
Vá màng tủy	1	1.85%
Nắn cột sống	43	79,6%
Đẩy mảnh xương chèn ép ống sống	10	18,5%
Lấy đĩa đệm	10	18,5%
Ghép TBG	27	50%

Nhận xét: Trong 54 bệnh nhân có 87.1% mở hai cung sau, tiến hành lấy thoát vị 10 trường hợp chiếm 18,5%. Tất cả 43 bệnh nhân chiếm 79,6% được nắn chỉnh giải phẫu và có 18,5% tiến hành đẩy mảnh xương ghép.

3.5.7. Phương thức cố định

Bảng 3.24. Phân bố bệnh nhân theo phương thức cố định

Số lượng vít cố định đốt sống	n	%
6 vít	8	15%
8 vít	46	85,2%
Thanh giằng ngang	3	5,6%

Nhận xét: Trong 54 bệnh nhân có 85,2% tiến hành bắt 8 vít và có 5,6% đặt thanh giằng ngang.

3.6. ĐÁNH GIÁ KẾT QUẢ.

3.6.1. Đánh giá kết quả sau ghép

Bảng 3.25. Mô tả tóm tắt kết quả theo dõi sau ghép

Bệnh nhân	Thay đổi vận động	Thay đổi EMG/SSEP	Thay đổi MRI	Thay đổi chức năng bàng quang	Cải thiện chất lượng cuộc sống	Tác dụng phụ	Thời gian theo dõi
BN1	+	N/A	+	+	+	-	12 tháng

BN2	+	N/A	+	+	+	-	12 tháng
BN3	-	N/A	+	+	-	-	12 tháng
BN4	-	N/A	+	N/A	+	-	12 tháng
BN5	+	N/A	+	+	+	-	12 tháng
BN6	-	N/A	+	-	+	-	12 tháng
BN7	-	N/A	+	+	-	-	12 tháng
BN8	+	N/A	+	+	+	-	12 tháng
BN9	-	+	+	+	+	-	12 tháng
BN10	+	+	+	+	+	-	12 tháng
BN11	+	N/A	+	-	+	-	12 tháng
BN12	-	N/A	+	-	+	-	12 tháng
BN13	-	N/A	+	-	-	-	12 tháng
BN14	+	-	+	+	+	-	12 tháng
BN15	-	N/A	+	N/A	+	-	12 tháng
BN16	-	N/A	+	-	+	-	12 tháng
BN17	-	N/A	+	-	+	-	12 tháng
BN18	-	-	+	-	-	-	6 tháng
BN19	-	N/A	+	-	-	-	6 tháng
BN20	+	N/A	+	+	+	-	12 tháng
BN21	+	+	+	+	+	-	6 tháng
BN22	+	-	+	+	+	-	6 tháng
BN23	+	+	+	+	+	-	6 tháng
BN24	-	N/A	+	-	+	-	6 tháng
BN25	+	-	+	-	+	-	6 tháng
BN26	-	N/A	+	-	+	-	6 tháng
BN27	-	N/A	+	-	+	-	6 tháng

3.6.1.1. Phục hồi thần kinh sau ghép

Bảng 3.26. Phục hồi thần kinh sau ghép 6 tháng

Tình trạng thần kinh		Khi khám lại sau 6 tháng					Tổng
		A	B	C	D	E	
Nhóm chứng	A	25	2	0	0	0	27
Nhóm điều trị	A	14	11	2	0	0	27
Tổng		39	13	0	0	0	54

Nhận xét: Kết quả theo dõi theo thang điểm AIS sau 6 tháng điều trị: Nhóm chứng ghi nhận 1 bệnh nhân chiếm (7.4%) hồi phục tùy từ AIS (A-B). Nhóm can thiệp ứng dụng TBG ghi nhận 8 bệnh nhân chiếm (40.7%) hồi phục tùy AIS (A-B), 2 bệnh nhân (7.4%) hồi phục tùy AIS (A-C). Sự khác biệt thang điểm AIS sau 6 tháng của hai nhóm chứng và nhóm can thiệp là có ý nghĩa với $P < 0.05$ ($P = 0.007$).

Bảng 3.27. Phục hồi thần kinh sau ghép 12 tháng

Tình trạng TK		Khi khám lại sau 12 tháng					Tổng
		A	B	C	D	E	
Nhóm chứng	A	25	2	0	0	0	27
Nhóm điều trị	A	11	10	4	2	0	27
Tổng		36	12	4	2	0	54

Nhận xét: Kết quả theo dõi theo thang điểm AIS sau 1 năm điều trị: Nhóm chứng không ghi nhận thêm trường hợp nào cải thiện. Nhóm ứng dụng ghép TBG ghi nhận thêm 2 trường hợp 29.6% hồi phục tùy AIS (B-C) và 2

trường hợp (14.8%) hồi phục AIS (B-D)

Bảng 3.28. Tình trạng thần kinh sau ghép AIS.

ĐIỀU TRỊ	AIS			
	Trước điều trị	6 tháng sau điều trị	9 tháng sau điều trị	12 tháng sau điều trị
BN1	A	B	C	D
BN2	A	B	B	C
BN5	A	B	B	B
BN6	A	B	B	B
BN10	A	B	C	D
BN11	A	B	B	B
BN14	A	B	B	B
BN20	A	B	B	B
BN21	A	B	B	B
BN22	A	C	C	C
BN23	A	B	B	B
BN25	A	C	C	C
BN27	A	B	B	B

Nhận xét: Trong 13/27 trường hợp có ghi nhận phục hồi tủy, sau 6 tháng 2 bệnh nhân chiếm 14.8% từ mức độ AIS (A-C), sau 9 tháng 4/13 bệnh nhân chiếm 29.6% AIS (A-C) và sau 12 tháng có 2/13 chiếm 14.8% bệnh nhân từ mức độ AIS (A-D).

Bảng 3.30. Kết quả đánh giá thang điểm vận động / cảm giác (AIS) sau 12 tháng

ĐIỀU TRỊ	Vận Động		Cảm giác			
	Trước điều trị	Sau điều trị	CG nông		CG Sâu	
			Trước điều trị	Sau điều trị	Trước điều trị	Sau điều trị
BN1	50	80	60	110	60	100
BN2	50	74	72	96	72	88
BN5	50	54	64	80	64	74
BN6	50	56	80	90	80	88

BN10	50	86	76	108	76	98
BN11	50	68	84	98	84	94
BN14	50	58	76	86	76	82
BN20	50	58	36	62	36	60
BN21	50	76	74	82	74	78
BN22	50	82	76	78	76	76
BN23	50	66	72	76	72	74
BN25	50	86	74	94	74	84
BN27	50	58	74	80	74	76
TB	50	69.38	70.62	87.69	70.62	82.46

Nhận xét: Trong 13 bệnh nhân có ghi nhận biến chuyển về thang điểm AIS khi phân tích kết quả hồi phục về vận động và cảm giác. Trung bình về vận động là 69.38 và trung bình về cảm giác nông sau điều trị là 87.69 và cảm giác sâu là: 82.46.

3.6.1.2. Đánh giá kết quả trên cộng hưởng từ

a). Đánh giá kết quả trên MRI trong nhóm can thiệp theo biến thiên thời gian.

Bảng 3.30. Đánh giá kết quả MRI của nhóm can thiệp tại thời điểm 6 tháng

	L (mm)	R (mm)	MCC (%)	MSCC (%)
Trước tiêm (n=27)	61.85 ± 4.32	6.11 ± 0.53	33.80 ± 3.21	38.29 ± 3.45
6 tháng sau MT1 (n=27)	49.78 ± 3.47	7.72 ± 0.41	21.30 ± 2.43	19.69 ± 2.09
P	P=0.0342 <0.05	P=0.02 <0.05	P=0.0032 <0.05	P=0.0000 <0.05

L: Chiều dài tủy sống tổn thương, R: độ rộng tủy sống, MCC: độ tổn thương

ống sống tối đa, MSCC: độ chèn ép tủy tối đa

Nhân xét: Trong nhóm can thiệp, quan sát kết quả chụp MRI cho thấy, Chiều dài tổn thương giảm nhiều, chiều rộng ống sống mở rộng hơn nhiều tại thời điểm 6 tháng sau tiêm MT1 so với trước khi điều trị. Kết quả MCC và MSCC tại thời điểm 6 tháng sau tiêm MT1 cũng nhỏ hơn nhiều so với trước khi điều trị. Kết quả này phù hợp với kết quả phục hồi chiều rộng ống sống.

Theo thời gian, sự khác biệt của các biến này đều có ý nghĩa. Sự khác biệt này cho thấy sự hồi phục đáng kể về cấu trúc cột sống, tủy sống theo thời gian. Sự phục hồi này có thể do điều kiện phẫu thuật, thời gian hoặc do yếu tố can thiệp TBG.

b). So sánh kết quả trên MRI của 2 nhóm chứng và can thiệp trước và sau cấy ghép TBG

❖ Trước khi cấy ghép.

Bảng 3.31. So sánh kết quả MRI ở 2 nhóm chứng và nhóm can thiệp tại thời điểm trước ghép

Nhóm	L (mm)	R (mm)
Nhóm chứng (n=27)	62.33 ± 6.86	5.07 ± 0.56
Nhóm can thiệp (n=27)	60.47 ± 5.81	6.50 ± 0.76
P	P=0.8371>0.05	P=0.1139>0.05

Nhân xét: So sánh kết quả MRI của hai biến chiều dài tổn thương và chiều rộng ống sống của hai nhóm chứng và can thiệp cho thấy sự khác biệt không có ý nghĩa ($P>0.05$). Điều này cho thấy, trước điều trị, 2 nhóm chứng và can thiệp được lựa chọn với mức độ tổn thương tương đương nhau.

❖ 12 tháng sau cấy ghép mũi 1

Bảng 3.32. So sánh kết quả MRI ở nhóm chứng và nhóm can thiệp sau ghép 12 tháng

Nhóm	L (mm)	R (mm)	MCC (%)	MSCC (%)
Nhóm chứng (n=27)	52.10 ± 6.24	5.87 ± 0.58	27.61 ± 4.21	29.17 ± 3.92
Nhóm can thiệp (n=27)	36.07 ± 4.26	8.63 ± 0.48	13.16 ± 1.73	11.14 ± 1.71
P	P=0.0442<0.05	P=0.004<0.05	P=0.0051<0.05	P=0.0065<0.05

Nhận xét: So sánh kết quả MRI của 2 nhóm chứng và can thiệp tại cùng thời điểm quan sát, 12 tháng sau tiêm, kết quả cho thấy:

Chiều dài tổn thương nhóm can thiệp (36.07 ± 4.26) thấp hơn nhiều so với nhóm chứng (52.10 ± 6.24). Chiều rộng ống sống nhóm can thiệp (8.63 ± 0.48) so với nhóm chứng (5.87 ± 0.58). MCC, MSCC nhóm can thiệp đồng thời thấp hơn so với nhóm chứng, phù hợp với tương quan thuận với chiều rộng ống sống. Sự khác biệt của các biến tương ứng ở hai nhóm có ý nghĩa thống kê. Điều này có thể khẳng định sự phục hồi về cấu trúc cột sống, tủy sống liên quan đến yếu tố TBG cấy ghép.

3.6.1.3 Đánh giá kết quả dựa trên đo chức năng bàng quang.

a) Kết quả cải thiện niệu động học đánh giá trên kết quả số cơn co bóp không tự chủ ở nhóm can thiệp theo thời gian.

Bảng 3.33. Đánh giá kết quả cải thiện số cơn co bóp không tự chủ theo thời gian

Thời gian	n	Trung bình \pm Độ lệch chuẩn	P
3 tháng sau MT1	23	2.3 ± 0.221	P=0.000<0.01
6 tháng sau MT1	21	0.46 ± 0.207	

Nhận xét: Có sự cải thiện số cơn co bóp không tự chủ của nhóm can thiệp tại hai thời điểm quan sát 3 tháng và 6 tháng sau MT1. Trung bình số cơn co bóp không tự chủ tại thời điểm 3 tháng sau MT1 là 2.3 ± 0.221 , tại thời điểm 6 tháng là 0.46 ± 0.207 . Và sự khác biệt về số cơn co bóp không tự chủ tại 2 thời điểm là rất có ý nghĩa. Điều này cho thấy hiệu quả có thể có của phương pháp điều trị.

b) So sánh kết quả niệu động học của hai nhóm chứng và can thiệp tại thời điểm 6 tháng sau MT1

Bảng 3.34. Kết quả số cơn co bóp không tự chủ của nhóm can thiệp và nhóm chứng tại thời điểm 6 tháng

Nhóm	n	Trung bình \pm Độ lệch chuẩn	P
Nhóm can thiệp	10	0.4 ± 0.221	P=0.0001<0.05
Nhóm chứng	10	2.3 ± 0.300	

Nhận xét: Số cơn co bóp không tự chủ của nhóm can thiệp là 0.4 ± 0.221 thấp hơn nhiều so với đối chứng là 2.3 ± 0.300 . Và sự khác biệt này là có nghĩa. Điều này khẳng định hiệu quả của phương pháp điều trị.

c) Đánh giá mức độ cải thiện chức năng BQ thông qua các chỉ số áp lực BQ tối đa (Pdetmax), sức chứa BQ tối đa (VH2Omax) và độ giãn nở BQ (D) trong nhóm can thiệp tại những thời điểm 3 tháng, 6 tháng

Bảng 3.35. Đánh giá mức độ cải thiện chức năng bàng quang thông qua 3 chỉ số Pdetmax, VH2Omax, và D theo thời gian

Thời gian	Pdetmax	VH2Omax	D
3 tháng sau MT1	53.78 ± 5.90	400.0 ± 39.00	23.77 ± 4.39
6 tháng sau MT1	61.91 ± 9.19	357.0 ± 56.30	18.99 ± 5.55
P	>0.05	>0.05	>0.05

Nhận xét: Mặc dù số cơn co bóp không tự chủ ở hai giai đoạn 3 tháng và 6 tháng có sự cải thiện đáng kể, tuy nhiên, Pdetmax, VH2Omax và D có sự cải thiện nhỏ nhưng không đáng kể.

Thêm vào đó, sức chứa BQ tối đa ở 2 thời điểm quan sát 3 tháng và 6 tháng sau MT1 đều lớn hơn 300cmH₂O. Mặc dù VH₂Omax ở thời điểm 6 tháng thấp hơn thời điểm 3 tháng, tuy nhiên sự khác biệt này là không có ý nghĩa.

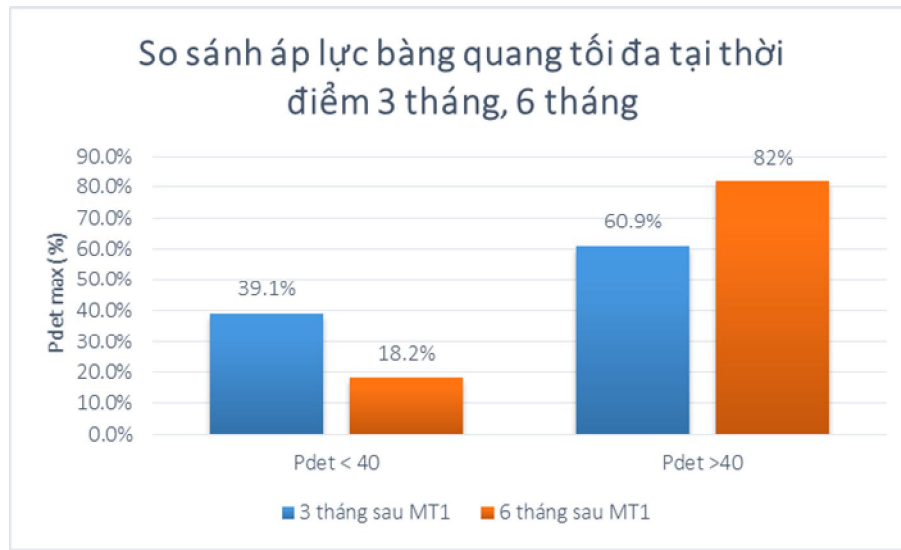
d) So sánh áp lực BQ tối đa (Pdetmax), sức chứa BQ tối đa (VH2max) và độ giãn nở BQ (D) ở hai nhóm chứng và điều trị tại thời điểm 6 tháng.

Bảng 3.36. Thăm dò chức năng niệu động học trong 2 nhóm chứng và nhóm can thiệp

Nhóm	Pdetmax	VH2Omax	D
Nhóm điều trị (n=10)	61.7 ± 10.157	338.3 ± 58.643	17.81 ± 6.01
Nhóm chứng (n=10)	69.7 ± 8.660	406.1 ± 52.309	10.79 ± 1.89
P	>0.05	>0.05	>0.05

Nhận xét:

e) Khảo sát mức Pdetmax của bệnh nhân trong nhóm điều trị tại hai thời điểm 3 tháng và 6 tháng



Biểu đồ 3.9. Biểu đồ phân bố bệnh nhân theo mức Pdetmax khảo sát tại hai thời điểm 3 tháng và 6 tháng

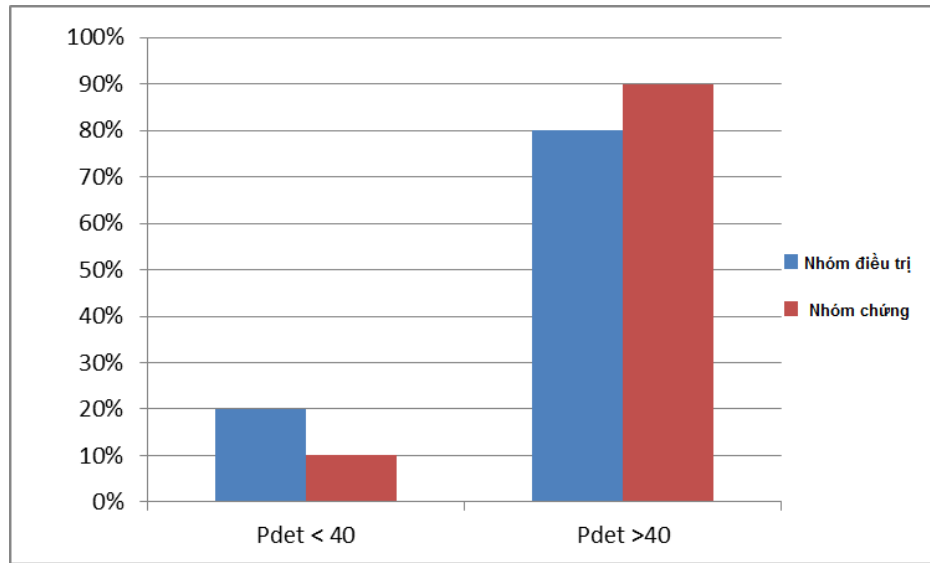
Nhận xét: Khảo sát phân bố bệnh nhân theo mức Pdetmax tại thời điểm 6 tháng và 12 tháng sau MT1 cho thấy:

Pdetmax<40: tại thời điểm 3 tháng lớn hơn thời điểm 6 tháng tuy nhiên sự khác biệt không có ý nghĩa

Tương tự, Pdetmax>40: tại thời điểm 3 tháng nhỏ hơn thời điểm 6 tháng tuy nhiên sự khác biệt không có ý nghĩa

Có sự giảm nhẹ không đáng kể về Pdetmax an toàn (Pdetmax<40) tại thời điểm 3 tháng so với 6 tháng sau MT1.

f). Khảo sát mức Pdetmax của bệnh nhân trong hai nhóm chứng và điều trị tại thời điểm 6 tháng



Biểu đồ 3.10. Biểu đồ phân bố bệnh nhân theo Pdetmax khảo sát tại thời điểm 6 tháng trong 2 nhóm chứng và nhóm điều trị

Nhận xét: Quan sát phân bố bệnh nhân theo mức Pdetmax tại thời điểm 3 tháng trong hai nhóm điều trị và đối chứng cho thấy:

Tỉ lệ Pdetmax<40: nhóm điều trị > nhóm chứng

Tỉ lệ Pdetmax>40: nhóm điều trị<nhóm chứng

Mặc dù, sự khác biệt của 2 nhóm này là không có ý nghĩa, nhưng vẫn có thể khẳng định hiệu quả của phương pháp điều trị. Tuy nhiên, tỉ lệ Pdetmax<40 của cả 2 nhóm chứng và điều trị đều thấp hơn nhiều so với tỉ lệ Pdetmax<40.

3.6.2.3. Đánh giá kết quả dựa trên điện chẩn thần kinh cơ.

Bảng 3.37. Bảng mô tả chi tiết kết quả điện chẩn thần kinh cơ trong 27 bệnh nhân can thiệp

Bệnh nhân	Sóng H	Sóng F	Hiệu điện thế tự phát	SEP
BN1	N/A	N/A	N/A	
BN2	+	+	-	N/A
BN3	-	+	-	N/A

BN4	N/A	N/A	N/A	
BN5	N/A	N/A	N/A	
BN6	-	-	-	N/A
BN7	-	-	-	N/A
BN8				
BN9	-	-	-	+
BN10	-	+	-	+
BN11	N/A	N/A	N/A	
BN12	N/A	N/A	N/A	
BN13	N/A	N/A	N/A	
BN14	+	+	-	-
BN15	-	+	-	N/A
BN16	+	+	-	
BN17				
BN18	+	+	-	-
BN19	N/A	N/A	N/A	
BN20	+	+	-	N/A
BN21	+	+	-	+
BN22	-	-	-	-
BN23	+	+	+	+
BN24	N/A	N/A	N/A	
BN25	N/A	N/A	N/A	
BN26	N/A	N/A	N/A	
BN27	N/A	N/A	N/A	
Tỉ lệ	50%	71.4%	92.9%	50%

Nhận xét:

- Tỉ lệ sóng H < sóng F
- Không thu nhận được sóng H (BN 9, BN 10) nhưng vẫn ghi nhận được chỉ số SEP.
- Hiệu điện thế tự phát: 92.9% bệnh nhân được lựa chọn theo dõi là có sự

toàn vẹn thân kinh ngoài biên.

3.6.2.4. Đánh giá kết quả dựa trên thang điểm lâm sàng và thang điểm chất lượng cuộc sống

Bảng 3.38^a. Đánh giá chất lượng cuộc sống trên các thang điểm SF36 của nhóm can thiệp tại thời điểm trước và 6 tháng sau điều trị

Chỉ tiêu đánh giá	Trước tiêm ($\bar{X} \pm SD$)	6 tháng ($\bar{X} \pm SD$)	P
Hoạt động thể lực	5.55 ± 1.83	20.74 ± 4.02	0.0015
Hạn chế do sức khỏe thể lực	3.70 ± 3.70	31.48 ± 7.50	0.0020
Hạn chế do dễ xúc động	14.10 ± 5.60	58.02 ± 8.46	0.0001
Sinh lực	55.68 ± 3.23	54.25 ± 3.16	0.8810
Sức khỏe tinh thần	45.85 ± 2.76	65.89 ± 3.91	0.0001
Hoạt động xã hội	43.52 ± 4.87	36.11 ± 3.55	0.2254
Cảm giác đau	37.41 ± 4.27	66.94 ± 4.95	0.000
Sức khỏe chung	42.92 ± 3.04	61.49 ± 2.67	0.0001
Thay đổi sức khỏe	27.78 ± 6.02	48.15 ± 6.18	0.0098

Nhận xét: Không thấy có sự thay đổi đáng kể nào trong 2 mục điểm khảo sát sinh lực và hoạt động xã hội của nhóm can thiệp tại 2 thời điểm trước và sau ghép 6 tháng. Trong khi đó, 6 mục điểm còn lại đều ghi nhận kết quả thay đổi rõ rệt. Đặc biệt, tại thời điểm 6 tháng sức khỏe chung của bệnh nhân thay đổi rõ rệt với thang điểm tăng từ 27.78 ± 6.02 lên 48.15 ± 6.18 .

Bảng 3.39^a. Đánh giá chất lượng cuộc sống trên các thang điểm SF36 của nhóm chứng và nhóm can thiệp tại thời điểm 6 tháng sau điều trị

Chỉ tiêu đánh giá	Nhóm chứng ($\bar{X} \pm SD$)	Nhóm điều trị ($\bar{X} \pm SD$)	P
Hoạt động thể lực	8.86 ± 2.72	20.74 ± 4.02	0.0183
Hạn chế do sức khỏe thể lực	12.96 ± 3.62	31.48 ± 7.50	0.0323
Hạn chế do dễ xúc động	18.52 ± 6.50	58.02 ± 8.46	0.0005
Sinh lực	39.63 ± 3.22	54.25 ± 3.16	0.0017
Sức khỏe tinh thần	44 ± 3.42	65.89 ± 3.91	0.0001
Hoạt động xã hội	13.43 ± 4.87	36.11 ± 3.55	0.000
Cảm giác đau	39.54 ± 2.66	66.94 ± 4.95	0.000
Sức khỏe chung	40.71 ± 2.28	61.49 ± 2.67	0.0001
Thay đổi sức khỏe	27.85 ± 4.80	48.15 ± 6.18	0.0104

Nhận xét: Tất cả 8 mục điểm khảo sát đều có sự khác biệt đáng kể ở hai nhóm chứng và nhóm điều trị. Nhóm điều trị có kết quả khảo sát sao hơn nhiều so với nhóm điều trị cho thấy sự cải thiện đáng kể về mặt chất lượng cuộc sống của bệnh nhân trong nhóm điều trị.

Bảng 3.39^b. Đánh giá lâm sàng trên các thang điểm Oswestry

Oswestry	N	Trước tiêm	3 tháng	6 tháng	12 tháng
Nhóm can thiệp	27	78.52 ± 7.16	72.30 ± 7.82	64.74 ± 7.51	57.48 ± 7.53
Nhóm chứng	27	79.48 ± 1.44	75.19 ± 1.62	69.52 ± 1.6	63.30 ± 1.58
P	54	>0.05	>0.05	<0.05	<0.05

Nhân xét: Cả hai nhóm chứng và nhóm can thiệp đều có sự cải thiện trong thang điểm Oswestry ở thời điểm 3 tháng, 6 tháng, 12 tháng so với thời điểm trước tiêm. Tuy nhiên, tại thời điểm trước tiêm và 3 tháng sau tiêm MT1, thang điểm Oswestry cả nhóm can thiệp và nhóm chứng không khác nhau đáng kể. Sự khác nhau đáng kể về thang điểm này chỉ được ghi nhận ở thời điểm 6 tháng và 12 tháng.

Bảng 3.39c. Đánh giá lâm sàng trên thang điểm

Barthex ADL

Barthex	N	Trước tiêm	3 tháng	6 tháng	12 tháng
Nhóm can thiệp	27	3.59 ± 1.28	4.70 ± 3.33	5.85 ± 0.38	6.78 ± 0.41
Nhóm chứng	27	3.00 ± 0.21	3.93 ± 0.31	4.56 ± 0.34	5.76 ± 0.29
P	54	>0.05	>0.05	<0.05	<0.05

Nhân xét: Tương tự, cả hai nhóm chứng và nhóm can thiệp đều có sự cải thiện trong thang điểm Barthex ở thời điểm 3 tháng, 6 tháng, 12 tháng so với thời điểm trước tiêm. Tuy nhiên, tại thời điểm trước tiêm và 3 tháng sau tiêm MT1, thang điểm Barthex cả nhóm can thiệp và nhóm chứng không khác nhau đáng kể. Sự khác nhau đáng kể về thang điểm này chỉ được ghi nhận ở thời điểm 6 tháng và 12 tháng.

3.6.3. Các biến chứng và biến cố sau ghép

3.6.3.1. Biến chứng về phẫu thuật

Bảng 3.40. Bảng thống kê các biến chứng về phẫu thuật

Biến chứng	Số lượng
Tử vong	0
Chảy máu sau phẫu thuật	0

Nhiễm khuẩn sau phẫu thuật	0
Nhiễm trùng tiết niệu	5
Viêm phổi	1
Loét tỳ đè	6

3.6.3.2. Biến chứng về ghép

Bảng 3.41. Bảng thống kê các biến chứng sau ghép

Tác dụng không mong muốn sau ghép	MT1		MT2		MT3		MT4	
	n = 27	Tỷ lệ %	n = 27	Tỷ lệ %	n = 27	Tỷ lệ %	n = 27	Tỷ lệ %
Đau đầu	1	3.7%	0	0%	0	0%	0	0%
Buồn nôn	0	0%	0	0%	0	0%	0	0%
Phát ban	0	0%	0	0%	0	0%	0	0%
Mày đay	0	0%	0	0%	0	0%	0	0%
Các triệu chứng đường tiêu hóa	0	0%	0	0%	0	0%	0	0%
Sốc	0	0%	0	0%	0	0%	0	0%
Nhiễm trùng toàn thân	0	0%	0	0%	0	0%	0	0%
Viêm màng não	0	0%	0	0%	0	0%	0	0%
Tác dụng không mong muốn khác	0	0%	0	0%	0	0%	0	0%

CHƯƠNG 4

BÀN LUẬN

4.1. ĐẶC ĐIỂM NHÓM NGHIÊN CỨU

Nhóm nghiên cứu gồm 54 bệnh nhân được chẩn đoán chấn thương cột sống liệt tủy hoàn toàn. Trong đó chủ yếu là nam: 46 bệnh nhân, nữ: 8 bệnh nhân, tuổi trung bình 34.17, thấp nhất 18 tuổi cao nhất 60 tuổi. 73.4% độ tuổi từ (21 – 40). Đây là độ tuổi lao động, do đó bệnh nhân nằm viện với nhiều di chứng sau phẫu thuật sẽ ảnh hưởng đến việc làm, thu nhập, tạo ra gánh nặng cho gia đình và xã hội (Bảng 3.1, Biểu đồ 3.1).

Theo thống kê, nguyên nhân chấn thương ban đầu chủ yếu là tai nạn lao động, chiếm 51,9% (Bảng 3.4). Bệnh nhân sống chủ yếu ở vùng nông thôn, chiếm 77.8% và làm việc với ngành nghề có nguy cơ cao chiếm 92.6% (Bảng 3.2, Bảng 3.3). Kết quả của chúng tôi phù hợp với nghiên cứu của các tác giả khác [2]. Các chấn thương do tai nạn lao động hoặc do tai nạn giao thông chiếm 12,5% thường do chấn thương năng lượng cao, tổn thương xương, dây chằng, tủy, rễ thần kinh phức tạp, gây khó khăn cho công tác điều trị, thời gian nằm viện kéo dài, để lại nhiều di chứng như loét, viêm đường tiết niệu, nhiễm khuẩn hô hấp... Trong nhóm nghiên cứu tất cả các trường hợp đều được phẫu thuật cấp cứu. Có hai nhóm theo tỷ lệ 1:1 (can thiệp : chứng).

Nhóm chứng được điều trị theo phương pháp kinh điển (cố định cột sống giải ép, ghép xương sau bên) không ứng dụng ghép TBG mô mỡ nhằm nhận biết khả năng hồi phục tự nhiên.

Nhóm can thiệp được phẫu thuật theo phương pháp kinh điển kết hợp với ghép TBG theo protocol.

4.2. ĐẶC ĐIỂM LÂM SÀNG VÀ HÌNH ẢNH CẬN LÂM SÀNG.

4.2.1. Đặc điểm lâm sàng

Chấn thương cột sống đang trở thành một nguyên nhân rất phổ biến trong xã hội hiện đại, để lại các di chứng về tổn thương thần kinh nặng nề. Trong y văn, Hyppocrates đã chẩn đoán và điều trị chấn thương cột sống với quan điểm “an ailment not to treated” một bệnh không điều trị được, kết quả điều trị chấn thương cột sống còn rất nhiều hạn chế. Khám lâm sàng và theo dõi đánh giá bệnh nhân trong vòng 72 giờ đầu sau chấn thương là rất quan trọng để đánh giá chính xác mức độ tổn thương để có những can thiệp điều trị hợp lý. Gần đây có một số nghiên cứu đánh giá hồi phục tự nhiên của bệnh nhân chấn thương cột sống mà không có can thiệp điều trị. Các nghiên cứu chỉ ra rằng, yếu tố quan trọng để tiên lượng sự hồi phục là mức tổn thương, mức độ liệt theo phân loại ASIA. Ngoài ra, chúng ta có thể đánh giá mức độ hồi phục dựa vào các chỉ số SSEP và MEP và hình ảnh trên cộng hưởng từ. Các hồi phục thường được ghi nhận ở các tháng 3, 9 thậm chí tháng 12, 18 sau chấn thương. Kirshblum và cộng sự nghiên cứu trên 987 bệnh nhân ở 16 trung tâm thu được kết quả: 94,4% ASI_A không hồi phục, chỉ có khoảng 3,5% ASI_A sang ASI_B và 1,05% ASI_A sang ASI_C hoặc ASI_D. Theo một nghiên cứu phân tích gộp đánh giá trên 350 bài báo từ năm 1996 đến 2012 thì tỷ lệ hồi phục tự nhiên sau chấn thương cột sống liệt tủy hoàn toàn là 6-10% [82].

Ở hai nhóm nghiên cứu tương đồng nhau ($P > 0,05$), khám lâm sàng thần kinh, đặc biệt khám thần kinh hệ tiết niệu rất quan trọng, bao gồm: khám cảm giác tầng sinh môn theo khoanh tủy (Hình 1.4), các phản xạ hậu môn, phản xạ hành - hang ở nam giới và âm vật ở nữ giới, phản xạ đùi - bìu ở nam, co thắt chủ động cơ thắt hậu môn. Đây là những thăm khám bắt buộc để đánh giá loại trừ tình trạng sóc tủy. Thời gian để đánh giá loại trừ trường hợp sóc tủy là rất

quan trọng, điều đó có thể tiên lượng mức độ hồi phục của bệnh nhân.

Để đánh giá mức độ hồi phục thần kinh người ta dựa vào thang điểm AIS (A-E) và [126] điểm đánh giá vận động và cảm giác ASIA. Tất cả bệnh nhân trong nhóm nghiên cứu trước khi phẫu thuật và ứng dụng ghép TBG đều được đánh giá qua thang điểm AIS là mức độ A (Bảng 3.7). Bệnh nhân sau mổ hoặc sau mổ và ứng dụng ghép TBG được theo dõi ở các thời điểm và đánh giá theo thang điểm.

Trong 27 bệnh nhân chấn thương cột sống ngực-thắt lưng liệt tủy hoàn toàn có 13 bệnh nhân (48.1%) có cải thiện chức năng thần kinh theo thang điểm AIS (A-B) và 2 bệnh nhân (7.4%) có cải thiện về thang điểm AIS từ (B – C) sau 6 tháng, sau 1 năm có 2 bệnh nhân (7.4%) bệnh nhân có cải thiện AIS (C-D). Trong khi đó nhóm chứng chỉ có 2 (7.4%) có cải thiện thang điểm AIS (A-B) và theo dõi sau 1 năm thì không nghi nhận thêm trường hợp bệnh nhân nào có thay đổi thang điểm AIS (Bảng 3.25, 3.26, 3.27, 3.28). Theo Park và cộng sự [127] ứng dụng ghép TBG trung mô trong điều trị chấn thương cột sống, theo dõi trong 18 tháng có 6/20 bệnh nhân chiếm 20 % có thay đổi A-B. Theo một nghiên cứu đa trung tâm của Mỹ sàng lọc 1816 bệnh nhân và 50 bệnh nhân được lựa chọn ngẫu nhiên ứng dụng ghép TBG thu được kết quả 3/13 bệnh nhân chiếm 23% có cải thiện AIS (A-C), trong đó nhóm chứng là 3% cải thiện A-C sau 1 năm. Theo Yoon và cộng sự 2007, theo dõi sau 1 năm có 29,5% trong nhóm cấp tính ghép TBG trung mô nguồn gốc tủy xương có mức độ hồi phục thần kinh AIS A –B hoặc C [128]. Đánh giá theo thang điểm AIS là theo lâm sàng thần kinh, do đó, kết quả đánh giá mức độ liệt theo thang điểm AIS không phản ánh mức độ thương tổn giải phẫu bệnh. Do thang điểm AIS có mức độ phổ rộng nên việc đánh giá bệnh nhân liệt tủy hoàn toàn đã làm giảm mức độ thương tổn thực tế trên tổn thương giải phẫu bệnh. Đánh giá mức độ tổn thương tủy trong mổ, các thành phần của cột sống, dây chằng,

đĩa đệm... có tầm quan trọng đặc biệt.

4.2.2. Đặc điểm trên hình ảnh X-quang và CT

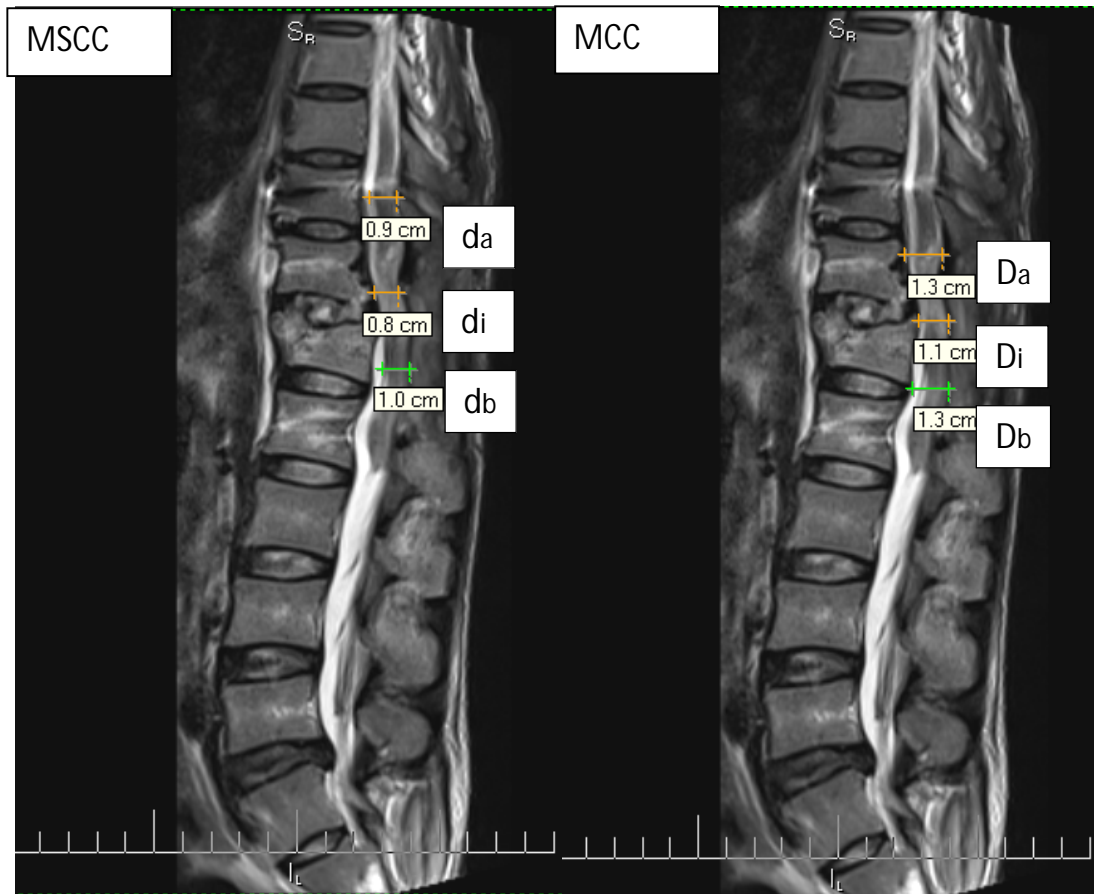
Chụp X-quang là một thăm dò chức năng thường quy trong cấp cứu. Được phát hiện và ứng dụng từ năm 1891, chụp XQ quy ước sẽ định hướng cho các bác sỹ lâm sàng đánh giá toàn thể cột sống, sự toàn vẹn của đốt sống, các đường cong sinh lý và các tổn thương khác.

Chụp XQ quy ước giúp xác định được vị trí tổn thương đốt sống. Bảng 3.8 cho thấy rõ vị trí tổn thương hay gặp nhất là T12- L1 chiếm tỷ lệ 53.7% điều này có thể lý giải được do đặc điểm giải phẫu của T12 và L1 ở vùng bản lề cột sống ngực thắt lưng, là nơi chuyển hướng cong của cột sống và cũng là chỗ giáp ranh giữa vùng cột sống cố định và cột sống di động. Nghiên cứu của chúng tôi có tỷ lệ tổn thương vùng này tương đồng với kết quả của tác giả Nguyễn Văn Thạch 74,8% [2].

Hình ảnh trên cắt lớp vi tính sẽ giúp bác sỹ lâm sàng nhận định chi tiết các tổn thương về xương trên bình diện ba chiều và một phần tổn thương phân mềm. Đây được coi là phương pháp đánh giá tổn thương xương tốt nhất hiện nay có ưu điểm vượt trội hơn chụp XQ. Trên cửa sổ xương giúp chúng ta xác định được các đường vỡ xương, tình trạng các khớp, các gai xương, tình trạng hẹp ống sống do sự chèn ép của các mảnh xương.

4.2.3. Đặc điểm trên hình ảnh cộng hưởng từ

Cộng hưởng từ đánh giá chấn thương cột sống: tổn thương dây chằng, tổn thương đĩa đệm, máu tụ, phù tủy... Dựa trên hình ảnh cộng hưởng từ mà các nhà lâm sàng có thể tiên lượng mức độ và khả năng hồi phục. Các yếu tố tiên lượng trên phim cộng hưởng từ trong chấn thương cột sống bao gồm: hình ảnh máu tụ, phù tủy, chèn ép tủy, cắt ngang tủy, chỉ số MCC (Maximal cannal compromise), MSCC (Maximal spinal cord compression), chiều dài phù tủy, chiều dài của máu tụ [80].



Hình 4.1. Kết quả đo lường MCC và MSCC trên 1 bệnh nhân 3 tháng tiêm TBG MT1

Trong nghiên cứu của chúng tôi, mức độ chèn ép, đụng dập tổn thương của tủy sống được đánh giá qua 4 chỉ số được đo lường trên hình ảnh MRI như chiều dài tủy sống bị tổn thương (L), độ rộng tủy sống tại vị trí tổn thương (R), độ tổn thương ống sống tối đa (MCC), độ chèn ép tủy tối đa (MSCC). Quan sát, đo lường trên hình ảnh MRI của bệnh nhân chấn thương cột sống ngực thất lưng trong cả hai nhóm trước khi điều trị cho thấy chiều dài tủy sống tổn thương khá dài (>60 mm), và độ rộng tủy sống từ khoảng 5 – 6 mm (Bảng 3.31). Bên cạnh đó, kết quả so sánh L và R của 2 nhóm chứng và nhóm can thiệp cho thấy có sự chênh lệch nhỏ giữa mức độ và tổn thương của hai nhóm. Tuy nhiên, sự khác biệt này không có ý nghĩa ($P > 0.05$). Điều này

có thể cho thấy nghiên cứu đã lựa chọn hai nhóm bệnh nhân có sự tương đồng nhất định về mức độ chấn thương trước khi điều trị. Việc đưa ra các so sánh với nhóm chứng tương đồng đã loại bỏ được các yếu tố nhiễu như: trình độ phẫu thuật, phục hồi tự nhiên.

Trong nhóm can thiệp, quan sát kết quả chụp MRI cho thấy chiều dài tổn thương giảm nhiều từ 61.85 ± 4.32 mm xuống còn 49.78 ± 3.47 mm, chiều rộng tủy sống mở rộng hơn nhiều từ 6.11 ± 0.53 mm lên 7.72 ± 0.41 mm tại thời điểm 6 tháng sau tiêm MT1 so với trước khi điều trị. Kết quả MCC và MSCC tại thời điểm 6 tháng sau tiêm MT1 giảm đi nhiều so với trước khi điều trị (Bảng 3.30). Kết quả này tương thích với kết quả phục hồi chiều rộng ống sống. Theo thời gian, sự khác biệt của các biến này đều có ý nghĩa. Sự khác biệt này cho thấy sự hồi phục đáng kể về cấu trúc cột sống, tủy sống theo thời gian. Sự phục hồi này có thể do can thiệp phẫu thuật cố định, giải nén hoặc do yếu tố can thiệp TBG hoặc do cả hai yếu tố trên.

Tuy nhiên, khi so sánh kết quả MRI của 2 nhóm chứng và can thiệp tại cùng thời điểm quan sát, 12 tháng sau tiêm MT1, kết quả cho thấy chiều dài tổn thương nhóm can thiệp (36.07 ± 4.26) thấp hơn nhiều so với nhóm chứng (52.10 ± 6.24), chiều rộng tủy sống rộng hơn nhiều ở nhóm can thiệp (8.63 ± 0.48) so với nhóm chứng (5.87 ± 0.58) (Bảng 3.32). Thêm vào đó, MCC, MSCC nhóm can thiệp cũng đồng thời thấp hơn so với nhóm chứng, phù hợp với tương quan thuận với chiều rộng ống sống. Sự khác biệt của các biến tương ứng ở hai nhóm có ý nghĩa thống kê. Điều này có thể khẳng định sự phục hồi về cấu trúc cột sống, tủy sống liên quan đến yếu tố TBG cấy ghép. Bởi đã có sự tương đồng về mức độ tổn thương và sự tiếp nhận cùng kỹ thuật phẫu thuật như kết quả trong Bảng 3.31 đã mô tả.

Sự hiện diện của TBG ảnh hưởng đến tình trạng phục hồi của bệnh nhân là không thể phủ nhận, dù ở bất cứ cơ chế hoạt động nào. Ngay cả khi

cơ chế của nó chỉ là chống viêm, trong các trường hợp cấp tính SCI, tác động này là một trong những điều tốt nhất có thể xảy ra cho bệnh nhân tổn thương tủy sống cấp tính, bởi vì viêm nhiễm có thể gây ra va chạm, hoại tử và tổn thương thần kinh trung ương, dẫn đến tê liệt. Hơn nữa, ngay cả khi chúng tôi chỉ cố gắng để đạt hiệu quả duy nhất là chống viêm chỉ để làm giảm bớt viêm, tổn thương thần kinh trung ương, thì TBG của chính bệnh nhân cũng không gây rất bất cứ phản ứng phụ nào trong điều trị bệnh. Tuy nhiên, kết quả trong nghiên cứu của chúng tôi cho thấy hiệu quả đạt được không chỉ chống viêm. Kết quả còn là tái tạo và phục hồi phần tủy sống bị tổn thương với sự cải thiện về mặt chiều dài tổn thương theo thời gian, tiết điện của nang mô sẹo giảm dần như báo cáo ở trên (Bảng 3.30, 3.32). Kết quả này tương tự như kết quả trong báo cáo của Reier và cộng sự năm 2004 [83]. Tác giả đã ghi nhận nhiều khu vực nang mô sẹo đã mất đi trên hình ảnh MRI ở vị trí T5-T6 (vị trí tổn thương) sau 1 năm cấy ghép. So sánh với hình ảnh MRI tại thời 3 điểm tháng sau khi ghép, một số nang mô sẹo được nhìn thấy trong khu vực ghép không còn rõ ràng như trước đó, mặc dù một số triệu chứng thần kinh không suy giảm đã được ghi nhận.

Mặc dù cộng hưởng từ có hạn chế chưa phân biệt được tổn thương chất trắng hay chất xám, nhưng với việc sử dụng MCC và MSCC kết hợp với thang điểm ASIA là cách tốt để tiên lượng được khả năng hồi phục tủy. Ramesh Kumar và cộng sự (2011) trong một nghiên cứu được thực hiện trên 24 bệnh nhân, dựa trên những chỉ số MCC, MSCC, ASIA, thang điểm CSIRPS đã đưa ra những dự đoán về sự phục hồi của tủy sống trong những bệnh nhân chấn thương cột sống cổ [84]. Tác giả đưa ra mốc 30% của chỉ số MCC, MSCC để đánh giá sự thay đổi trong cấu trúc tủy sống ở bệnh nhân chấn thương cột sống. Trong nghiên cứu của chúng tôi, giá trị MCC và MSCC ở thời điểm trước tiêm (33.50 ± 3.32 và 38.29 ± 3.45) $>30\%$ và 3 tháng sau tiêm

các giá trị này dịch chuyển về mức $<30\%$ (21.30 ± 2.43 và 19.69 ± 2.9). Bên cạnh đó, tại thời điểm 12 tháng sau tiêm, MSCC của nhóm điều trị và nhóm chứng nhỏ hơn 30%. Tương tự, MCC và MCC của 2 nhóm đều thấp hơn 30% (Bảng 3.30, 3.32). Tuy nhiên, MSCC là chỉ số đáng tin cậy hơn trong việc đánh giá sự hồi phục tủy sống [85]. Kết quả này một lần nữa là bằng chứng không thể phủ nhận hiệu quả của việc cấy ghép TBG.

4.2.4. Đặc điểm chức năng bàng quang

Chấn thương cột sống gây ra những tác động đáng kể trong rối loạn chức năng bàng quang, làm tăng cơn co bóp không tự chủ, bàng quang tăng hoạt... dẫn đến bệnh nhân mất tự chủ trong đại tiểu tiện, rỉ tiểu, nước tiểu tồn dư dẫn đến viêm nhiễm và việc trào ngược nước tiểu là nguyên nhân của suy thận. Những điều đó làm giảm chất lượng cuộc sống của bệnh nhân.

Yếu tố co bóp không tự chủ liên quan đến thần kinh bàng quang, sự mất kiểm soát não bộ trong cơ thắt cơ vòng. Cải thiện số cơn co bóp không tự chủ giúp kiểm soát rỉ tiểu và tự chủ tiểu tiện. Trong nghiên cứu của chúng tôi, có sự cải thiện đáng kể số cơn co bóp không tự chủ của nhóm can thiệp tại hai thời điểm quan sát 3 tháng và 6 tháng sau MT1. Trung bình số cơn co bóp không tự chủ tại thời điểm 3 tháng sau MT1 là 2.3 ± 0.221 , tại thời điểm 6 tháng là 0.46 ± 0.207 . Sự khác biệt về số cơn co bóp không tự chủ tại 2 thời điểm là rất có ý nghĩa ($P < 0.01$) (Bảng 3.33). Những cải thiện đáng kể này có thể được giải thích do 3 yếu tố: phục hồi tự nhiên, tác động tích cực của phục hồi chức năng, và sự phục hồi tủy sống do TBG. Theo nghiên cứu của Hongbin Cheng và cộng sự (2014), các tác giả đã chứng minh rằng, MSC giúp cải thiện chức năng bàng quang với việc cải thiện sức chứa bàng quang tối đa, giảm lượng nước tiểu tồn dư và áp lực bàng quang, và cơn co bóp không tự chủ trong nhóm can thiệp [86]. Trong khi đó, nhóm phục hồi chức năng không có ghi nhận sự thay đổi đáng kể nào trong cải thiện bàng quang

ngoài sức chứa bàng quang tối đa. Vì vậy, sự kiểm soát co thắt cơ vòng của não bộ trong giai đoạn đở đầy nhờ yếu tố thần kinh dẫn truyền tủy sống được phục hồi. Sự phục hồi này là những tác động hiệu quả của MSC lên vị trí tổn thương hoặc sự phục hồi tự nhiên. Theo kết quả trong Bảng 3.34, số cơn co bóp không tự chủ của nhóm điều trị là 0.4 ± 0.221 , thấp hơn nhiều so với đối chứng là 2.3 ± 0.300 tại thời điểm 6 tháng và sự khác biệt này rất có ý nghĩa thống kê ($P < 0.01$). Điều này có thể khẳng định việc cấy ghép MSC có thể cải thiện chức năng bàng quang nhờ vào phục hồi tủy tổn thương tốt hơn nhiều so với việc phục hồi tự nhiên và phục hồi chức năng. Kết quả này cũng tương tự như kết quả nghiên cứu của 1 số tác giả khác.

Mặc dù số cơn co bóp không tự chủ ở hai giai đoạn 3 tháng và 6 tháng có sự cải thiện đáng kể, tuy nhiên, Pdetmax, VH2Omax và D có sự cải thiện nhỏ nhưng không đáng kể ($P > 0.05$) (Bảng 3.35). Điều này có thể giải thích là do khâu chăm sóc bàng quang của bệnh nhân trong và sau điều trị không tốt. Dựa trên tương quan giữa Pdetmax (áp lực bàng quang tối đa), VH2O max (sức chứa bàng quang tối đa) và D (độ giãn nở bàng quang), nếu sức chứa tối đa tăng duy trì mức > 300 cmH₂O, áp lực tối đa bàng quang giảm dần về giá trị 15 - 40 cmH₂O, độ giãn nở bàng quang tăng. Điều này liên quan mật thiết đến việc tập luyện duy trì thể tích nước tiểu tối đa trong bàng quang, làm sạch nước tiểu bàng quang, chống rỉ tiểu... Vì thế, việc phục hồi chức năng không mang lại kết quả lâu dài trong điều trị nhưng là phương pháp hỗ trợ tốt nâng cao kết quả cải thiện bàng quang thần kinh do TBG.

Do DSD (rối loạn co thắt cơ vòng), áp lực bàng quang tối đa của những bệnh nhân chấn thương cột sống có thể tăng cao và trên 40 cmH₂O sẽ nguy hiểm cho tiết niệu với các triệu chứng trào ngược bàng quang và là nguyên nhân gây suy thận. Vì thế, việc quản lý DSD có ý nghĩa quan trọng trong việc cải thiện áp lực bàng quang tối đa.

Khảo sát phân bố bệnh nhân theo mức Pdetmax tại thời điểm 3 tháng và 6 tháng sau MT1 (Biểu đồ 3.9) cho thấy, Pdetmax<40 tại thời điểm 3 tháng lớn hơn thời điểm 6 tháng, tuy nhiên, sự khác biệt không có ý nghĩa. Tương tự, Pdetmax>40 tại thời điểm 3 tháng nhỏ hơn thời điểm 6 tháng. Sự khác biệt không có ý nghĩa. Có sự giảm nhẹ không đáng kể về Pdetmax an toàn (Pdetmax<40) tại thời điểm 6 tháng so với 3 tháng sau MT1. Sự thay đổi này có thể một phần do nguyên nhân chăm sóc bằng quang sau điều trị.

Tuy nhiên, quan sát phân bố bệnh nhân theo mức Pdetmax tại thời điểm 6 tháng trong hai nhóm can thiệp và đối chứng (Biểu đồ 3.10) cho thấy, tỉ lệ Pdetmax<40 của nhóm can thiệp > nhóm chứng và tỉ lệ Pdetmax>40 của nhóm can thiệp < nhóm chứng. Mặc dù, sự khác biệt của 2 nhóm này là không có ý nghĩa, nhưng vẫn có thể khẳng định hiệu quả của phương pháp điều trị. Tuy nhiên, tỉ lệ Pdetmax<40 của cả 2 nhóm chứng và can thiệp đều thấp hơn nhiều so với tỉ lệ Pdetmax<40. Vì vậy, cần có chế độ chăm sóc tốt bằng quang và thăm khám bằng quang, tập phục hồi chức năng sau điều trị để tăng tỉ lệ Pdetmax an toàn của cả 2 nhóm.

Sức chứa bằng quang tối đa là một trong những chỉ số quan trọng nhất khi đánh giá kết quả thăm dò niệu động học. Sức chứa bằng quang tối đa ở 2 thời điểm quan sát 3 tháng và 6 tháng sau MT1 đều lớn hơn 300cmH2O (Bảng 3.35). Mặc dù VH2Omax ở thời điểm 6 tháng thấp hơn thời điểm 3 tháng, tuy nhiên sự khác biệt này là không có ý nghĩa. Điều này càng khẳng định chắc chắn hiệu quả của phương pháp điều trị bằng TBG.

Việc quản lý rối loạn bằng quang thần kinh là một phần quan trọng trong chương trình phục hồi chức năng cho bệnh nhân SCI. Trong những năm qua, một số chiến lược điều trị đã được phát triển nhằm mục đích để bảo vệ thận và duy trì chất lượng cuộc sống. Những điều trị tùy chọn có thể được chia thành hai nhóm chính: phương pháp điều trị để thúc đẩy việc lưu giữ

nước tiểu và phương pháp điều trị để tạo điều kiện bài tiết nước tiểu. Thúc đẩy việc lưu giữ nước tiểu bằng cách lựa chọn điều trị bao gồm quá trình phẫu thuật bao gồm kích thích điện hoặc gián đoạn của innervation, liệu pháp can thiệp thành bàng quang như như resiniferatoxin, capsaicin và độc tố botulinum type A (BTX-A), và điều trị bằng thuốc antimuscarinic. Để tạo điều kiện cho bài tiết nước tiểu bao gồm thủ tục đặt ống thông hoặc phẫu thuật như cắt cơ thắt, thông niệu đạo và kích thích thần kinh. Tuy nhiên, các phương pháp trên chỉ giúp hỗ trợ quản lý rối loạn bàng quang thần kinh, không điều trị được rối loạn bàng quang thần kinh một cách triệt để. Việc ngưng can thiệp các phương pháp trên có thể làm tái diễn các rối loạn ban đầu. Trong luận án tiến sĩ của Th.Bs. Đỗ Đào Vũ (2014), tỉ lệ bệnh nhân có áp lực bàng quang tối đa nhỏ hơn 40cmH₂O giảm dần sau 24 tuần sau điều trị với phương pháp tiêm BOTOX- A và kết quả này thấp hơn so với giai đoạn 4 tuần sau điều trị [22]. Trong một số nghiên cứu khác, các tác giả đã đưa ra khuyến cáo về thời gian duy trì tác dụng của thuốc từ 12 – 24 tuần sau tiêm. Điều này chứng tỏ rằng, phương pháp sử dụng thuốc cũng chỉ duy trì hiệu quả trong thời gian nhất định.

Trong khi đó, phương pháp tiêm MSC có thể duy trì kết quả điều trị lâu dài (Bảng 3.33, 3.35, 3.36). Một vài nghiên cứu khác cũng đưa ra kết quả tương tự. Kết quả này cũng phù hợp với khảo sát chất lượng của bệnh nhân sau điều trị (Bảng 3.39) với chỉ số thang điểm Barthex tăng dần theo thời gian sau điều trị.

Hai cơ chế hướng đến trong điều trị rối loạn chức năng bàng quang thần kinh sử dụng TBG. Cơ chế thứ nhất liên quan đến việc MSC di chuyển và biệt hóa thành cơ trơn để phục hồi bàng quang bị hư hỏng. Cơ chế thứ hai liên quan đến sự điều khiển cơ thắt cơ vòng niệu đạo bởi vỏ não. SCI làm gián đoạn sự dẫn truyền các tín hiệu thần kinh điều khiển cơ thắt niệu đạo. Việc

phục hồi tủy sống tổn thương bởi MSC giúp khôi phục đáp ứng dẫn truyền từ vỏ não đến tủy sống dẫn đến việc khôi phục quản lý sự co thắt của cơ vòng bởi vỏ não. Hệ thống thần kinh trung ương trưởng thành không thể tạo ra tế bào thần kinh và các tế bào thần kinh đệm mới, phục hồi chức năng bàng quang, hạn chế tổn thương sau chấn thương tủy sống. Tuy nhiên, các nghiên cứu gần đây cho thấy tế bào tiền thân thần kinh cấy ghép thúc đẩy phục hồi của chức năng bàng quang thông qua tái sinh những tế bào tại vị trí tổn thương [87],[88],[89]. Trong hầu hết các nghiên cứu này, TBG đã được tiêm trực tiếp vào vùng bị tổn thương. Hu và cộng [90] cho thấy tiêm tĩnh mạch được cấy ghép tủy xương stromalcells (BMSCs) sống sót trong L3-4 và có lợi ảnh hưởng đến phục hồi chức năng bàng quang ở chuột thí nghiệm sau khi tổn thương tủy sống. Một nghiên cứu khác của Song Y S và cộng sự tiêm MSC vào thành bàng quang của mô hình tổn thương tủy sống. Tuy nhiên, chưa có nghiên cứu nào cho thấy việc cấy ghép MSC vào thành bàng quang có thể tác động đến chức năng bàng quang sau SCI. Việc lựa chọn ghép MSC vào vị trí tổn thương, cột sống thắt lưng trong nghiên cứu của chúng tôi ghi nhận những kết quả ban đầu về hồi phục chức năng bàng quang tương tự như các kết quả báo cáo khác của Hongbin Cheng và cộng sự (2014), Pu-cha jiang và cộng sự (2013) [86],[91]. Việc cấy ghép MSC là liệu pháp hướng đến và mở rộng trong tương lai cho điều trị hậu quả sau chấn thương tủy sống.

4.2.5. Đặc điểm trên đo điện chẩn thần kinh cơ

Đánh giá chức năng cảm giác sau chấn thương cột sống là một phần quan trọng trong khám lâm sàng. Bảo tồn được các chức năng cảm giác là có cơ hội hồi phục về vận động và cải thiện được chất lượng cuộc sống. Hồi phục cảm giác là mục tiêu của tái tạo tế bào thần kinh, việc theo dõi thay đổi chức năng cảm giác (cảm giác chạm và cảm giác kim châm) là rất quan trọng để đánh giá kết quả điều trị ghép tế bào. Tỷ lệ hồi phục cảm giác tự nhiên là

rất nhỏ. Khi đánh giá hồi phục cảm giác trong những bệnh nhân sử dụng phương pháp thay tế bào bằng thang điểm ASIA thì ghi nhận đầu tiên là việc xuất hiện cảm giác vùng hậu môn (cảm giác S4-S5).

SSEP (Somatosensory Evoked Potential) điện thế gọi cảm giác đo chức năng cảm giác của tủy sống đặc trưng bởi biên độ và thời gian tiềm.

Việc ghi nhận được chỉ số SSEP có thể giải thích là do có các synap mới giữa các tế bào thần kinh vật chủ và các neuron định dạng được biệt hóa sau ghép TBG. Các nghiên cứu trên động vật đã chứng minh được khả năng của TBG biệt hóa thành tế bào thần kinh làm tăng khả năng hồi phục tủy. Hướng nghiên cứu này được nhiều nhà khoa học đồng tình bởi tính an toàn do ghép tự thân và khả năng tới mô đích của TBG theo nhiều con đường khác nhau trực tiếp hay gián tiếp.

Trong nghiên cứu này, 4 trong tổng số 8 trường hợp khảo sát chiếm 50% có sự hồi phục thần kinh tủy sống, với đáp ứng dẫn truyền thần kinh võ não đến tủy sống được ghi nhận khi đo lường SSEP tại điện thế gọi cảm (P37) ở thời điểm 6 tháng sau mũi tiêm 1. Hai trường hợp này vẫn ghi nhận được chỉ số SSEP trong khi không thu được sóng H (BN9, BN10) có thể do 2 yếu tố nhiễu: kỹ thuật đo của kỹ thuật viên và bệnh nhân teo cơ. Việc khảo sát hiệu điện thế tự phát cũng được tiến hành nhằm loại bỏ trường hợp bệnh nhân tổn thương thần kinh ngoại biên với kết quả 92.9% bệnh nhân theo dõi không ghi nhận hiệu điện thế tự phát (Bảng 3.37).

Hiện tại, có nhiều báo thử nghiệm lâm sàng trên thế giới ứng dụng ghép TBG, Park và cộng sự (2005) đã thực hiện ghép TBG trung mô cho 6 bệnh nhân liệt hoàn toàn sau 1 tuần chấn thương. Tất cả bệnh nhân đều có ghi nhận hồi phục thần kinh [39]. Sykova và cộng sự ứng dụng ghép TBG trung mô tự thân cho 20 bệnh nhân liệt hoàn toàn bằng con đường truyền tĩnh mạch (tĩnh mạch ngoại vi hoặc qua động mạch bởi catheter). Tất cả bệnh nhân đều có ghi

nhận cải thiện chức năng thần kinh ở nhóm bán cấp và truyền TBG qua đường động mạch, và chỉ có duy nhất một bệnh nhân tổn thương bán cấp được nhận TBG từ tĩnh mạch ngoại biên [92].

Những nghiên cứu đánh giá việc phục hồi thần kinh tủy sống bằng SEP hầu hết được tìm thấy trên đối tượng chấn thương cột sống mãn tính, cấp tính với kết quả đáp ứng dương tính ở các thời điểm theo dõi khác nhau (12 tuần, 2,5 năm sau ghép...) [93],[37]. Điều này có thể cho thấy chưa thể đưa ra kết luận về việc bao lâu sau ghép thần kinh tủy sau tổn thương sẽ phục hồi. Hơn thế, việc đánh giá tình trạng chức năng trong giai đoạn cấp tính sẽ không được chính xác khi bệnh nhân đang ở trong cột sống giai đoạn sóc tủy. Vì vậy, trong kết quả đáp ứng dương tính với SSEP được đo lường, chúng tôi không thể loại bỏ yếu tố nhiễu về hồi phục tự nhiên trong nghiên cứu.

4.6. ĐẶC ĐIỂM VÀ NHỮNG ĐẶC TÍNH TBG MÔ MỠ TRÊN BỆNH NHÂN CHẤN THƯƠNG CỘT SỐNG NGỰC-THẮT LƯNG LIỆT TỦY HOÀN TOÀN

4.6.1. Đặc điểm về mô mỡ và lượng TBG trung mô thu được sau khi phân lập

Trong 29.6% bệnh nhân phải tiến hành lấy mỡ lần 2 (Bảng 3.12), có 87.5% là bệnh nhân đến từ nông thôn, 12.5% còn lại là bệnh nhân đến từ thành thị. Do vậy các bệnh nhân này thường thuộc nhóm lao động phổ thông và chân tay, sức khỏe yếu, cân nặng thấp, lượng mỡ thu được quá ít, trung bình 25ml (Bảng 3.13) chỉ đủ để phân lập TBG cho mũi tiêm đầu tiên. Sau mũi tiêm 1, bệnh nhân cần được bồi bổ tăng cường sức khỏe trong thời gian 3 tháng để được lấy mỡ và phân lập TBG lần 2 phục vụ cho 3 mũi tiêm còn lại.

Ở người, lượng mỡ trắng sẽ tích trữ khoảng 20% trọng lượng cơ thể (ở nam), và 25% (ở nữ), có ba chức năng: cách nhiệt, đệm cơ học và quan trọng nhất là nguồn năng lượng. Theo thời gian, lượng mỡ sẽ tích tụ chủ yếu ở cằm/

cổ, nách, phía trên cánh tay, hông, mông, phía ngoài/ phía trong bắp đùi, phía sau đầu gối, phía ngoài bắp chuối, nhiều nhất là lớp mỡ bụng dưới da. Mặc dù chưa có báo cáo thống kê lượng mỡ bụng thu nhận được theo tuổi tác nhưng dựa vào mối tương quan thuận giữa số lượng TBG phân lập được với lượng mỡ và tuổi bệnh nhân (Biểu đồ 3.2, 3.3a, 3.3b, 3.4) cho thấy bệnh nhân càng lớn tuổi, lượng mỡ bụng tích tụ càng nhiều giúp cho việc thu nhận mỡ dễ dàng và nhiều hơn, từ đó lượng TBG phân lập được cũng cao hơn. Bên cạnh đó, xem xét mối tương quan giữa lượng mỡ thu được và chỉ số BMI của bệnh nhân cho thấy, BMI tăng lượng mỡ thu được cũng tăng và lượng TBG thu được cũng tăng. Tuy nhiên, lượng TBG và lượng tế bào đơn nhân 1ml mỡ sẽ giảm đi đáng kể khi tuổi càng cao. Cả 2 lập luận trên không mâu thuẫn với nhau vì tuổi càng cao, cơ thể càng lão hoá, lượng TBG sẽ giảm đi trên 1 ml mỡ, nhưng nếu lượng mỡ tích tụ nhiều thì lượng TBG có thể tăng khi lượng mỡ tăng.

Mô mỡ dưới da là một nguồn phân đoạn mạch nền (SVF) và TBG mô mỡ (ADSCs) dồi dào, dễ tiếp cận. Các nghiên cứu khoa học tập trung vào SVF và ASC đã tăng lên theo cấp số nhân trong vài thập kỷ qua. Năm 2011, trên NIH (<http://www.clinicaltrials.gov>) với từ khóa “TBG mỡ” có 36 thử nghiệm lâm sàng ở 11 quốc gia khác nhau trên 143 nghiên cứu với từ khóa “TBG trung mô” [94], đến năm 2014, kết quả lần lượt là 134 nghiên cứu ADSC trên 423 nghiên cứu MSC.

Mô mỡ sau khi được thu nhận sẽ trải qua quá trình phân lập, bóc tách ra TBG mô mỡ gồm các bước ly tâm gradient trọng lượng loại bỏ tế bào không phải TBG, phân hủy cơ bằng collagenase... Phần dung dịch sau phân lập được gọi là phân đoạn mạch nền (stromal vascular fraction - SVF). Trong SVF, ngoài TBG mô mỡ (Adipose derived stem cells – ADSCs) thuộc TBG trung mô còn một số loại tế bào khác như tế bào nội mô cụ thể là tế bào cơ

tron, pericytes, nguyên bào sợi, và một số tế bào máu như tế bào bạch cầu, TBG tạo máu hoặc tế bào tiền thân nội mô [95]. Các thành phần tế bào tiền thân nội mô đã được chứng minh có khả năng sinh mạch máu mới và giải phóng các nhân tố phát triển như IGF-1, HGF-1 và VEGF. Ngoài ra, sự biểu hiện của marker CD34 không chỉ chứng tỏ SVF có khả năng sinh tế bào nội mô mà còn có khả năng sinh tế bào tạo máu. Theo Varma và cộng sự, trong thành phần SVF vừa mới phân lập, có xấp xỉ 2% tế bào có kiểu hình liên quan đến tế bào tạo máu CD34+ CD45+; 6.7% trong đó có kiểu hình TBG CD105+ CD146-. Ngoài ra, trong SVF còn chứa khoảng 10% tế bào biểu hiện marker CD14+ của macrophages. Do vậy, SVF không chỉ có khả năng biệt hóa của MSCs, khả năng tạo mạch và tạo tế bào mới mà còn có khả năng kháng viêm của tế bào M2- macrophage [96]. ***Điều này có ý nghĩa rất lớn trong mũi tiêm 1, mũi tiêm vào trên, dưới và giữa vị trí tổn thương trong nghiên cứu.***

Trong 1 ml dịch hút tủy xương chứa xấp xỉ 6 triệu tế bào đơn nhân, nhưng chỉ có 0.001 – 0.01% trong đó là TBG. Trong khi đó, có 0.5 – 2 triệu tế bào phân đoạn mạch nền (SVF cell) thu được từ 1g mô mỡ phân lập từ dịch hút mỡ dưới da, trong đó có xấp xỉ 1-10% là TBG, điều này phụ thuộc vào người cho mỡ và vị trí thu nhận mỡ. Vì vậy, xấp xỉ $0.5 \times 10^4 - 2 \times 10^5$ TBG thu được từ 1g mô mỡ, giữa các bệnh nhân, gần 2500 lần so với lượng TBG thu từ tủy xương [97]. Tương tự với Patrick, trong nghiên cứu này, số TBG mô mỡ trung bình thu được là 3.59 ± 1.89 triệu tế bào (Bảng 3.15) với thể tích mỡ trung bình thu được là 49.26 ± 31.92 ml (Bảng 3.14), vậy xấp xỉ $6.8 \times 10^4 - 3.3 \times 10^5$ TBG mô mỡ thu được từ 1ml mô mỡ.

4.6.2. Đặc điểm về số lượng TBG trung mô thu nhận từ mô mỡ ở các mũi tiêm thông qua nuôi cấy

Sau mũi tiêm 1, phần TBG còn lại được nuôi trong tủ ủ 5% CO₂, 37⁰C để tăng sinh cho đủ số lượng 3 mũi tiêm còn lại, giữa các mũi tiêm tế bào có

thể được lưu trữ trong bình Nitơ lỏng. 100% mẫu bệnh nhân đều được tiêm/truyền đúng lượng tế bào ở các mũi tiêm theo phác đồ điều trị đã đề ra (mũi tiêm 2 và 3: 20-30 triệu tế bào, mũi tiêm 4: 80-100 triệu tế bào). Trung bình mũi tiêm 2 và 3 được tiêm là 28.83 và 28.97 triệu tế bào; trung bình mũi 4 có 100.71 tế bào được truyền tĩnh mạch (Bảng 3.16). Tuy nhiên, kết quả nghiên cứu cho thấy, trong cùng nhóm tuổi, tốc độ phát triển của tế bào giảm nhẹ theo thời gian giữa các mũi tiêm. Đặc biệt, tốc độ phát triển ở mũi tiêm 2 cao hơn nhiều so với mũi tiêm 3 và mũi tiêm 4 vì tế bào được nuôi liên tục ở mũi tiêm 2 trong khi tế bào phải trải qua giai đoạn lưu trữ trước khi tiêm mũi 3 và 4 theo phác đồ điều trị (mũi tiêm 4 cách mũi tiêm 3 và mũi tiêm 3 cách mũi tiêm 2 đều 15 ngày) (Bảng 3.17).

Trong cùng mũi tiêm (Bảng 3.17), tốc độ phát triển giảm dần từ nhóm I (18 – 30 tuổi) đến nhóm III (41 – 59 tuổi). Điều đó cho thấy, mặc dù lượng TBG phân lập ban đầu nhiều do lượng mỡ thu nhiều ở nhóm III, nhưng tuổi càng cao thì khả năng phát triển và tăng sinh của TBG càng giảm, nên tốc độ tăng trưởng giảm theo tuổi. Tuy nhiên, đối với nghiên cứu của Huibregtse và cs, 2000, khi TBG trung mô thu nhận từ mô mỡ được thu nhận từ những người lớn tuổi (trung bình 71.4 tuổi) và những người trẻ hơn (trung bình 34.6 tuổi), tế bào của cả 2 nhóm này cho thấy tốc độ tăng sinh, biệt hóa tạo xương, kiểu marker lão hóa tương tự nhau [98]. Điều này cũng giống với những nghiên cứu tìm thấy ở TBG trung mô thu nhận từ mô mỡ từ mô hình chuột loãng xương già yếu SAMP6, chúng vẫn duy trì được độ dài telomere, hoạt động của enzyme telomerase và biệt hóa tạo xương [99]. Để khảo sát sâu hơn, năm 2009, Jo Jy và cộng sự của mình đã thu nhận TBG trung mô thu nhận từ mô mỡ từ các nhóm người ở độ tuổi 30, 40, 50 để nghiên cứu và so sánh mức độ tăng sinh và tiềm năng biệt hóa thành tế bào thần kinh. Và nghiên cứu đã chứng minh rằng, số lượng tế bào, mức độ sống, hình dáng và tiềm năng biệt

hóa thành tế bào thần kinh thì không khác nhau giữa các TBG trung mô thu nhận từ mô mỡ người ở các tuổi khác nhau và giữa các lần cấy chuyền. Kết quả này đã cho thấy TBG trung mô thu nhận từ mô mỡ có nguồn gốc từ những người có tuổi vẫn là một liệu pháp TBG phù hợp cho những bệnh thần kinh phụ thuộc tuổi. Chúng cũng có chất lượng và khả năng giống với TBG từ người trẻ [100].

Một tham số rất quan trọng trong quá trình nuôi cấy tế bào lâm sàng là mức độ nhân đôi quần thể (Population doubling level –PDL). Đây là một cách chính xác để đo lường động học tăng trưởng tế bào. PDL là số lần nhân đôi để tạo ra tổng số tế bào của một giai đoạn nuôi cấy. Tầm quan trọng của PDL trong nuôi cấy TBG trung mô lâm sàng đã được nhấn mạnh nhiều lần trong các báo cáo hội nghị và các nghiên cứu. Để kết luận “TBG trung mô khỏe mạnh”, các chuyên gia đề nghị chuyển từ đánh giá số lần cấy chuyền thành số lần nhân đôi quần thể. Tại sao PDL lại rất quan trọng cho nuôi cấy TBG trung mô và tại sao nó nên được sử dụng để đánh giá thay vì số lần cấy chuyền? Có một số nguyên nhân sau:

- TBG trung mô có mức tăng trưởng khác nhau lớn giữa những người cho và giữa các thao tác, do đó công cụ chính xác hơn nên được sử dụng để đo lường nó;

- Số PDL của TBG trung mô tương quan trực tiếp tới sự lão hóa của tế bào do quá trình nhân lên, đặc biệt liên quan đến việc mất các tiềm năng của MSC;

- Số PDL của TBG trung mô tương quan trực tiếp với sự bất ổn gen;

- PDL như một tiêu chuẩn cho tất cả các nghiên cứu TBG trung mô lâm sàng, dùng để so sánh và phân tích các nghiên cứu khác nhau.

Dựa trên những nguyên nhân này, PDL có thể là một yếu tố dự báo quan trọng nhất cho sự lão hóa, ổn định di truyền và mất tiềm năng của TBG trung

mô [101]. Colter và cs, 2000 báo cáo rằng những cụm chỉ chứa 1 tế bào TBG trung mô có thể nhân đôi 50 lần trong 70 ngày [102], còn trong nghiên cứu của Mandana và cs, 2006, họ cho rằng TBG trung mô có thể nhân đôi 30 lần trong 130 ngày trước khi giảm tốc độ tăng sinh [103]. Trong với nghiên cứu của Hye Jin Jin và cs, 2013, TBG trung mô thu nhận từ mô mỡ có PDL là 7 lần trong 35 ngày [104]. Trong khi đó, ở nghiên cứu này, tổng số lần nhân đôi tối đa của tế bào (giai đoạn đầu + giai đoạn mũi tiêm) là 11.48 lần trong 24.73 ngày ở nhóm I, mũi tiêm 2, tổng số lần nhân đôi tối thiểu là 9.4 lần trong 26.07 ngày ở nhóm 3, mũi tiêm 3 (Biểu đồ 3.6). Điều này cho thấy tế bào trong nghiên cứu không những đang ở giai đoạn phát triển tốt nhất mà còn có số lần nhân đôi rất tốt.

TBG sau khi trải qua thời gian dài phân lập từ mô mỡ cần có thời gian vượt qua giai đoạn stress đó, dần dần thích nghi với điều kiện nuôi cấy và bề mặt bình nuôi cấy nên thời gian để tế bào nhân đôi ở giai đoạn P0 lên đến 4 – 6.5 ngày, trung bình là 5.55 ngày. Giai đoạn này thể hiện rõ sự phân hóa thời gian nhân đôi tăng khi nhóm tuổi tăng. (Biểu đồ 3.7). Nhưng từ giai đoạn cấy chuyển thứ 2, thời gian nhân đôi ở các nhóm tuổi không có sự khác biệt, điều này cũng phù hợp với kết luận và giải thích không có sự khác biệt trong tốc độ tăng trưởng của TBG trung mô thu nhận từ mô mỡ ở các nhóm tuổi ở trên.

4.6.3. Đặc điểm về chất lượng tế bào ở các mũi tiêm

Sau khi phân lập TBG trung mô thu nhận từ mô mỡ do trong dung dịch SVF ngoài TBG trung mô thu nhận từ mô mỡ còn một số loại tế bào khác như tế bào nội mô, tế bào máu, tế bào tiền thân nội mô... nên mức độ biểu hiện dương tính ở các marker CD90, CD73, CD105, CD166 của tế bào trung mô ở mức trung bình (45 – 52%). Mặc dù CD 14 và CD45 là đối chứng âm nhưng ở mũi tiêm 1, tế bào vẫn biểu hiện lần lượt là 9.9% và 3.52% (bảng 3.20). Điều này Varma và cộng sự, 2007 có giải thích rằng trong thành phần SVF

vừa mới phân lập, có xấp xỉ 2% tế bào có kiểu hình liên quan đến tế bào tạo máu CD34+ CD45+; 6.7% trong đó có kiểu hình TBG CD105+ CD146-. Ngoài ra, trong SVF còn chứa khoảng 10% tế bào biểu hiện marker CD14+ của macrophages [96]. Do vậy, khi bắt đầu nuôi cấy, TBG trung mô thu nhận từ mô mỡ không biểu hiện đồng nhất những protein marker bề mặt – những marker đặc trưng cho TBG trung mô thu nhận từ mô mỡ. Có 1 nhóm kiểu hình riêng bề mặt riêng đối với những tế bào vừa mới phân lập. Sự biểu hiện marker bề mặt như CD105, CD90, CD166 ở TBG trung mô thu nhận từ mô mỡ mới phân lập tương đối thấp nhưng có 1 sự tăng biểu hiện rõ rệt trong quá trình nuôi cấy [97].

Cũng theo Patrick và cs, 2012, đối với TBG trung mô thu nhận từ mô mỡ sau khi qua 2,3 lần cấy chuyển sẽ biểu hiện đồng nhất những marker đặc trưng của nó như: dương tính với CD10, CD13, CD29, CD44, CD49e, CD73, CD90, CD105, và CD166; âm tính với CD11b, CD14, CD31, và HLA-DR [97]. Điều này giải thích cho các mũi tiêm sau thông qua nuôi cấy chỉ giữ lại các TBG trung mô có khả năng bám dính trên bề mặt plastic của đĩa nuôi cấy nên mức độ dương tính với các marker đối chứng dương là rất cao (86 – 99%). Đối với đối chứng âm CD14 là hoàn toàn 0%.

4.6.4 Môi trường quan giữa kết quả TBG với kết quả điều trị

Khi so sánh các yếu tố hòa tan trong thí nghiệm đánh giá mức độ di chuyển, yếu tố tăng trưởng có nguồn gốc tiểu cầu (PDGF) - AB và yếu tố tăng trưởng chuyển đổi -SS1 (TGF- β 1) là mạnh nhất cho các hoạt động di chuyển của ADSCs người. ADSCs người được kích thích trước bằng TNF- α cho thấy có các hoạt động di chuyển cao nhất khi phân tích bằng phương pháp dòng chảy tế bào (flow cytometry) và RT-PCR, TBG trung mô thu nhận từ mô mỡ biểu hiện CCR1, CCR7, CXCR4, CXCR5, CXCR6, EGFR, FGFR1, TGFBR2, TNFRSF1A, PDGFRA và PDGFRB ở mức độ protein và mức độ

mRNA. Điều này chỉ ra rằng di cư của TBG trung mô thu nhận từ mô mỡ người được điều khiển bởi các yếu tố tăng trưởng khác nhau hay các chemokine. Do đó, điều chỉnh khả năng homing của TBG trung mô trong cơ thể có thể kích thích sự di chuyển của nó vào các vị trí bị thương sau khi truyền tĩnh mạch, và qua đó nâng cao khả năng chữa trị [100].

Ở mũi tiêm 2 và 3, 20 – 30 triệu TBG trung mô được huyền phù trong 8cc dung dịch nước muối sinh lý được tiêm vào tủy sống thắt lưng. Về mặt lý thuyết, dịch não tủy là một loại dịch ngoại bào đặc biệt lưu thông trong các não thất và trong khoang dưới nhện do các đám rối màng mạch trong các não thất bài tiết. Số lượng dịch não tủy ở người trưởng thành khoảng 140 ml và trong 24 giờ dịch não tủy được đổi mới từ 3 đến 4 lần. Dịch não tủy trao đổi vật chất 2 chiều với tổ chức thần kinh trung ương bằng cách cung cấp các chất dinh dưỡng và lấy đi các chất thải sinh ra trong quá trình chuyển hóa. Ngoài thành phần Glucose, Protein, NaCl, nếu dịch não tủy không bị viêm nhiễm ở các bệnh thần kinh thì phải có dưới 5 tế bào lympho trong 1mm^3 dịch não tủy tức là dưới 5000 lympho/ml, kết quả đếm tế bào trong dịch não tủy sau 15 ngày tiêm cho thấy có từ 100.000 – 1.000.000 tế bào/ml còn trong dịch não tủy, loại trừ tế bào lympho, vậy TBG còn di chuyển trong dịch não tủy xấp xỉ 95.000 – 995.000 tế bào/ml so với lượng tế bào tiêm vào ban đầu chiếm tỉ lệ 3 – 27%.

Trong nghiên cứu của Satake và cs, 2004 đã chứng minh rằng MSC (đã được đánh dấu huỳnh quang (Green Fluorescent loProtein -GFP) có thể di chuyển từ một vị trí xa vào tủy sống đã bị chấn thương thông qua dịch não tủy. Hơn nữa, MSC đã xuất hiện sự tương hợp với các mô chủ sau khi di cư đến. Biết rằng, dịch não tủy bình thường hoạt động như là một yếu tố dinh dưỡng cho nuôi cấy cơ bản. Thực tế, các tế bào được chuyển gen GFP đã có thể sống sót trong dịch não tủy sau khi cấy ghép vào chuột bị chấn thương cột

sống đã cho thấy rằng CSF của tủy sống bị tổn thương không có tác hại nào rõ ràng đối với TBG trung mô được tiêm vào. Ngoài ra, tiêm dưới màng cứng vùng thắt lưng là một kỹ thuật phổ biến và được sử dụng trong nhiều tình huống lâm sàng khác nhau. Tùy thuộc vào khả năng di chuyển của TBG trung mô vào khu vực bị tổn thương của tủy sống, chúng ta có thể truyền các loại TBG trung mô chuyển gen khác nhau (như gen yếu tố dinh dưỡng thần kinh) với bằng cách xâm lấn hơn so với tiêm trực tiếp. Tuy nhiên, nhóm nghiên cứu của Satake cũng cho biết rằng nhóm ông không tìm được nhiều TBG trung mô di cư đến sau khi tủy sống bị tổn thương. Nghiên cứu cho rằng một số điều kiện trong thể chủ có thể được thay đổi trong quá trình sau chấn thương để chấp nhận tế bào di cư. Do vậy thời gian tiêm rất là quan trọng [71].

Theo Jeong Chan Ra và các cộng sự, sau khi truyền tĩnh mạch TBG cho các bệnh nhân bị chấn thương cột sống, có tỉ lệ tương đối cao các TBG trung mô di chuyển đến vùng bị tổn thương ở tủy sống là 13% [100].

Sau 4 mũi tiêm, tổng số tế bào bệnh nhân nhận được từ 131.5 – 207 triệu tế bào, trong đó 1.5-4 triệu tế bào là tiêm vào vị trí tủy bị tổn thương, 40 – 60 triệu tế bào là tiêm vào tủy sống thắt lưng và 80-100 triệu tế bào là truyền tĩnh mạch. Tất cả các mũi tiêm mặc dù ở những vị trí khác nhau nhưng đều có chung mục tiêu là cải thiện chức năng dẫn truyền xung thần kinh đến các cơ quan qua vị trí tủy bị tổn thương. Sau 6 tháng kể từ mũi tiêm 1 và hoàn thành 4 mũi tiêm, nhận thấy có mối tương quan nghịch giữa lượng tế bào cấy ghép và mức độ chèn ép tủy tối đa.

4.7. KỸ THUẬT GHÉP TBG MÔ MỠ

Các thử nghiệm lâm sàng về ứng dụng ghép TBG điều trị chấn thương cột sống được tăng lên hàng năm. Các bài báo của các tác giả báo cáo về sự hồi phục chức năng sau ghép ngày càng tăng lên. Có rất nhiều chương trình thử nghiệm TBG của nhiều quốc gia trên thế giới được tiến hành ở nhiều trung tâm lớn trên

thế giới và đang chờ đợi nhiều kết quả tốt ở giai đoạn 2 và 3.

Mục tiêu của phương pháp thay thế tế bào là cải thiện chức năng sau chấn thương cột sống thông qua cơ chế: bảo vệ tế bào, sửa chữa tế bào, tái tạo tế bào thần kinh. Khi tủy sống bị tổn thương quá trình tổn thương nguyên phát với cơ chế viêm xảy ra trong tuần đầu và sau đó quá trình tổn thương thứ phát tế bào chết theo chu trình việc mô cố định tái tạo lại trực giải phẫu cột sống là cần thiết và việc cung cấp TBG vùng tổn thương sẽ hạn chế được tổn thương thứ phát, giảm viêm, giảm phù tủy... là một hướng nghiên cứu dựa theo tổn thương cơ chế bệnh sinh. Tổn thương tế bào thần kinh thường có nhiều dạng tổn thương: tổn thương mất myelin, tổn thương sợi trục và tổn thương nhân tế bào. Với cơ chế viêm cơ thể sẽ đưa đại thực bào tới ổ tổn thương để dọn dẹp các tế bào chết. Khi đó sẽ tiết ra các chất cytokine hoặc các yếu tố phát triển thần kinh Growth factor. Các TBG khi được ghép vào vùng tổn thương đã được chứng minh trên thực nghiệm có khả năng biệt hóa thành tế bào thần kinh hoặc tế bào thần kinh đệm. Ngoài ra, các TBG còn cung cấp cho việc tái tạo lại sợi trục hoặc phần myelin đã mất. Việc ứng dụng ghép TBG với hy vọng chúng sẽ biệt hóa thành các tế bào thần kinh hoặc thần kinh đệm, và là nguyên liệu sinh học để thay thế các tổ chức hoại tử, tế bào chết giống như là cung cấp khung sinh học để các tế bào mới tân tạo.

4.8. BÀN LUẬN VỀ TÍNH CẤP THIẾT, KHẢ NĂNG ỨNG DỤNG GHÉP TBG MÔ MỠ TỰ THÂN VÀ TÍNH AN TOÀN CỦA PHƯƠNG THỨC GHÉP

Chấn thương cột sống ngực thắt lưng liệt tủy là một bệnh phổ biến trong xã hội hiện đại. Đây là một bệnh lý được biết đến rất sớm từ thời Hypocrate, nhưng việc điều trị vẫn còn rất khó khăn. Sự hồi phục chức năng thần kinh vẫn là một thách thức của y học hiện đại. Từ 1991, có rất nhiều hướng nghiên cứu theo hướng mới bảo vệ tế bào thần kinh bằng việc liệu pháp thay thế tế

bào. Các nghiên cứu thử nghiệm lâm sàng ứng dụng ghép TBG nguồn gốc tủy xương, máu cuống rốn, máu ngoại vi, mô mỡ, nguồn gốc thần kinh... điều trị chấn thương cột sống được đánh giá là an toàn và hiệu quả.

Mục đích của phương pháp ghép TBG là cải thiện chức năng của bệnh nhân sau chấn thương cột sống thông qua cơ chế tái tạo tế bào và thay thế tế bào. Chopp và cộng sự (2002) đã chứng minh được TBG trung mô có khả năng tái tạo được sợi trục [105]. Ankeny (2004) chứng minh MSC có khả năng tạo ra các chất hướng phát triển (growth factor) [106]. Các tác giả Blakemore (1985), Duncan (1988), Bachelin (2005) đã ghi nhận có sự tái tạo myelin đã mất sau khi ghép TBG trung mô và có sự cải thiện vận động trên lâm sàng [107],[108],[109]. Ramon-Cueto và cộng sự (2000) ghép TBG và có thấy cải thiện vận động và quan sát thấy có sự tái tạo sợi trục. Tuy nhiên, khả năng tái tạo sợi trục sẽ bị hạn chế bởi mô sẹo hình thành trong giai đoạn tổn thương thứ phát [110].

Do tổn thương, mất mát những tế bào thần kinh, việc tái tạo sau khi tổn thương tủy sống bị hạn chế, và các cách tiếp cận hiện tại để điều trị tổn thương tủy sống không cứu chữa một cách hoàn chỉnh. Hơn nữa, tỉ lệ phục hồi tự nhiên đối với bệnh nhân SCI là vô cùng thấp. Cách tiếp cận mới liệu pháp TBG sử dụng các nguồn tế bào gồm TBG trung mô, TBG máu cuống rốn, TBG tủy xương, TBG thần kinh và TBG mô phôi được nghiên cứu nhiều trên mô hình động vật trong điều trị sau SCI với những chiến lược phục hồi khác nhau [111].

Sau tổn thương tủy sống, nếu tổn thương ban đầu là những tổn thương vi mạch gây xuất huyết phù nề thì những tổn thương thứ phát nghiêm trọng hơn bởi việc tạo ra môi trường ức chế những nỗ lực sửa chữa, phục hồi và tái tạo sợi trục myelin. Các quá trình viêm và thiếu máu cục bộ, gián đoạn kênh vận chuyển ion, hoại tử, apoptosis và hình thành các mô sẹo xảy ra sau đó. Hoại

tử và apoptosis gây tổn thương tế bào thần kinh lân cận, làm giảm khả năng phục hồi những tế bào penumbra neurons và có thể khiến cho quá trình phục hồi gần như vô vọng. Những phản ứng viêm sau chấn thương đóng vai trò chủ chốt trong sự phát triển nghiêm trọng của tổn thương thứ phát thông qua việc điều hòa những tương tác phân tử và phức hợp tế bào. Việc cấy ghép TBG trước giai đoạn này có ý nghĩa quan trọng và được coi là cách tiếp cận hiệu quả để ngăn cản sự tiến triển nhiều hơn của các tổn thương thứ phát dựa trên những đặc điểm kháng viêm và điều hòa miễn dịch của TBG [112].

Hơn thế, cơ chế sửa chữa nội sinh và tái sinh cũng xảy ra trong suốt giai đoạn tổn thương thứ phát để giảm thiểu mức độ tổn thương thông qua astrogliosis, tổ chức lại nguồn cung cấp qua hình thành sợi mạch, dọn dẹp những mảnh vỡ tế bào, sửa sang lại mạch thần kinh hư hỏng. Điều này cũng cung cấp những cơ sở cho việc khai thác những liệu pháp can thiệp và hứa hẹn nhất vẫn là liệu pháp TBG [113].

Các nguồn ghép TBG đã được chứng minh để thay thế tế bào thần kinh chủ, tăng cường sợi trục tăng trưởng và cải thiện phục hồi chức năng thành công ở trên nhiều mô hình chuột SCI. Trong đó TBG trung mô thời gian gần đây được xem như là một nguồn tiềm năng để sửa chữa tế bào sau khi hệ thống thần kinh trung ương (CNS) bị tổn thương. Tuy nhiên, việc áp dụng liệu pháp TBG trung mô trong điều trị chấn thương cột sống phải đối mặt với rất nhiều thách thức như việc lựa chọn mô hình SCI, thời gian và phương thức cấy ghép, vị trí tiêm tế bào, sự tồn tại của tế bào và quá trình chuyên biệt hóa, sự thải loại miễn dịch và sự theo dõi tế bào cấy ghép [112].

Hầu hết các nghiên cứu trên thế giới áp dụng đưa TBG vào đối tượng nghiên cứu với 2 con đường rời rạc tùy theo cơ chế hoạt động của TBG:

+ Tiêm trực tiếp TBG (có thể là tiền thân tế bào thần kinh, hoặc nguyên bào sợi thần kinh biệt hoá từ TBG) hoặc các trường hợp chất tăng trưởng từ

TBG vào vùng tổn thương. Lúc này TBG hoạt động theo hướng tái tạo/thay thế, biệt hoá thành tế bào thần kinh mới hoặc tế bào đệm thần kinh.

+ Đưa TBG bằng đường gián tiếp: Truyền tĩnh mạch hoặc tiêm vào vùng L2 (khoảng dưới nhện).

Với phương pháp ghép TBG bằng con đường tiêm trực tiếp vào vị trí tổn thương trong chấn thương cấp tính, chỉ có một lượng nhỏ TBG có thể tồn tại, một số thậm chí phân hóa thành những tế bào astrocyte do vi môi trường không thuận lợi được tạo ra ngay sau chấn thương cột sống [114]. Tuy nhiên, việc tiêm trực tiếp vào tủy sống ngay lập tức sau tổn thương đã được chứng minh là có cải thiện đáng kể về mặt chức năng với việc giảm tế bào chết theo chu trình, giảm astrogliosis và myelin hóa. 14.8% đau lưng, 3.7% đau đầu, 3.7% buồn nôn, 7.4% sốt được ghi nhận trong thời gian 6 tiếng sau tiêm trực tiếp tế bào vào vùng tổn thương trong nghiên cứu này (Bảng 3.21). Không có tác dụng không mong muốn nghiêm trọng như co thắt khí quản, buồn nôn, sốt, tăng nhịp tim được báo cáo. Kết quả tương tự cũng được tìm thấy trong nhiều báo cáo lâm sàng khác trên thế giới. Điều này có thể khẳng định việc cấy ghép TBG bằng con đường tiêm trực tiếp khá an toàn [115],[116],[117].

Phương pháp tiêm thắt lưng vùng L2 được báo cáo là an toàn với việc ghi nhận được kết quả chỉ 7.4% đau lưng, 0% các tác dụng phụ khác trong nghiên cứu (Bảng 3.21). Tính khả thi và an toàn của phương pháp tiêm này cũng được khẳng định với nhiều nghiên cứu lâm sàng và tiền lâm sàng trên thế giới [118],[119],[120]. Mặc dù, nghiên cứu của Johannes P.J.M de Munter (2009) về tính an toàn khi tiêm TBG vào vùng thắt lưng đã báo cáo 11.9% đau đầu [121]. Tuy nhiên, tác dụng phụ này không được ghi nhận trong nghiên cứu của chúng tôi.

Việc kết hợp tiêm TBG vào vùng thắt lưng L2 và truyền tĩnh mạch với phương pháp tiêm trực tiếp giúp bổ sung một lượng lớn tế bào đáp ứng cho

quá trình sửa chữa. Đây cũng là điểm nổi bật trong nghiên cứu này. Nếu trong phương pháp chọc thất lưng TBG tiếp cận vị trí tổn thương nhờ vào sự hoàn lưu của dịch não tủy thì trong phương pháp truyền tĩnh mạch, môi trường tổn thương tùy cấp tính cung cấp các cytokin kháng viêm định hướng sự di cư và homing của các TBG đến vị trí tổn thương [122]. Mặc dù, MSC chỉ được định hướng đến vị trí tổn thương nhưng 1 số ít cũng di chuyển đến hóc của hai vùng subventricular và hippocampal subgranular của vỏ não [123]. Vì vậy, cần sử dụng một lượng tế bào đủ lớn để đáp ứng truyền tĩnh mạch. Tính an toàn của phương pháp này cũng được đã chứng minh trong nhiều nghiên cứu tiền lâm sàng và lâm sàng trên thế giới. Việc ghi nhận 0% các biến chứng, tác dụng phụ cũng được lặp lại trong nghiên cứu của chúng tôi (Bảng 3.21).

Cả hai cách tiếp cận TBG: trực tiếp và gián tiếp cho bệnh nhân SCI đều được chứng minh là an toàn và mang lại những kết quả hồi phục nhất định. Tuy nhiên, hiệu quả tổng thể của việc kết hợp hai cách tiếp cận cho bệnh nhân SCI trong nghiên cứu này thì chưa thể khẳng định một cách chắc chắn.

Việc cấy ghép MSC ngay lập tức sau tổn thương đã được chứng minh là có cải thiện đáng kể về mặt chức năng. Nhiều thử nghiệm lâm sàng trên thế giới cũng đã chứng minh, việc cấy ghép TBG trong giai đoạn cấp tính và bán cấp mang đến tỉ lệ hồi phục chức năng vận động và cảm giác cao hơn so với giai đoạn mãn tính. Điều này có thể khẳng định, can thiệp TBG trong hai giai đoạn đầu của chấn thương nâng cao tỉ lệ cứu sống tối đa những tế bào thần kinh lân cận, tăng cường tỉ lệ phục hồi cho bệnh nhân SCI [42],[41],[46].

MSC cũng đã được chứng minh là có thể biệt hóa thành tế bào giống tế bào thần kinh cả trong *in vitro* và *in vivo*. Tuy nhiên, theo tác giả Zang và cộng sự, không có sự khác biệt về kết quả phục hồi chức năng của những trường hợp cấy ghép MSC đã được biệt hóa thành tế bào thần kinh và không được biệt hóa thành tế bào thần kinh. Vì vậy, hướng tiếp cận cấy ghép TBG

qua nuôi cấy cho những trường hợp chấn thương cột sống vẫn được coi là hướng tiếp cận tối ưu [124].

Ngày nay liệu pháp TBG (Stem cell therapy) được ứng dụng ngày càng nhiều trong các chuyên khoa, đặc biệt là chuyên khoa thần kinh và cột sống. TBG có thể lấy ở rất nhiều nơi, song mỗi nơi có ưu nhược điểm khác nhau. Nhưng TBG mô mỡ là ưu điểm hơn do: dễ dàng thực hiện, bệnh nhân không đau, lượng TBG thu được với số lượng lớn, dễ nuôi cấy.

Trong tương lai, để tăng cường khả năng phục hồi cho bệnh nhân SCI thì việc kết hợp giữa liệu pháp gen và liệu pháp TBG là phương pháp được hướng đến và cần được nghiên cứu.

KẾT LUẬN

Qua nghiên cứu 54 bệnh nhân chấn thương cột sống ngực-thắt lưng liệt tủy hoàn toàn, chia làm hai nhóm theo tỷ lệ 1:1. Nhóm 1 tiến hành phẫu thuật cố định cột sống giải ép và ghép TBG nguồn gốc mô mỡ. Nhóm 2 chỉ được tiến hành phẫu thuật cố định cột sống giải ép tại bệnh viện Việt đức, chúng tôi đưa ra một số điểm kết luận sau:

1. Về đặc điểm lâm sàng và chẩn đoán hình ảnh

- Nguyên nhân chấn thương lao động chủ yếu là do tai nạn lao động chiếm 51,9% tập trung chủ yếu ở nông thôn chiếm 77.8%
- Độ tuổi trung bình là 34,17, thấp nhất 18 tuổi cao nhất là 60 tuổi, 73.4% có độ tuổi từ (21 – 40).
- Chiều dài và chiều rộng tổn thương trên MRI của hai nhóm chứng và can thiệp là tương đồng nhau.
- Vùng tổn thương T12-L1 chiếm tỉ lệ cao nhất 53.7%, vùng T1-T4 chiếm tỉ lệ thấp nhất 3.7%
- 100% bệnh nhân có rối loạn chức năng bàng quang với áp lực bàng quang tối đa là trên 40cm H₂O và sức chứa tối đa trên 300cm H₂O.
- Chất lượng cuộc sống trước ghép là rất kém. Tỷ lệ mất chức năng cột sống ở mức độ nhiều (Owestry): 78.52 ± 7.16 . Tỷ lệ mất chức năng bàng quang theo thang điểm (Barthex): 3.59 ± 1.28 .

2. Đánh giá kết quả bước đầu ứng dụng ghép TBG mô mỡ tự thân.

- Kết quả hồi phục thần kinh khám lại sau 6 tháng ở nhóm điều trị ghép là 48.15% (13/27 trường hợp chuyển từ ASI_A sang ASI_B) và sau 9 tháng sau ghép là 7.4% (2 trường hợp) chuyển từ ASI_B sang ASI_C), và 12 tháng sau ghép 7.4% (2 trường hợp) chuyển ASI_C sang ASI_D.
- Trung bình thang điểm vận động trước điều trị (50 điểm) hấp hơn so với 12 tháng sau điều trị (69.38 điểm). Thang điểm cảm giác sâu và cảm giác nông cũng tăng lên nhiều tại thời điểm 12 tháng sau điều trị

(87.69, 82.46 điểm) so với trước điều trị (70.62, 70.62 điểm).

- Chiều dài tổn thương nhóm can thiệp (36.07 ± 4.26) thấp hơn nhiều so với nhóm chứng (52.10 ± 6.27). Chiều rộng ống sống nhóm can thiệp (8.63 ± 0.48) so với nhóm chứng (5.87 ± 0.58). MCC, MSCC nhóm điều trị đồng thời thấp hơn so với nhóm chứng, phù hợp với tương quan thuận với chiều rộng ống sống có ý nghĩa thống kê $P < 0,05$.
- Có sự cải thiện về chức năng bàng quang về cả ba phương diện: Áp lực bàng quang tối đa (Pdetmax), sức chứa bàng quang tối đa (VH2O max) và độ giãn nở bàng quang (D) giữa nhóm điều trị và nhóm chứng, trong nhóm điều trị ghép có cải thiện theo thời điểm 3 tháng, 6 tháng.
- 4/8 (50%) có chỉ số SSEP (+), 50% nghi nhận sóng H và 71.4% nghi nhận được sóng F.
- Tỷ lệ đáp ứng dẫn truyền của nhóm can thiệp ghép TBG cao hơn 50% so với nhóm chứng.
- Có sự cải thiện rõ rệt về các thang điểm đánh giá chất lượng cuộc sống SF36, Oswestry, Barthex thời điểm 3 tháng, 6 tháng, 12 tháng có ý nghĩa thống kê $P < 0,05$.
- Các biến chứng do ghép không đáng kể, chỉ có 3.7% đau đầu, không ghi nhận biến chứng viêm màng não.

KIẾN NGHỊ

Qua nghiên cứu ứng dụng ghép tế bào gốc mỡ tự thân trong điều trị chấn thương cột sống ngực-thắt lưng liệt tủy hoàn toàn bước đầu cho kết quả khả quan. Tuy nhiên đây để đánh giá vai trò của tế bào gốc cần có những nghiên cứu lâu dài hơn với số mẫu lớn hơn ở nhiều trung tâm hơn. Chúng tôi có một số kiến nghị sau:

1. Tăng cường công tác tuyên truyền cộng đồng về phòng và điều trị bệnh chấn thương cột sống liệt tủy.
2. Xây dựng các hệ thống cảnh báo nguy cơ tai nạn và những tác hại của chấn thương cột sống liệt tủy.
3. Xây dựng quy trình sơ cứu ban đầu ở các tuyến y tế cơ quan đặc biệt các phân xưởng, hầm lò ở vùng sâu vùng xa ít tiếp cận với dịch vụ y tế.
4. Xây dựng các chương trình quốc gia: hệ thống mạng lưới chia sẻ thông tin cho bệnh nhân các nhà khoa học, các quỹ từ thiện, các mạng xã hội để gắn kết và chia sẻ.
5. Bản luận văn này đã góp phần tích cực và là một giải pháp mới cho một tổn thương phổ biến và nặng nề: CTCS ngực-thắt lưng liệt tủy hoàn toàn. Hy vọng bản luận văn sẽ là tài liệu tham khảo có ích cho những ai quan tâm đến lĩnh vực chấn thương cột sống và ứng dụng tế bào gốc.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

- [1] A.J.M.a.C.H. Tator, Advances in stem cell therapy for spinal cord injury, *J Clin Invest*, 122(11) (2012) 3824-3834.
- [2] N.V. Thạch, Nghiên cứu điều trị phẫu thuật gãy cột sống ngực – thắt lưng không vững, không liệt và liệt tủy không hoàn toàn bằng dụng cụ Moss Miami, in, *Học Viện Quân Y*, (2007).
- [3] P.D. Alvarez, Garcia-Arranz, M., Georgiev-Hristov, T., et al., A new bronchoscopic treatment of tracheomediastinal fistula using autologous adipose-derived stem cells, *Thorax*, 63 (2008) 374–376.
- [4] C. Bethea J.R., Keane R.W. et al Traumatic spinal cord injury induces Nuclear Factor- κ B activation, *Journal of neuroscience*, 18 (1998) 3251-3260.
- [5] T.N. Goto T., Ohata K., Usefulness of somatosensory evoked magnetic field dipole measurements by magnetoencephalography for assessing spinal cord function, *J. Neurosurg. (Spine 2)*, 96 (2002) 62-67.
- [6] L.X.H. Nguyễn Anh Trí, Tế bào gốc và nhân bản, *Viện Huyết Học Truyền Máu Trung Ương*, (2006).
- [7] B.T.E. Bruce A. Bunnell, Farshid Guilak, and Jeffrey M. Gimble, Differentiation of Adipose Stem Cells, *Methods In Molecular Biology*, 456 (2008) 17.
- [8] H.F.P.K. Bethea J.R., Pain and spasticity after spinal cord injury. Mechanisms and treatment, *Spine*, 26 (2001) 141-160.
- [9] W.M. Awad HA, Leddy HA, Gimble JM, Guilak F Chondrogenic differentiation of adipose-derived adult stem cells in agarose, alginate, and gelatin scaffolds, *Biomaterials*, 25 (2004) 3211–3222.

- [10] E.A. Ashjian PH, Edmonds B, DeUgarte D, Zhu M, Zuk PA, Lorenz HP, Benhaim P, Hedrick MH In vitro differentiation of human processed lipoaspirate cells into early neural progenitors, *Plast Reconstr Surg*, (2003) 1922-1931.
- [11] T.H. Cường, Sinh lý học hệ thần kinh, in, *Nxb Y học Hà Nội*, (1987), pp. 206-211.
- [12] T.H. Cường, Sinh Lý Hệ Thần Kinh, in: *Sinh Lý Học, NXB Y Học Hà Nội*, (2001).
- [13] H.Y. Awad HA, Gimble JM, Guilak F, Effects of transforming growth factor beta1 and dexamethasone on the growth and chondrogenic differentiation of adipose-derived stromal cells, *Tissue Eng*, 9 (2003) 1301–1312.
- [14] B. KJL, Tissue engineering composite, 6 (2006).
- [15] U.B. Ertekin C., On A, Motor-evoked potentials from various levels of paravertebral muscles in normal subjects and in patients with focal lesions of the spinal cord, *Spine*, 23 (1998) 1016-1022.
- [16] F.M.G. Agrawal S.K., Mechanisms of secondary injury to spinal cord axons in vitro: role of Na⁺-K⁺-ATPase, the Na⁺-H⁺ exchanger and the Na⁺-Ca⁺⁺ exchanger, *Journal of Neuroscience*, 16 (1996) 545-552.
- [17] A.C. Burg KJL, Culberson CR, Greene KG, Halberstadt CR, Holder Jr WD, et al, A novel approach to tissue engineering: injectable composites, *Transactions of the 2000 world biomaterials congress*, (2000).
- [18] K.C. Venkatesh Ponemone, Kenneth Lee Harris, Yashbir Dewan, Review Article: Stem cell treatment for the spinal cord injury, *The Indian Journal of Neurotrauma* 11 (2014) 8.

- [19] G.F. Taupin P, Adult neurogenesis and neural stem cells of the central nervous system in mammals, *J Neurosci Res* 69 (2002) 5.
- [20] R.S.S.M. Bettina Lindroos, The Potential of Adipose Stem Cells in Regenerative Medicine, *Stem Cell Rev and Rep*, (2010).
- [21] e.a. Kiyoshi K., Anterior decompression and stabilization with the Kaneda device for thoracolumbar burst fractures associated with neurological deficit, *JBJS.Am*, 79 (1997) 14.
- [22] Đ.Đ. Vũ, Nghiên cứu hiệu quả điều trị bằng quang tăng hoạt do nguyên nhân thần kinh bằng tiêm botulinum toxin nhóm a trong phục hồi chức năng bệnh nhân chấn thương tủy sống, in, *Đại học Y Hà Nội*, (2014).
- [23] B. D.S., Master techniques in orthopaedic surgery, *The spine*, (1997) 43.
- [24] D. J, Internal fixation of unstable fractures: The Hartshill system, *Injury*, 20 (1989) 5.
- [25] M. F, Operative Frühbehandlung bei traumatischer Querschnittslähmung orthopädie, 9 (1980) 11.
- [26] D.R.e.a. McDonough P.W., The management of acute thoracolumbar burst fractures with anterior corpectomy and Z-plate fixation, *Spine* 29 (2004) 9.
- [27] R.A.L.e.a. Alexander R.V., A new classification of thoracolumbar injuries, *Spine*, 30 (2005) 9.
- [28] P.H.B. Dương Quang Sâm, Điều trị phẫu thuật chấn thương cột sống lưng, thắt lưng tại bệnh viện TWQDD 108 từ tháng 2/1999 đến 9/2003, *Tạp chí Y học Việt Nam*, 10 6.
- [29] Đ.L.D. Đoàn Việt Quân, Nhận xét về điều trị phẫu thuật chấn thương cột sống lưng-thắt lưng với cố định bằng nẹp và vít qua cuống theo Roy-Camille, *Tạp chí Y học Việt Nam*, 253 (2000) 7.

- [30] Đ.L.D. Đoàn Việt Quân, Xử trí gãy cột sống, in: Báo cáo khoa học Đại hội ngoại khoa Việt Nam lần thứ X (29-30/10/1999), (1999).
- [31] H.K. Trung, Giải phẫu và thương tổn giải phẫu của chấn thương cột sống cổ, in: L.t.h.p.t.C.t.c. sống (Ed.) Bài Giảng Chấn thương cột sống.
- [32] Bohlman HH, Anderson PA (1992) Anterior decompression and arthrodesis of the cervical spine: long-term motor improvement. Part I – Improvement in incomplete traumatic quadriplegia. *J Bone Joint Surg Am* 74:671 – 82
- [33] C.A. La Rosa G, Cardali S, Cacciola F, Tomasello F. , Does early decompression improve neurological outcome of spinal cord injured patients? Appraisal of the literature using a meta-analytical approach. , *Spinal Cord* 42 (2004) 9.
- [34] K.J. Gomillion Cheryl T., L. Burg, Stem cell and Adipose tissue engineer, *Biomaterials*, 27 (2006) 6052 - 6063.
- [35] P.V.P. Phan Kim Ngọc, Trương Định, Công nghệ Tế bào gốc, *Nhà Xuất Bản Giáo Dục*, (2010).
- [36] P.B. Simona Neri, Julie-Anne Peyrafitte, Luca Cattini, Andrea Facchini, Erminia Mariani, Human Adipose Stromal Cells (ASC) for the Regeneration of Injured Cartilage Display Genetic Stability after In Vitro Culture Expansion, *PLoS ONE* 7895-2013.
- [37] S.S. Jeong Chan Ra, Sang Han Kim, Sung Keun Kang, Byeong Cheol Kang, Hang Young Lee, Youn Joung Kim, Jung Youn Jo, Eun Ji Yoon, Hyung Jun Choi and Euna Kwon, Safety of Intravenous Infusion of Human Adipose Tissue-Derived Mesenchymal Stem Cells in Animals and Humans, *Stem cells and development*, 20 (2011).
- [38] S.S. Schultz, Adult Stem Cell Application in Spinal Cord Injury, *Current Drug Targets*, 6 (2005) 63-73.

- [39] S.Y. Park HC, Ha Y, Yoon SH, Park SR, Choi BH, Park HS Treatment of complete spinal cord injury patients by autologous bone marrow cell transplantation and administration of granulocyte-macrophage colony stimulating factor, *Tissue Eng*, (2005) 913–922.
- [40] N.R.d. Callera F, Delivery of autologous bone marrow precursor cells into the spinal cord via lumbar puncture technique in patients with spinal cord injury: a preliminary safety study, *Exp Hematol*, 34 (2006) 130–131.
- [41] H.A. Sykova E, Mazanec R, Lachmann H, Konradova SL, Kobyłka P, Padr R, Neuwirth J, Komrska V, Vavra V, Stulik J, Bojar M Autologous bone marrow transplantation in patients with subacute and chronic spinal cord injury, *Cell Transplant*, 15 (2006) 675-687.
- [42] S.Y.S. Yoon S.H., Park Y.H., Chung J.K., Nam J.H., Kim M.O., Park H.C., Park S.R., Min B.H., Kim E.Y., et al., Complete spinal cord injury treatment using autologous bone marrow cell transplantation and bone marrow stimulation with granulocyte macrophage-colony stimulating factor: Phase I/II clinical trial, *stem cells*, 25(8) (2007) 2066-2073.
- [43] I.M. Deda H, Kurekci AE, Kayihan K, Ozgun E, Ustunsoy GE, Kocabay S Treatment of chronic spinal cord injured patients with autologous bone marrow-derived hematopoietic stem cell transplantation: 1-year follow-up, *Cytotherapy*, 10 (2008) 565-574.
- [44] P.S. Geffner L. F., M. Izurieta, L. Flor, B. Maldonado, A. H. Auad, X. Montenegro, R. Gonzalez, and F. Silva, Administration of Autologous Bone Marrow Stem Cells Into Spinal Cord Injury Patients Via Multiple Routes Is Safe and Improves Their Quality of Life: Comprehensive Case Studies, *Cell Transplantation*, 17 (2008) 1277-1293.

- [45] N.T. Saito F, IwaseM, Maeda Y, Hirakawa A, MuraoY, Suzuki Y, Onodera R, FukushimaM, IdeC Spinal cord injury treatment with intrathecal autologous bone marrow stromal cell transplanta-tion: the first clinical trial case report, *J Trauma*, 64 (2008) 53-59.
- [46] V.N. Pal R, Bansal A, Balaraju S, Jan M, Chandra R, Dixit A, Rauthan A, Murgod U, Totey S Ex vivo-expanded autologous bone marrow-derived mesenchymal stromal cells in human spinal cord injury/paraplegia: a pilot clinical study, *Cytotherapy* 11 (2009) 897-911.
- [47] L.M. Michael F. Azari1, Ezgi Ozturk, David S. Cram, Richard L. Boyd, Steven Petratos, Mesenchymal Stem Cells for Treatment of CNS Injury, *Current Neuropharmacology*, 8 (2010) 316-323.
- [48] L.D.H. Kang S.K., Bae Y.C., Kim H.K., Baik S.Y., Jung J.S., Improvement of neurological deficits by intracerebral transplantation of human adipose tissue-derived stromal cells after cerebral ischemia in rats, *Exp Neurol*, 183 (2003) 355-366.
- [49] K.-B.E. Bregman B.S., Reier P.J., Dai H.N., McAtee M., Gao D., Recovery of Function after Spinal Cord Injury: Mechanisms Underlying Transplant-Mediated Recovery of Function Differ after Spinal Cord Injury in Newborn and Adult Rats, *Exp Neurol*, 123 (1993) 3-16.
- [50] R.A. Cova L., Volta M., Fogh I., Cardin V., Corbo M., Silani V. , Stem cell therapy for neurodegenerative diseases: the issue of transdifferentiation, *Stem Cells Dev*, 13 (2004) 121-131.
- [51] M.G.F. Reaz Vawda, Mesenchymal Cells in the Treatment of Spinal Cord Injury: Current & Future Perspectives, *Current Stem Cell Research & Therapy*, 8 25-38.

- [52] M.V. Sofroniew, Neuronal responses to axotomy, in CNS regeneration, *Academic Press: New York*, (1999).
- [53] M.L.a.S. Ikehara, Bone-Marrow-Derived Mesenchymal Stem Cells for Organ Repair, *Stem Cells International*, (2013) 8.
- [54] J. Rehman, Traktuev, D., Li, J., Merfeld-Clauss, S., Temm-Grove, C.J., Bovenkerk, J.E. Pell, C.L., Johnstone, B.H., Considine, R.V., March, K.L. , Secretion of angiogenic and antiapoptotic factors by human adipose stromal cells, *Circulation*, 109(10) (2004) 1292-1298.
- [55] M.F. Azari, Profyris, C., Karnezis, T., Bernard, C.C., Small, D.H., Cheema, S.S., Ozturk, E., Hatzinisiriou, I., Petratos, S. , Leukemia inhibitory factor arrests oligodendrocyte death and demyelination in spinal cord injury”. *J. Neuropathol, Exp. Neurol*, 65(9) (2006) 914-924.
- [56] B.F. Uccelli A., Laroni A., & Giunti D., Neuroprotective features of mesenchymal stem cells, *Best Pract Res Clin Haematol* 24 (2011) 59-64.
- [57] B.M. Phinney D.G., Dutreil M., Gaupp D., Lai W.T., & Isakova I.A. , Murine mesenchymal stem cells transplanted to the central nervous system of neonatal versus adult mice exhibit distinct engraftment kinetics and express receptors that guide neuronal cell migration, *Stem Cells Dev* 15 (2006) 437-447.
- [58] B.R.L. Enzmann G.U., Talbott J.F., Cao Q., & Whitemore S.R. , Functional considerations of stem cell transplantation therapy for spinal cord repair, *J Neurotrauma* 23 (2006).
- [59] W.A.E. Garbuzova-Davis S., Saporta S., Bickford P.C., Gemma C., Chen N. et al, Novel cell therapy approaches for brain repair, *Prog Brain Res* 157 (2006) 207-222.

- [60] R.J. Cizkova D., Vanicky I., Jergova S., & Cizek M. , Transplants of human mesenchymal stem cells improve functional recovery after spinal cord injury in the rat. , *Cell Mol Neurobiol* 26 (2006) 1167-1180.
- [61] V.R. Dasari, Spomar, D.G., Cady, C., Gujrati, M., Rao, J.S., Dinh, D.H. , Mesenchymal stem cells from rat bone marrow downregulate caspase-3-mediated apoptotic pathway after spinal cord injury in rats, *Neurochem. Res.*, 32(12) (2007) 2080-2093.
- [62] S.D.G. Dasari V.R., Li L., Gujrati M., Rao J.S., Dinh D.H., Umbilical cord blood stem cell mediated downregulation of fas improves functional recovery of rats after spinal cord injury, *Neurochem. Res.*, 33(1) (2008) 134-149.
- [63] V.K. Dasari VR, Tsung AJ, Gondi CS, Gujrati M, Dinh DH, Rao JS, Neuronal apoptosis is inhibited by cord blood stem cells after spinal cord injury, *J Neurotrauma*, 26 (2009) 2057-2069.
- [64] L.X.G. Deng Y.B., Liu Z.G., Liu X.L., Liu Y., Zhou G.Q., Implantation of BM mesenchymal stem cells into injured spinalcord elicits de novo neurogenesis and functional recovery: evidence from a study in rhesus monkeys. , *Cytotherapy* 8(2006) 210-214.
- [65] Z.F. Gu W, Xue Q, Ma Z, Lu P, Yu B, Transplantation of bone marrow mesenchymal stem cells reduces lesion volume and induces axonal regrowth of injured spinal cord, *Neuropathology*, 30 (2010) 205-217.
- [66] L.H.S. Hu S.L., Li J.T., Xia Y.Z., Li L., Zhang L.J., Meng H., Cui G.Y., Chen Z., Wu N., Lin J.K., Zhu G., Feng H, Functional recovery in acute traumatic spinal cord injury after transplantation of human umbilical cord mesenchymal stem cells, *Crit Care Med*, 38 (2010) 2181-2189.

- [67] S.-K.H. Lee K.H., Choi J.S., Jeun S.S., Kim E.J., Kim S.S., Yoon do H., Lee B.H, Human mesenchymal stem cell transplantation promotes functional recovery following acute spinal cord injury in rats, *Acta Neurobiol Exp (Wars)*, 67 (2007) 13-22.
- [68] B.Y.E. Lim J.H., Ryu H.H., Jeong Y.H., Lee Y.W., Kim W.H., Kang K. S., Kweon O.K, Transplantation of canine umbilicalcord blood-derived mesenchymal stem, (2007).
- [69] H.O. Osaka M., Murakami T., Nonaka T., Houkin K., Hamada H., Kocsis J. D, Intravenous administration of mesenchymal stem cells derived from bone marrow after contusive spinal cord injury improves functional outcome, *Brain Res. Rev.*, 1343: (2010) 226 -235.
- [70] K.I. Parr A.M., Wang X.H., Keating A., Tator C.H, Fate of transplanted adult neural stem/progenitor cells and bone marrow-derived mesenchymal stromal cells in the injured adult rat spinal cord and impact on functional recovery, *Surg Neurol*, 70 (2008) 600-607.
- [71] L.J. Satake K., Lenke L.G, Migration of mesenchymal stem cells through cerebrospinal fluid into injured spinal cord tissue. , *Spine (Phila Pa 1976)*, 29 (2004) 19 71-1979.
- [72] S.Y.H. Yang C.C., Ko M.H., Hsu S.Y., Cheng H, Fu Y.S, Transplantation of human umbilical mesenchymal stem cells from Wharton's jelly after complete transection of the rat spinal cord, *PLoS One*, 3 (2008) 3336.
- [73] Z.Y.S. Zeng X., Ma Y.H., Lu L.Y., DuB.L., Zhang W., et al, Bone Marrow Mesenchymal Stem Cells in a Three Dimensional Gelatin Sponge Scaffold Attenuate Inflammation, Promote Angiogenesis and Reduce Cavity Formation in Experimental Spinal Cord Injury, *Cell Transplant*, (2011).

- [74] I.K.J. Jung Hwa Seo, Hyongbum Kim, Mal Sook Yang, Jong Eun Lee, Hyo Eun Kim, Yong-Woo Eom, Doo-Hoon Lee, Ji Hea Yu, Ji Yeon Kim, Hyun Ok Kim, and Sung-Rae Cho, Early Immunomodulation by Intravenously Transplanted Mesenchymal Stem Cells Promotes Functional Recovery in Spinal Cord Injured Rats, *Cell Medicine, Part B of Cell Transplantation* 2 55-67.
- [75] J.-H.L. Hak-Hyun Ryu, Ye-Eun Byeon, Jeong-Ran Park, Min-Soo Seo, Young-Won Lee, Wan Hee Kim, Kyung-Sun Kang, Oh-Kyeong Kweon, Functional recovery and neural differentiation after transplantation of allogenic adipose-derived stem cells in a canine model of acute spinal cord injury, *J. Vet. Sci*, 10 (2009) 273-284.
- [76] H.J. Jung D.I., Kang B.T., Kim J.W., Quan F.S., Lee J.H., Woo E.J., Park H.M. , A comparison of autologous and allogenic bone marrow-derived mesenchymal stem cell transplantation in canine spinal cord injury, *J Neurol Sci*, 285 (2009) 67-77.
- [77] S.Y.K. Won Beom Park, Sang Hoon Lee, Hae-Won Kim, Jeong-Soo Park, Jung Keun Hyun. , The effect of mesenchymal stem cell transplantation on the recovery of bladder and hindlimb function after spinal cord contusion in rats, *BMC Neuroscience*, 11 (2010).
- [78] L.D.H. Kang S.K., Bae Y.C., Kim H.K., Baik S.Y., Jung J.S., Improvement of neurological deficits by intracerebral transplantation of human adipose tissue-derived stromal cells after cerebral ischemia in rats, *Exp Neurol* 183 (2003) 355-366.
- [79] F.S. Thomas E. Ichim, Fabian Lara, Eugenia Paris, Federico Ugalde, Jorge Paz Rodriguez, Boris Minev, Vladimir Bogin, Famela Ramos, Erik J. Woods, Michael P. Murphy, Amit N. Patel, Robert J. Harman, Neil H. Riordan, Feasibility of combination allogeneic stem cell therapy for spinal cord injury: a case report, *International Archives of Medicine*, 3 (2010).

- [80] M.B. Michael G. Fehlings, John F. Ditunno Jr., Alexander R. Vaccaro, Serge Rossignol, Anthony S. Burns, Essentials of spinal cord injury: Basic research to clinical practice, (2013) 34.
- [81] L.L. Bridwell KH, McEneryKW, Baldus C, Blanke K, Anterior structural allografts in the thoracic and lumbar spine, *Spine*, 20 (1995) 1410–1418.
- [82] O.C.K. Kirshblum SC, Predicting neurologic recovery in traumatic cervical spinal cord injury, *Arch Phys Med Rehabil*, 79 (1998) 11.
- [83] P.J. Reier, Cellular Transplantation Strategies for Spinal Cord Injury and Translational Neurobiology, *American Society for Experimental NeuroTherapeutics*, 1 (2004) 424 – 451.
- [84] S.A. Ramesh Kumar, Dattatrey Mohapatra¹, Cervical Spine Injury Recovery Prediction Scale: a means of predicting neurological recovery in patients with acute subaxial cervical spine injury, *Orthopaedic Surgery*, 19 (2011) 9.
- [85] S.C. Alina Karpova, Soo-Yong Chua, Doron Rabin, Sean Smith, Michael G Fehlings, Accuracy and reliability of MRI quantitative measurements to assess spinal cord compression in cervical spondylotic myelopathy: a prospective study, *the 8th Annual AOSpine North America Fellows Forum*, 1 (2010) 56-57.
- [86] X.L. Hongbin Cheng, Rongrong Hua, Guanghui Dai, Xiaodong Wang, Jianhua Gao and Yihua An, Clinical observation of umbilical cord mesenchymal stem cell transplantation in treatment for sequelae of thoracolumbar spinal cord injury, *Journal of Translational Medicine*, 12 (2014).

- [87] H.K. T. Mitsui, H. Tanaka, T. Shibata, I. Matsuoka, and T. Koyanagi, Immortalized neural stem cells transplanted into the injured spinal cord promote recovery of voiding function in the rat, *Journal of Urology*, 170 (2003) 1421–1425.
- [88] I.F. T.Mitsui, J.S.Shumsky,andM.Murray, Transplants of fibroblasts expressing BDNF and NT-3 promote recovery of bladder and hindlimb function following spinal contusion injury in rats, *Experimental Neurology*, 194 (2005) 410–431.
- [89] J.S.S. T.Mitsui, A.C.Lepore,M.Murray,and I.Fischer, Transplantation of neuronal and glial restricted precursors into contused spinal cord improves bladder and motor functions, decreases thermal hypersensitivity, and modifies intraspinal circuitry, *Journal of Neuroscience*, 25 (2005) 9624–9636.
- [90] L.M.L. Y.Hu, Y.H.Ju,G.Fu,H.Y.Zhang,and H.X.Wu, Intravenously transplanted bone marrow stromal cells promote recovery of lower urinary tract function in rats with complete spinal cord injury, *Spinal Cord*, 50 (2012) 202–207.
- [91] W.-P.X. Jiang Pu-Cha, et al., Clinical trial report of autologous bone marrow-derived mesenchymal stem cell transplantation in patients with spinal cord injury, *Experimental And Therapeutic Medicine*, 6 (2013) 140-146.
- [92] J.P. Sykova´ E, Urdzi´kova´ L, Lesny` P, Hejcl A, Bone marrow stem cells and polymer hydrogels–two strategies for spinal cord injury repair, *Cell Mol Neurobiol* 26 (2006) 17.
- [93] T.B.-F. AF Cristante, N Tatsui, A Mendrone, JG Caldas, A Camargo, A Alexandre, WGJ Teixeira, RP Oliveira and RM Marcon, Stem cells in the treatment of chronic spinal cord injury: evaluation of somatosensitive evoked potentials in 39 patients, *Spinal Cord*, 47 (2009) 6.

- [94] B.A.B. Jeffrey M. Gimble, Ernest S. Chiu, Farshid Guilak, Concise Review: Adipose-Derived Stromal Vascular Fraction Cells and Stem Cells: Let's Not Get Lost in Translation, *STEM CELLS* 29 (2011) 749-754.
- [95] J.W.a.P.R.D. Michelle Locke, Human adipose-derived stem cells: isolation, characterization and applications in surgery, *ANZ J Surg* 79 (2009) 235-244.
- [96] B.R. Varma MJ, Schouten TE, Jurgens WJ, Bontkes HJ, Schuurhuis GJ, van Ham SM, van Milligen FJ, Phenotypical and functional characterization of freshly isolated adipose tissue derived stem cells, *Stem Cells Dev* 16 (2007) 91-104.
- [97] Patrick C. Baer and Helmut Geiger, Review Article: Adipose-Derived Mesenchymal Stromal/Stem Cells: Tissue Localization, Characterization, and Heterogeneity, (2012).
- [98] J.B. Huibregtse BA, Goldberg VM, Caplan AI, Effect of age and sampling site on the chondro-osteogenic potential of rabbit marrowderived mesenchymal progenitor cells, *J Orthop Res*, 18 (2000) 18-24.
- [99] G.D. Bergman RJ, Kahn AJ, Gruber H, McDougall S, Hahn TJ, Age-related changes in osteogenic stem cells in mice, *J Bone Miner Res*, 11 (1996) 568-577.
- [100] S.K.K. Jeong Chan Ra, Seob Shin, Hyeong Geun Park, Sang Aun Joo, Jeong Geun Kim, Byeong-Cheol Kang, Yong Soon Lee, Ken Nakama, Min Piao, Bertram Sohl and Andras Kurtz, Stem cell treatment for patients with autoimmune disease by systemic infusion of culture-expanded autologous adipose tissue derived mesenchymal stem cells, *Journal of Translational Medicine*, 7 (2011).

- [101] A. Bersenev, Population doublings in clinical expansion of mesenchymal stromal cells, in, <http://stemcellassays.com>, (2014).
- [102] C.R. Colter DC, DiGirolamo CM, Prockop DJ, Rapid expansion of recycling stem cells in cultures of plastic-adherent cells from human bone marrow, in: Proc Natl Acad Sci USA pp. 3213-3218.
- [103] K.A. Mandana Mohyeddin Bonab, Fatemeh Talebian, Syed Hamid Ghaffari, Ardeshir Ghavamzadeh and Behrouz Nikbin, Research article. Aging of mesenchymal stem cell in vitro, in: BMC Cell Biology, (2006).
- [104] Y.K.B. Hye Jin Jin, Miyeon Kim, Soon-Jae Kwon, Hong Bae Jeon, Soo Jin Choi, Seong Who Kim, Yoon Sun Yang, Wonil Oh and Jong Wook Chang, Comparative Analysis of Human Mesenchymal Stem Cells from Bone Marrow, *Int. J. Mol. Sci*, 14 (2013) 17986-18001.
- [105] Z.X. Chopp M, Li Y, Wang L, Chen J, Lu D, Lu M, Rosenblum M Spinal cord injury rat: treatment with bone marrow stromal cells transplantaion, *Neuroreport* 11 (2000) 5.
- [106] D.P. Ankeny, McTigue, D. M., & Jakeman, L. B. , Bone marrow transplants provide tissue protection and directional guidance for axons after contusive spinal cord injury in rats, *Exp Neurol*, 190 (2004) 4.
- [107] C.A. Blakemore WF, The use of cultured autologous schawnn cells to remyelinate areas of persistent demyelination in the central nervous system, *J Neurol Sci*, 70 (1985) 17.
- [108] H. Duncan ID, Jackson KF, Wood PM, Bunge RP, Langford L., Transplantasion of oligodendrocytes and Schwann cells inco the spinal cord ofihe myelin-deficient rat, *J Neurocytol* 17 (1988) 10.

- [109] L.F. Bachelin C, Girard C, Moissonnier P, Serguera – Lagache C, Maller J, Fontaine D, Chojnowski A, Le Guern E, Nait – Oumesmar B, Baron-Van Evercooren A., Efficient myelin repair in the macaque spinal cord by autologous grafts of Schwann cells, *Brain* 128 (2005) 10.
- [110] C.M. Ramon-Cueto A, Santos-Beniro FF, Avila j. , Functional recovery of paraplegic rats and motor axon regeneration in their spinal cords by olfactory ensheathing glia, *Neuron* 25 (2000) 11.
- [111] S.K.V. Syed AB Paspala, Tenneti VRK Murthy, Thiriveedi N Rao, Aleem A Khan, Potential role of stem cells in severe spinal cord injury: current perspectives and clinical data, in: *Stem Cells and Cloning: Advances and Applications* (2012), pp. 15–27.
- [112] K.K.V. Venkata Ramesh Dasari, Dzung H Dinh, Mesenchymal stem cells in the treatment of spinal cord injuries: A review, *World J Stem Cells*, 6 (2014) 120-133.
- [113] F.M. Vawda R, Mesenchymal cells in the treatment of spinal cord injury: current & future perspectives, *Curr Stem Cell Res Ther*, 8 (2013) 25-38
- [114] M.S. Johansson CB, Clarke DL, Risling M, Lendahl U, Frisén J, Identification of a neural stem cell in the adult mammalian central nervous system., *Cell*, 96 (1999) 25–34.
- [115] S.Y. Y Ha, SR Park, et al, Treatment of Complete Spinal Cord Injury Patients Receiving Autologous Bone Marrow Cell Transplantation and Bone Marrow Stimulation with Granulocyte Macrophage-Colony Stimulating Factor: Report of Three Cases, *J Korean Neurosurg Soc*, 35 (2004).

- [116] G.A. N Knoller, V Fulga, et al, Clinical experience using incubated autologous macrophages as a treatment for complete spinal cord injury: phase I study results, *J Neurosurg Spine*, 3 (2005).
- [117] F.F. L Mazzini, R Boccaletti, et al., Stem cell therapy in amyotrophic lateral sclerosis: a methodological approach in humans, *Amyotroph Lateral Scler Other Motor Neuron Disord*, 4 (2003).
- [118] T.R. CG Janson, MJ During, et al, Human intrathecal transplantation of peripheral blood stem cells in amyotrophic lateral sclerosis, *J Hematother Stem Cell Res*, 10 (2001).
- [119] V.S. SS Rabinovich, NV Banul1, et al, Cell therapy of brain stroke, *Cell Technologies in Biology and Medicine*, 1 (2005).
- [120] C.H. A Bakshi, S Swanger, et al., Minimally invasive delivery of stem cells for spinal cord injury: advantages of the lumbar puncture technique *J Neurosur Spine*, 1 (2004).
- [121] J.P.J.M.d. Munter, Autologous Stem Cell Transplantation by lumbar puncture: A safety Followup in 870 Patients (2009).
- [122] A.A.K. Irina V. Kholodenko, Roman V. Kholodenko and Konstantin N. Yarygin, Molecular mechanisms of migration and homing of intravenously transplanted mesenchymal stem cells, *Journal of Regenerative Medicine & Tissue Engineering*, (2013).
- [123] Y.K. Kholodenko IV, Gubsky LV, Konieva AA, Tairova RT, Povarova OV, Kholodenko RV, Burunova VV, Yarygin VN and Skvortsova VI, Intravenous xenotransplantation of human placental mesenchymal stem cells to rats: comparative analysis of homing in rat brain in two models of experimental ischemic stroke, *Bull Exp Biol Med*, 154 (2012) 118-123.

- [124] L.J. Zhang HT, Sui LS, Ma X, Yan ZJ, Lin JH, Wang YS, Chen YZ, Jiang XD, Xu RX, Effects of differentiated versus undifferentiated adipose tissue-derived stromal cell grafts on functional recovery after spinal cord contusion, *Cell Mol Neurobiol*, 29 (2009) 1283-1292.
- [125]. Ban, D. X., Ning, G. Z., Feng, S. Q., Wang, Y., Zhou, X. H., Liu, Y., & Chen, J. T. (2011). Combination of activated Schwann cells with bone mesenchymal stem cells: the best cell strategy for repair after spinal cord injury in rats. *Regen Med*, 6(6), 707-720. doi: 10.2217/rme.11.32
- [126]. Park, H. W., Lim, M. J., Jung, H., Lee, S. P., Paik, K. S., & Chang, M. S. (2010). Human mesenchymal stem cell-derived Schwann cell-like cells exhibit neurotrophic effects, via distinct growth factor production, in a model of spinal cord injury. *Glia*, 58(9), 1118-1132. doi: 10.1002/glia.20992
- [127]. Yoon, S. H., Shim, Y. S., Park, Y. H., Chung, J. K., Nam, J. H., Kim, M. O., . . . Ha, Y. (2007). Complete spinal cord injury treatment using autologous bone marrow cell transplantation and bone marrow stimulation with granulocyte macrophage-colony stimulating factor: Phase I/II clinical trial. *Stem Cells*, 25(8), 2066-2073. doi: 10.1634/stemcells.2006-0807

BỆNH ÁN MINH HỌA

I. Bệnh nhân P10

1. Đặc điểm bệnh nhân

Bệnh nhân Trần T.D, nữ, 46 tuổi, quê quán Hải Phòng.

Bệnh nhân ngã cầu thang 1,5m, đập mông xuống đất liệt 2 chi. Bệnh nhân được sơ cứu tại địa phương và chuyển viện vào bệnh viện Việt Đức vào 17/10/2013.

Đánh giá lâm sàng ban đầu: Bệnh nhân mất cảm giác từ 2 mông trở xuống, liệt hoàn toàn 2 chi dưới và không tự chủ cảm giác đại tiểu tiện.

Đánh giá trên X-Quang, CT cho thấy Bệnh nhân vỡ cột sống L1. Trên MRI, phù tủy ngang mức T12-L1. Kết luận: Bệnh nhân chấn thương cột sống ngực-thắt lưng liệt tủy hoàn toàn T12-L1, Độ A theo thang điểm ASIA.

Bệnh nhân được chỉ định mổ cố định và ghép TBG mô mỡ vào ngày 18/10/2013.

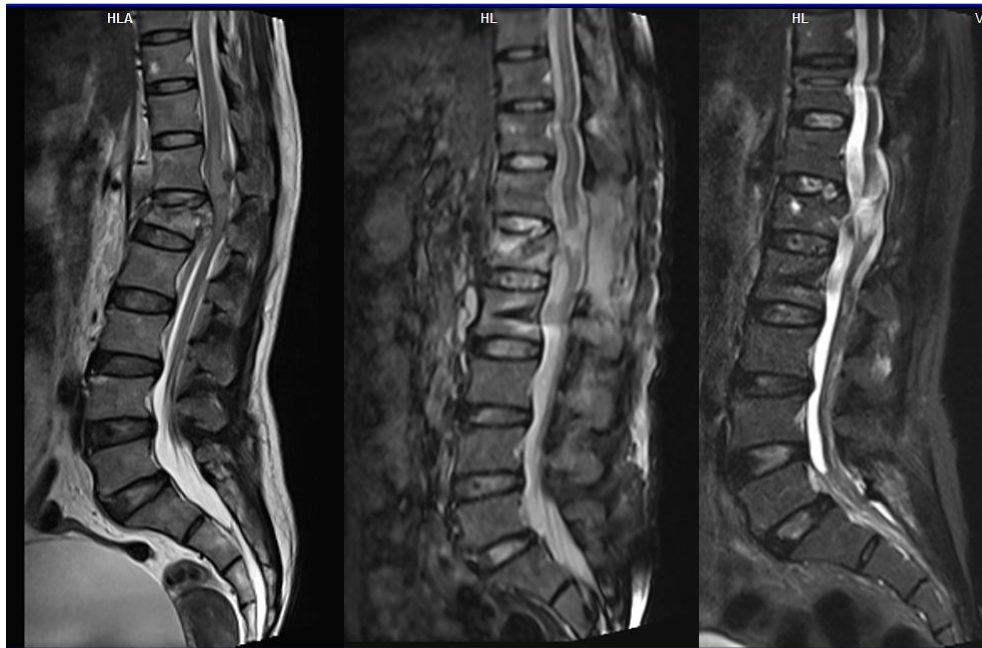
Sau mổ và ghép, đánh giá ban đầu, bệnh nhân tỉnh, không sốt, vết mổ khô ráo, không có biến chứng. Bệnh nhân được xuất viện 5 ngày sau mổ.

2. Đánh giá các chỉ số trước và sau ghép trong bảng sau:

Chỉ số theo dõi		Trước điều trị	3 tháng sau MT1	6 tháng sau MT1
MRI	R	5	7.5	10
	L	60	45	40
	MCC	40	33	21.1
	MSCC	39.4	23.1	14.3
BQ	Pdetmax	N/A	57	46
	VH2O	N/A	733	680
	D	N/A	28.2	14.7
	Số cơn co bóp không tự chủ	N/A	3	0
ASIA	A	B	C	D

Chỉ số theo dõi	Trước tiêm	1 tháng sau MT1	2 tháng sau MT1	3 tháng sau MT1
	Tỉ lệ %/ Score	Tỉ lệ %/ Score	Tỉ lệ %/ Score	Tỉ lệ %/ Score
SF36	24.9	32.5	58.9	79
Owestry	76	64	50	42
Barthex	5	8	10	4

Hình ảnh MRI Trước và sau điều trị



A. Trước điều trị

B. 3 tháng sau MT1

C. 6 Tháng sau MT1

II. Bệnh Nhân P1

1. Đặc điểm bệnh nhân

Bệnh nhân Bùi T.Đ, Nam, 29 tuổi, quê quán Thái Bình.

Bệnh nhân tai nạn xe máy tự ngã ngày 13/03/13, bệnh nhân được sơ cứu tại bệnh viện tỉnh và nhập viện vào bệnh viện Việt Đức 2 ngày sau tai nạn.

Đánh giá lâm sàng ban đầu: Bệnh nhân mất cảm giác ngang mức T5-T8, liệt hoàn toàn 2 chi dưới và không tự chủ cảm giác đại tiểu tiện.

Đánh giá trên X-Quang, CT cho thấy Bệnh nhân vỡ cột sống T5-T6. Trên MRI, chèn ép, phù tủy mức T5-T6.

Kết luận: Bệnh nhân chấn thương cột sống ngực liệt tủy hoàn toàn T5-T6, Độ A theo thang điểm ASIA.

Bệnh nhân được chỉ định mổ cố định và ghép TBG mô mỡ vào ngày 19/03/13.

Sau mổ và ghép, đánh giá ban đầu, bệnh nhân tỉnh, sốt liên tiếp 2 ngày sau mổ, vết mổ khô ráo, không có biến chứng. Sau ghép TBG mũi 1, bệnh nhân có dấu hiệu đau đầu, buồn nôn. Tuy nhiên, cảm giác này mất hoàn toàn 6 tiếng sau đó. Kết quả kiểm tra viêm màng não theo chỉ định của bác sĩ, không tìm thấy dấu hiệu bất thường nào.

5 ngày sau ghép bệnh nhân tăng cảm giác ngang mức rãnh T9-T10.

2. Đánh giá các chỉ số trước và sau ghép trong bảng sau

Chỉ số theo dõi		Trước điều trị	3 tháng sau MT1	6 tháng sau MT1
MRI	R	4	6	7
	L	70	35	30
	MCC	13.3	25.9	8.6
	MSCC	25.9	11.1	6.7
BQ	Pdetmax	N/A	116	74
	VH2O	N/A	140	217
	D	N/A	2.1	2.9
	Số cơn co bóp không tự chủ	N/A	4	1
ASIA	A	B	C	D

Chi số theo dõi	Trước tiêm	1 tháng sau MT1	2 tháng sau MT1	3 tháng sau MT1
	Tỉ lệ %/ Score	Tỉ lệ %/ Score	Tỉ lệ %/ Score	Tỉ lệ %/ Score
SF36	22.2	31.8	52.4	76.8
Owestry	80	72	68	54
Barthex	6	8	11	12

III. Bệnh nhân P2

1. Đặc điểm bệnh nhân

Bệnh nhân Nguyễn V.H, Nam, 28 tuổi, quê quán Quảng Ninh.

Bệnh nhân tai nạn ngã cao 3,5m vật cứng đập vào lưng ngày 26/4/13, bệnh nhân được sơ cứu mặc áo nẹp lưng tại bệnh viện Uông Bí trước khi nhập viện vào bệnh viện Việt Đức.

Đánh giá lâm sàng ban đầu: Bệnh nhân mất cảm giác ngang mức T12, liệt hoàn toàn 2 chi dưới, bụng chướng nhẹ và không tự chủ cảm giác đại tiểu tiện.

Đánh giá trên X-Quang, CT cho thấy Bệnh nhân vỡ trật cột sống T12. Trên MRI cho thấy đưng đập phù nề tủy mức T12.

Kết luận: Bệnh nhân chấn thương cột sống ngực-thắt lưng liệt tủy hoàn toàn T12, Độ A theo thang điểm ASIA.

Bệnh nhân được chỉ định mổ cố định và ghép TBG mô mỡ vào ngày 02/05/2013.

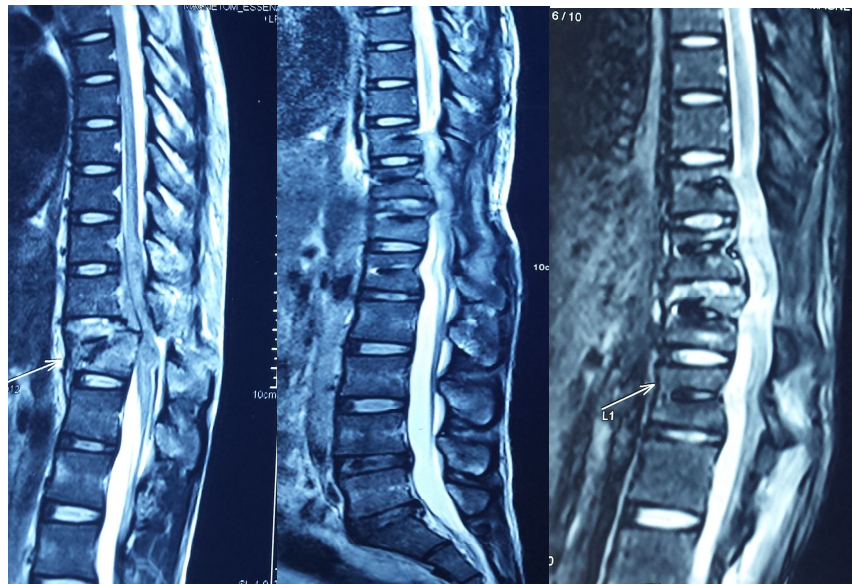
Sau mổ và ghép, đánh giá ban đầu: bệnh nhân tỉnh, không sốt, vết mổ khô ráo, không có biến chứng.

Bệnh nhân được xuất viện 4 ngày sau đó

2. Đánh giá các chỉ số trước và sau ghép trong bảng sau

Chỉ số theo dõi		Trước điều trị	3 tháng sau MT1	6 tháng sau MT1
MRI	R	5	8	8
	L	100	68	50
	MCC	14.3	25	33
	MSCC	25.9	11	6.7
BQ	Pdetmax	N/A	84	129
	VH2O	N/A	192	219
	D	N/A	2.3	2.9
	Số con cơ bóp không tự chủ	N/A	2	1
ASIA	A	B	B	C

Chỉ số theo dõi	Trước tiêm	1 tháng sau MT1	2 tháng sau MT1	3 tháng sau MT1
	Tỉ lệ %/ Score	Tỉ lệ %/ Score	Tỉ lệ %/ Score	Tỉ lệ %/ Score
SF36	24.6	32.5	53.5	74.5
Owestry	68	62	58	48
Barthex	5	6	8	10



A. Trước điều trị

B. 3 tháng sau MT1

C. 6 Tháng sau MT1