

BỘ GIÁO DỤC VÀ ĐÀO TẠO

BỘ Y TẾ

TRƯỜNG ĐẠI HỌC Y HÀ NỘI



PHAN TUẤN ĐẠT

**ĐÁNH GIÁ KẾT QUẢ ĐIỀU TRỊ SUY TIM Ở
BỆNH NHÂN SAU NHỒI MÁU CƠ TIM CẤP
ĐƯỢC CÂY GHÉP TẾ BÀO GỐC TỰ THÂN**

LUẬN ÁN TIẾN SĨ Y HỌC

HÀ NỘI - 2021

BỘ GIÁO DỤC VÀ ĐÀO TẠO

BỘ Y TẾ

TRƯỜNG ĐẠI HỌC Y HÀ NỘI

PHAN TUẤN ĐẠT

**ĐÁNH GIÁ KẾT QUẢ ĐIỀU TRỊ SUY TIM Ở
BỆNH NHÂN SAU NHỒI MÁU CƠ TIM CẤP
ĐƯỢC CÂY GHÉP TẾ BÀO GỐC TỰ THÂN**

Chuyên ngành : Nội – Tim mạch

Mã số : 62720141

LUẬN ÁN TIẾN SĨ Y HỌC

Người hướng dẫn khoa học:

PGS.TS. Phạm Mạnh Hùng

HÀ NỘI - 2021

LỜI CẢM ƠN

Tôi xin bày tỏ lòng biết ơn sâu sắc tới các Thầy, Cô, Anh, Chị và các bạn đồng nghiệp công tác tại các Bộ môn, Khoa phòng của Bệnh viện, Nhà trường... đã dày công đào tạo và tạo điều kiện tốt nhất cho tôi trong quá trình học tập, công tác cũng như khi thực hiện hoàn thành bản luận án này:

Trường Đại học Y Hà Nội

Bệnh viện Bạch Mai

Bộ môn Tim mạch, Trường đại học Y Hà Nội

Phòng Đào tạo sau đại học, Trường Đại học y Hà Nội

Tôi xin bày tỏ lòng biết ơn và kính trọng gửi đến GS.TS. Nguyễn Lân Việt, người thầy đã luôn hết lòng hướng dẫn tôi và rất nhiều thế hệ học trò trong suốt quá trình công tác và nghiên cứu tại khoa phòng và bộ môn.

Tôi xin bày tỏ lòng biết ơn sâu sắc tới PGS.TS. Phạm Mạnh Hùng - Người thầy đã trực tiếp hướng dẫn tôi trong suốt quá trình học tập đại học, Bác sỹ nội trú bệnh viện và quá trình thực hiện luận án. Thầy luôn tận tình và nghiêm khắc hướng dẫn tôi từ tác phong, phương pháp làm việc, kiến thức cơ bản trong quá trình trưởng thành từ một sinh viên ra trường đến một bác sỹ nội trú, bác sỹ can thiệp tim mạch. Trong cuộc sống thầy cũng luôn nhắc nhở và giúp tôi khắc phục những nhược điểm của bản thân trong đời sống, quan hệ với bệnh nhân, bạn bè, đồng nghiệp và cấp trên của mình.

Tôi xin bày tỏ lòng biết ơn sâu sắc gửi đến GS.TS. Phạm Gia Khải, GS.TS. Đỗ Doãn Lợi, PGS.TS. Phạm Thị Hồng Thi, PGS.TS. Đinh Thị Thu Hương, PGS.TS. Trương Thanh Hương, GS.TS. Nguyễn Quang Tuấn, PGS.TS. Phạm Quốc Khánh, PGS.TS. Nguyễn Thị Bạch Yến, PGS.TS. Tạ Mạnh Cường, PGS. TS. Nguyễn Lân Hiếu, PGS.TS. Nguyễn Ngọc Quang, TS. Nguyễn Thị Thu Hoài, TS. Nguyễn Quốc Thái, TS. Đỗ Kim Bảng, TS. Phạm Tuyết Nga, TS.

*Trần Song Giang, TS. Phan Đình Phong - những người đã dồn nhiều tâm sức
gây dựng và phát triển mở rộng chuyên ngành Tim mạch Việt Nam.*

*Tôi xin cảm ơn tập thể cán bộ nhân viên Viện Tim mạch quốc gia,
Trường Đại học Y Hà Nội đã đồng hành, theo dõi, chia sẻ, giúp đỡ và cùng
tôi trong công việc và cuộc sống.*

*Tôi xin cảm ơn tất cả các anh, các chị, em cùng bạn bè đã luôn động viên và
giúp đỡ tôi trong cuộc sống, công việc cũng như hoàn thành bản luận văn này.*

*Tôi xin bày tỏ lòng biết ơn vô hạn tới thân phụ mẫu, Bố Mẹ đã hết
lòng rèn luyện, chăm lo, động viên, cổ vũ cho tôi không ngừng học tập và
hoàn thiện bản thân để phấn đấu trở thành một bác sĩ tốt, một người có ích
cho xã hội. Xin cảm ơn các anh, chị, em trong gia đình luôn động viên tạo
mọi điều kiện cho tôi trong cuộc sống. Xin bày tỏ lòng biết ơn tới người vợ
yêu thương cùng hai con là tình yêu, hậu phương và sức mạnh tạo động lực
cho tôi trong cuộc sống và công tác.*

Hà Nội, ngày 08 tháng 06 năm 2021

Phan Tuấn Đạt

LỜI CAM ĐOAN

Tôi là Phan Tuấn Đạt, nghiên cứu sinh khóa 32 Trường Đại học Y Hà Nội, chuyên ngành Nội Tim mạch, xin cam đoan:

1. Đây là luận án do bản thân tôi trực tiếp thực hiện dưới sự hướng dẫn của thầy PGS.TS. Phạm Mạnh Hùng.

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 hoàn toàn chính xác, trung thực và khách quan, đã được xác nhận và chấp thuận của cơ sở nơi nghiên cứu.

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

Hà Nội, ngày 08 tháng 06 năm 2021

Người viết cam đoan

Phan Tuấn Đạt

CHỮ VIẾT TẮT

BN	: Bệnh nhân
ĐMV	: Động mạch vành
HCMVC	: Hội chứng mạch vành cấp
LVEDD	: Đường kính thất trái cuối tâm trương
LVEDV / Vd	: Thể tích thất trái cuối tâm trương
LVEF / EF	: Phân suất tống máu thất trái
LVESD	: Đường kính thất trái cuối tâm thu
LVESV / Vs	: Thể tích thất trái cuối tâm thu
MRI	: Cộng hưởng từ tim
NMCT	: Nhồi máu cơ tim
NMCTKSTCL	: Nhồi máu cơ tim không ST chênh lên
NMCTSTCL	: Nhồi máu cơ tim ST chênh lên
RLNT	: Rối loạn nhịp tim
TBG	: Tế bào gốc
TBS	: Tim bẩm sinh
TS	: Tiền sử

MỤC LỤC

ĐẶT VẤN ĐỀ	1
Chương 1. TỔNG QUAN.....	3
1.1.Nhồi máu cơ tim và vấn đề suy tim sau nhồi máu cơ tim cấp	3
1.1.1. Dịch tễ học của bệnh	3
1.1.2. Sinh lý bệnh suy tim sau nhồi máu cơ tim cấp.....	3
1.1.3. Tái cấu trúc tâm thất.....	5
1.1.4. Chức năng thất trái sau nhồi máu cơ tim cấp	5
1.1.5. Các phương pháp điều trị suy tim sau nhồi máu cơ tim cấp hiện nay ..	6
1.1.6. Các phương pháp đánh giá và theo dõi tình trạng suy tim sau nhồi máu cơ tim cấp	10
1.2.Tế bào gốc trong điều trị suy tim sau nhồi máu cơ tim cấp	13
1.2.1. Khái niệm tế bào gốc.....	13
1.2.2. Các dòng tế bào gốc được sử dụng trong điều trị suy tim sau NMCT cấp.....	14
1.2.3. Các phương thức cấy ghép tế bào gốc trong điều trị suy tim sau NMCT cấp.....	21
1.3.Cơ chế hoạt động của tế bào gốc trong điều trị suy tim sau NMCT cấp... ..	24
1.3.1. Biệt hoá thành các tế bào cơ tim.....	25
1.3.2. Hiệu ứng cận tiết	25
1.4.Kết quả các thử nghiệm lâm sàng sử dụng liệu pháp tế bào gốc tủy xương tự thân trong điều trị suy tim sau nhồi máu cơ tim cấp.....	27
1.4.1. Trên thế giới	27
1.4.2. Tại Việt Nam	32
1.5.Các yếu tố ảnh hưởng đến kết quả điều trị suy tim sau nhồi máu cơ tim cấp bằng liệu pháp tế bào gốc và các hướng phát triển trong tương lai ..	33
1.5.1. Loại tế bào gốc	33

1.5.2. Liều tế bào gốc đưa vào.....	34
1.5.3. Khả năng di cư, làm tổ và đậu ghép của tế bào gốc	34
1.5.4. Phương thức cấy ghép tế bào gốc vào cơ tim.....	35
Chương 2. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU	37
2.1. Đối tượng nghiên cứu.....	37
2.1.1. Tiêu chuẩn lựa chọn bệnh nhân:.....	38
2.1.2. Tiêu chuẩn loại trừ:	39
2.2. Phương pháp nghiên cứu.....	39
2.2.1. Thiết kế nghiên cứu.....	39
2.2.2. Cỡ mẫu nghiên cứu.....	40
2.2.3. Các biến số và chỉ số nghiên cứu	41
2.2.4. Các khái niệm, tiêu chuẩn đánh giá.....	44
2.2.5. Quy trình kỹ thuật thu gom, tách chiết, cô đặc dịch tủy xương và bơm tế bào gốc vào động mạch vành	46
2.2.6. Quy trình nghiên cứu.....	64
2.3. Phương pháp xử lý số liệu	67
2.4. Đạo đức nghiên cứu	67
2.4.1. Thoả thuận tham gia nghiên cứu	68
2.4.2. Các nguy cơ và rủi ro	68
2.4.3. Các lợi ích.....	68
2.4.4. Chi trả chi phí điều trị.....	69
2.4.5. Bảo mật thông tin cá nhân.....	69
Chương 3. KẾT QUẢ.....	70
3.1. Đặc điểm chung của các đối tượng nghiên cứu	72
3.1.1. Đặc điểm chung về lâm sàng.....	72
3.1.2. Đặc điểm chung về cận lâm sàng	74
3.1.3. Đặc điểm chung của các thăm dò hình ảnh trong đánh giá hình thái và chức năng thất trái	75

3.1.4. Kết quả thu gom dịch tuỷ xương	77
3.1.5. Đặc điểm chung về kết quả chụp và can thiệp động mạch vành, tính an toàn của kỹ thuật tiêm tế bào gốc vào động mạch vành...	81
3.2. Kết quả điều trị trên lâm sàng và cận lâm sàng ở bệnh nhân suy tim sau nhồi máu cơ tim cấp được sử dụng liệu pháp tế bào gốc tự thân	84
3.2.1. Kết quả điều trị trên lâm sàng.....	85
3.2.2. Kết quả điều trị trên cận lâm sàng	86
3.2.3. Kết quả điều trị trên các thăm dò hình ảnh trong đánh giá hình thái và chức năng thất trái	87
3.2.4. Biến cố xảy ra trong 12 tháng theo dõi.....	91
3.3. Một số yếu tố liên quan đến kết quả điều trị ở bệnh nhân sau nhồi máu cơ tim cấp được sử dụng liệu pháp tế bào gốc tự thân	95
3.3.1. Các yếu tố liên quan đến sự cải thiện phân suất tống máu thất trái trên siêu âm tim khi kết thúc nghiên cứu	95
3.3.2. Các yếu tố liên quan đến biến cố tái nhập viện do suy tim	97
3.3.3. Các yếu tố liên quan đến biến cố tử vong	98
Chương 4. BÀN LUẬN	100
4.1. Bàn luận về Đặc điểm chung của bệnh nhân	100
4.1.1. Bàn luận đặc điểm chung về lâm sàng	100
4.1.2. Bàn luận đặc điểm chung về cận lâm sàng.....	101
4.1.3. Bàn luận về đặc điểm chung của các thăm dò hình ảnh trong đánh giá hình thái và chức năng thất trái	102
4.1.4. Bàn luận về kết quả thu gom dịch tuỷ xương.....	104
4.1.5. Bàn luận về đặc điểm chung về kết quả chụp và can thiệp động mạch vành, tính an toàn của kỹ thuật tiêm tế bào gốc vào động mạch vành	109

4.2. Bàn luận về kết quả điều trị trên lâm sàng và cận lâm sàng ở bệnh nhân suy tim sau nhồi máu cơ tim cấp được sử dụng liệu pháp tế bào gốc tự thân.....	112
4.2.1. Bàn luận về kết quả điều trị trên lâm sàng	112
4.2.2. Bàn luận về kết quả điều trị trên cận lâm sàng.....	114
4.2.3. Bàn luận về kết quả điều trị trên các thăm dò hình ảnh trong đánh giá hình thái và chức năng thất trái	115
4.2.4. Bàn luận về biến cố xảy ra trong 12 tháng theo dõi	121
4.3. Bàn luận về một số yếu tố liên quan đến kết quả điều trị ở bệnh nhân sau nhồi máu cơ tim cấp được sử dụng liệu pháp tế bào gốc tự thân	126
4.3.1. Bàn luận về các yếu tố liên quan đến sự cải thiện phân suất tống máu thất trái trên siêu âm tim khi kết thúc nghiên cứu	126
4.3.2. Bàn luận về các yếu tố liên quan đến biến cố tái nhập viện do suy tim.....	129
4.3.3. Bàn luận về các yếu tố liên quan đến biến cố tử vong	129
4.4. Các Hạn chế của nghiên cứu	132
KẾT LUẬN	133
KIẾN NGHỊ	135
DANH MỤC CÁC BÀI BÁO ĐÃ CÔNG BỐ CÓ LIÊN QUAN ĐẾN ĐỀ TÀI LUẬN ÁN	
TÀI LIỆU THAM KHẢO	
PHỤ LỤC	

DANH MỤC BẢNG

Bảng 2.1. Tiêu chuẩn đánh giá và cho điểm vận động thành.....	60
Bảng 3.1. Đặc điểm chung về lâm sàng của 2 nhóm nghiên cứu.....	72
Bảng 3.2. Đặc điểm chung về các xét nghiệm cận lâm sàng.....	74
Bảng 3.3. Đặc điểm chung về đánh giá hình thái và chức năng thất trái trên siêu âm tim	75
Bảng 3.4. Đặc điểm chung về đánh giá hình thái và chức năng thất trái trên chụp buồng thất trái.....	76
Bảng 3.5. Đặc điểm chung về đánh giá hình thái và chức năng thất trái trên chụp cộng hưởng từ tim	76
Bảng 3.6. So sánh trung bình EF giữa các phương pháp thăm dò hình ảnh...	77
Bảng 3.7. Các chỉ số tế bào của dịch tủy xương thu gom được	78
Bảng 3.8. Tỷ lệ và số lượng tuyệt đối tế bào CD34 (+) trong dịch tủy xương thu gom được.....	78
Bảng 3.9. Các chỉ số tế bào của khối tế bào gốc sản phẩm	79
Bảng 3.10. Tỷ lệ và số lượng tuyệt đối tế bào CD34 (+) trong khối tế bào gốc sản phẩm.....	79
Bảng 3.11. Hiệu quả loại bỏ các tế bào Bạch cầu trung tính, hồng cầu, huyết sắc tố và tiểu cầu của phương pháp tách chiết khối tế bào gốc bằng máy tách tế bào tự động	80
Bảng 3.12. Tỷ lệ giữ lại tế bào tế bào đơn nhân, tế bào CD 34 (+).....	80
Bảng 3.13. Đặc điểm chung về kết quả chụp và can thiệp động mạch vành, tính an toàn của kỹ thuật tiêm tế bào gốc vào động mạch vành...	81
Bảng 3.14. Đặc điểm của kỹ thuật tiêm tế bào gốc vào động mạch vành.....	82
Bảng 3.15. Các biến cố xảy ra ngay trong khi tiến hành kỹ thuật tiêm tế bào gốc tủy xương tự thân vào động mạch vành	83
Bảng 3.16. Kết quả điều trị trên lâm sàng ở 2 nhóm nghiên cứu	85

Bảng 3.17. Kết quả thay đổi về nồng độ ProBNP ở 2 nhóm nghiên cứu.....	86
Bảng 3.18. Kết quả thay đổi các thông số trên siêu âm tim ở 2 nhóm nghiên cứu	87
Bảng 3.19. Kết quả thay đổi các thông số trên chụp buồng thất trái ở 2 nhóm nghiên cứu	89
Bảng 3.20. Kết quả thay đổi các thông số trên chụp cộng hưởng từ tim ở 2 nhóm nghiên cứu	90
Bảng 3.21. Các biến cố tim mạch chính được ghi nhận trong 12 tháng theo dõi....	91
Bảng 3.22. Các biến cố khác được ghi nhận trong 12 tháng theo dõi	92
Bảng 3.23: Tổng hợp các trường hợp tử vong do nguyên nhân tim mạch ở nhóm tế bào gốc	93
Bảng 3.24. Các yếu tố liên quan đến sự cải thiện phân suất tống máu thất trái trên siêu âm tim khi kết thúc nghiên cứu	95
Bảng 3.25. Hồi quy Logistic đa biến giữa các yếu tố liên quan đến sự cải thiện phân suất tống máu thất trái trên siêu âm tim khi kết thúc nghiên cứu.....	96
Bảng 3.26. Các yếu tố liên quan đến biến cố tái nhập viện do suy tim.....	97
Bảng 3.27. Các yếu tố liên quan đến biến cố tử vong	98
Bảng 3.28. Hồi quy Logistic đa biến giữa các yếu tố liên quan đến biến cố tử vong.....	99
Bảng 4.1. Tổng hợp các nghiên cứu cho thấy hiệu quả rõ rệt của tế bào gốc tủy xương tự thân trong cải thiện thông số LVEF.....	117

DANH MỤC BIỂU ĐỒ

Biểu đồ 3.1. Tỷ lệ điều trị nội khoa tối ưu ở 2 nhóm nghiên cứu	84
---	----

DANH MỤC HÌNH

Hình 1.1. Các nghiên cứu trong điều trị suy tim sau NMCT	6
Hình 1.2. Các nguồn tế bào gốc được sử dụng và cơ chế tác động trong điều trị suy tim sau nhồi máu cơ tim cấp	14
Hình 1.3. Các phương thức cấy ghép tế bào gốc vào tim.....	22
Hình 1.4. Truyền tế bào gốc qua đường động mạch vành chọn lọc	23
Hình 1.5. Cơ chế hoạt động của tế bào gốc trong điều trị suy tim sau nhồi máu cơ tim cấp	24
Hình 1.6. Cách sử dụng miếng ghép tế bào gốc trong thử nghiệm ESCORT. ..	36
Hình 2.1. Thu gom dịch tủy xương từ xương chậu	47
Hình 2.2. Tách chiết cô đặc tế bào gốc tủy xương tự động bằng máy COM.TEC50	
Hình 2.3. Bóng có 2 lòng (Over The Wire) dùng để bơm tế bào gốc vào trong lòng động mạch vành.....	51
Hình 2.4. Cách lắp dụng cụ can thiệp khi tiến hành bơm tế bào gốc vào ĐMV ..	51
Hình 2.5. Sơ đồ mô tả kỹ thuật bơm tế bào gốc vào trong lòng ĐMV thủ phạm qua lòng thẳng của bóng OTW sau khi đã bơm căng bịt đầu gần.	52
Hình 2.6. Kiểm tra bóng OTW trước khi bơm tế bào gốc vào ĐMV	53
Hình 2.7. Sơ đồ các vùng thành tim trên chụp buồng tim.....	54
Hình 2.8. Một trường hợp bệnh nhân sau can thiệp động mạch vành và điều trị tế bào gốc thành công.	56
Hình 2.9. Sơ đồ đo đạc các thông số trên siêu âm TM.....	57
Hình 2.10. Sơ đồ cách đo các sóng qua van hai lá	58
Hình 2.11. Phương pháp đo thể tích thất trái trên siêu âm 2D	59

Hình 2.12. Minh hoạ 17 vùng thành tim trên sơ đồ các mặt cắt trục ngắn và trục dài, liên quan tương ứng đến các vùng tưới máu của các nhánh ĐMV	59
Hình 2.13. Ca lâm sàng minh hoạ hình ảnh MRI tim trong chẩn đoán và theo dõi điều trị ở bệnh nhân nhồi máu cơ tim cấp trước và sau can thiệp ĐMV	63
Hình 2.14: Sơ đồ nghiên cứu.....	66

ĐẶT VẤN ĐỀ

Nhồi máu cơ tim (NMCT) là một bệnh thường gặp và là một trong các nguyên nhân gây tử vong hàng đầu trong các bệnh lý tim mạch [1]. Theo thống kê của Hội Tim mạch Hoa Kỳ, trong năm 2015, trên toàn thế giới có khoảng 15,9 triệu ca mắc NMCT mới, tiêu tốn 351,2 tỷ đô la cho công tác điều trị [2].

Nhồi máu cơ tim (NMCT) xảy ra khi huyết khối gây lấp tắc hoàn toàn nhánh động mạch vành. Nếu không được tái tưới máu sớm, sẽ có khoảng 25% tế bào cơ tim bị chết ngay trong vài giờ đầu tiên. Theo thời gian, các tế bào cơ tim chết này sẽ được thay thế bởi các sợi xơ, collagen. Sẹo cơ tim khiến cơ tim giảm hoặc mất chức năng co bóp và gây hậu quả cuối cùng là suy tim sau NMCT.

Những tiến bộ mới trong điều trị nhồi máu cơ tim bao gồm sự ra đời của nhiều thuốc điều trị mới, thuốc tiêu sợi huyết và nhất là can thiệp động mạch vành qua da thì đầu và phẫu thuật bắc cầu nối chủ vành đã giúp làm giảm đáng kể tỷ lệ tử vong từ 15% năm 1980 xuống còn khoảng 5% được ghi nhận trong các nghiên cứu gần đây [3]. Tuy nhiên, tồn tại một nghịch lý là khi bệnh nhân được cứu sống nhiều hơn đồng nghĩa với số lượng bệnh nhân suy tim sau NMCT tăng lên, theo thống kê tại Hoa Kỳ, con số này dự kiến sẽ tăng từ 6,5 triệu bệnh nhân lên trên 8 triệu bệnh nhân vào năm 2030.

Ngoài ra, các biện pháp điều trị thường quy nêu trên chỉ giúp làm chậm quá trình chết của tế bào cơ tim chứ không giải quyết được vấn đề cốt lõi là loại bỏ sẹo cơ tim và thay thế tế bào cơ tim chết bằng tế bào có chức năng. Chính vì vậy, vẫn có từ 10-15% bệnh nhân tiến triển thành suy tim sau NMCT mặc dù đã được tái tưới máu thành công do tâm thất trái của những bệnh nhân sống sót sau nhồi máu cơ tim cấp thường trải qua quá trình tái cấu trúc âm. Cho tới nay, phương pháp phẫu thuật thay tim là phương pháp duy nhất có thể thay thế trái tim mới cho bệnh nhân nhưng do chỉ định còn hạn

chế hoặc vấn đề thiếu người hiến tạng, chi phí còn cao khiến cho đây không phải là phương pháp điều trị có thể được triển khai rộng rãi.

Để đáp ứng cho nhu cầu cấp thiết này, ngành y học tái tạo đã ra đời cách đây gần hai thập kỷ. Cho tới nay, với hơn 95 nghiên cứu thử nghiệm lâm sàng ngẫu nhiên trên hàng chục nghìn bệnh nhân, các nhà khoa học đã chứng minh được hiệu quả của tế bào gốc trong điều trị suy tim sau nhồi máu cơ tim qua một loạt các nghiên cứu nổi bật như nghiên cứu BOOST [4], REGENT [5] và nghiên cứu REPAIR-AMI [6],...

Tại Việt Nam, năm 2007, đề tài nhánh (thuộc đề tài cấp Nhà nước KC01/06): “*Điều trị thử nghiệm tế bào gốc tự thân từ tủy xương cho bệnh nhân suy tim nặng do nhồi máu cơ tim*” do GS.TS. Nguyễn Lâm Việt làm chủ nhiệm đề tài đã bước đầu cho thấy tính khả thi và hiệu quả của phương pháp này. Tuy nhiên, số lượng BN còn hạn chế (6 BN) nên đề tài mới chỉ có thể có những kết luận sơ bộ ban đầu [7].

Tóm lại, liệu pháp tế bào gốc là một hướng tiếp cận có rất nhiều hứa hẹn trong điều trị các bệnh tim mạch nan giải. Trong đó, liệu pháp tế bào gốc trong điều trị suy tim nặng sau NMCT cấp là hướng có nhiều nghiên cứu và có kết quả khả quan nhất. Với mục đích tìm hiểu sâu hơn về hiệu quả của liệu pháp tế bào gốc trên đối tượng bệnh nhân này, chúng tôi tiến hành nghiên cứu đề tài:

“Đánh giá kết quả điều trị suy tim ở bệnh nhân sau nhồi máu cơ tim cấp được cấy ghép tế bào gốc tự thân”

Với 2 mục tiêu:

- 1. Đánh giá kết quả điều trị trên lâm sàng và cận lâm sàng ở bệnh nhân suy tim sau nhồi máu cơ tim cấp được sử dụng liệu pháp tế bào gốc tự thân*
- 2. Phân tích một số yếu tố liên quan đến kết quả điều trị ở bệnh nhân sau nhồi máu cơ tim cấp được sử dụng liệu pháp tế bào gốc tự thân*

Chương 1

TỔNG QUAN

1.1. NHỒI MÁU CƠ TIM VÀ VẤN ĐỀ SUY TIM SAU NHỒI MÁU CƠ TIM CẤP

1.1.1. Dịch tễ học của bệnh

Bệnh mạch vành đang là nguyên nhân gây tử vong và tàn phế hàng đầu [1], chiếm khoảng 16% tổng số các ca tử vong trên toàn thế giới.

Khái niệm suy tim sau NMCT cấp đã được tác giả Killip mô tả đầu tiên vào những năm 1960 [8]. Trước thời kỳ ra đời của các biện pháp tái tưới máu mạch vành, chỉ với điều trị nội khoa đơn thuần, tỷ lệ suy tim sau NMCT có ST chênh lên trong thời gian nằm viện là khoảng 40%. Tỷ lệ này giảm xuống còn 17% sau khi thuốc tiêu sợi huyết được đưa vào sử dụng. Tại thời điểm này, suy tim vẫn là một yếu tố tiên lượng xấu, dự báo tử vong cao gấp 5 lần trong năm đầu so với BN không bị suy tim [9].

Nhờ sự tiến bộ của kỹ thuật, tỷ lệ suy tim sau nhồi máu cơ tim cấp tiếp tục giảm đáng kể sau khi biện pháp can thiệp động mạch vành thì đầu trở nên phổ biến rộng rãi. Trong khoảng thời gian từ năm 1995 đến 2005, một nghiên cứu trên 2089 BN người Ý bị NMCT cấp được can thiệp ĐMV thì đầu ghi nhận có 17% kèm theo suy tim. Tuy nhiên, sau can thiệp ĐMV chỉ có 1% BN có tiền triệu suy tim cấp trong thời gian nằm viện [10]. Kết quả tương tự cũng được thể hiện trong nghiên cứu HORIZON-AMI trên 3602 BN được tuyển chọn từ năm 2005-2007 được can thiệp ĐMV thì đầu. Tại thời điểm nhập viện, có 8,0% BN có biểu hiện suy tim trái với độ Killip II-IV. Trong 30 ngày theo dõi sau đó, chỉ có 4,6% BN có suy tim tiến triển, tăng lên 5,1% sau 2 năm [11].

1.1.2. Sinh lý bệnh suy tim sau nhồi máu cơ tim cấp

Cơ chế suy tim ngay sau NMCT cấp là do hiện tượng cơ tim “choáng vắng”, cơ tim bị hoại tử, hở hai lá cấp do tổn thương dây chằng cột cơ do tình

trạng thiếu máu cơ tim. Suy tim xuất hiện trong quá trình nằm viện cũng có thể do các cơ chế nêu trên, kèm theo hiện tượng quá tải dịch hay cản quang đưa vào, suy thận, hoặc một số các biến chứng như thủng vách liên thất, tràn dịch màng tim,... Các trường hợp suy tim muộn hơn là hậu quả của tổn thương cơ tim do tế bào cơ tim bị chết, hình thành sẹo song song với quá trình tái cấu trúc tâm thất.

Trong vài giây đầu sau khi bị NMCT, các phản ứng đường phân hiếu khí bị ảnh hưởng, dẫn tới giảm tổng hợp ATP trong khi cơ thể tích tụ nhiều hơn axit lactic. Ở giai đoạn sớm, sự cơ giãn của cơ tim bị suy giảm là do hậu quả thứ phát của các chuyển hóa tại mô làm giảm độ nhạy cảm với Ca^{2+} của các sợi cơ. Tình trạng thiếu hụt oxy cũng làm đình trệ hoạt động của bơm Na^+/K^+ khiến gia tăng chất tan nằm trong tế bào và hậu quả làm phù ở khoảng gian bào tăng lên. Sự tích tụ axit lactic làm giảm pH của tế bào sẽ hạn chế hoạt động của một số enzyme thiết yếu và làm tăng giải phóng các sản phẩm của lysosomal dẫn đến phá vỡ tế bào cơ tim. Ngoài ra, hoạt động của bơm Ca^{2+} bị suy giảm cũng làm ảnh hưởng đến một số thành phần nội bào bao gồm phân ly của ribosome và giảm chức năng của màng ty thể, cuối cùng kết thúc bằng quá trình tự chết theo chương trình (apoptosis).

Vào ngày thứ 3 đến thứ 5 sau NMCT, quá trình viêm được thay thế bằng các hoạt động sửa chữa. Các báo hiệu về tế bào cơ tim chết giúp kêu gọi đại thực bào và thâm nhiễm bạch cầu trung tính, ban đầu chúng tập trung ở ngoại vi và sau đó đến trung tâm của vùng nhồi máu. Các tế bào cơ tim hoại tử được các đại thực bào ăn, thúc đẩy quá trình hình thành sẹo cơ tim. Quá trình thực bào khiến các mô hoại tử được thay thế bằng mô hạt xơ hoá, và gây hậu quả làm thành cơ tim mỏng đi. Giai đoạn muộn hơn, sự hoạt hoá của hệ renin-angiotensin và hệ thần kinh giao cảm, quá trình tái cấu trúc diễn ra bao gồm thay đổi về hình dạng của tâm thất, thành tim trở nên mỏng hơn, hở hai

lá nhiều hơn, và các tế bào cơ tim vẫn có thể tiếp tục bị chết thêm trong giai đoạn này. Các vùng tế bào cơ tim đã chết được thay thế bằng các sợi collagen, hình thành nên sẹo cơ tim.

1.1.3. Tái cấu trúc tâm thất

Tái cấu trúc (remodeling) là một thuật ngữ để chỉ hiện tượng biến đổi về hình thái và cấu trúc của tế bào cơ tim tổn thương, không những trong vùng nhồi máu mà cả ở vùng lân cận. Quá trình này liên quan đến hiện tượng chết đi của các tế bào hoại tử, biến đổi mạng lưới ngoại bào, du nhập và tân tạo các tế bào mới, kết quả là sự giãn ra của buồng tim tại vùng đó, làm chức năng thất trái xấu dần đi.

Tái cấu trúc xảy ra ở khoảng 30% các trường hợp sống sót sau NMCT. Theo Bolognese và cộng sự, những bệnh nhân này có tỷ lệ tử vong sau 5 năm cao hơn có ý nghĩa thống kê so với những người không có hiện tượng này [12]. Trong nghiên cứu của Mengozzi và cộng sự, 32% những bệnh nhân có tái cấu trúc buồng thất tiến triển thành suy tim ứ huyết sau 6 tháng so với 0% ở nhóm chứng.

1.1.4. Chức năng thất trái sau nhồi máu cơ tim cấp

1.1.4.1. Chức năng tâm thu thất trái toàn bộ

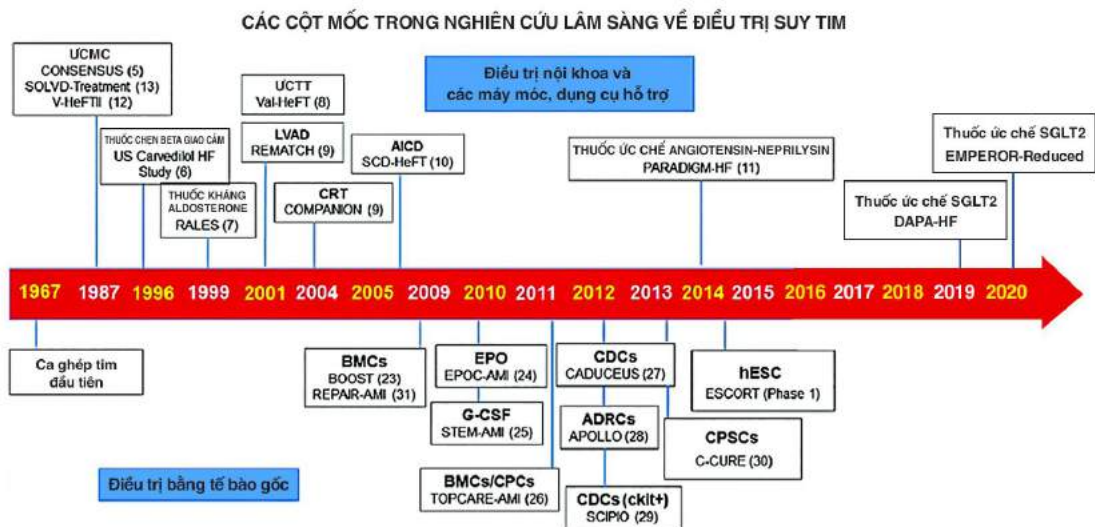
Tế bào cơ tim giảm co bóp do rối loạn sâu sắc quá trình trao đổi chất và năng lượng dẫn đến giảm chức năng co bóp của toàn bộ thất trái, phản ánh qua sự suy giảm cung lượng tim, thể tích tổng máu, tỷ lệ dP/dt , trong khi thể tích cuối tâm thu tăng lên. Trên lâm sàng có thể biểu hiện bằng huyết áp giảm.

Mức độ ảnh hưởng đến chức năng thất trái trong những giờ đầu sau NMCT phụ thuộc vào độ rộng và độ nặng của rối loạn vận động vùng cơ tim nhồi máu, độ rộng của vùng “rìa” (có rối loạn vận động vùng nhưng không do động mạch vành tắc chi phối), phạm vi và mức độ tăng vận động bù của vùng cơ tim lành.

1.1.4.2. Chức năng tâm trương

Trong NMCT, chức năng tâm trương của thất trái bị ảnh hưởng chủ yếu thể hiện qua giảm khả năng giãn của thất trái và rối loạn đổ đầy tâm trương. Hiện tượng này thường kết hợp với giảm dP/dt và tăng áp lực cuối tâm trương, tiếp sau đó thể tích cuối tâm trương tăng và áp lực cuối tâm trương trở về bình thường. Cũng như chức năng tâm thu, chức năng tâm trương cũng tương quan với kích thước ổ nhồi máu.

1.1.5. Các phương pháp điều trị suy tim sau nhồi máu cơ tim cấp hiện nay



Hình 1.1. Các nghiên cứu trong điều trị suy tim sau NMCT

1.1.5.1. Các biện pháp tái tưới máu mạch vành

Điều trị tái tưới máu sớm là biện pháp điều trị quan trọng, giúp làm giảm vùng cơ tim tổn thương và hoại tử, giúp cơ tim phục hồi và hạn chế được tình trạng tái cấu trúc tâm thất trong cả hai pha sớm và muộn. Điều trị tiêu huyết khối và can thiệp động mạch vành ngay thì đầu đã tạo nhiều cơ hội để mở thông những động mạch vành bị tắc cấp tính và khôi phục lại dòng chảy bình thường tới vùng cơ tim bị tổn thương. Tái tưới máu được coi là thành công khi đã tưới máu đầy đủ tới được tận mạng lưới vi mạch, điều này thể hiện trên phim chụp mạch là hình ảnh TIMI 3 với mức độ TMP 3.

Tiêu huyết khối là phương pháp tái tưới máu có ưu điểm do có thể khôi phục dòng chảy sớm nhờ dùng thuốc đường tĩnh mạch đơn giản và nhanh chóng. Tuy nhiên, không đến 1/3 số bệnh nhân phù hợp với các chỉ định dùng thuốc. Kết quả của điều trị cũng không triệt để, chỉ <50% các động mạch thủ phạm được mở thông có dòng chảy đạt mức TIMI 3, chưa kể tới hơn 1/3 các động mạch trong số đó vẫn còn hẹp nhiều, lâu dần sẽ tắc lại.

Sự ra đời của phương pháp can thiệp ĐMV qua da đã giúp cải thiện một cách ngoạn mục tiên lượng của BN NMCT cấp. Trong đó, can thiệp động mạch vành thì đầu là chiến lược điều trị được lựa chọn với nhiều ưu điểm hơn hẳn so với tiêu sợi huyết như khôi phục tốt dòng chảy, tỷ lệ nhồi máu tái phát thấp hơn, tỷ lệ biến chứng chảy máu cũng như tỷ lệ tử vong thấp hơn, thời gian nằm viện ngắn hơn. Ngày nay, nhờ có sự ra đời của các dụng cụ hút huyết khối và các thiết bị bảo vệ đoạn xa, các cục huyết khối và các mảnh xơ vữa nhỏ có khả năng gây nghẽn mạch có thể bị loại bỏ, cho phép đảm bảo dòng chảy ở tận mức vi mạch. Phương pháp can thiệp ĐMV qua da cho BN NMCT cấp đã giúp làm giảm tỷ lệ tử vong trong khi nằm viện từ 20% ở những năm 1980 xuống còn xấp xỉ 5-7% trong các nghiên cứu công bố gần đây.

Phẫu thuật bắc cầu nối chủ - vành là một trong những phương pháp điều trị kinh điển trong điều trị động mạch vành. Phẫu thuật bắc cầu nối chủ - vành cấp cứu ngày nay gần như đã được thay thế bởi các phương pháp như tiêu huyết khối, can thiệp động mạch vành thì đầu. Vì vậy, chỉ định phẫu thuật bắc cầu nối chủ - vành có chuẩn bị hiện chỉ còn áp dụng cho những trường hợp tổn thương nặng thân chung, tổn thương nhiều thân, phức tạp không phù hợp cho can thiệp hoặc có các biến chứng cơ học kèm theo.

1.1.5.2. Các loại dụng cụ và phương pháp phẫu thuật thay tim

Máy phá rung tự động ICD được chỉ định cấy với mục đích làm giảm tỷ lệ tử vong và đột tử do mọi nguyên nhân cho BN suy tim có triệu chứng (NYHA II-III), phân suất tống máu thất trái $EF \leq 35\%$, đã điều trị nội khoa tối ưu ≥ 3 tháng, tiên lượng sống thêm ít nhất 1 năm, tình trạng lâm sàng cơ năng ổn định. Cụ thể được chỉ định ở BN có HC ĐMV mạn tính trừ khi mới NMCT trong vòng 40 ngày.

Liệu pháp tái đồng bộ cơ tim (CRT) giúp cải thiện chất lượng cuộc sống và triệu chứng cơ năng (nghiên cứu MIRACLE), giảm nhập viện do suy tim (nghiên cứu COMPANION) và kéo dài thời gian sống (nghiên cứu CARE-HF).

Trên những BN suy tim mạn tính giai đoạn cuối, các nghiên cứu gần đây chứng minh việc sử dụng **thiết bị hỗ trợ thất trái (LVAD)** có thể giúp cải thiện khả năng sống còn trong lúc chờ được ghép tim. Thời gian cần sử dụng LVAD có thể kéo dài vài tháng cho đến vài năm.

Phương án điều trị cuối cùng với những bệnh nhân suy tim giai đoạn cuối vẫn là **phẫu thuật ghép tim**, với tỷ lệ sống sau 10 năm là trên 50%. Tuy nhiên, ngay cả ở những nước rất phát triển trong lĩnh vực ghép tạng như Hoa Kỳ, tỷ lệ người bệnh được áp dụng biện pháp này cũng chỉ khoảng 2% mỗi năm do sự mất cân đối giữa nhu cầu và số lượng người cho tạng.

1.1.5.3. Điều trị nội khoa

Những thuốc điều trị kinh điển đã được chứng minh cải thiện tiên lượng tử vong và suy tim ở những BN suy tim sau NMCT cấp là: ức chế men chuyển, ức chế thụ thể, chẹn beta giao cảm, lợi tiểu kháng aldosteron, statin và thuốc chọn lọc trên kênh I_f . Riêng với UCMC và chẹn beta giao cảm giúp giảm tử vong ở BN có bệnh ĐMV kể cả khi không có suy chức năng thất trái

và giảm nhập viện do suy tim ở bệnh nhân có suy chức năng thất trái không triệu chứng, bất kể là suy tim do nguyên nhân gì [13].

Sau nhiều năm chờ đợi, gần đây đã có một số loại thuốc mới đã giúp cải thiện đáng kể tiên lượng tử vong và tái nhập viện ở BN suy tim, bao gồm:

Nhóm thuốc ức chế kênh đồng vận chuyển Natri – Glucose 2 (nhóm thuốc ức chế SGLT2). Một loạt các nghiên cứu đã chứng minh hiệu quả của nhóm thuốc này trong điều trị BN suy tim có phân suất tống máu giảm như EMPEROR-reduced, EMPAREG OUTCOME (empagliflozin), CANVAS (canagliflozin) và DAPA-HF (dapagliflozin).

Thuốc ức chế thụ thể angiotensin/nepriylisin (ARNi): kết hợp giữa sacubitril và valsartan được khuyến cáo như điều trị thay thế cho UCMC hoặc UCTT giúp làm giảm nguy cơ nhập viện do suy tim và làm giảm tỷ lệ tử vong trên BN suy tim mạn có phân suất tống máu giảm còn triệu chứng mặc dù đã được điều trị tối ưu bằng UCMC/UCTT, chẹn beta và kháng aldosteron, thể hiện qua kết quả của nghiên cứu PARADIGM-HF [14].

1.1.5.4. Hạn chế của các phương pháp điều trị suy tim sau NMCT cấp hiện tại

Ước tính có khoảng 1 tỷ tế bào cơ tim bị chết sau khi cơ tim bị nhồi máu [15]. Các phương pháp điều trị kinh điển nêu trên không giải quyết được vấn đề cốt lõi là loại bỏ sẹo cơ tim và thay thế tế bào cơ tim chết bằng tế bào có chức năng. Cho tới nay, phương pháp phẫu thuật thay tim là phương pháp duy nhất có thể thay thế trái tim mới cho bệnh nhân nhưng thời gian chờ đợi lâu do nguồn cho tạng rất hiếm và nguy cơ biến cố sau mổ cao khiến cho đây không phải là phương pháp điều trị có thể được triển khai rộng rãi.

Trước đây, người ta cho rằng các tế bào cơ tim là những tế bào trưởng thành, không còn khả năng phân chia hay biệt hóa, khi đã bị hoại tử thì chỉ còn lại mô xơ sẹo không còn chức năng. Tuy nhiên, các nghiên cứu gần đây đã chứng minh có tồn tại những tế bào cơ tim gốc tồn tại ngay tại cơ tim,

trong một vài hoàn cảnh nhất định có thể tiếp tục phân chia, biệt hóa và trở thành các tế bào cơ tim trưởng thành nhưng với tỷ lệ thay thế cơ tim rất thấp khoảng 1%/năm khi ở độ tuổi 25 và giảm đi hơn nữa là 0,45%/năm khi chúng ta già đi (sau 75 tuổi) [16].

Chính với những lý do trên, liệu pháp điều trị tế bào gốc là biện pháp đầy hứa hẹn và triển vọng do giải quyết được vấn đề máu chốt trong thay thế và sửa chữa tế bào cơ tim bị tổn thương sau NMCT.

1.1.6. Các phương pháp đánh giá và theo dõi tình trạng suy tim sau nhồi máu cơ tim cấp

1.1.6.1. Đánh giá trên lâm sàng

Phương pháp đơn giản nhất và được sử dụng rộng rãi nhất để đánh giá mức độ nặng của suy tim sau nhồi máu cơ tim là **thang điểm Killip**. Các nghiên cứu gần đây đã chứng minh thang điểm này là một yếu tố dự báo mạnh mẽ về tỉ lệ tử vong dài hạn ở bệnh nhân sau nhồi máu cơ tim.

Một phương pháp khác để đánh giá tình trạng suy tim là **phân độ NYHA** của Hiệp hội Tim mạch New York.

Mặc dù không được thiết kế để đánh giá các biến cố suy tim nhưng thang điểm GRACE vốn được phát triển để phân tầng nguy cơ hội chứng mạch vành cấp đang ngày càng thể hiện khả năng dự báo suy tim muộn.

1.1.6.2. Đánh giá chất lượng cuộc sống ở bệnh nhân suy tim bằng thang điểm Minnesota (Minnesota Living with Heart Failure

Questionnaire – MLWHFQ)

MLWHFQ là bộ câu hỏi gồm 21 câu hỏi dành riêng cho bệnh nhân được thiết kế để đánh giá ảnh hưởng của Suy tim và vấn đề điều trị lên chất lượng cuộc sống của bệnh nhân [17].

Mỗi câu hỏi được đánh giá từ 0 (Không ảnh hưởng) đến 5 (Ảnh hưởng rất nhiều). Tổng điểm dao động từ 0 đến 105, với điểm số càng cao tương ứng chất lượng cuộc sống càng kém.

Có 8 câu hỏi liên quan về các triệu chứng điển hình của suy tim (khó thở, khó ngủ, mệt mỏi, phù chân), ảnh hưởng thể chất và 5 câu hỏi liên quan về ảnh hưởng tinh thần của suy tim lên chất lượng cuộc sống, được cộng lại tương ứng để cho điểm tổng về Thể chất và Tinh thần, trong vòng 1 tháng qua. MLWHFQ đã được dịch ra hơn 30 thứ tiếng và là thang điểm được sử dụng phổ biến nhất trên đối tượng suy tim.

1.1.6.3. Chụp động mạch vành và huyết động

Chụp động mạch vành luôn cung cấp nhiều chỉ điểm về bệnh nhân để phân tầng nguy cơ, mặc dù chủ yếu là dự báo các biến cố tim mạch lớn hơn là suy tim. Tổn thương nhiều nhánh và không có dòng chảy trong động mạch thủ phạm là đặc điểm quan trọng nhất để dự báo biến chứng sau can thiệp mạch vành qua da thì đầu. Đánh giá dòng chảy theo TIMI của động mạch thủ phạm trước và sau can thiệp giúp dự báo kết cục của bệnh nhân, trong đó dòng chảy TIMI < 2 sau can thiệp liên quan đến nguy cơ tử vong sau 1 năm với HR = 3,8 (95% CI: 2,5-5,7). Rối loạn tưới máu vi mạch, đánh giá bằng thang điểm TIMI tưới máu cơ tim trên chụp mạch vành, cũng dự báo tử vong trong 1 năm, trong đó tỉ lệ này tăng từ 1,4% ở người có điểm bình thường lên 6,2% ở bệnh nhân không có tưới máu. Những bệnh nhân không có dòng chảy tái thông có nguy cơ cao hơn đối với rối loạn nhịp, tái cấu trúc cơ tim, suy tim và tử vong.

1.1.6.4. Chẩn đoán hình ảnh

Các phương pháp chẩn đoán hình ảnh đang ngày càng cung cấp nhiều chi tiết về tổn thương, chức năng và tình trạng hồi phục của cơ tim. Các chỉ số tiêu chuẩn trên **siêu âm tim** gồm phân suất tống máu, các thể tích thất trái, chỉ

số vận động vùng, tỉ lệ E/E' và chức năng thất phải giúp cung cấp các thông tin tiên lượng bệnh sau NMCT. Gần đây, tốc độ biến dạng theo trục dọc và chu vi cũng cho thấy giá trị tiên lượng đối với tử vong hoặc nhập viện do suy tim, với tốc độ biến dạng theo trục dọc làm tăng thêm đáng kể giá trị dự báo tử vong do mọi nguyên nhân ngoài các biến số lâm sàng, phân suất tổng máu thất trái và chỉ số vận động vùng.

Chụp cộng hưởng từ tim cung cấp vô số thông tin về các đặc điểm liên quan đến mô và chức năng, bao gồm định lượng các vùng nguy cơ, kích thước vùng nhồi máu, chỉ số khối cơ tim, tắc nghẽn vi mạch, xuất huyết, tình trạng không đồng nhất và tạo sẹo. Một vài chỉ số là yếu tố dự báo độc lập đối với kết cục muộn, bao gồm kích thước vùng nhồi máu xác định trên cộng hưởng từ tim, chỉ số khối cơ tim và mức độ tắc nghẽn vi mạch. Trong một nghiên cứu trên 249 bệnh nhân, đánh giá tắc nghẽn vi mạch trên cộng hưởng từ là yếu tố mạnh nhất để dự báo các biến cố tim mạch chính trong 6 năm theo dõi. Gần đây, người ta thấy rằng các đặc điểm trên cộng hưởng từ của lõi vùng nhồi máu, bao gồm cả đánh giá xuất huyết nhồi máu (bằng T2W và T2) hoặc dấu hiệu T1 tự nhiên, là các yếu tố dự báo đối với tái cấu trúc và kết cục lâm sàng.

1.1.6.5. Các dấu ấn sinh học

Các dấu ấn sinh học tim như **Troponin** hay **BNP** đã được sử dụng rất nhiều trong chẩn đoán NMCT và suy tim, và cũng chứng minh được giá trị tiên lượng đối với kết cục dài hạn. Một nghiên cứu gần đây cho thấy kết hợp xét nghiệm một loạt các dấu ấn sinh học truyền thống (VD: NT-proBNP, hs-cTnT, Aspartate Transferase, Alanine Transaminase, Lactate Dehydrogenase và hsCRP) có giá trị dự báo tái cấu trúc cơ tim với diện tích dưới đường cong ROC lên đến 0,85. Nhìn về tương lai, các dấu ấn sinh học có thể được sử dụng để xác định các nhóm sinh học cụ thể có nguy cơ

suy tim để từ đó có những liệu pháp điều trị đích cho họ. Các dấu ấn này có thể bao gồm trình trạng viêm, xơ hóa dai dẳng hoặc tái cấu trúc ma trận. Có những dữ liệu ủng hộ cho giá trị tiềm năng của việc đánh giá dòng thác viêm để phân tầng nguy cơ.

Có một số dấu ấn sinh học tiên năng mới được chú ý đến đối với dự báo suy tim, bao gồm Tenascin-C, Myeloperoxidase, các cytokin, Metalloproteinases ma trận và các yếu tố tăng trưởng.

1.2. TẾ BÀO GỐC TRONG ĐIỀU TRỊ SUY TIM SAU NHỒI MÁU CƠ TIM CẤP

1.2.1. Khái niệm tế bào gốc

Tế bào gốc là một loại tế bào duy nhất có cả hai khả năng đặc biệt:

1. Có thể tự tái tạo mới, sinh ra những tế bào giống hệt chúng.
2. Có thể biệt hoá thành những loại tế bào chuyên biệt trong những điều kiện nhất định.

Về phía thứ bậc, mức độ phát triển và khả năng biệt hoá của tế bào gốc, có thể phân chia thành 4 bậc:

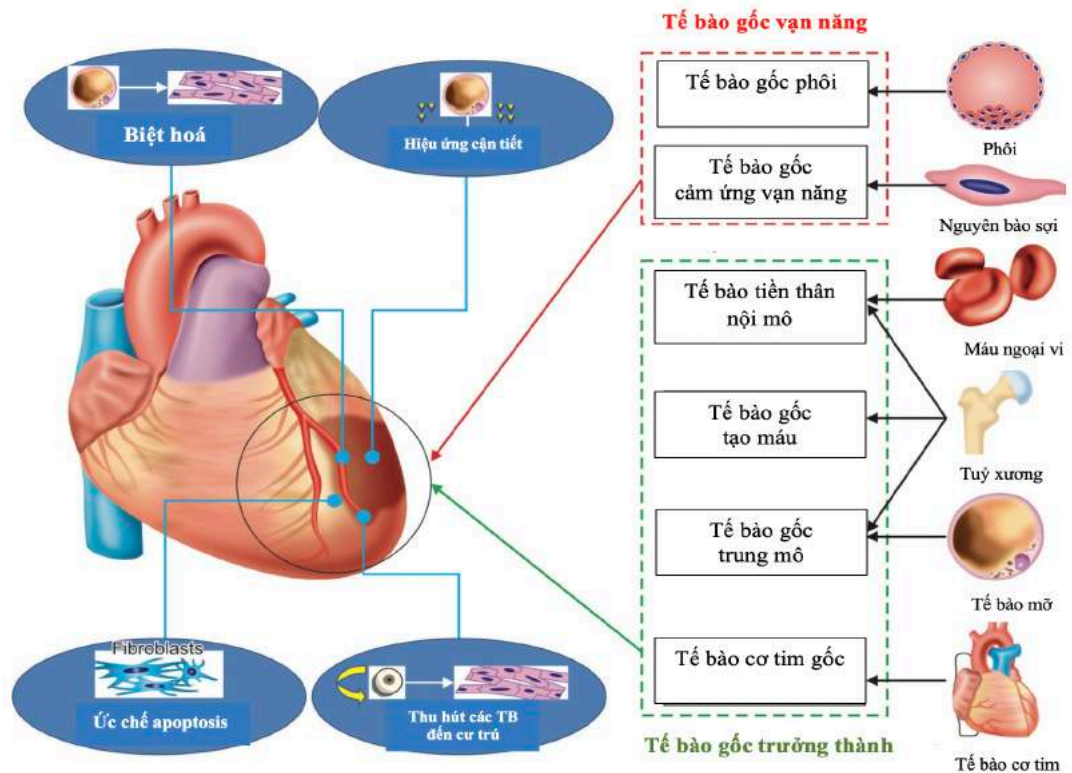
- **TBG toàn năng (*Totipotent stem cells*):** Hợp tử (*Zygote*) là TBG đầu tiên, TBG nguyên thủy. Từ đây phát triển thành túi mầm, rồi tách thành TB bên ngoài tạo bánh rau và khối TB bên trong tạo thành thai nhi.

- **TBG vạn năng (*Pluripotent stem cells*):** đó là TBG thuộc khối TB lên trong của túi mầm, phát triển thành 3 lá thai: ngoại bì, trung bì và nội bì.

- **TBG đa năng (*multipotent stem cells*):** TBG này có thể phát triển thành 2, 3, 4 thành TBG kế cận, để thành TBG đơn dòng.

- **TBG đơn dòng (*monopotent stem cells*)** hay đơn khả năng (*unipotent stem cells*): TBG này chỉ sinh sản và biệt hóa thành 1 dòng TB trưởng thành, có chức năng cá thể.

1.2.2. Các dòng tế bào gốc được sử dụng trong điều trị suy tim sau NMCT cấp



Hình 1.2. Các nguồn tế bào gốc được sử dụng và cơ chế tác động trong điều trị suy tim sau nhồi máu cơ tim cấp

1.2.2.1. Tế bào gốc từ tủy xương (Bone Marrow Stem Cells)

Tế bào gốc tủy xương bắt đầu được thử nghiệm trên người từ năm 2001 và cho tới nay là nguồn tế bào gốc được sử dụng nhiều nhất trong các nghiên cứu và trong lâm sàng. Hầu như rất ít nghiên cứu sử dụng dòng tế bào gốc riêng biệt, mà đa số sử dụng nguồn **tế bào gốc không chọn lọc từ tủy xương**, trong đó chứa sẵn nhiều dòng tế bào rất đa dạng, chưa biệt hoá như tế bào tạo máu gốc (HSCs), tế bào trung mô gốc (MSCs) và tế bào tiền thân nội mô (EPCs).

Tế bào gốc tạo máu biểu hiện CD31, CD34, CD 45, CD 133 có khả năng biệt hoá thành tế bào cơ tim và tế bào nội mô. Tế bào trung mô gốc (mesenchymal stem cells) đa số biểu hiện một số kháng nguyên bề mặt như

CD105 và CD90, trong khi CD17, CD29, CD44, CD73, CD106, CD124 và CD166 gặp ở một số tế bào. MSC được cho là có đặc quyền miễn dịch không bộc lộ phân tử MCH lớp II nên đây là dòng tế bào thích hợp cho cấy tế bào gốc dị gen. Tế bào tiền thân nội mô có thể trực tiếp biệt hoá thành tế bào nội mô hoặc thúc đẩy quá trình tân sinh mạch bằng cách tiết các cytokine.

a) Ưu điểm:

Đây là nguồn TBG có nhiều ưu điểm với khả năng lấy tuỷ dễ dàng, không cần những thiết bị đắt tiền, phức tạp. Tế bào gốc không chọn lọc từ tuỷ xương rất phù hợp để cấy vào cơ tim nhờ khả năng phát triển theo nhiều kiểu khác nhau (theo đường trung mô) để hình thành tế bào cơ trơn, cơ tim, mạch máu non - vốn là ba loại tế bào chủ chốt của quả tim. TBG từ tuỷ xương cũng rất phù hợp để ứng dụng rộng rãi trong lâm sàng do khả năng tách trực tiếp từ dịch chọc tuỷ hoặc thu thập từ máu ngoại vi truyền hoàn hồi đều dễ dàng, mức độ tăng sinh cao trong môi trường nuôi, đặc tính sinh lý/hoá sinh có thể xác định chi tiết trước khi đem cấy.

Đã gần 20 năm kể từ khi được thử nghiệm trên người, có hơn 3000 bệnh nhân đã tham gia các nghiên cứu lâm sàng với liệu pháp sử dụng tế bào gốc tuỷ xương. Qua các kết quả này, các tác giả đã đưa ra các đồng thuận:

- ***Liệu pháp tiêm tế bào gốc tuỷ xương vào động mạch vành là an toàn***

Liệu pháp tiêm tế bào gốc tuỷ xương vào động mạch vành thủ phạm gây NMCT sau khi được can thiệp đặt stent là an toàn do không làm tăng nguy cơ rối loạn nhịp tim [4]. Biến cố tái hẹp trong stent chỉ được ghi nhận trong 1 nghiên cứu nhỏ, không phải là nghiên cứu ngẫu nhiên [18]. Các nghiên cứu gộp sau đó [19] không ghi nhận biến cố tái hẹp và tái can thiệp nhánh ĐMV thủ phạm nhiều hơn so với nhóm chứng. Cuối cùng, các tác giả đều không thấy gia tăng tỷ lệ xuất hiện các loại ung thư ở nhóm được điều trị tế bào gốc tuỷ xương. Tóm lại, đây là nguồn tế bào gốc tỏ ra an toàn nhất trong các nguồn tế bào gốc được sử dụng trên lâm sàng.

- ***Hiệu quả của tế bào gốc tuỷ xương đa số cho kết quả cải thiện lâm sàng hơn so với nhóm chứng***

Mặc dù, tiêu chí chính của các nghiên cứu không cho kết quả tương đồng hoàn toàn, một số nghiên cứu cho kết quả âm tính, tuy nhiên, khi đánh giá trên các nghiên cứu gộp của nhiều nghiên cứu cho kết quả cải thiện về hiệu quả lâm sàng hơn so với nhóm chứng.

Qua một phân tích gộp trên 811 bệnh nhân tham gia trong 13 nghiên cứu thử nghiệm lâm sàng ngẫu nhiên về hiệu quả của tế bào gốc tuỷ xương cho thấy những hiệu quả ở mức độ vừa phải, nhưng có ý nghĩa khác biệt so với nhóm chứng, cụ thể: phân suất tổng máu thất trái cải thiện khoảng 3%, thể tích thất trái cuối tâm thu giảm khoảng 5ml, và kích thước sẹo giảm 3,5% [20]. Các phân tích dưới nhóm cho thấy hiệu quả rõ ràng hơn thấy ở nhóm bệnh nhân được tiêm tế bào gốc trong vòng 7 ngày sau khi bị NMCT (tối ưu là từ 5-7 ngày sau NMCT [21]) và với số lượng tế bào gốc tuỷ xương được truyền vào là trên 100 triệu [20].

b) Nhược điểm:

- ***Tỷ lệ đậu ghép thấp***

Tỷ lệ tế bào gốc tuỷ xương được giữ lại thấp dưới 10% bất kể là đường đưa tế bào vào cơ tim là gì. Tế bào bị rửa trôi thông qua hệ tĩnh mạch vành hoặc bị đẩy bật ra khỏi cơ qua mỗi nhát bóp của quả tim. Hơn nữa, có khoảng 90% tế bào được giữ lại tại cơ tim sẽ chết trong tuần đầu tiên [22]. Nguyên nhân, liên quan đến cơ chế thiếu máu cơ tim, viêm hay chết theo chương trình do mất sự kết dính với mạng lưới ngoại bào. Sau cấy ghép 4 tuần, chỉ có dưới 1% tế bào được đậu ghép thành công [23].

Tỷ lệ đậu ghép thấp không tương xứng với những hiệu quả về cải thiện lâm sàng được ghi nhận qua các nghiên cứu. Chính vì vậy giả thiết về hiệu quả cận tiết của các tế bào gốc được đậu ghép thành công thúc đẩy sự tái tạo

cơ tim và cải thiện chức năng thất trái tỏ ra là cách giải thích hợp lý hơn là khả năng biệt hoá trực tiếp thành tế bào cơ tim.

- ***Hiệu quả cận tiết giảm đi theo tuổi và các yếu tố nguy cơ tim mạch đi kèm***

Tuổi càng cao và càng mắc nhiều yếu tố nguy cơ tim mạch thì càng ảnh hưởng đến chức năng của các tế bào nội sinh và cả môi trường mà tế bào gốc sẽ được đưa vào và đậu ghép. Trong các yếu tố nguy cơ tim mạch, đái tháo đường là yếu tố ảnh hưởng nhiều nhất đến hiệu quả cận tiết của tế bào gốc tuỷ xương. Các nghiên cứu đã cho thấy tỷ lệ tế bào CD34⁺ KDR⁺ EPC ở những bệnh nhân này thấp hơn hẳn so với người khoẻ mạnh.

1.2.2.2. Tế bào gốc trung mô (mesenchymal stem cells)

Nguồn tế bào gốc trung mô đa số nằm ở tuỷ xương, tuy nhiên cũng có thể được phân lập từ mô mỡ và máu cuống rốn. Tế bào gốc trung mô gồm các dòng tế bào CD34⁻ và CD133⁻ có khả năng biệt hoá thành tế bào xương, sụn và mỡ, song cũng có thể biệt hoá thành các tế bào giống cơ tim sau khi cấy vào cơ tim, đồng thời tiết ra cytokine có tác dụng tăng sinh mạch máu, cải thiện dòng chảy trong tuần hoàn bàng hệ.

a) Ưu điểm:

Đây là nguồn tế bào gốc có tính kháng nguyên thấp, có thể nhân rộng trong phòng thí nghiệm nên phù hợp để cấy tế bào gốc dị gen.

Khâu tách chiết từ tuỷ xương và truyền vào cơ tim đã được chứng minh là an toàn cũng như hiệu quả cải thiện tiên lượng đã được thể hiện qua nhiều nghiên cứu và thử nghiệm lâm sàng.

b) Nhược điểm:

Mặc dù, tế bào gốc trung mô tập trung chủ yếu tại tuỷ xương nhưng với số lượng rất nhỏ (chiếm khoảng 0,001 – 0,01% tổng số tế bào tuỷ xương). Chính vì vậy, để đạt được số lượng tế bào đủ để mang lại hiệu quả điều trị thì cần phải nuôi cấy qua nhiều công đoạn. Điều này có thể làm giảm chức năng và chất lượng của tế bào gốc [24]. Số lượng và chất lượng MSC thu lượm được

tử tủy xương cũng giảm đi rõ rệt theo tuổi tác và các yếu tố nguy cơ tim mạch đồng mắc, nhất là đái tháo đường. Với nguồn MSC từ mô mỡ, mặc dù việc tách chiết chỉ cần qua một đường mổ tối thiểu nhưng cũng tiềm ẩn các nguy cơ của huyết khối tĩnh mạch hay tắc động mạch phổi, tổn thương nội tạng hay nhiễm khuẩn [25]. Các biến chứng này hiếm gặp nhưng lại rất nghiêm trọng.

1.2.2.3. Nguyên bào cơ vân (skeletal myoblasts)

Đây là nguồn TBG được thử nghiệm đầu tiên trên người vào tháng 6 năm 2000, sau khi được phân lập từ mảnh sinh thiết cơ đùi, các tế bào được nhân lên và truyền lại bằng cách tiêm vào cơ tim trong khi tiến hành phẫu thuật bắc cầu nối chủ vành ở một bệnh nhân suy tim nặng do thiếu máu cơ tim [26]. Nguyên bào cơ vân hay tế bào “vệ tinh” là nhóm TBG, nằm dưới màng đáy của sợi cơ trưởng thành, bình thường ở trạng thái ngủ. Khác với tế bào cơ tim, sau đẻ, nguyên bào cơ vân vẫn duy trì khả năng vào lại chu trình biệt hoá tế bào và dễ dàng tăng sinh trong môi trường nuôi. Nguyên bào cơ vân có thể phân lập được từ các mẫu sinh thiết sợi cơ vân rồi được nhân lên trong phòng thí nghiệm. Sau khi cấy vào mô chủ, nguyên bào cơ biệt hoá thành tế bào cơ vân trưởng thành, giữ nguyên đặc tính co bóp và khả năng đề kháng với thiếu máu.

a) Ưu điểm:

Đây là dòng tế bào có thể được dễ dàng phân lập, nuôi cấy và được ghép lại cho chính bệnh nhân nên tránh được hiện tượng thải ghép.

b) Nhược điểm:

Qua các nghiên cứu ghi nhận sự tăng tỷ lệ xuất hiện các biến cố rối loạn nhịp tim nguy hiểm khi sử dụng nguyên bào cơ vân. Cơ chế là do nguyên bào cơ vân sau khi đã đi vào khu trú tại vùng cơ tim tổn thương lại không biệt hoá hoàn toàn thành tế bào cơ tim. Mặt khác, chính do loại tế bào gốc này làm giảm sự biểu hiện của protein connexin dẫn đến làm mất vai trò quan trọng liên kết khe, tạo ra sự xung đột về điện học với tế bào cơ tim nội tại và biệt lập về điện-cơ học với mô chủ

Nghiên cứu MAGIC [27] trên 97 BN NMCT có EF <35% được tiêm nguyên bào cơ vân vào cơ tim trong khi thực hiện phẫu thuật bắc cầu nối chủ vành, sau 6 tháng theo dõi, nhóm tế bào gốc không có sự cải thiện chức năng thất trái hơn so với nhóm chứng. Ngược lại, nghiên cứu ghi nhận các biến cố nghiêm trọng liên quan đến RLNT nguy hiểm tăng cao hơn ở nhóm sử dụng nguyên bào cơ vân. Các quan ngại về các biến cố RLNT đã khiến nguồn tế bào gốc này không còn được sử dụng phổ biến.

1.2.2.4. Tế bào cơ tim gốc

Tế bào cơ tim gốc (Cardiac stem cells) hiện diện ở quả tim trong thời kỳ phôi thai, sơ sinh sau đẻ và ngay cả ở tuổi trưởng thành, giữ khả năng biệt hoá thành cơ tim hoặc mạch máu và có thể phân lập rồi nhân lên trong phòng thí nghiệm từ các mẫu sinh thiết cơ tim.

Tế bào cơ tim gốc (CSCS) cư trú tại các “ổ” (niches) trong tim và giữa vai trò biệt hoá tái tạo thành cơ tim hay mạch máu. Tuy nhiên, với số lượng rất ít, ước tính chỉ khoảng 1 tế bào cơ tim gốc trên 10.000 tế bào cơ tim [28].

Sự thay thế các tế bào cơ tim giảm đi theo tuổi (1% ở tuổi 25 và chỉ còn 0,45% khi 75 tuổi) và chỉ có dưới 50% các tế bào cơ tim được thay mới trong suốt cuộc đời của một người trưởng thành [29].

a) Ưu điểm:

Cũng giống như nguyên bào cơ vân, ưu điểm của tế bào cơ tim gốc có khả năng điều hoà miễn dịch và ức chế miễn dịch. Các nghiên cứu cho thấy nguồn TBG này biểu hiện MHC lớp I nhưng thiếu kháng nguyên MHC lớp II nên tránh được sự đào thải miễn dịch

b) Nhược điểm:

Tế bào cơ tim gốc chiếm tỷ lệ rất nhỏ trong cơ tim và lại giảm đi theo tuổi, chính vì vậy khâu phân lập, nuôi cấy nhân số lượng sẽ khó khăn, tổn

kém, cũng như mất thời gian hơn. Mặt khác, để lấy được nguồn tế bào này từ cơ tim đòi hỏi phải tiến hành thủ thuật xâm lấn là sinh thiết cơ tim.

1.2.2.5. Tế bào gốc phôi người

TBG phôi (human embryonic stem cells- hESCs) có nguồn gốc từ khối tế bào thuộc lớp bên trong của túi phôi khi ở giai đoạn phôi nang, tiền làm tổ.

a) Ưu điểm:

Chúng có khả năng tự làm mới để tạo thành một số lượng lớn tế bào mà không thay đổi đặc tính đa tiềm năng và có khả năng biệt hóa thành các loại tế bào khác nhau trong cơ thể, trong đó có cả tế bào cơ tim với những đặc điểm về cấu trúc và chức năng của tế bào cơ tim non.

b) Nhược điểm:

Ngay cả khi chưa biệt hoá, các TBG phôi người biểu hiện mức thấp của kháng nguyên HLA lớp I sau đó tăng lên khi tế bào dần trưởng thành. Chính vì vậy, có thể xuất hiện hiện tượng thải ghép khi tế bào gốc được cấy vào vật chủ.

Các nghi ngại về khả năng hình thành các khối u quái (teratomas) do TBG phôi có khả năng biệt hoá in vivo thành khối u quái, các khối u này chứa các tế bào có đặc điểm giống như các tế bào trong ba lớp mầm phôi: nội bì, trung bì, ngoại bì.

Các thử nghiệm trên động vật đã ghi nhận các RLNT nguy hiểm do mặc dù có tạo được các khoảng nối giữa các TBG với tế bào vật chủ nhưng chính do sự hình thành các mô sợi bảo vệ bao quanh các tế bào gốc được ghép đã khiến cho dẫn truyền điện học không được trọn vẹn và gây ra các RLNT [30]. Cuối cùng, trở ngại lớn nhất của việc ứng dụng nguồn tế bào gốc này là những tranh cãi về vấn đề đạo đức do sử dụng phôi thai người.

1.2.2.6. Tế bào gốc cảm ứng vạn năng

Phát minh tìm ra nguồn tế bào gốc cảm ứng vạn năng (Induced pluripotent stem cells – iPSCs) được coi là cột mốc quan trọng trong sự phát

triển của nền y học tái tạo. Năm 2006, GS. Shinya Yamanaka tại Đại học Kyoto, Nhật Bản, đã công bố bốn gene với các yếu tố sao chép được mã hóa đặc biệt, giúp các tế bào trưởng thành được tái lập trình để thành các tế bào gốc đa tiềm năng tương tự như tế bào gốc phôi. Cùng với GS John Gurdon, ông được trao giải Nobel Y sinh 2012 cho những “phát hiện về các tế bào trưởng thành có khả năng được tái lập trình để trở thành những tế bào gốc cảm ứng vạn năng”.

a) Ưu điểm:

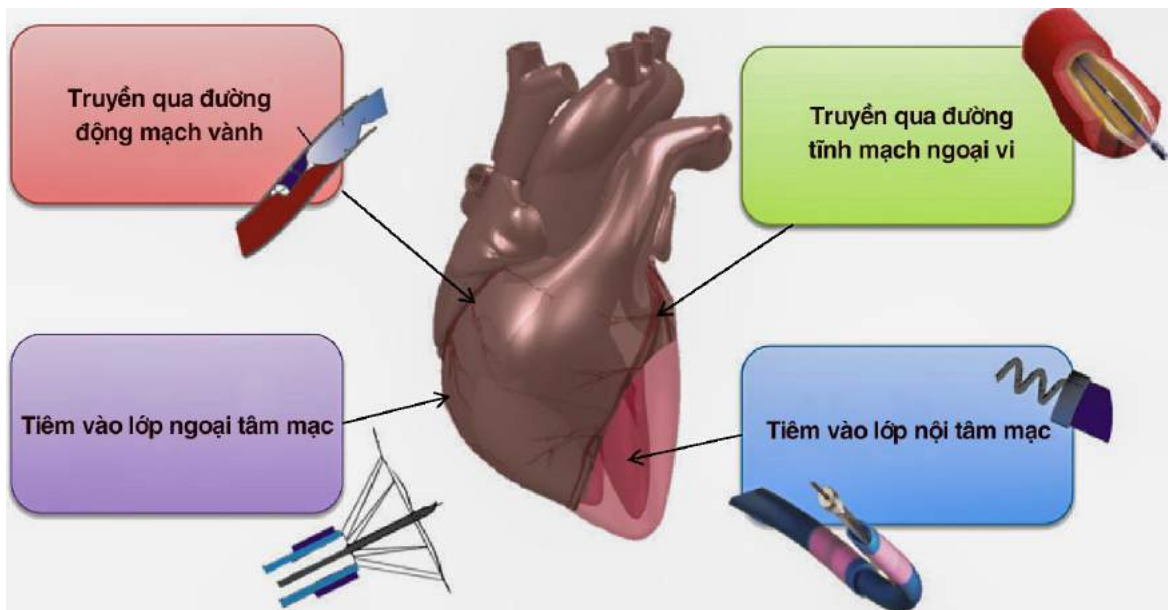
Các tế bào iPS có thể được tạo ra từ các tế bào trưởng thành trên các mô của cơ thể, đây nguồn cung cấp tế bào tự thân không giới hạn, hỗ trợ đắc lực cho việc cấy ghép mà không lo nguy cơ bị hệ miễn dịch đào thải. Ngoài ra, nguồn TBG này khắc phục được vấn đề đạo đức khi không phải sử dụng phôi thai người.

b) Nhược điểm:

Để tạo ra được các dòng tế bào iPS riêng biệt cần đầu tư về thời gian và chi phí lớn. Ví dụ như nếu tạo ra 100-1000 tế bào gốc cơ tim cần tối thiểu 6 tháng. Ngoài ra giai đoạn tái lập trình tế bào trưởng thành biến thành iPS có thể gây ra những nguy cơ tiềm ẩn. Chẳng hạn, nếu sử dụng virus để thay đổi kiểu gene trong tế bào, thì một số gene biểu hiện gây bệnh ung thư (oncogene) có khả năng sẽ bị kích hoạt.

1.2.3. Các phương thức cấy ghép tế bào gốc trong điều trị suy tim sau NMCT cấp

Mục đích của bất kỳ phương thức cấy nào đều nhằm đưa đến mô đích một lượng tế bào đủ lớn và duy trì tối đa hiện diện của chúng tại chỗ, vì thế rất cần tính tới vị trí cấy ghép (ảnh hưởng đến khả năng sống ngắn hạn và cả khả năng biệt hoá), khả năng kết dính, xuyên thành mạch và vào mô. Thực tế, các nghiên cứu hiện nay thường áp dụng các đường cấy ghép tế bào gốc như sau:



Hình 1.3. Các phương thức cấy ghép tế bào gốc vào tim

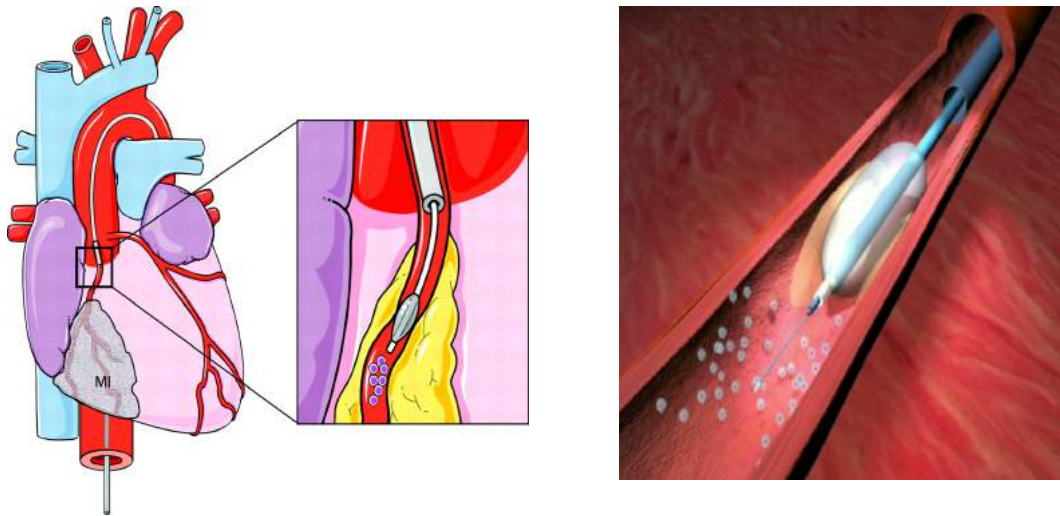
1.2.3.1. Truyền qua đường động mạch vành

Đường mạch máu đặc biệt phù hợp để cấy tế bào vào cơ tim sau NMCT cấp và đã được tái lưu thông (nong/đặt stent ĐMV) khi dòng chảy động mạch vành (ĐMV) và mật độ các phân tử gắn kết tế bào và chất hoá ứng động còn ở mức cao. Tuy nhiên, số lượng tế bào được gắn kết (homing) vào cơ tim bị tổn thương bằng phương thức này không cao. Tác giả Hofman đã tiến hành đánh dấu các tế bào gốc tuỷ xương bằng 18 – fluorodeoxyglucose trước khi tiêm vào động mạch vành, kết quả cho thấy chỉ có khoảng 1,3% đến 2,6% số lượng tế bào này đến và cư trú lại được vào cơ tim [31].

Truyền qua đường động mạch vành chọn lọc được thực hiện bằng cách bơm căng một bóng nong ĐMV (*over-the-wire balloon*) để gây tắc tạm thời ĐMV thủ phạm NMCT (vị trí đã được can thiệp), sau đó truyền tế bào gốc qua lòng của quả bóng nong nói trên nhằm kéo dài tối đa thời gian tiếp xúc giữa các tế bào gốc và mạng lưới vi mạch tận của ĐMV thủ phạm. Số lượng mỗi lần truyền khoảng 3-5 ml, chứa khoảng 10 triệu tế bào gốc đơn nhân [32]. Trong một lần tiến hành thủ thuật có thể tiến hành truyền nhiều lần, với mỗi lần lên bóng khoảng 3 phút và nghỉ 3 phút.

Kỹ thuật này tương đối đơn giản, có thể thực hiện nhanh chóng trong chưa đầy một giờ. Các nghiên cứu hiện nay cho thấy đây là phương pháp hiệu quả, khá đơn giản và tiện dụng [32].

Tuy nhiên, nhược điểm là tỷ lệ tế bào gốc cư trú lại được cơ tim thấp, có thể có hiện tượng tắc vi mạch khi nguồn tế bào gốc là những tế bào có kích thước lớn như tế bào trung mô gốc hoặc nguyên bào cơ vân, và không thể truyền tế bào gốc với những mạch đã tắc mà không thể tái thông [33].



Hình 1.4. Truyền tế bào gốc qua đường động mạch vành chọn lọc

1.2.3.2. Truyền qua đường tĩnh mạch ngoại vi

Phương pháp này có vẻ đơn giản nhất, nhưng một số lớn các TBG sau khi truyền tĩnh mạch sẽ di chuyển và cư trú tại các mô ngoài mô đích, hạn chế khả năng ứng dụng lâm sàng của kỹ thuật này. Hiện nay người ta dùng các biện pháp Hoá ứng động tế bào gốc và tế bào non tự thân bằng các chất cytokine... tuy đơn giản, ít sang chấn song mới chỉ được thử nghiệm *in vivo* rất hạn chế.

1.2.3.3. Tiêm trực tiếp vào thành tâm thất

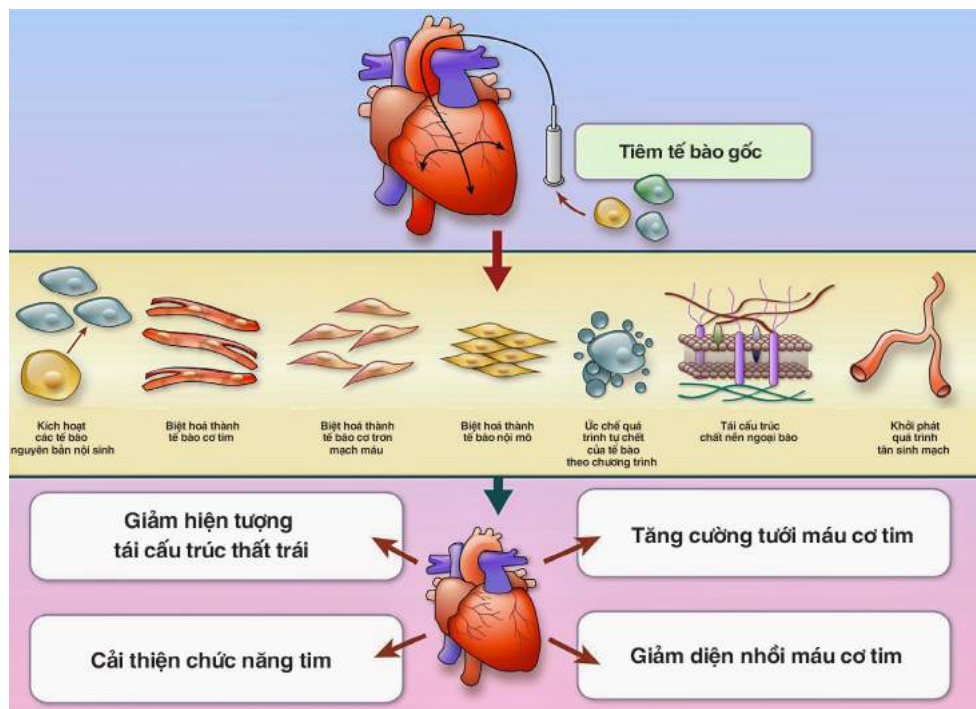
Đây là cách thức cấy được ưa chuộng đối với bệnh nhân ở giai đoạn muộn, khi ĐMV tắc ngăn cản quá trình phân tán TBG theo đường mạch máu (bệnh ĐMV mạn tính) hoặc khi chỉ còn rất ít tế bào còn sót lại (mô sẹo) đồng thời rất phù hợp với những dòng tế bào gốc có kích thước lớn như tế bào trung

mô gốc hoặc nguyên bào cơ vân, vốn dễ hình thành các cục nghẽn nhỏ gây tắc mạch vành. Biện pháp này chỉ phù hợp với bệnh nhân có bệnh ĐMV mạn tính. Tuy nhiên, khi nguồn TBG được tiêm vào những vùng cơ tim mà nguồn tưới máu nghèo nàn cũng làm giảm tỷ lệ sống sót của các tế bào này [33].

Đối với bệnh nhân NMCT cấp thì khó khăn hơn về kỹ thuật nhất là khi cần cấy vào vùng ranh giới của ổ nhồi máu cũng như nguy cơ gây thủng tim khi tiêm vào vùng cơ đang tổn thương sau NMCT. Tiêm qua tĩnh mạch vành

Sử dụng một hệ thống ống thông tích hợp siêu âm dẫn đường và kim tiêm để cấy tế bào gốc vào cơ tim qua đường tĩnh mạch vành, để cấy tế bào gốc song song với bề mặt thất và sâu xuống vùng cơ tim tổn thương không còn sống cho những bệnh nhân suy tim-cơ tim giãn do thiếu máu. Biện pháp này khá phức tạp, đòi hỏi có các phương tiện định vị như hệ thống NOGA thăm dò điện sinh lý tim và tiêm trực tiếp từ trong nội mạc ra.

1.3. CƠ CHẾ HOẠT ĐỘNG CỦA TẾ BÀO GỐC TRONG ĐIỀU TRỊ SUY TIM SAU NMCT CẤP



Hình 1.5. Cơ chế hoạt động của tế bào gốc trong điều trị suy tim sau nhồi máu cơ tim cấp

1.3.1. Biệt hoá thành các tế bào cơ tim

Về mặt lý thuyết, sự biệt hoá của tế bào gốc thành tế bào cơ tim, mạch máu có vẻ là cách giải thích hợp lý nhất, tuy nhiên trên thực tế các bằng chứng qua các nghiên cứu cho tới thời điểm hiện tại lại không ủng hộ rằng đây là cơ chế chủ yếu.

Qua theo dõi, 90% tế bào sẽ bị rửa trôi trong vòng 24 giờ đầu, và có tới 90% các tế bào còn bám trụ lại được sẽ bị chết trong tuần đầu. Vì vậy, chỉ có dưới 1% các tế bào gốc được tiêm vào có thể được gắn kết vào vùng cơ tim tổn thương trong thời gian dài sau đó [34], [35].

Cơ chế biệt hoá tế bào gốc trung mô thành tế bào cơ tim còn gây nhiều tranh cãi, có các thử nghiệm lâm sàng ủng hộ giả thiết này [36], [37] cũng như các kết quả từ các nghiên cứu khác bác bỏ [38], [39].

Tương tự, TB cơ tim gốc – là TBG đa năng, có thể biệt hoá thành TB cơ tim, TB nội mô và tế bào cơ trơn mạch máu qua các thử nghiệm in vitro [28]. Tuy nhiên, trên các thử nghiệm trên chuột [40] và lợn là các đối tượng nghiên cứu bị suy tim mãn tính sau NMCT, kết quả cho thấy sự cải thiện chức năng thất trái và số lượng tế bào được biệt hoá là không tương xứng.

Trong hầu hết các nghiên cứu cho tới nay cho thấy tình trạng cải thiện chức năng tim mạch dường như không liên quan đến các số lượng tế bào gốc được biệt hoá thành cơ tim. Chính vì vậy, các cơ chế khác đóng vai trò chủ chốt hơn được trình bày ngay sau đây.

1.3.2. Hiệu ứng cận tiết

Hiệu ứng cận tiết được coi là cơ chế quan trọng nhất tạo ra hiệu quả của tế bào gốc trong điều trị các bệnh lý tim mạch [41] bằng cách tiết ra các chất tín hiệu như cytokin, chemokine, các yếu tố tăng trưởng, exosome và các tiểu phân tử trong tuần hoàn ra các mô xung quanh. Điều này giúp hoạt hoá quá trình tân tạo bao gồm hoạt hoá các tế bào cơ tim gốc nội sinh, tân tạo mạch máu, ức chế

quá trình tự chết của tế bào theo chương trình, tái cấu trúc chất nền ngoại bào. Kết quả, chức năng thất trái được cải thiện, cơ tim được sửa chữa [41].

1.3.2.1. Hoạt hoá các tế bào cơ tim gốc nội sinh

Tang và cộng sự trong thử nghiệm lâm sàng với đối tượng nghiên cứu là chuột bị suy tim sau NMCT, đã tìm thấy tế bào cơ tim gốc được hoạt hoá không những ở vùng bị nhồi máu và cả vùng lân cận. Từ đó cho thấy giả thiết hiệu quả cận tiết giúp hoạt hoá các cơ tế bào cơ tim gốc [40]. Chính các tế bào cơ tim gốc này lại tiết ra các yếu tố tăng trưởng làm thu hút các tế bào khác đến cư trú và biệt hoá thành cơ tim, mạch máu [42].

1.3.2.2. Khởi phát quá trình tân sinh mạch

Các tế bào gốc có thể khởi phát quá trình tân sinh mạch bằng cách tiết ra các chemokine - yếu tố bắt nguồn từ tế bào đệm và các yếu tố tăng sinh mạch máu [43]. Các tế bào tiền thân nội mạc di cư đến vùng cơ tim bị thiếu máu sẽ tiết ra enzyme tổng hợp Nitric oxide cảm ứng tại nội mô và kéo dài thời gian sống của tế bào này [44].

Đây là cơ chế đóng vai trò quan trọng trong các trường hợp tắc mạn tính động mạch vành, khi mà vùng cơ tim bị thiếu máu nhưng vẫn còn khả năng sống sót. Sự tăng sinh mạch giúp cải thiện tình trạng hệ thống mạch máu nghèo nàn ở những bệnh nhân này [45]. Trên lâm sàng, việc cải thiện tuần hoàn bàng hệ này giúp cải thiện chức năng co bóp của cơ tim.

Tuy nhiên, với những bệnh nhân mà vùng cơ tim bị tổn thương đã được tái thông, hay được tưới máu bởi các mạch máu lớn, hoặc những bệnh cơ tim không do thiếu máu thì cơ chế này lại không có vai trò rõ ràng nữa [40].

1.3.2.3. Ức chế quá trình tự chết của tế bào theo chương trình (apoptosis)

Hàng loạt các nghiên cứu đã cho thấy các yếu tố cận tiết như yếu tố tăng trưởng insulin-1 được tiết ra bởi các tế bào gốc có thể giúp ức chế quá trình apoptosis [46]. Nghiên cứu của Bonaros và cộng sự cho thấy khi kết hợp

nguyên bào cơ vân và tế bào AC133+ giúp cải thiện chức năng cơ tim thông qua hạn chế apoptosis [47].

1.3.2.4. Ức chế sự phì đại cơ tim

Qua một số các nghiên cứu về suy tim cho thấy có sự giảm phì đại cơ tim ở những bệnh nhân được điều trị TBG [40]. Cơ chế của hiện tượng này cũng chưa thật sự rõ ràng là do cơ chế tác động trực tiếp của các tế bào gốc hay là thứ phát do hoạt động của tim được cải thiện nhờ các cơ chế nêu trên.

1.3.2.5. Tái cấu trúc chất nền ngoại bào

Tế bào gốc có khả năng điều hoà một số thành phần cấu tạo nên chất nền ngoại bào giúp làm hạn chế vùng nhồi máu lan rộng, thúc đẩy quá trình tái cấu trúc thất trái và giảm sẹo xơ cơ tim.

Các nghiên cứu đã chỉ ra nguyên bào cơ vân có tác dụng bảo tồn cấu trúc của mạng lưới collagen giúp giảm sự xơ hoá ở vùng ngoại vi và lân cận với vùng nhồi máu [48]. Nguồn TBG này cũng có khả năng điều chỉnh MMP-2 và ức chế nồng độ MMP-4 tại mô, tạo ra các tác động thuận lợi trên chuyển hoá của chất nền ngoại bào [49]. Các Matrix Metalloproteinase (MMPs) là một họ các enzyme giữ chức năng quan trọng trong việc phân hủy chất nền ngoại bào, phá vỡ lớp màng cơ bản và được biểu hiện trong các mảng xơ vữa động mạch.

1.4. KẾT QUẢ CÁC THỬ NGHIỆM LÂM SÀNG SỬ DỤNG LIỆU PHÁP TẾ BÀO GỐC TUỶ XƯƠNG TỰ THÂN TRONG ĐIỀU TRỊ SUY TIM SAU NHỒI MÁU CƠ TIM CẤP

1.4.1. Trên thế giới

Trong khoảng thời gian 20 năm qua, đã có khoảng hơn 90 nghiên cứu, thử nghiệm lâm sàng ngẫu nhiên có đối chứng với hơn hàng chục nghìn bệnh nhân tham gia, được cấy tế bào gốc tuỷ xương tự thân trong điều trị NMCT cấp, suy tim hay đau ngực dai dẳng.

Nghiên cứu thử nghiệm lâm sàng đầu tiên áp dụng trên đối tượng là con người được công bố năm **2001** tại Đức. Tác giả Strauer và cộng sự [50] đã

tiến hành tiêm tế bào gốc đơn nhân tủy xương tự thân vào động mạch vành cho một bệnh nhân nam 46 tuổi. Bệnh nhân này trước đó bị nhồi máu cơ tim cấp, tắc hoàn toàn động mạch liên thất trước và đã được can thiệp đặt stent. Sau tiêm tế bào gốc 10 tuần theo dõi, diện tích vùng nhồi máu cơ tim giảm từ 24,6% xuống 15,7%, chức năng tâm thu thất trái và chỉ số tim tăng từ 20% lên 30%. Thành công từ trường hợp ban đầu này đã khởi đầu cho hàng loạt nghiên cứu sau đó.

Năm 2002, tác giả Strauer và cộng sự tiếp tục tiến hành cấy ghép TBG tủy xương tự thân tiêm vào động mạch vành cho 10 BN suy tim sau NMCT, so sánh với 10 BN nhóm chứng chỉ được can thiệp ĐMV qua da thường quy. Kết quả sau 3 tháng theo dõi, ở nhóm được cấy ghép tế bào gốc diện nhồi máu được cải thiện trên kỹ thuật chụp thất đồ (ventriculography) (từ 30 ± 13 giảm còn $12 \pm 7\%$, $p=0,005$), và sự cải thiện ở nhóm bệnh nhân này nhiều hơn nhóm chứng một cách có ý nghĩa thống kê ($p=0,04$) [51].

Cũng trong năm 2002, thử nghiệm **TOPCARE-AMI** [52] cũng đã được đăng tải kết quả trên tạp chí Circulation. Thử nghiệm được tiến hành trên 29 bệnh nhân nhồi máu cơ tim được tiêm TBG tủy xương tự thân sau khoảng $4,9 \pm 1,5$ ngày sau can thiệp ĐMV. Nhóm chứng có 30 bệnh nhân được tiêm tế bào tiền thân lưu hành (circulating blood-derived progenitor cells-CPCs). Sau 4 tháng theo dõi, BN được chụp buồng thất trái và cho kết quả phân số tổng máu thất trái cải thiện rõ rệt và có ý nghĩa thống kê ($50 \pm 10\%$ tới $58 \pm 10\%$; $p<0,001$) và thể tích cuối tâm thu thất trái giảm (từ 54 ± 19 ml xuống còn 44 ± 20 ml; $p<0,001$). Qua chụp cộng hưởng từ tim, cũng cho thấy kết quả cải thiện EF ($p<0,001$) và vùng nhồi máu cơ tim được thu nhỏ hơn.

Năm 2004, thử nghiệm lâm sàng ngẫu nhiên có đối chứng **BOOST** [4] thực hiện trên 30 bệnh nhân được cấy ghép tế bào gốc tự thân sau can thiệp NMCT và 30 bệnh nhân nhóm chứng. Cộng hưởng từ tim cũng là phương

pháp chẩn đoán hình ảnh được lựa chọn để đánh giá sự thay đổi của chức năng tâm thu thất trái sau 6 tháng. Kết quả cho thấy: EF tăng thêm 6,7% so với nhóm chứng chỉ tăng 0,7% ($p=0,0026$). Mặc dù sự cải thiện chức năng thất trái là rõ ràng ở nhóm được cấy ghép tế bào gốc, nhưng không có sự khác nhau giữa 2 nhóm về tỷ lệ xuất hiện các biến cố tim mạch. Những lợi ích quan sát được đã mất sau 18 tháng trừ trường hợp có diện nhồi máu lớn ($>60\%$) và LVEF thấp $< 50\%$ tại thời điểm tiêm tế bào gốc .

Trong số những thử nghiệm sử dụng tế bào gốc từ máu hoặc tủy xương, thử nghiệm có đối chứng, mù đôi **REPAIR – AMI** [53] đánh dấu cột mốc quan trọng nhất. Đây là một trong những thử nghiệm có số lượng bệnh nhân lớn nhất, với 204 bệnh nhân nhồi máu cơ tim đã được can thiệp ĐMV qua da thành công. Sau 3-7 ngày, người bệnh sẽ được lựa chọn ngẫu nhiên vào nhóm được tiêm tế bào gốc tủy xương tự thân vào động mạch vành hoặc nhóm chỉ tiêm giả dược. Phân số tổng máu thất trái được đánh giá lại sau 4 tháng, kết quả cho thấy ở nhóm được cấy ghép tế bào gốc tự thân sự cải thiện khoảng 2,5% hơn so với nhóm chứng ($5,5 \pm 7,3\%$ so với $3,0 \pm 6,5\%$, 95% CI, 0,5-4,5, $p=0,01$). Và ở nhóm bệnh nhân có chức năng tâm thu thất trái giảm nhiều, được cấy ghép tế bào gốc tự thân thì sự hồi phục lại nhanh hơn và nhiều hơn so với nhóm còn lại. Kết quả sự cải thiện phân số tổng máu ở những bệnh nhân được cấy ghép tế bào gốc tiếp tục được duy trì sau 4 năm qua đánh giá bằng chụp cộng hưởng từ tim. Tương tự như nghiên cứu BOOST, những ca có LVEF $< 50\%$ có sự cải thiện là rõ ràng hơn.

Nghiên cứu **FINCELL** [54] thử nghiệm trên 80 bệnh nhân, nhóm bệnh được tiêm tế bào gốc tự thân tủy xương ($4,0 \pm 2,0 \times 10^8$ tế bào) vào động mạch vành sau 2 đến 6 ngày sau NMCT cấp có ST chênh lên, so sánh với nhóm chứng chỉ được tiêm giả dược. Sau 6 tháng theo dõi, nhóm được tiêm tế bào gốc có sự cải thiện LVEF hơn một cách có ý nghĩa so với nhóm chứng

(4,0% ± 11,2% so với -1,4% ± 10,2%, p=0,03). Tuy nhiên, sự cải thiện này lại không mang lại khác biệt về biến cố tim mạch chính và rối loạn nhịp tim.

Bên cạnh các nghiên cứu cho kết quả dương tính, thì cũng có một số nghiên cứu lại không thấy được lợi ích cải thiện lâm sàng và tiên lượng của tế bào gốc tủy xương. Một số nghiên cứu về thời gian tối ưu để tiêm tế bào ở bệnh nhân nhồi máu cơ tim cấp chưa mang lại kết quả như mong đợi. Đặc biệt, các nghiên cứu **TIME**, **lateTIME** [55] và gần đây là **REGENERATE-AMI** [56] đã không thể chứng minh lợi ích của việc tiêm sớm (3-7 ngày) và/hoặc muộn (2-3 tuần) tế bào gốc trong điều trị nhồi máu cơ tim cấp.

Nghiên cứu **HEBE** [57] chia ngẫu nhiên 200 bệnh nhân NMCT thành 3 nhóm: nhóm được tiêm TBG đơn nhân tủy xương vào động mạch vành sau 3 đến 8 ngày sau NMCT, nhóm được tiêm tế bào đơn nhân tiền thân lưu hành và nhóm chỉ điều trị chuẩn mà không tiêm placebo. Sau thời gian 4 tháng, không thấy có sự khác biệt về chức năng thất trái, diện nhồi máu cũng như các biến cố tim mạch chính ở 3 nhóm này. Kết quả tương tự cũng lặp lại trong nghiên cứu **ASTAMI** [58] khi LVEF và các biến cố tim mạch chính là không có sự cải thiện rõ rệt ở nhóm được tiêm tế bào gốc so với nhóm chứng.

Qua kết quả của hơn 60 nghiên cứu, thử nghiệm lâm sàng ngẫu nhiên đã công bố hơn 18 năm qua, đã có một số **nghiên cứu gộp** đánh giá hiệu quả của nguồn TBG tủy xương trong điều trị suy tim sau NMCT cấp. Một nghiên cứu gộp gần đây, dựa trên tổng hợp từ 22 nghiên cứu với 2037 bệnh nhân, trong đó có 1218 bệnh nhân được điều trị bằng tế bào gốc tủy xương đơn nhân [59]. Kết quả cho thấy đây là một biện pháp điều trị an toàn, LVEF tăng (+2,1%), giảm diện cơ tim bị nhồi máu (-2,7%) và thể tích thất trái cuối tâm thu giảm đáng kể (-4 ml) mà không làm tăng các biến cố ngắn hạn. Phân tích dưới nhóm sâu hơn cho thấy sự cải thiện LVEF rõ ràng nhất ở (1) nhóm bệnh nhân có mức LVEF ban đầu thấp, (2) nhóm được tiêm nhiều hơn 1×10^6 tế bào gốc, (3) thời gian được tiêm tế bào gốc trong từ 5 đến 30 ngày sau NMCT.

Một nghiên cứu gộp khác [60] từ 50 nghiên cứu với 2625 BN được tuyển chọn với chẩn đoán bệnh tim thiếu máu cục bộ (cả cấp và mạn tính) đã cho kết quả ở nhóm được điều trị bằng tế bào gốc tủy xương có sự cải thiện hơn về LVEF (+3,95%), diện nhồi máu cơ tim được thu nhỏ (-4,03%) và thể tích cuối tâm thu thất trái giảm (-5,23 ml). Tương tự như nghiên cứu gộp trên, khi phân tích dưới nhóm cho thấy (1) nhóm BN có LVEF ban đầu thấp và (2) được nhận nhiều hơn 4×10^7 TBG tủy xương thì có sự cải thiện LVEF nhiều hơn so với nhóm còn lại. Cả 2 phân tích gộp trên đều nhấn mạnh đến tầm quan trọng của số lượng tế bào gốc sử dụng, lựa chọn thời điểm tiêm cũng như diện cơ tim nhồi máu đóng vai trò quan trọng đến kết quả và tiên lượng điều trị. Điểm cần nhấn mạnh là ở nhóm TBG cho thấy có sự cải thiện có ý nghĩa về tỷ lệ tử vong do mọi nguyên nhân (OR: 0,39), tử vong do nguyên nhân tim mạch (OR: 0,41), tái NMCT (OR: 0,25) và tái hẹp trong stent (OR: 0,34). Không có sự khác biệt về biến cố xuất hiện loạn nhịp thất ở 2 nhóm.

Ngược lại, cũng có nghiên cứu gộp cho kết quả âm tính về hiệu quả của tế bào gốc tủy xương trong điều trị suy tim sau NMCT cấp. Một tổng quan hệ thống dữ liệu Cochrance công bố năm 2015 [61] với 41 nghiên cứu ngẫu nhiên, có đối chứng, sử dụng tế bào đơn nhân tủy xương trên 2732 bệnh nhân cho thấy liệu pháp này an toàn nhưng không cải thiện chất lượng cuộc sống hay LVEF ngắn hạn và dài hạn. Mức khác biệt trung bình của LVEF giữa nhóm điều trị và nhóm chứng là 2-5%. Mức khác biệt này tương đương với sai số thường gặp trong các kỹ thuật chẩn đoán hình ảnh và không có ý nghĩa lâm sàng.

Kết quả của các thử nghiệm lâm sàng về các tế bào đơn nhân tủy xương (BMC) ở những bệnh nhân có bệnh tim thiếu máu cục bộ là không đồng nhất do thời gian quan sát khác nhau sau khi cấy ghép BMC, sự khác biệt lớn trong tách chiết BMC và đặc tính của tế bào, kỹ thuật và thời gian cấy ghép BMC, số lượng và khối lượng tế bào tiêm. Tuy nhiên, xu hướng quan

trọng có thể được thấy rõ từ ba phân tích gộp riêng biệt từ nhiều thử nghiệm BMC tự thân dùng cho bệnh nhân chủ yếu qua đường truyền vào động mạch vành trong điều trị nhồi máu và/ hoặc bệnh cơ tim thiếu máu cục bộ. Nói chung, liệu pháp tế bào gốc tủy xương cải thiện đáng kể EF khoảng 3-4% (1,26-7,4%), giảm thể tích cuối tâm thu thất trái khoảng 5,7 ml (-1,41 đến -12,20 ml) và làm giảm kích thước vùng nhồi máu khoảng 4,9% (-1,11 đến -9,10%) so với nhóm chứng [62], [63], [64], [20]. Về tính an toàn, không phân tích gộp nào cho thấy có sự gia tăng rối loạn nhịp tim, khối u, ung thư. Do đó, liệu pháp cấy ghép tế bào gốc tự thân cho thấy tính an toàn và khả năng giúp cải thiện phân suất tổng máu thất trái và giảm kích cỡ vùng nhồi máu.

1.4.2. Tại Việt Nam

Năm 2007, Trường Đại học Y Hà Nội đã chủ trì nghiên cứu một đề tài cấp Nhà nước KC01/06 với nội dung “Ứng dụng tế bào gốc trong điều trị một số bệnh tim mạch, giác mạc và cơ quan tạo máu” do GS.TS. Đỗ Doãn Lợi làm chủ nhiệm. Đề tài đã được nghiệm thu với kết quả đạt được đáng khích lệ. Một loạt các hướng nghiên cứu cận lâm sàng và lâm sàng đã được triển khai như nghiên cứu nuôi cấy tế bào gốc, biệt hóa tế bào cơ tim từ phôi thai, nghiên cứu nuôi cấy mảnh giác mạc, ứng dụng trong điều trị bệnh tạo máu, và đặc biệt đã triển khai bước đầu trên một số bệnh nhân suy tim sau nhồi máu cơ tim cấp.

Đề tài nhánh (thuộc đề tài cấp Nhà nước KC01/06): “*Điều trị thử nghiệm tế bào gốc tự thân từ tủy xương cho bệnh nhân suy tim nặng do nhồi máu cơ tim*” do GS.TS. Nguyễn Lâm Việt làm chủ nhiệm đề tài đã bước đầu cho thấy tính khả thi và hiệu quả của phương pháp này. Nghiên cứu được công bố trên Tạp chí Tim Mạch Việt Nam số 52 và 54 năm 2010, do với số lượng BN còn hạn chế (6 BN) nên đề tài mới chỉ có thể có những kết luận sơ bộ ban đầu. Kết quả sơ bộ: có sự cải thiện rõ rệt về triệu chứng cơ năng, chỉ số BNP và EF của người bệnh ở thời điểm 1 năm sau tiêm tế bào gốc so với trước điều trị [7], [65].

1.5. CÁC YẾU TỐ ẢNH HƯỞNG ĐẾN KẾT QUẢ ĐIỀU TRỊ SUY TIM SAU NHỒI MÁU CƠ TIM CẤP BẰNG LIỆU PHÁP TẾ BÀO GỐC VÀ CÁC HƯỚNG PHÁT TRIỂN TRONG TƯƠNG LAI

1.5.1. Loại tế bào gốc

Có nhiều loại tế bào gốc đang được ứng dụng trong các thử nghiệm lâm sàng cũng như thực hành thường quy. Mỗi loại đều có những ưu và nhược điểm riêng và đã được phân tích trong phần 1.2.2 nêu trên.

Cho tới nay, chưa có các nghiên cứu đối đầu trực tiếp giữa các loại tế bào gốc trong điều trị suy tim sau nhồi máu cơ tim cấp do liên quan đến việc phải tìm được liều lượng tế bào gốc là bao nhiêu để có hiệu quả tương đương với từng loại tế bào gốc được lựa chọn. Chính vì vậy, hiện chưa có đồng thuận hay khuyến cáo của các hiệp hội Tim mạch trên thế giới về việc lựa chọn dòng tế bào gốc nào là tối ưu.

Nhìn chung, tế bào gốc tự thân sẽ vẫn là loại tế bào phù hợp nhất do tính an toàn (giảm khả năng phát triển thành ung thư) và tính hòa hợp về miễn dịch. Trong đó, *tế bào gốc tự thân tủy xương* được đưa vào sử dụng từ năm 2004 và là nguồn tế bào gốc được ứng dụng rộng rãi nhất trên toàn thế giới. Với nhiều ưu điểm của dòng tế bào gốc này là khả năng thu thập tế bào từ tủy xương đơn giản, có khả năng phát triển theo nhiều kiểu khác nhau (theo đường trung mô) để hình thành tế bào cơ trơn, cơ tim, mạch máu non - vốn là ba loại tế bào chủ chốt của quả tim. Không cần nhân lên trong ống nghiệm, không liên quan đến vấn đề đạo đức y học. Tính an toàn và hiệu quả cải thiện lâm sàng và chức năng thất trái ở bệnh nhân suy tim sau nhồi máu cơ tim đã được chứng minh qua nhiều nghiên cứu từ hơn 20 năm nay. *Chính với những ưu điểm và tính ứng dụng rất phù hợp với điều kiện cơ sở vật chất của Việt Nam nên nhóm nghiên cứu đã quyết định lựa chọn dòng tế bào gốc tự thân từ tủy xương cho nghiên cứu này.*

Trong tương lai, dòng *tế bào gốc cảm ứng vạn năng* (Induced pluripotent stem cells – iPSCs) là hướng phát triển đầy hứa hẹn. Nguồn tế bào

gốc này thể được tạo ra từ các tế bào trưởng thành trên các mô của cơ thể, đảo ngược chương trình trở thành tế bào gốc cảm ứng vạn năng có tính chất gần giống hoặc không thể phân biệt nổi khi so với dòng tế bào gốc phôi thai về tính chất và chức năng. Đây nguồn cung cấp tế bào tự thân không giới hạn, không bị hệ miễn dịch đào thải và khắc phục được vấn đề đạo đức khi không phải sử dụng phôi thai người. Các nhà khoa học cũng đang nghiên cứu các phương pháp không sử dụng virus để thay đổi kiểu gene trong tế bào nhằm tránh các nguy cơ hình thành khối u.

1.5.2. Liệu tế bào gốc đưa vào

Các nghiên cứu hiện nay đang sử dụng số lượng tế bào gốc là từ 1×10^6 cho tới 2×10^8 , ít hơn nhiều so với số lượng khoảng 1 tỷ tế bào cơ tim bị chết sau cơn nhồi máu cơ tim cấp. Ngoài ra tỷ lệ đậu ghép của các tế bào đưa vào cơ thể cũng thấp do nhiều nguyên nhân, vậy liệu nếu sử dụng liều tế bào gốc lớn hơn có mang lại hiệu quả rõ rệt hơn. Tuy nhiên, với mật độ tế bào gốc đưa vào mạch máu đậm đặc hơn, có thể gây đông vón, tắc mạch và các tác dụng phụ gặp phải ví dụ như rối loạn nhịp tim [66]. Trên thực tế, qua một số nghiên cứu như PROCHYMAL [67], POSEIDON [68] lại cho kết quả đáng ngạc nhiên là liều tế bào gốc thấp hơn lại cho kết quả tốt hơn. Điều này giải thích do tác dụng cận tiết mới là cơ chế chủ đạo tạo nên hiệu quả của tế bào gốc điều trị bệnh tim mạch. Tuy nhiên, các dữ liệu cho tới nay vẫn chưa thống nhất liều tế bào gốc là bao nhiêu là tối ưu, các nghiên cứu sâu hơn về vấn đề này vẫn đang được tiến hành trên toàn thế giới.

1.5.3. Khả năng di cư, làm tổ và đậu ghép của tế bào gốc

Tỷ lệ làm tổ và đậu ghép thấp là thử thách lớn nhất cần khắc phục của phương pháp điều trị bằng tế bào gốc với các bệnh lý tim mạch. Các nghiên cứu cho thấy đa số các tế bào gốc sau khi được đưa vào mạch vành sẽ bị rửa trôi theo dòng máu và chỉ có khoảng 10% số tế bào này còn được giữ lại tại cơ tim và làm tổ [22]. Một số phương án giải quyết đã được đưa ra như sử dụng nút fibrin để tránh cho dòng tế bào gốc trôi ngược trở lại. Các tế bào gốc

được cấy trên các tấm lưới hoặc các khung polymer tự nhiên hoặc tổng hợp để làm tăng tối đa khả năng làm tổ [22, 69].

Ngoài ra, có nhiều phương pháp làm cải thiện khả năng sống sót giúp làm tăng khả năng ghép của TBG như chuyển gen chống quá trình chết theo chương trình như AKT, Bcl-2 [70]. Giúp tế bào trải qua quá trình tiền thích nghi bằng các chất tăng cường eNOS, statin, môi trường thiếu oxy [71] hoặc sốc nhiệt [72], nhờ đó nâng cao khả năng sống còn của TBG, hạn chế bị thải ghép khi được đưa vào cơ tim ở bệnh nhân suy tim.

1.5.4. Phương thức cấy ghép tế bào gốc vào cơ tim

Trong các phương thức cấy ghép tế bào gốc đang được sử dụng thường quy hiện nay (đã được trình bày trong phần 1.2.3) thì phương pháp truyền qua đường động mạch vành vẫn là kỹ thuật được ứng dụng rộng rãi nhất. *Với ưu điểm thực hiện đơn giản, an toàn và hiệu quả [32], nên trong đề tài nghiên cứu này, nhóm nghiên cứu cũng đã lựa chọn phương pháp cấy ghép qua đường động mạch vành trên 67 bệnh nhân.*

Kể cả với phương pháp tiêm trực tiếp tế bào gốc trực tiếp vào thành tâm thất kết hợp khi phẫu thuật tim hở hoặc nhờ vào định vị của hệ thống NOGA giúp tiêm vào lớp nội mạc thì những tế bào gốc ngoại lai này chưa chắc đã làm tổ và biệt hoá được do còn tùy thuộc vào môi trường cơ tim có tưới máu nghèo nàn hay xung khắc với cơ tim vật chủ [33]. Để giải bài toán khó này, công nghệ mô đang là hướng phát triển đầy hứa hẹn.

Với **công nghệ mô**, các nhà khoa học sử dụng tế bào gốc và các vật liệu tương hợp sinh học và các yếu tố khác nhau để tạo ra các cấu trúc mô phỏng chính xác cơ tim hoặc các phần cấu trúc của quả tim nhằm thay thế những bộ phận đã hư hỏng, suy giảm hoặc mất chức năng sinh học. Trong đó, tế bào gốc là nguồn nguyên liệu ban đầu để biệt hoá thành các mô đích cần sử dụng. Trong quá trình nuôi cấy, cần có các tổ chức “khung” (scaffold) làm giá đỡ cho các tế bào phát triển. Thành phần cấu tạo nên khung từ các vật liệu phỏng tự nhiên, thành phần có thể là các polymer sinh học, trong đó các cấu trúc cơ

bản của sinh học như: các protein (collagen, fibrin, gelatin), polysaccharide (chitosan, alginate, glycosaminoglycans,..) [73]. Trong quá trình nuôi cấy, tế bào gốc sẽ phát triển trên bộ khung để tạo ra cấu trúc không gian ba chiều tương tự như các mô sinh học thật, cả về hình dạng, cấu trúc lẫn đặc tính vật lý và chức năng sinh học.

Thử nghiệm ESCORT [74] là nghiên cứu đầu tiên trên người sử dụng miếng ghép sinh học được tạo thành từ tế bào gốc phôi thai người được gắn trên khung fibrin. Sáu bệnh nhân với tuổi trung bình là 66,5 tuổi, LVEF trung bình 26%, được cấy miếng ghép này vào màng tim tại vùng ranh giới bị nhồi máu trong quá trình phẫu thuật bắc cầu nối chủ vành. Sau 1 năm theo dõi, không có trường hợp nào xuất hiện khối u hay bất kỳ các rối loạn nhịp tim. Các bệnh nhân đều ghi nhận cải thiện về lâm sàng và vận động vùng cơ tim được ghép tế bào gốc đều có sự cải thiện. Có 1 bệnh nhân tử vong vì suy tim tiến triển sau 22 tháng theo dõi.



Hình 1.6. Cách sử dụng miếng ghép tế bào gốc trong thử nghiệm ESCORT [74]. A) Miếng ghép sinh học được tạo thành từ tế bào gốc phôi thai người gắn trên khung fibrin, đang được ngâm trong dung dịch muối sinh lý trước khi được đưa vào cơ thể bệnh nhân. B) Miếng ghép được cấy vào màng tim tại vùng ranh giới bị nhồi máu. C) Vạt màng ngoài tim của bệnh nhân được khâu chồng lên miếng ghép, lúc này miếng ghép sẽ được nuôi dưỡng do nằm kẹp giữa màng ngoài tim tự thân của bệnh nhân và bên dưới là lớp ngoại tâm mạc.

Chương 2

ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

2.1. ĐỐI TƯỢNG NGHIÊN CỨU

Tất cả các bệnh nhân được điều trị tại *Viện Tim mạch - Bệnh viện Bạch Mai* với chẩn đoán suy tim sau NMCT cấp, được tái tưới máu mạch vành thành công bằng can thiệp động mạch vành qua da trong vòng 5 ngày đầu tiên sau nhồi máu cơ tim. Các bệnh nhân đều được điều trị Nội khoa tối ưu sau can thiệp mạch vành.

Thời gian tiến hành nghiên cứu từ *01/01/2011 đến 31/09/2019*

Các bệnh nhân thỏa mãn tiêu chuẩn chọn đối tượng nghiên cứu và không có trong tiêu chuẩn loại trừ sẽ được giải thích đầy đủ về mục tiêu và tiến trình nghiên cứu, những người đồng ý tham gia vào nghiên cứu đều ký vào bản cam kết tham gia nghiên cứu.

- **Cách chia bệnh nhân vào 2 nhóm nghiên cứu:**

Do tại thời điểm tuyển chọn bệnh nhân, liệu pháp tế bào gốc trong điều trị suy tim sau nhồi máu cơ tim còn là phương pháp điều trị mới, và các chi phí tiến hành kỹ thuật chưa được bảo hiểm y tế chi trả nên nhóm nghiên cứu không tiến hành phân chia ngẫu nhiên bệnh nhân vào 2 nhóm.

Bệnh nhân sau khi được sàng lọc thỏa mãn các tiêu chuẩn lựa chọn và loại trừ sẽ được giải thích về lợi ích cũng như nguy cơ và chi phí thực hiện liệu pháp tế bào gốc cần chi trả (tùy từng thời điểm, dao động từ 20 đến 60 triệu đồng). Nếu bệnh nhân đồng ý tham gia vào nghiên cứu và tự nguyện chi trả chi phí điều trị nêu trên → được tuyển chọn vào **nhóm tế bào gốc**.

Bệnh nhân nhóm chứng sẽ ưu tiên lựa chọn theo tiêu chí ghép cặp với nhóm tế bào gốc, tức là có các đặc điểm gần như tương đồng về tuổi, giới, đặc điểm lâm sàng, các yếu tố nguy cơ cũng như cận lâm sàng, điều

trị nội khoa nhằm có được sự so sánh chính xác về kết quả điều trị và kết cục giữa 2 nhóm.

2.1.1. Tiêu chuẩn lựa chọn bệnh nhân:

Tất cả các bệnh nhân của cả 2 nhóm phải thỏa mãn các tiêu chuẩn sau:

- Nhập viện với chẩn đoán nhồi máu cơ tim cấp (theo tiêu chuẩn chẩn đoán của Tổ chức Y tế Thế giới) trong khoảng thời gian <12 giờ kể từ thời điểm khởi phát bệnh hoặc sau 12 giờ nhưng bệnh nhân vẫn còn đau ngực cần phải can thiệp ĐMV. Tiêu chuẩn này bao gồm phải có ít nhất 2 trong 3 dữ kiện: (1): đau ngực điển hình kiểu động mạch vành; (2) có thay đổi trên điện tim đồ điển hình (ST chênh lên và/hoặc sóng Q bệnh lí) và (3) có thay đổi động học men tim (CK-MB hoặc Troponin T). BN được chẩn đoán NMCT có ST chênh lên hoặc không có ST chênh lên đều được lấy vào nghiên cứu.

- Động mạch thủ phạm gây ra nhồi máu cơ tim cấp là động mạch liên thất trước.

- Được điều trị nội khoa và can thiệp động mạch vành thủ phạm theo quy trình thường quy (nong và đặt stent) ngay thì đầu thành công và dòng chảy từ TIMI II trở lên.

- Được chẩn đoán bị suy tim sau nhồi máu cơ tim cấp khi có các tiêu chuẩn sau:

- Đã có tiền sử suy tim trước khi nhập viện hoặc,
- Có các triệu chứng của suy tim theo tiêu chuẩn Framingham [75] hoặc,
- Độ Killip ≥ 1
- Và sau khi can thiệp từ 3-5 ngày, bệnh nhân được khảo sát lại siêu âm tim đánh giá chức năng tim mà chức năng thất trái vẫn bị giảm (với EF đo theo phương pháp Simpson trên siêu âm tim trong khoảng 20 – 50% [76]).

- BN được giải thích đầy đủ và đồng ý tham gia vào nghiên cứu.

2.1.2. Tiêu chuẩn loại trừ:

- Có biến chứng cơ học do NMCT.
- Đã từng bị NMCT cấp trước đó.
- Những bệnh nhân không thể thực hiện theo dõi tiếp theo.
- Chức năng tim EF < 20% hoặc > 50%.
- Sốc tim hoặc NYHA IV trước khi được lựa chọn.
- Không tuân thủ điều trị chuẩn sau đó.
- Kèm theo tổn thương đáng kể động mạch vành phải và/hoặc động mạch mũ (hẹp > 75% hoặc tắc mạn tính) hoặc tổn thương đoạn III động mạch liên thất trước hoặc có tổn thương thân chung (hẹp > 50%).
- Thiếu máu nặng (hemoglobin < 90 g/L).
- Có các bệnh lý mạn tính khác kèm theo (bệnh gan, thận, ung thư,...)
- Có bệnh van tim nặng kèm theo.
- Tuổi > 70.

2.2. PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

2.2.1. Thiết kế nghiên cứu.

Nghiên cứu hồi cứu kết hợp với tiền cứu, thử nghiệm can thiệp, có đối chứng.

Thiết kế nghiên cứu và các bước tiến hành nghiên cứu được thực hiện theo nghiên cứu **REPAIR – AMI** [53], được đánh giá là một trong những thử nghiệm thành công nhất chứng minh vai trò của tế bào gốc tủy xương trong điều trị suy tim sau NMCT trên 204 bệnh nhân.

Năm 2011, nhóm nghiên cứu đã tham quan và học hỏi cách thiết kế, các bước tiến hành, kinh nghiệm từ các nhà khoa học tham gia nghiên cứu REPAIR-AMI tại Khoa Y – trường Đại học Frankfurt, CHLB Đức, trong

khuôn khổ trao đổi chuyên môn và chuyển giao công nghệ của đề tài Khoa học Công nghệ độc lập cấp Nhà nước “Nghiên cứu sử dụng tế bào gốc tự thân trong điều trị suy tim sau nhồi máu cơ tim” (mã số: ĐTĐL.2011T/09).

Nghiên cứu của chúng tôi chia làm 2 giai đoạn:

- **Giai đoạn từ 01/01/2011 đến 10/01/2014:** Hồi cứu (n=44 bệnh nhân). Những bệnh nhân được tuyển chọn vào nghiên cứu tiếp tục được theo dõi theo đúng quy trình.

- **Giai đoạn từ 11/01/2014 đến 31/09/2019:** Tiến cứu (n=90 bệnh nhân). Bệnh nhân được tuyển chọn theo trình tự thời gian.

2.2.2. Cỡ mẫu nghiên cứu

Chúng tôi sử dụng công thức dành cho nghiên cứu 2 mẫu ghép cặp, kiểm định 2 số trung bình như sau:

$$n = \left(\frac{Z_{1-\frac{\alpha}{2}} + Z_{1-\beta}}{ES} \right)^2 = 54$$

Trong đó:

- n: cỡ mẫu cho mỗi nhóm
- μ_d : sự khác biệt giữa hai lần đo. Theo các nghiên cứu [77], [78], chỉ số EF sau tiêm tế bào gốc tăng 3-4%. Chúng tôi lấy giá trị $\mu_d = 3.5$
- $Z_{1-\frac{\alpha}{2}}$: giá trị từ phân bố chuẩn, được tính dựa trên xác suất sai lầm loại 1. Chúng tôi chọn xác suất sai lầm loại 1 = 5% và kiểm định 2 phía nên $Z_{1-\frac{\alpha}{2}} = 1,96$
- $Z_{1-\beta}$: giá trị được tính dựa trên lực thống kê. Chúng tôi chọn lực thống kê là 80% nên $Z_{1-\beta} = 0,842$
- ES: mức khác biệt, được tính theo công thức

$$ES = \frac{\mu_d}{\sigma_d}$$

- σ_d : độ lệch chuẩn của sự khác biệt giữa 2 nhóm, được tính theo công thức

$$\sigma_d = \sqrt{\frac{(n_1 - 1)s_1^2 + (n_2 - 1)s_2^2}{n_1 + n_2 - 2}}$$

- $H_0: \mu_d = 0$, $H_a: \mu_d \neq 0$

Chúng tôi ước lượng tỉ lệ không trả lời là 10%. Như vậy cỡ mẫu nhỏ nhất cần lấy là: $54 + 54 \times 0,01 \approx 60$ bệnh nhân.

2.2.3. Các biến số và chỉ số nghiên cứu

2.2.3.1. Các chỉ tiêu, chỉ số cơ bản của mục tiêu 1

a) Đặc điểm lâm sàng

- Đặc điểm chung: giới, tuổi, địa dư.
- Các yếu tố nguy cơ tim mạch.
- Triệu chứng cơ năng: thời gian khởi phát triệu chứng đau ngực, mức độ CCS, phân độ Killip.
- Tình trạng suy tim trên lâm sàng: phân độ NYHA.
- Điểm đánh giá chất lượng cuộc sống dựa trên thang điểm Minnesota Living with Heart Failure Questionnaire – MLWHFQ với những bệnh nhân được tuyển chọn vào nghiên cứu từ năm 2013 (Phụ lục 3).
- Triệu chứng thực thể: chiều cao (cm), cân nặng (kg), chỉ số BMI, huyết áp, nhịp tim, gan to, ran phổi, ứ dịch ngoại vi.

- Định nghĩa các biến số nghiên cứu được trình bày trong Phụ lục 1

b) Đặc điểm cận lâm sàng của nhóm nghiên cứu

- Công thức máu: số lượng hồng cầu, hemoglobin, tiểu cầu, bạch cầu.
- Các chỉ số sinh hóa máu: lipid máu (cholesterol, triglyceride, LDL-C, HDL-C), chức năng thận (ure, creatinin), điện giải đồ, chỉ số đường máu

lúc đói, HbA1C, chỉ số viêm (CRP hs, Procalcitonin), chỉ số men tim (CK, CK-MB, Troponin T), Pro BNP.

c) Đặc điểm các chẩn đoán thăm dò hình ảnh

- Đặc điểm hình ảnh điện tâm đồ: tính chất nhịp (xoang hay không xoang), rối loạn nhịp (có/không), tần số, biến đổi đoạn ST và sóng T. Vùng nhồi máu cơ tim trên điện tâm đồ.

- Đặc điểm hình ảnh siêu âm tim.
- Đặc điểm hình ảnh trên chụp mạch vành chuẩn và phân tích QCA
- Đặc điểm hình ảnh trên chụp buồng thất trái.
- Đặc điểm hình ảnh trên chụp cộng hưởng từ tim.
- Kết quả chụp và can thiệp động mạch vành: các tổn thương nhánh mạch khác, loại stent, vị trí đặt stent, kích thước stent. Dòng chảy TIMI trước và sau can thiệp, các biến chứng trong và sau can thiệp, bơm tế bào gốc vào ĐMV.

d) Đặc điểm về các đặc tính của khối tế bào gốc được tạo ra từ dịch hút tủy xương bằng máy tự động

- Các chỉ số tế bào của dịch tủy xương thu gom được và của khối tế bào gốc sản phẩm: Thể tích dịch tủy xương trước tách, số lượng tế bào nhân trong dịch tủy xương. Tỷ lệ tế bào đơn nhân. Tỷ lệ Gran (Bạch cầu trung tính). Số lượng Hồng cầu. Hemoglobin. Số lượng Tiểu cầu

- Tỷ lệ và số lượng tuyệt đối tế bào CD34 (+) trong dịch tủy xương thu gom được và trong khối tế bào gốc sản phẩm.

- Hiệu quả loại bỏ các tế bào Gran, hồng cầu, huyết sắc tố và tiểu cầu của phương pháp tách chiết khối tế bào gốc bằng máy tách tế bào tự động.

- Tỷ lệ giữ lại tế bào đơn nhân, tế bào CD 34 (+).

e) Các chỉ số đánh giá sự thay đổi về lâm sàng và cận lâm sàng sau các lần thăm khám

- Thay đổi về phân độ NYHA

- Thay đổi về phân độ CCS
- Thay đổi về thang điểm đánh giá chất lượng cuộc sống Minnesota
- Biến cố xảy ra trong 12 tháng theo dõi
 - + Tử vong do mọi nguyên nhân
 - + Tái NMCT
 - + Tái can thiệp ĐMV
 - + Tái nhập viện do suy tim
 - + Biến cố gộp: Tử vong do mọi nguyên nhân + Tái NMCT + Tái can thiệp ĐMV + Tái nhập viện do suy tim
- Thay đổi về nồng độ ProBNP
- Kết quả điều trị trên các thăm dò hình ảnh trong đánh giá hình thái

và chức năng thất trái

2.2.3.2. Các chỉ tiêu, chỉ số cơ bản của mục tiêu 2

- Các yếu tố liên quan đến sự cải thiện phân suất tống máu thất trái trên siêu âm tim khi kết thúc nghiên cứu.
- Các yếu tố liên quan đến biến cố tái nhập viện do suy tim
- Các yếu tố liên quan đến biến cố tử vong
- Các yếu tố được phân tích là:
 - + Tuổi
 - + EF ban đầu (%)
 - + Thời gian từ lúc can thiệp ĐMV đến tiêm TBG (ngày)
 - + Tăng huyết áp
 - + Đái tháo đường
 - + Hút thuốc lá

2.2.4. Các khái niệm, tiêu chuẩn đánh giá

2.2.4.1. Các tiêu chí đánh giá thành công

a) Thành công về mặt kỹ thuật

Thành công về mặt kỹ thuật được định nghĩa khi các quy trình tách chiết, vận chuyển, bảo quản và cấy ghép tế bào gốc tủy xương tự thân vào động mạch vành diễn ra thuận lợi, không xảy ra tai biến.

b) Thành công về kết quả

Thành công về kết quả đạt được khi BN thành công về kỹ thuật và không xảy ra các biến cố chính trong thời gian nằm viện (tử vong, tái NMCT, tái can thiệp động mạch vành hay phải phẫu thuật bắc cầu nối chủ-vành cấp cứu, suy tim cấp tiến triển).

c) Thành công về lâm sàng

Thành công về mặt lâm sàng bao gồm thành công về kỹ thuật và thành công về kết quả cùng với sự cải thiện tình trạng suy tim trên lâm sàng (phân độ NYHA), cận lâm sàng (Pro BNP) và trên các xét nghiệm chẩn đoán hình ảnh (EF đo trên siêu âm tim, chụp buồng tim, chụp cộng hưởng từ tim) trong thời gian theo dõi.

2.2.4.2. Các thời điểm nghiên cứu

a) Thời điểm “ban đầu”

Các thông số về lâm sàng được đánh giá tại thời điểm “Ban đầu” là cùng ngày bệnh nhân được làm siêu âm tim (sau khi can thiệp động mạch vành từ 3-5 ngày) để tuyển chọn vào nghiên cứu.

Chỉ số Pro BNP được ghi nhận tại thời điểm “Ban đầu” là kết quả pro BNP cao nhất của bệnh nhân trong thời gian nằm viện.

Các thông số trên siêu âm tim được đánh giá tại thời điểm “Ban đầu” là kết quả được thực hiện sau khi can thiệp động mạch vành từ 3-5 ngày, để tuyển chọn vào nghiên cứu.

Các thông số trên chụp buồng thất trái được đánh giá tại thời điểm “Ban đầu” là kết quả được thực hiện khi bệnh nhân thực hiện kỹ thuật chụp và can thiệp động mạch vành hoặc trước lúc tiêm tê bào gốc vào động mạch vành.

Các thông số trên chụp cộng hưởng từ tim được đánh giá tại thời điểm “Ban đầu” là kết quả được thực hiện sau khi can thiệp động mạch vành từ 4-7 ngày.

b) Thời điểm kết thúc nghiên cứu

Được tính là kết quả tại thời điểm sau 12 tháng theo dõi hoặc lần xét nghiệm cuối cùng được ghi nhận trước khi BN tử vong.

2.2.4.3. Định nghĩa về các biến cố chính của nghiên cứu

a) Biến cố tử vong

Tử vong do tim mạch (Cardiovascular death): tử vong do các nguyên nhân tim mạch (NMCT cấp, đột tử do tim, suy tim, đột quy, thủ thuật tim mạch, chảy máu do tim mạch, các nguyên nhân tim mạch khác) [79].

Tử vong không do tim mạch (Noncardiovascular death): tử vong do các nguyên nhân không nghĩ tới do tim mạch (bệnh lý ung thư, hô hấp, nhiễm trùng, tiêu hoá, chấn thương/tai nạn, suy các cơ quan không phải tim mạch, do các cơ quan không phải tim mạch) [79].

Tử vong không xác định (Undetermined death): tử vong không do bất kỳ nguyên nhân nào kể trên do thiếu các bằng chứng (tài liệu) xác thực. Được xếp vào tử vong do tim mạch khi đánh giá kết cục [79].

b) Biến cố liên quan đến tái nhồi máu cơ tim, tái can thiệp động mạch vành

Nhồi máu cơ tim cấp: có biểu hiện của tổn thương cơ tim cấp tính biểu hiện bằng xét nghiệm men tim bất thường với giá trị cTn trên 99% bách phân vị trong bệnh cảnh có bằng chứng của thiếu máu cơ tim cấp tính [80].

Nhồi máu cơ tim quanh thủ thuật: Tăng cTn trên 5 lần 99% bách phân

vị ở những bệnh nhân trước đó cTn bình thường. Ở những bệnh nhân có tăng cTn trước đó mà cTn ổn định (thay đổi <20%) hoặc đang xuống thì cTn sau thủ thuật phải tăng >20%, tuy nhiên mức cTn tuyệt đối vẫn lớn hơn 5 lần 99% bách phân vị. Kèm theo 1 trong các tiêu chuẩn: Biên đổi ĐTĐ mới; xuất hiện sóng Q hoại tử mới; bằng chứng thiếu máu cơ tim trên chẩn đoán hình ảnh; chụp mạch có bằng chứng của dòng chảy chậm do biến chứng như tách động mạch vành, tắc động mạch vành lớn, tắc hay huyết khối nhánh bên, mất dòng chảy đoạn xa hay tắc đoạn xa động mạch vành [80].

Nhồi máu cơ tim gây ra bởi mạch đích (MI-TV: Myocardial infarction attributable to target vessel): nhồi máu cơ tim do tổn thương trên đoạn mạch vành đã đặt stent (hay can thiệp) [79].

Tái can thiệp tổn thương đích (TLR – Target Lesion Revascularization): can thiệp tổn thương thủ phạm trong vòng 5mm cách đầu gần và đầu xa của stent, do tái hẹp $\geq 50\%$ đường kính trong stent gây nên triệu chứng cho bệnh nhân trong quá trình theo dõi [79].

Tái can thiệp mạch đích (TVR – Target Vessel Revascularization): can thiệp bất kỳ đoạn nào của mạch vành trong đó có tổn thương đã đặt stent [79].

c) **Biến cố tái nhập viện do suy tim**

Biến cố tái nhập viện do suy tim được ghi nhận khi bệnh nhân nhập viện với các dấu hiệu và triệu chứng của suy tim và chẩn đoán chính là suy tim cấp. Bệnh nhân phải nằm ít nhất **qua 1 đêm** tại bệnh viện hoặc tại các cơ sở y tế [81], [82].

2.2.5. Quy trình kỹ thuật thu gom, tách chiết, cô đặc dịch tuỷ xương và bơm tế bào gốc vào động mạch vành

2.2.5.1. Kỹ thuật thu gom, tách chiết, cô đặc dịch tuỷ xương

Bệnh nhân được làm đầy đủ xét nghiệm thường quy trước khi làm thủ thuật. Bác sĩ gây mê khám bệnh nhân trước thủ thuật, xem xét tình trạng toàn

thân và tại chỗ, các bệnh phổi hợp (nếu có). Kiểm tra huyết đồ của bệnh nhân trước khi tiến hành qui trình.

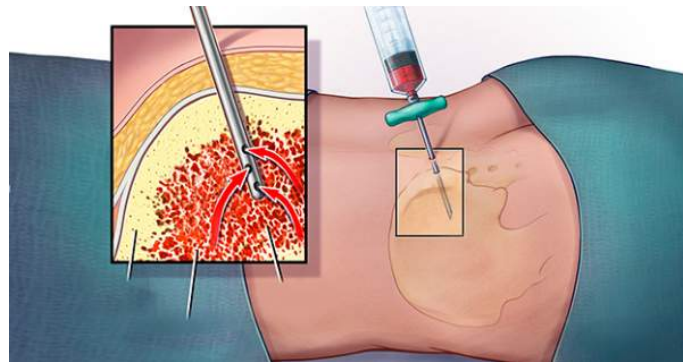
Kỹ thuật thu gom dịch tủy xương

Dịch tủy xương được thu gom bằng phương pháp chọc hút qua da. Thủ thuật được tiến hành tại phòng mổ trong điều kiện vô khuẩn.

- Vô cảm: bệnh nhân được gây tê tuỷ sống bằng thuốc Marcain 0,5%-7 mg và Fentanyl 0,05 mg.

- Tư thế bệnh nhân nằm sấp trên bàn mổ.

- Vị trí chọc kim tại gai chậu sau trên hai bên: mốc để xác định vị trí chọc khi bệnh nhân nằm sấp là ngang mức đốt sống thắt lưng thứ 5, phía dưới điểm cao nhất của mào chậu 1 - 2 cm, phía ngoài khớp cùng - chậu hai bên, cách đường giữa sau cột sống 5 - 6 cm.



Hình 2.1. Thu gom dịch tủy xương từ xương chậu

Quá trình thu thập tủy xương được thực hiện bởi hai bác sĩ huyết học làm việc đồng thời, mỗi người chọc hút ở một bên mào chậu của bệnh nhân. Kim lấy tủy chuyên dụng có nòng đường kính 2,4 mm được đẩy bằng tay qua lớp xương cứng của khung chậu (sâu khoảng 6 cm) sao cho đầu kim nằm ở lớp xương xốp có chứa tủy xương nằm giữa hai lớp xương cứng. Dịch tủy xương được hút ra bằng bơm tiêm 10 ml, với từng lượng nhỏ (2-4 ml) để giảm mức độ hòa loãng bởi máu ngoại vi. Bơm tiêm sau mỗi lần hút đều được rửa bằng dung dịch đệm bao gồm 400 ml dung dịch PBS (phosphate-buffered

saline), 25000 đơn vị Heparin. Tổng số dịch tủy xương lấy 250 ml.

- Sau khi lấy xong dịch tủy xương, băng ép và cho bệnh nhân nằm ngửa để tránh chảy máu qua vị trí chọc. Ngay sau đó lấy 2 ml máu ngoại vi chống đông bằng EDTA K3 để làm công thức máu nhằm đánh giá sự thay đổi của các chỉ số máu ngoại vi so với thời điểm trước khi lấy dịch tủy xương.

- Dịch tủy xương sẽ được bảo quản trong hộp chuyên dụng nhằm đảm bảo nhiệt độ lý tưởng, vô trùng, và được vận chuyển ngay về phòng lab của Bệnh viện Trung ương Quân đội 108.

Tách chiết, cô đặc dịch tủy xương bằng máy tách tế bào tự động COM.TEC (Fresenius-CHLB Đức)

- Dịch tủy xương đầu tiên được lọc qua filter để loại bỏ mỡ, các cục đông nhỏ và các mảnh vụn xương, sau đó đưa vào bộ kit của máy tách.

- Tiếp tục gạn tách mỡ trong túi dịch tủy xương (vì mỡ sẽ ảnh hưởng tới hiệu quả tách và có thể gây tắc dòng chảy): treo túi dịch tủy xương 30-60 phút để lớp mỡ tích tụ ở lớp trên của túi, sau đó truyền lớp dịch tủy xương lắng trong túi dịch tủy xương qua một túi của hệ thống túi đôi BMSC set (bone marrow sample bags (Fresenius- CHLB Đức)), pha thêm với dung dịch albumin 1,5% trong NaCl 0,9% để điều chỉnh hematocrit nằm trong khoảng 25-30%.

- Bật máy COM.TEC, lựa chọn chương trình Bone Marrow Stem cell (BMSC). Lắp bộ kit P1Y theo hướng dẫn của phần mềm, chạy priming bằng NaCl 0,9%.

- Lắp túi đôi chứa dịch tủy xương vào bộ kit P1Y và cho máy bắt đầu chạy chương trình tách dịch tủy xương. Các thông số được lựa chọn gồm:

thể tích dịch tủy xương được xử lý qua mỗi chu trình là 350 ml, thể tích sản phẩm cô đặc của mỗi chu trình là 10 - 15 ml, số chu trình là 3.

Sử dụng chương trình tách bạch cầu đơn nhân của máy, các bước lắp đặt kit và cài đặt các thông số theo hướng dẫn của nhà sản xuất. Lớp tế bào đơn nhân được tập trung và thu được sau năm phút ly tâm với tốc độ 1200 vòng/phút. Lực ly tâm này đẩy các tế bào hồng cầu ra lớp ngoài cùng xa nhất (vì có tỷ trọng lớn nhất), sau đó là lớp bạch cầu đa nhân, lớp buffy coat (chứa chủ yếu là các tế bào đơn nhân) và lớp tiểu cầu ở trong cùng. Lớp buffy coat sẽ được tách riêng khỏi các thành phần còn lại và là sản phẩm cuối cùng thu được của quy trình tách. Phương pháp ly tâm này giảm thể tích dịch tủy xương trước xử lý (thường khoảng 300 ml) xuống còn 40-60 ml (sau 3-5 chu kỳ dịch tủy xương chạy qua buồng ly tâm của máy). Sau đó ly tâm nhẹ (1500 vòng/phút trong 10 phút) để hút bớt dịch nổi sao cho khối tế bào gốc cuối cùng có thể tích 10 ml.

- Để bảo quản, cho thêm khoảng 10% huyết thanh tự thân và để qua đêm ở nhiệt độ 4⁰C không ảnh hưởng đến khả năng sống của tế bào.



Hình 2.2. Tách chiết cô đặc tế bào gốc tuỷ xương tự động bằng máy COM.TEC

- Trước khi tiêm khối tế bào gốc vào động mạch vành khoảng một giờ, bác sĩ can thiệp sẽ báo cho Bệnh viện Trung ương Quân đội 108, tại đây, khối tế bào gốc được ly tâm 2000 vòng/phút trong 15 phút ở nhiệt độ 20°C để có được thể tích túi sản phẩm cuối cùng được điều chỉnh trong khoảng 10 ml bằng cách hút bớt dịch nổi. Độ đậm đặc của khối tế bào MNC là 110-120 x 10⁶ tế bào/ml. Để tránh vón tế bào cho thêm 10 UI Heparin/ml thể tích cuối của khối tế bào. Khối tế bào này sẽ được vận chuyển từ Bệnh viện Trung ương Quân đội 108 về Bệnh viện Bạch Mai trong hộp chuyên dụng nhằm đảm bảo nhiệt độ lý tưởng và vô trùng.

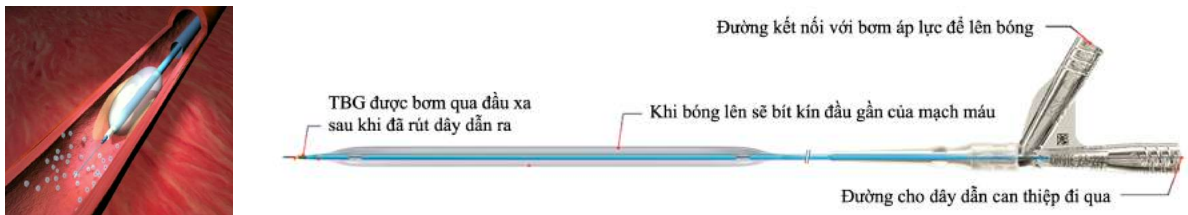
2.2.5.2. Kỹ thuật cấy ghép tế bào gốc qua đường ống thông vào động mạch

vành thủ phạm để điều trị các trường hợp suy tim sau nhồi máu cơ tim

a) Chuẩn bị dụng cụ

- Chuẩn bị bàn để dụng cụ như các ca can thiệp động mạch vành thông thường.
- Sử dụng hai bộ theo dõi áp lực.

- Chuẩn bị bộ dụng cụ can thiệp động mạch vành:
 - + Ống thông can thiệp (EBU, JL, AL).
 - + Bộ kết nối ống thông can thiệp với hệ thống manifold (khúc nối chữ Y).
 - + Dây dẫn (guidewire) can thiệp động mạch vành.
 - + Thiết bị để điều khiển guidewire: introducer và torque.
- 01 bóng can thiệp ĐMV loại có 2 đường (over-the-wire) với kích thước bóng thường chọn đúng bằng đường kính của stent đã được đặt vào động mạch vành thủ phạm (hình 2.3).
- Hỗn hợp tế bào gốc cô tuỷ xương tự thân sau khi đã được tách chiết (10 mL).
- Các thuốc dùng trong cấp cứu tim mạch: atropin, dobutamin, adrenalin,... và chuẩn bị sẵn máy sốc điện.



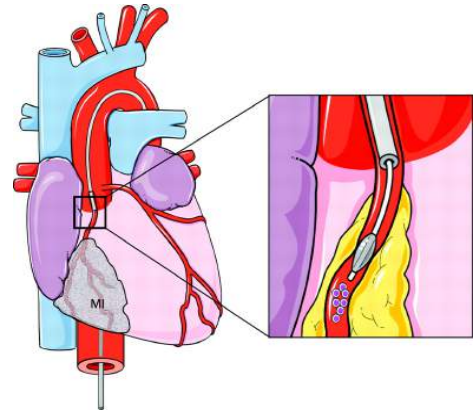
Hình 2.3. Bóng có 2 lòng (Over The Wire) dùng để bơm tế bào gốc vào trong lòng động mạch vành. Khi bóng được đưa đến đầu gần của nhánh ĐMV, bóng được bơm theo đường bên để bít kín đầu gần, dây dẫn can thiệp được rút ra và sau đó dung dịch chứa tế bào gốc được bơm theo lòng chính (thẳng).



Hình 2.4. Cách lắp dụng cụ can thiệp khi tiến hành bơm tế bào gốc vào ĐMV

b) Các bước tiến hành

- Chụp động mạch vành đánh giá lại tình trạng động mạch vành, đảm bảo ĐMV đã được can thiệp trước đó còn thông thoáng.
- Tiêm heparin tĩnh mạch với liều lượng 40UI/kg.



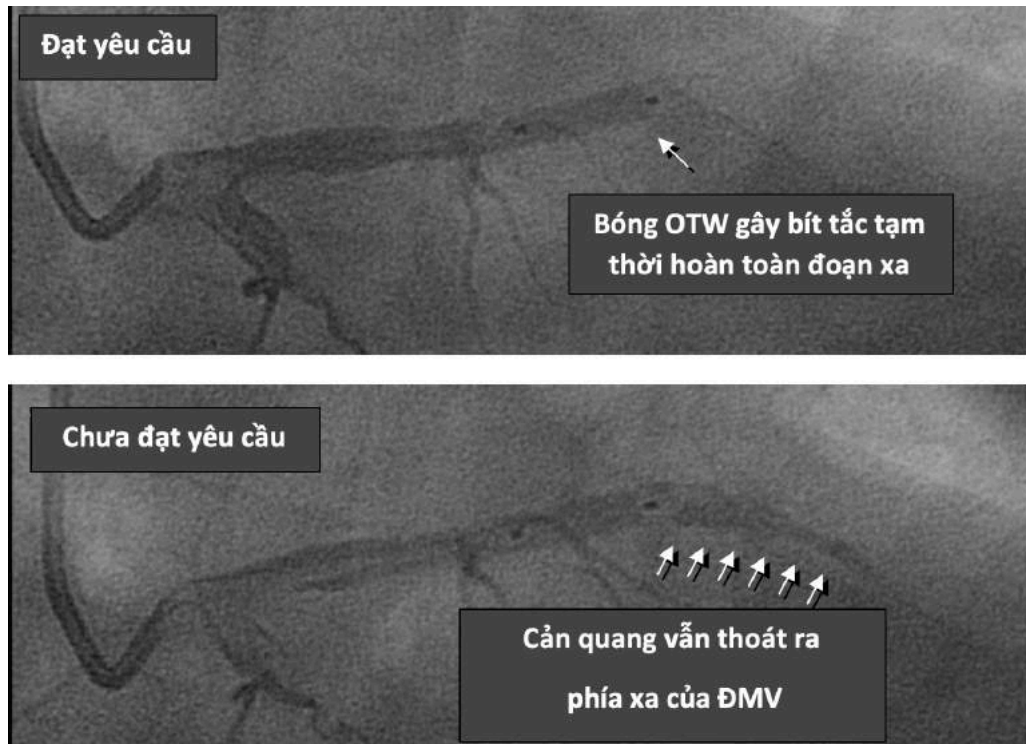
Hình 2.5. Sơ đồ mô tả kỹ thuật bơm tế bào gốc vào trong lòng ĐMV thủ phạm qua lòng thẳng của bóng OTW sau khi đã bơm căng bít đầu gần.

- Luồn dây dẫn can thiệp vào đoạn xa mạch vành thủ phạm (ĐMV đã được đặt stent trước đó). Đưa bóng over-the-wire vào nhánh ĐMV cần được bơm TB gốc, vị trí bóng nên ở đầu gần của ĐMV này.

• Bơm căng bóng theo đường bên với áp lực thấp 6-8 atm để đảm bảo bóng bít tắc hoàn toàn đầu gần mạch vành. Kiểm tra bằng cách tiêm thuốc cản quang vào lòng ĐMV trong thì bóng vẫn đang lên để xem có hiện tượng thoát thuốc ra phía đầu xa của bóng là chưa đạt yêu cầu. Trong tình huống này cần bơm bóng với áp lực cao hơn hoặc lựa chọn cỡ bóng to hơn.

- Rút dây dẫn can thiệp khỏi lòng (đường chính) của bóng.
- Tiêm tế bào gốc vào đoạn xa mạch vành qua đường chính của bóng này.

Tiêm từ từ 10 mL trong 3 lần, mỗi lần khoảng 3,3ml, kéo dài khoảng 3 phút. Sau mỗi lần tiêm, làm xẹp bóng trong 3 phút để đảm bảo tưới máu mạch vành.



Hình 2.6. Kiểm tra bóng OTW trước khi bơm tế bào gốc vào ĐMV

- Trong trường hợp BN xuất hiện đau ngực trái nhiều, huyết động không ổn định có thể giảm thời gian bơm bóng OTW xuống dưới 3 phút.
- Đưa dây dẫn can thiệp lại vào bóng. Rút bóng over-the-wire ra khỏi cơ thể bệnh nhân.
- Chụp kiểm tra mạch vành các tư thế để đảm bảo không có các biến chứng.
- Kết thúc thủ thuật, rút sheath và băng ép.

2.2.5.3. Theo dõi trong và sau tiêm tế bào gốc

- Trong quá trình tiêm tế bào gốc, người bệnh phải được theo dõi sát về các chỉ số sinh tồn, tính chất cơn đau ngực và hình ảnh điện tâm đồ bề mặt trên monitor được theo dõi liên tục.

- Kết thúc quá trình tiêm tế bào gốc, người bệnh được theo dõi sát về các thông số lâm sàng và làm các xét nghiệm men CK, CK-MB, Troponin T, điện tâm đồ sau 6 giờ, 12 giờ; siêu âm Doppler tim trong vòng 24 giờ sau tiêm tế bào gốc.

2.2.5.4. Các phương pháp đánh giá chức năng thất trái

a) Chụp buồng thất trái có bơm thuốc cản quang

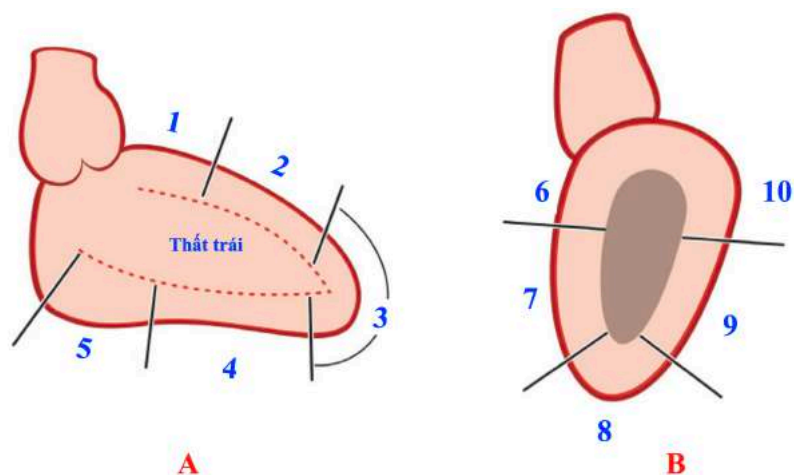
- **Phương pháp chụp cản quang buồng thất trái**

Chụp buồng thất trái có thể được thực hiện ngay trước khi chụp động mạch vành hoặc sau chụp động mạch vành.

Chụp cản quang buồng thất trái ở tư thế chếch trước trái 60° hoặc chếch trước phải 30° . Các mặt cắt này giúp đánh giá sự thay đổi động học của các vùng tim và chức năng tim:

Chụp chếch trước phải 30° thăm dò được 5 vùng: trước đáy, trước bên, mỏm, hoành, sau đáy.

Chụp chếch trước trái 60° : thăm dò 5 vùng: vách liên thất vùng đáy, VLT vùng mỏm, sau bên, dưới bên, bên cao.



Hình 2.7. Sơ đồ các vùng thành tim trên chụp buồng tim

A: Chụp chếch trước phải 30 độ; B: Chụp chếch trước trái 60 độ

1: Vùng trước đáy; 2: Vùng trước bên; 3: Vùng mỏm; 4: Vùng hoành; 5: Sau đáy

6: Vách liên thất phần đáy; 7: VLT phần mỏm; 8: Sau bên; 9: Dưới bên; 10: Bên cao

- **Các thông số đo đạc trên chụp buồng tim bao gồm:**

- Thể tích thất trái cuối tâm trương.
- Thể tích thất trái cuối tâm thu.
- Phân số tổng máu (EF).
- Đánh giá Điểm vận động của thành tim theo 5 mức.

- **Đánh giá vận động thành tim**

Vận động thành được đánh giá dựa trên việc so sánh đường viền nội mạc cơ tim cuối tâm trương với đường viền nội mạc cơ tim cuối tâm thu. Ở mỗi vùng cơ tim, vận động thành được đánh giá theo 5 mức độ:

- Vận động bình thường.
- Giảm vận động: giảm trung bình hoặc nặng chuyển động của thành tim về phía trong, thì tâm thu.
- Không vận động: không có sự chuyển động trong thì tâm thu.
- Vận động nghịch thường: có chuyển động nghịch thường ra phía ngoài của thành tim trong thì tâm thu.
- Phình thành tim: là một vùng cơ tim giãn rộng tạo thành hình túi, nối tiếp với thất trái bằng một miệng rộng, làm biến dạng thất trái trong thì tâm trương, có vận động nghịch thường trong thì tâm thu.

- **Đánh giá thể tích thất trái và phân số tổng máu**

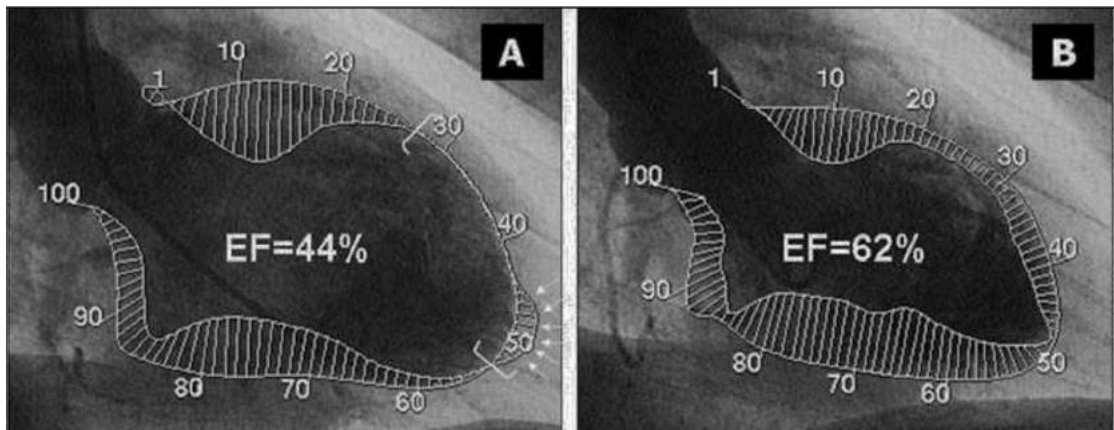
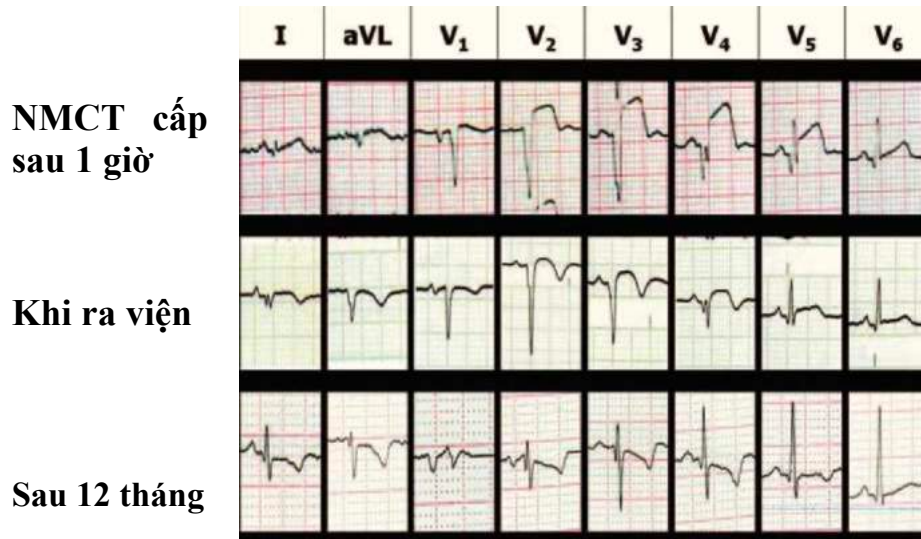
Thể tích buồng thất trái được tính theo phương pháp “Diện tích-chiều dài” (Area-length method): Coi thất trái là một hình khối elip, chiều dài từ giữa van động mạch chủ đến mỏm tim là chiều dài trục dọc, còn diện tích của mặt cắt buồng thất trái thu được bằng cách vẽ đường viền buồng thất trái là diện tích của hình cắt elip.

Phân số tổng máu EF được tính theo công thức:

$$EF = (Vd - Vs) / Vd$$

Trong đó: Vd: thể tích thất trái cuối tâm trương

Vs: thể tích thất trái cuối tâm thu



Ban đầu

Sau 12 tháng

Hình 2.8. Một trường hợp bệnh nhân sau can thiệp động mạch vành và điều trị tế bào gốc thành công. Diễn biến điện tâm đồ và chụp buồng thất trái cho thấy có sự cải thiện phân suất tống máu thất trái và rối loạn vận động vùng mỏm tim sau 3 tháng.

b) Siêu âm tim

- **Các thông số đo đạc và đánh giá trên siêu âm TM**

Các thông số siêu âm tim được đo đạc và tính toán theo đúng hướng dẫn của Hội Siêu âm Hoa Kỳ:

- Dd: Đường kính thất trái cuối tâm trương.
- Ds: Đường kính thất trái cuối tâm thu.

- IVSTd: Chiều dày VLT cuối tâm trương.
- IVSTs: Chiều dày VLT cuối tâm thu.
- PWTd: Chiều dày thành sau thất trái cuối tâm trương.
- PWTs: Chiều dày thành sau thất trái cuối tâm thu.

Thông qua các thông số trên, phần mềm của máy siêu âm sẽ tự động tính toán các thông số thể tích thất trái theo phương pháp Teicholz, đánh giá chức năng thất trái và khối lượng cơ thất trái.

- Chỉ số co giãn cơ (FS%) = $(Dd - Ds)/Dd \times 100$.
- Phân số tổng máu (EF %) = $(Vd - Vs)/Vd \times 100$.
- Thể tích thất trái tính theo công thức của Teicholz:
- Thể tích thất trái cuối tâm trương (End Diastolic volume: EDV):
 $EDV(ml) = 7 / (2.4 + Dd) \times Dd^3$
- Thể tích thất trái cuối tâm thu (End Systolic volume: ESV):
 $EDV(ml) = 7 / (2.4 + Ds) \times Ds^3$
- Thể tích nhát bóp (Stroke Volume: SV): $SV (ml) = EDV - ESV$
- Khối lượng cơ thất trái (Left Ventricular Mass: LVM): $LVM (gr) = 1,04 \times [(Dd + IVSd + LPWd)] - 13,6$.
- Chỉ số khối lượng cơ thất trái: $LVM I (gr/m^2) = LVM(gr) / BSA(m^2)$

Dd: Đường kính thất trái cuối tâm trương

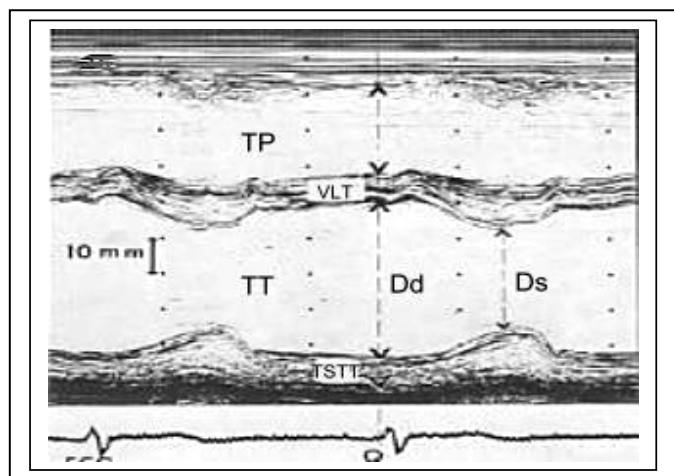
Ds: Đường kính thất trái cuối tâm thu

TSTT: Thành sau thất trái

VLT: Vách liên thất

TP: Thất phải

TT: Thất trái

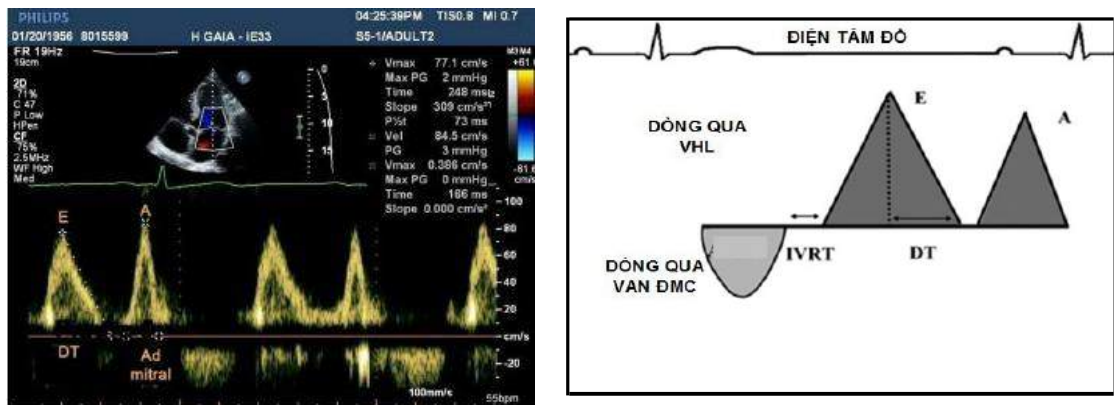


Hình 2.9. Sơ đồ đo đạc các thông số trên siêu âm TM

- **Thăm dò siêu âm 2D**

Thông qua các mặt cắt trục dài cạnh ức trái và trục ngắn, mặt cắt 4 buồng tim và mặt cắt 2 buồng tim từ vị trí mỏm tim theo khuyến cáo của Hội siêu âm tim Hoa Kỳ.

- Quan sát hình thái, cấu trúc của các buồng tim, các van tim.
- E: vận tốc cao nhất đo được của sóng đồ đầy đầu tâm trương (cm/s).
- A: vận tốc cao nhất của sóng đồ đầy thất cuối tâm trương do nhĩ bóp (cm/s).
- Tính tỷ lệ E/A.
- DT (thời gian dốc giảm tốc sóng A), IVRT (thời gian giãn đồng thể tích).



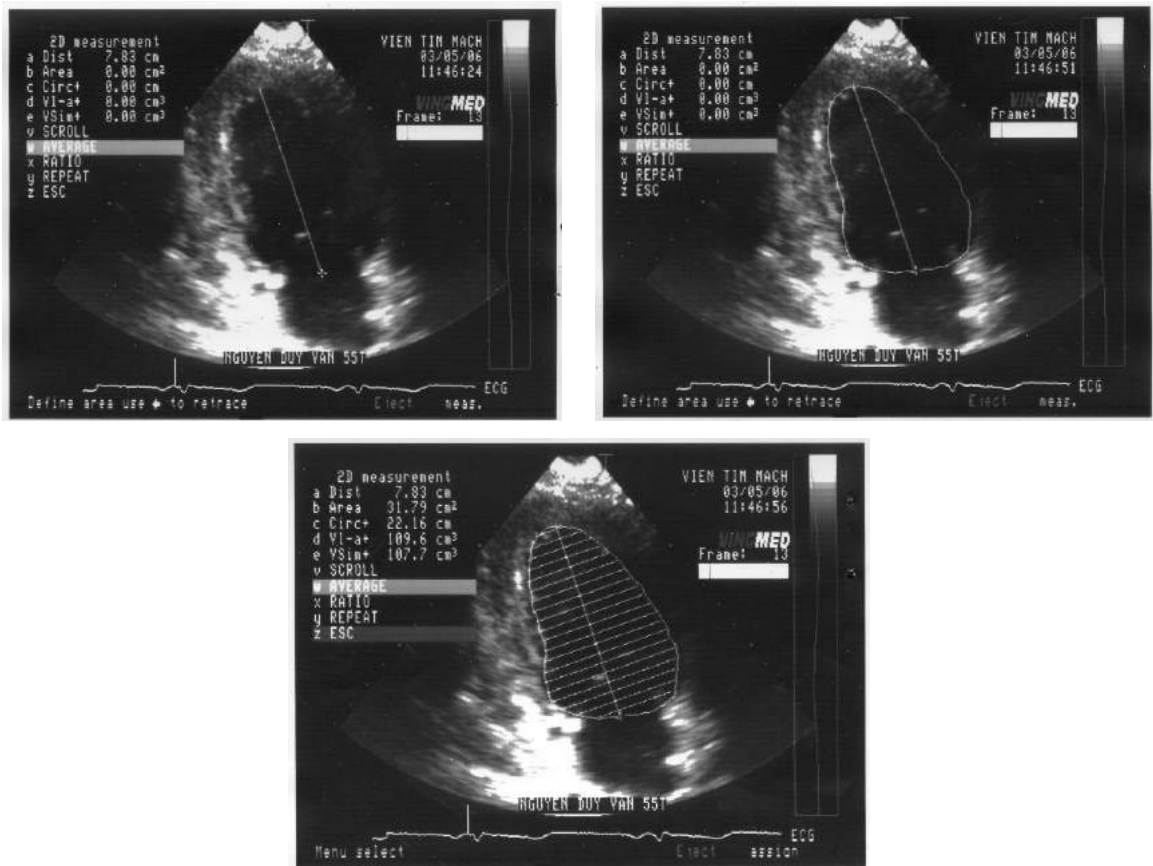
Hình 2.10. Sơ đồ cách đo các sóng qua van hai lá

- Đo thể tích thất trái cuối tâm thu (V_s) và cuối tâm trương (V_d), phân suất tổng máu EF (theo phương pháp Simpson) trên mặt cắt 2 buồng tim và 4 buồng tim.

- **Cách tiến hành đo thể tích thất trái trên siêu âm 2D:**

- Chọn hình ảnh tim tương ứng với thời điểm cuối tâm trương (tương ứng với sóng Q trên điện tâm đồ) để đo thể tích cuối tâm trương, chọn hình ảnh tim tương ứng với thời điểm cuối tâm thu (tương ứng với thời điểm kết thúc sóng T trên ĐTĐ) để đo thể tích cuối tâm thu.

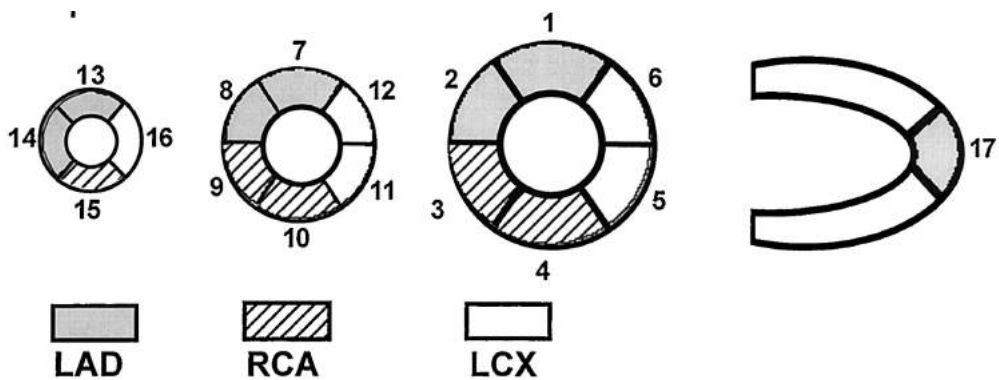
- Đo kích thước trục dài của buồng thất trái, vẽ đường viền nội mạc thất trái, máy tự động tính và cho ra kết quả thể tích thất trái theo phương pháp Simpson.



Hình 2.11. Phương pháp đo thể tích thất trái trên siêu âm 2D

- **Đánh giá các mức vận động thành tim**

Thành tim trái được chia thành 16 vùng (theo tiêu chuẩn Hội siêu âm Hoa Kỳ).



Hình 2.12. Minh hoạ 17 vùng thành tim trên sơ đồ các mặt cắt trục ngắn và trục dài, liên quan tương ứng đến các vùng tưới máu của các nhánh ĐMV (Vòng tròn số 1 tính từ trái sang: cắt ngang qua mỏm, vùng tròn số 2: cắt ngang qua phần giữa, vùng tròn số 3: cắt ngang qua đáy. Hình ngoài cùng bên phải: cắt ngang qua phần giữa)

Vận động của mỗi vùng cơ tim được đánh giá và cho điểm theo 5 mức.

Bảng 2.1. Tiêu chuẩn đánh giá và cho điểm vận động thành (WMS)

Mức vận động	Tiêu chuẩn	WMS
Vận động bình thường		1
Giảm vận động	Giảm độ dày lên và độ di chuyển vào trong trong thì tâm thu	2
Không vận động	Thành tim không dày lên, không di chuyển trong thì tâm thu	3
Vận động nghịch thường	Thành tim không dày lên có khi mỏng đi và di chuyển nghịch thường ra phía ngoài trong thì tâm thu	4
Phình thành tim	Là một vùng cơ tim giãn rộng tạo thành hình túi, nối tiếp với thất trái bằng một miệng rộng, làm biến dạng thất trái trong thì tâm trương, có vận động nghịch thường trong thì tâm thu, thành tim thường mỏng.	5

Các thông số về chức năng vùng trên siêu âm 2D gồm:

- Điểm vận động thành (WMS - Wall Motion Score) của 17 vùng tim.
- Chỉ số vận động vùng (CSVĐV - WMSI - Wall Motion Score Index)

$$\text{CSVĐV} = \frac{\text{tổng số điểm của các vùng}}{\text{tổng số vùng}}$$

(vùng cơ tim nào không đánh giá được thì loại ra ngoài)

- Phần trăm cơ tim bình thường (% CTBT):

$$\% \text{ CTBT} = \frac{\text{số vùng cơ tim bình thường}}{\text{tổng số vùng}} \times 100.$$

- Các thông số được sử dụng để đánh giá phạm vi cơ tim bị nhồi máu:
 - + Số vùng cơ tim bị rối loạn vận động.
 - + Chỉ số vận động vùng
 - + Phần trăm cơ tim bình thường

c) Chụp cộng hưởng từ tim

Phương pháp chụp cộng hưởng từ có thể cung cấp những hình ảnh rất đẹp theo giải phẫu cơ tim từ bất kỳ mặt cắt nào. Nhiều nghiên cứu cả trên thực nghiệm cũng như trên người đã cho thấy cộng hưởng từ (MRI) có thể đánh giá chính xác các rối loạn chức năng toàn thể cũng như rối loạn chức năng từng vùng cơ tim. Chính vì vậy MRI được coi như là biện pháp chẩn đoán không xâm lấn có giá trị chính xác nhất – tiêu chuẩn vàng để chẩn đoán chức năng thất trái.

Chụp MRI với các chuỗi xung xi nê, chuỗi xung chụp muộn đánh giá ngấm thuốc muộn cơ tim theo các mặt phẳng theo trục ngắn và trục dài.

Các thông số thu thập vào nghiên cứu khi đánh giá MRI tim là:

- Đánh giá vận động vùng, bề dày thành thất cuối tâm thu, tâm trương, ngấm thuốc muộn theo mặt phẳng trục ngắn chia làm 16 phân vùng cơ tim gồm 6 phân đoạn đáy, 6 phân đoạn giữa và 4 phân đoạn mỏm tim (myocardial segments), loại trừ phân đoạn mỏm thực (phân đoạn 17) do thực hiện trên trục dài.

- Đánh giá các chỉ số chức năng tim: thể tích cuối tâm thu (LVESV: left ventricular end systolic volume), thể tích cuối tâm trương (LVEDV), phân suất tống máu (EF: ejection fraction) theo phương pháp Simpson theo trục ngắn. Phân độ đánh giá CNTT thất trái toàn bộ:

EF \geq 70% tăng,

50-70% bình thường (ranh giới là 60%),

40-49% giảm nhẹ,

30-39% giảm vừa, EF<30% giảm nặng.

- Đường kính thất trái cuối tâm trương: (LVEDD: left ventricular end-diastolic diameter) (mm), đường kính thất trái cuối tâm thu (LVESD: left

ventricular end systolic diameter) (mm). Bề dày thành thất cuối tâm trương (EDWT: end-diastolic wall thickness), bề dày thành thất cuối tâm thu (ESWT: end-systolic wall thickness). Khối lượng cơ tim (myocardial mass).

- Độ dày thành từng vùng (SWT: segmental wall thickening) theo công thức: $SWT = (ESWT-EDWT)/EDWT \times 100 (\%)$.

- Điểm vận động vùng: đánh giá bằng mắt theo thang 5 điểm.

1 điểm: vận động bình thường.

2 điểm: giảm vận động nhẹ.

3 điểm: giảm vận động nặng.

4 điểm: vô động.

5 điểm: loạn vận động.

Điểm vận động vùng (WMS) được tính bằng cách cộng điểm của tất cả các vùng của tất cả các thành thất trái. Chỉ số vận động vùng (WMSI: Wall Motion Score Index) = $WMS/16$

- Sẹo nhồi máu biểu hiện dưới dạng hình ảnh ngấm thuốc muộn với màu trắng sáng, phân biệt rõ với vùng cơ tim không hoại tử có màu đen. Ngấm muộn theo thang điểm:

0 điểm: bình thường, không ngấm,

1 điểm: vùng ngấm muộn $\leq 25\%$ bề dày thành thất,

2 điểm: ngấm muộn 26-50% bề dày,

3: ngấm muộn 51- 75% bề dày,

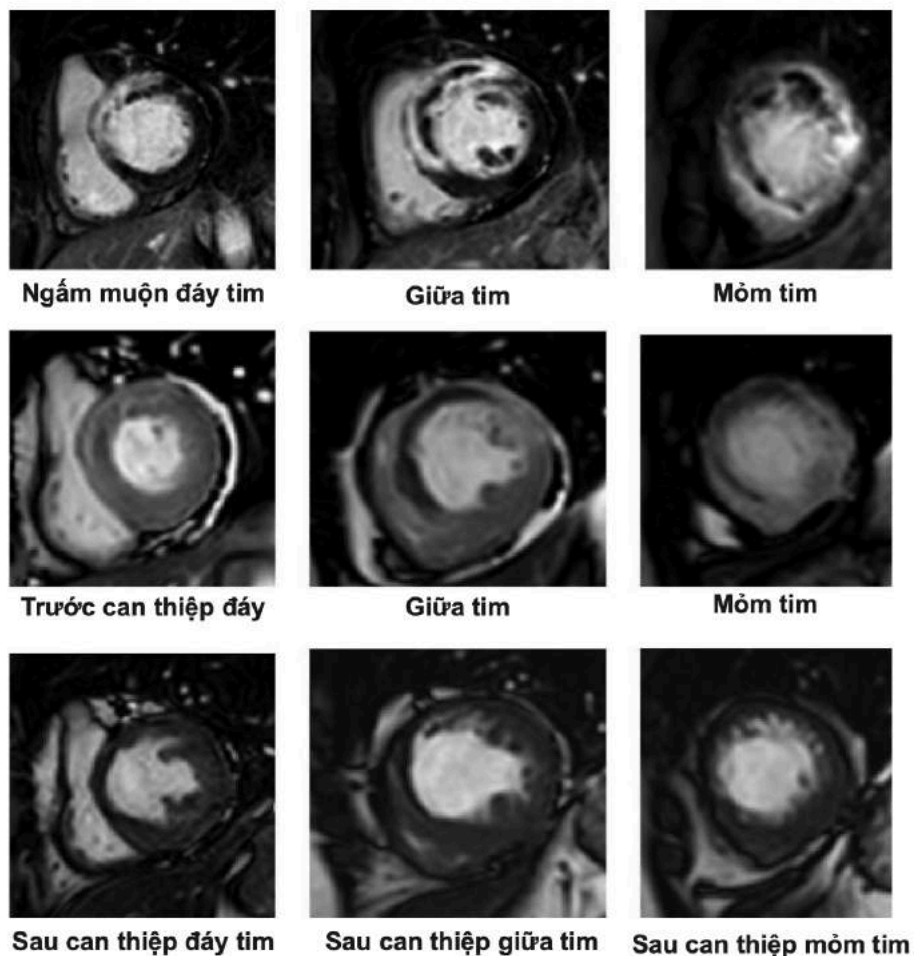
4 điểm: ngấm muộn $> 75\%$ bề dày.

- Điểm ngấm thuốc muộn= tổng điểm ngấm thuốc muộn của 16 phân đoạn (tối đa 64 điểm). Chỉ số điểm ngấm thuốc muộn = tổng điểm ngấm muộn/16 (tối đa 4 điểm).

- Các vùng cơ tim rối loạn chức năng khi $SWT \leq 45\%$.

- Các vùng cơ tim còn sống là vùng có điểm ngấm muộn ≤ 1 điểm và có rối loạn chức năng SWT $\leq 45\%$. Chỉ số sống còn cơ tim sẽ được tính bằng chia tổng số vùng còn sống cho 16.

- Đo kích thước vùng hoại tử (infarct size) theo hai phương pháp: phương pháp đo bằng phần mềm và phương pháp chấm điểm.



Hình 2.13. Ca lâm sàng minh họa hình ảnh MRI tim trong chẩn đoán và theo dõi điều trị ở bệnh nhân nhồi máu cơ tim cấp trước và sau can thiệp ĐMV [83]

- BN nữ, 57 tuổi vào viện vì đau ngực trái dữ dội, khó thở.
- Điện tâm đồ ST chênh lên ở V1-V3.
- Chụp MRI tim thấy giảm động các phân đoạn 1,2,3, vô động các phân đoạn 7,8,9,12,13,14,15,16 kèm ngấm thuốc muộn xuyên thành >75%

bề dày thành thất tương ứng với vùng cấp máu của LAD, chỉ số sống còn cơ tim 0 điểm.

- Trước can thiệp: LVEDV 85,2ml, LVESV 52,9ml, EF 37,9%, LVEDD: 53mm, LVESD: 45mm, MM: 85,7gram.

- Chụp ĐMV cản quang thấy tắc hoàn toàn LAD1, BN đặt stent LAD1.

- Sau can thiệp: LVEDV 106,7ml, LVESV 67,1ml, EF 37,1%, LVEDD: 53mm, LVESD: 43mm, MM: 81,8gram. Các phân đoạn ngấm thuốc muộn không cải thiện vận động vùng sau theo dõi.

2.2.6. Quy trình nghiên cứu

Quy trình nghiên cứu được áp dụng như nhau giữa hai nhóm bệnh nhân hồi cứu và tiền cứu.

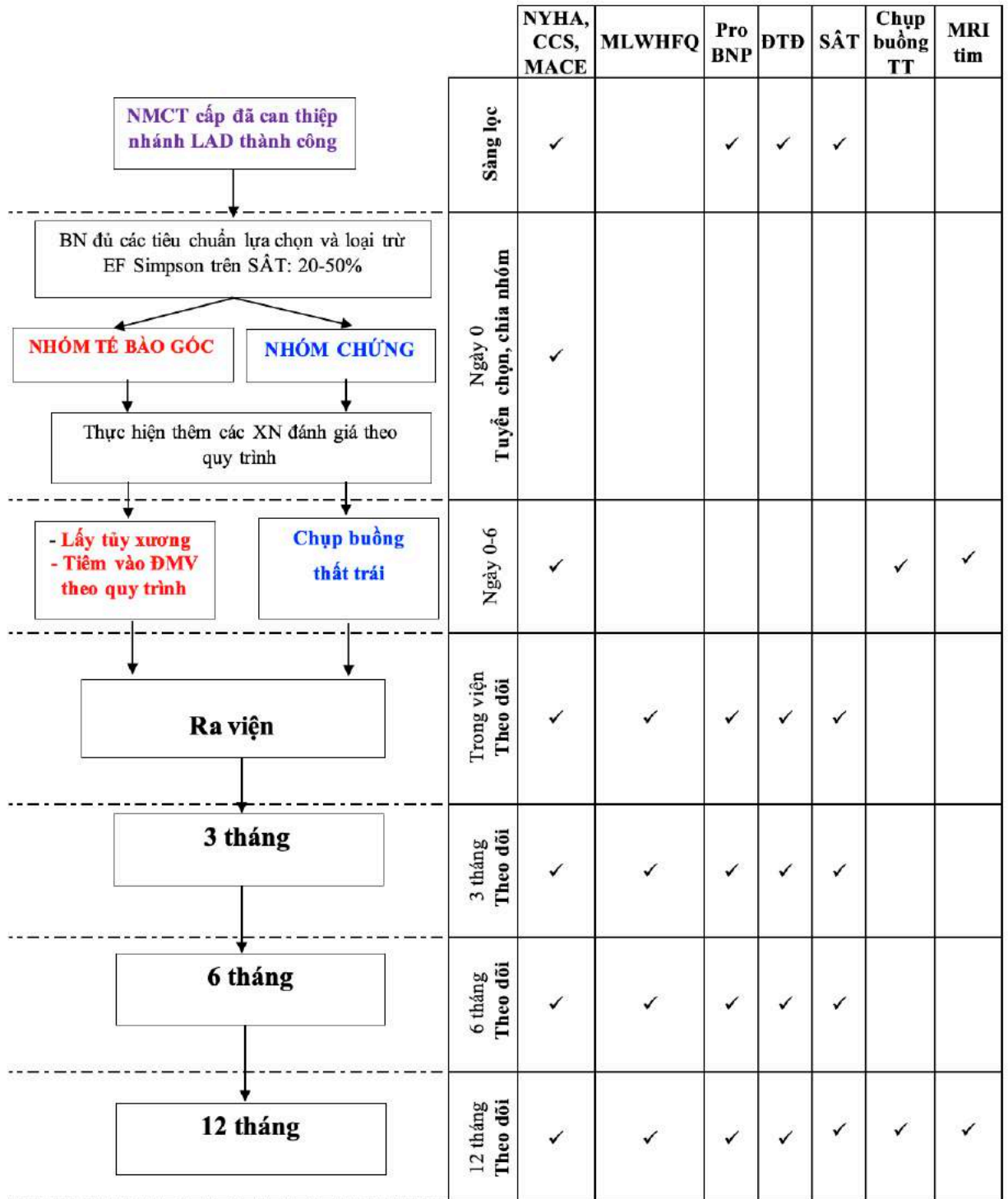
- Lựa chọn bệnh nhân vào nghiên cứu
- Thăm khám lâm sàng theo mẫu bệnh án riêng.
- Làm các xét nghiệm cận lâm sàng đánh giá.
- Thăm khám siêu âm tim và chụp cộng hưởng từ tim đánh giá chức năng thất trái theo phương pháp Simpson.
- Chụp buồng tim qua đường ống thông đánh giá chức năng thất trái.
- Với nhóm được cấy ghép tế bào gốc tự thân: lấy tủy xương tại phòng mổ - Khoa Ngoại – Bệnh viện Bạch Mai và tách chiết, cô đặc dịch tủy xương tại Khoa Huyết học, Bệnh viện 108. Sau đó, tiến hành ghép (bơm dung dịch tế bào gốc đã được tách lọc) vào động mạch vành (động mạch liên thất trước) chi phối vùng nhồi máu cơ tim.
- Theo dõi bệnh nhân cả hai nhóm theo trình tự thời gian: trong bệnh viện, sau 3 tháng, 6 tháng, 12 tháng.
- Theo trình tự thời gian, bệnh nhân được thăm khám lâm sàng, đánh giá thang điểm MLWHFQ, làm siêu âm tim tại tất cả các thời điểm, chụp

cộng hưởng từ (MRI) đánh giá chức năng thất trái trước và sau 1 năm; chụp buồng thất trái trước và sau 1 năm cho cả hai nhóm.

• **Vai trò của nghiên cứu sinh trong nghiên cứu này**

Đề tài này của NCS là một trong những sản phẩm đầu ra (đào tạo 01 NCS) của đề tài Khoa học Công nghệ độc lập cấp Nhà nước “Nghiên cứu sử dụng tế bào gốc tự thân trong điều trị suy tim sau nhồi máu cơ tim” (mã số: ĐTĐL.2011T/09), do GS.TS. Nguyễn Lâm Việt làm chủ nhiệm đề tài, đã được nghiệm thu năm 2014. Bản thân NCS cũng là một trong những thành viên nghiên cứu của Đề tài cấp Nhà nước này (các minh chứng trong phụ lục 7 đính kèm). NCS tham gia vào nghiên cứu từ thời điểm ban đầu tuyển chọn bệnh nhân từ 01/01/2011, trực tiếp thực hiện các bước sau của nghiên cứu:

- Tuyển chọn bệnh nhân vào nghiên cứu.
- Thăm khám lâm sàng theo mẫu bệnh án riêng.
- Chỉ định và thu thập các kết quả các xét nghiệm cận lâm sàng và các phương pháp đánh giá chức năng thất trái.
- Liên hệ phòng mổ và kíp lấy tuỷ xương của Bệnh viện 108. Đánh giá và theo dõi bệnh nhân trước và sau lấy tuỷ xương.
- Trực tiếp tiến hành ghép (bơm dung dịch tế bào gốc đã được tách lọc) vào động mạch vành (động mạch liên thất trước).
- Theo dõi hai nhóm theo trình tự thời gian: trong bệnh viện, sau 3 tháng, 6 tháng, 12 tháng. Thực hiện các bước của nghiên cứu bao gồm đánh giá lâm sàng, đánh giá thang điểm MLWHFQ, chỉ định và đánh giá kết quả siêu âm tim tại tất cả các thời điểm, chụp MRI và chụp buồng thất trái đánh giá chức năng thất trái trước và sau 1 năm.
- Thu thập và xử lý số liệu. Viết bản luận án và bài trình bày báo cáo dưới sự chỉ dẫn của thầy hướng dẫn, hoàn thành bản cuối cùng theo sự góp ý của Hội đồng.



Hình 2.14: Sơ đồ nghiên cứu

2.3. PHƯƠNG PHÁP XỬ LÝ SỐ LIỆU

- Các số liệu được xử lý bằng phần mềm thống kê y học SPSS 16.0.
- Các thuật toán thống kê
 - + Mô tả: Trung bình, trung vị, độ lệch chuẩn, giá trị min, max
 - + So sánh các tỷ lệ: Sử dụng test χ^2 , các so sánh có ý nghĩa thống kê khi $p < 0,05$. Trong trường hợp giá trị mong đợi nhỏ hơn 5 thì sử dụng test χ^2 với hiệu chỉnh Fisher.
 - + So sánh các giá trị trung bình trước và sau điều trị bằng test t ghép cặp với kiểm định Wilcoxon
- Phân tích các yếu tố ảnh hưởng đến kết quả điều trị:
 - + Phân tích đơn biến: Sử dụng test Log-rank.
 - + Phân tích đa biến: Sử dụng mô hình hồi qui Cox với độ tin cậy 95% ($p=0,05$), tỷ suất nguy cơ HR.

2.4. ĐẠO ĐỨC NGHIÊN CỨU

Quy trình nghiên cứu và tuyển chọn bệnh nhân thuộc đề tài Khoa học Công nghệ độc lập cấp Nhà nước “Nghiên cứu sử dụng tế bào gốc tự thân trong điều trị suy tim sau nhồi máu cơ tim” (mã số: ĐTDL.2011T/09), đã được Hội đồng khoa học của Bộ Khoa học và Công nghệ thông qua vào tháng 1 năm 2011.

“Quy trình kỹ thuật cấy ghép (bơm) tế bào gốc tự thân vào động mạch vành để điều trị suy tim sau nhồi máu cơ tim” đã được Hội đồng Khoa học và Đạo đức của Bệnh viện Bạch Mai họp và thông qua ngày 10/06/2013.

Đề tài này của NCS là một trong những sản phẩm đầu ra (đào tạo 01 NCS) của đề tài Khoa học Công nghệ độc lập cấp Nhà nước “Nghiên cứu sử dụng tế bào gốc tự thân trong điều trị suy tim sau nhồi máu cơ tim” (mã số: ĐTDL.2011T/09), do GS. TS. Nguyễn Lâm Việt làm chủ nhiệm đề tài, đã được nghiệm thu năm 2014. Bản thân NCS cũng là một trong những thành viên nghiên cứu của Đề tài cấp Nhà nước này (các minh chứng trong phụ lục 7 đính kèm). Chủ nhiệm đề tài

và các thành viên trong nghiên cứu đã đồng ý cho NCS sử dụng số liệu của nghiên cứu trong luận án của mình .

2.4.1. Thoả thuận tham gia nghiên cứu

Bệnh nhân được giới thiệu đầy đủ về mục đích, nội dung nghiên cứu; trách nhiệm, quyền lợi và những rủi ro có thể gặp phải khi tham gia và đều đồng ý tự nguyện tham gia nghiên cứu ngoài việc ký cam kết làm thủ thuật theo quy định (nếu ký chấp thuận tham gia bằng văn bản thì nói rõ và có mẫu đính kèm ở phần phụ lục). Bệnh nhân có quyền từ chối tham gia ngay từ đầu hoặc rút lui khỏi nghiên cứu tại bất cứ thời điểm nào mà không bị phân biệt đối xử trong quá trình điều trị.

2.4.2. Các nguy cơ và rủi ro

Bệnh nhân có thể gặp một số rủi ro trong quá trình thực hiện can thiệp (đã được giải thích đầy đủ cho bệnh nhân và người nhà) và nếu có các tai biến xảy ra được điều trị, xử trí tích cực theo quy trình trong phạm vi của bệnh viện.

2.4.3. Các lợi ích

Trong thời gian 20 năm qua, đã có khoảng hơn 90 nghiên cứu, thử nghiệm lâm sàng ngẫu nhiên có đối chứng với hơn hàng chục nghìn bệnh nhân tham gia, được cấy tế bào gốc tủy xương tự thân trong điều trị NMCT cấp, suy tim hay đau ngực dai dẳng. Đa số các nghiên cứu đã chứng minh được tính an toàn và hiệu quả của phương pháp điều trị này.

Thiết kế nghiên cứu này và các bước tiến hành nghiên cứu được thực hiện theo nghiên cứu **REPAIR – AMI** [53], được đánh giá là một trong những thử nghiệm thành công nhất chứng minh vai trò của tế bào gốc tủy xương trong điều trị suy tim sau NMCT trên 204 bệnh nhân. Chính vì vậy, những bệnh nhân tham gia vào nghiên cứu sẽ được hưởng những tiến bộ và hiệu quả của phương pháp điều trị này.

2.4.4. Chi trả chi phí điều trị

Bệnh nhân tự chi trả cho tất cả các chi phí điều trị ngoài phần được Bảo hiểm y tế thanh toán (nếu có) theo quy định (khoảng 60 triệu đồng).

Các bệnh nhân tham gia vào đề tài Khoa học Công nghệ độc lập cấp Nhà nước “Nghiên cứu sử dụng tế bào gốc tự thân trong điều trị suy tim sau nhồi máu cơ tim” (mã số: ĐTĐL.2011T/09) trong năm 2011 đến 2013 đã được hỗ trợ toàn bộ hoặc một phần chi phí điều trị bằng tế bào gốc, tùy theo chính sách tại từng thời điểm.

Tuy không được hưởng các lợi ích về kinh tế từ nghiên cứu (ngoại trừ bệnh nhân nằm trong nghiên cứu cấp Nhà nước nêu trên) nhưng người bệnh được hưởng các lợi ích trực tiếp về hiệu quả điều trị và gián tiếp qua việc giúp rút ra các bài học kinh nghiệm cho việc triển khai nhân rộng kỹ thuật điều trị mới nhằm cải thiện kết quả điều trị cho các bệnh nhân khác bị suy tim sau NMCT.

2.4.5. Bảo mật thông tin cá nhân

Thông tin cá nhân của bệnh nhân cả về nhân khẩu, lâm sàng và kết quả điều trị đều được mã hoá và giữ bí mật và chỉ các thành viên trong nhóm nghiên cứu mới được tiếp cận chỉ để sử dụng cho mục đích nghiên cứu. Kết quả nghiên cứu được trình bày dưới dạng vô danh.

Chương 3

KẾT QUẢ

Trong thời gian tiến hành nghiên cứu từ 01/01/2011 đến 31/09/2019, nhóm nghiên cứu đã tuyển chọn được 134 bệnh nhân điều trị tại Viện Tim mạch - Bệnh viện Bạch Mai với chẩn đoán suy tim sau NMCT cấp, được tái tưới máu mạch vành thành công bằng can thiệp động mạch vành qua da trong vòng 5 ngày đầu tiên sau nhồi máu cơ tim. Các bệnh nhân đều được điều trị Nội khoa tối ưu sau can thiệp mạch vành.

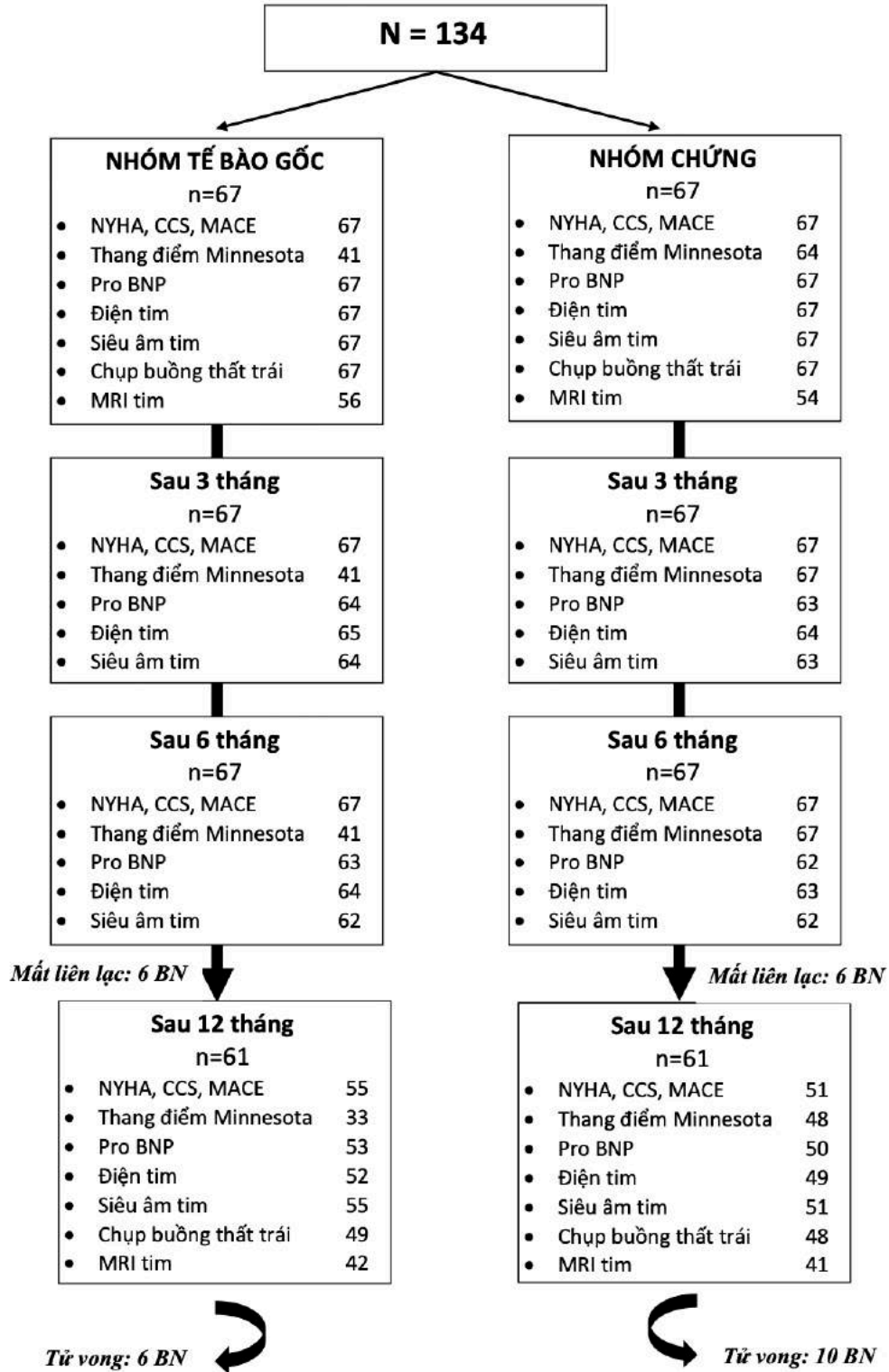
Bệnh nhân được chia vào 2 nhóm:

- **Nhóm tế bào gốc:** nhóm được ghép tế bào gốc (n=67)
- **Nhóm chứng:** nhóm không được ghép tế bào gốc (n=67)

Nghiên cứu được chia làm 2 giai đoạn:

- **Giai đoạn từ 01/01/2011 đến 10/01/2014:** Hồi cứu (n=44). Những bệnh nhân được tuyển chọn vào nghiên cứu tiếp tục được theo dõi theo đúng quy trình.
- **Giai đoạn từ 11/01/2014 đến 31/09/2019:** Tiến cứu (n=90). Bệnh nhân được tuyển chọn theo trình tự thời gian.

SƠ ĐỒ KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU
(Số lượng bệnh nhân cụ thể trong từng thời điểm nghiên cứu)



3.1. ĐẶC ĐIỂM CHUNG CỦA CÁC ĐỐI TƯỢNG NGHIÊN CỨU

3.1.1. Đặc điểm chung về lâm sàng

Bảng 3.1. Đặc điểm chung về lâm sàng của 2 nhóm nghiên cứu

Đặc điểm	Nhóm tế bào gốc (n=67)	Nhóm chứng (n=67)	p
Tuổi	52,70 ± 11,55 (29-70)	56,04 ± 8,41 (35-69)	0,06
Giới nam/nữ	86,6%/13,4%	73,1%/26,9%	0,06
Tiền sử			
Tăng huyết áp	27 (40,3%)	33 (49,3%)	0,30
Đái tháo đường	16 (23,9%)	13 (19,4%)	0,53
Rối loạn lipid máu	8 (11,9%)	17 (25,4%)	0,046
Tai biến mạch não	2 (3,0%)	5 (7,5%)	0,24
Rối loạn nhịp tim	4 (6%)	4 (6%)	1,00
Máy tạo nhịp tim	0 (0%)	0 (0%)	1,00
Hút thuốc lá			
<i>Không hút</i>	46 (68,7%)	38 (56,7%)	0,15
<i>Từng hút hoặc Đang hút</i>	21 (31,3%)	29 (43,4%)	
Bệnh sử:			
Đau ngực điển hình	60 (89,6%)	62 (92,5%)	0,55
Không đau ngực	7 (10,4%)	5 (7,5%)	
Khám bệnh:			
BMI (kg/m ²)	21,91 ± 1,30	22,09 ± 2,51	0,90
Tần số tim (lần/phút)	85,52 ± 17,89	90,76 ± 16,25	0,11
Huyết áp tâm thu (mmHg)	125,89 ± 19,60	123,28 ± 23,28	0,51
Huyết áp tâm trương (mmHg)	78,93 ± 12,62	74,63 ± 13,06	0,07
Độ NYHA			
1	0 (0%)	0 (0%)	0,81
2	56 (83,6%)	54 (80,6%)	
3	10 (14,9%)	11 (16,4%)	
4	1 (1,5%)	2 (3,0%)	

Đặc điểm	Nhóm tế bào gốc (n=67)	Nhóm chứng (n=67)	p
Độ Killip			
1	48 (71,6%)	49 (73,1%)	0,95
2	16 (23,9%)	14 (20,3%)	
3	2 (3,0%)	3 (4,5%)	
4	1 (1,5%)	1 (1,5%)	
Độ CCS			
1	3 (4,5%)	4 (6,0%)	0,91
2	54 (80,6%)	54 (80,6%)	
3	10 (14,9%)	9 (13,4%)	
4	0 (0%)	0 (0%)	
Đánh giá chất lượng cuộc sống bằng thang điểm Minnesota	44,10 ± 16,60	43,39 ± 21,22	0,86
<i>Thuốc điều trị khi ra viện:</i>			
Aspirin	65 (97,0%)	67 (100%)	-
Clopidogrel hoặc Ticagrelor	67 (100%)	65 (97,0%)	-
ỨCMC/ỨCTT	53 (80,10%)	52 (77,6%)	0,83
Chẹn kênh calci	15 (22,39%)	13 (19,40%)	0,68
Chẹn beta giao cảm	49 (73,13%)	47 (70,15%)	0,71
Lợi tiểu kháng aldosteron	15 (22,39%)	15 (22,39%)	1
Statin	65 (97,0%)	67 (100%)	-
Thuốc ức chế bơm proton	52 (77,61%)	50 (74,63%)	0,70
Một trong các thuốc cải thiện triệu chứng (<i>nhóm Nitrat tác dụng kéo dài, Ivabradine, Nicorandil, Trimetazidine</i>)	55 (82,09%)	56 (83,58%)	0,82

Nhận xét: Ngoại trừ rối loạn lipid máu ở nhóm chứng cao hơn nhóm tế bào gốc thì các thông số lâm sàng giữa 2 nhóm nghiên cứu không có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê ($p > 0,05$).

3.1.2. Đặc điểm chung về cận lâm sàng

Bảng 3.2. Đặc điểm chung về các xét nghiệm cận lâm sàng

Đặc điểm	Nhóm tế bào gốc (n=67)	Nhóm chứng (n=67)	p
Công thức máu:			
Số lượng Hồng cầu (T/L)	4,77 ± 0,48	4,72 ± 0,69	0,68
Hemoglobin (g/L)	142,91 ± 13,99	140 ± 16,94	0,43
Số lượng Bạch cầu (G/L)	12,24 ± 4,46	12,84 ± 5,84	0,54
Số lượng Tiểu cầu (G/L)	268,76 ± 83,74	253,34 ± 60,00	0,25
Hoá sinh máu:			
Troponin T (ng/mL)	527,01 ± 125,56	550,02 ± 256,42	0,59
Pro BNP (pmol/L)	524,18 ± 620,74	566,20 ± 886,89	0,75
CRP hs (mg/dL)	3,03 ± 4,98	2,62 ± 5,57	0,70
Creatinin (umol/l)	91 ± 34,38	85,70 ± 30,79	0,35
Cholesterol (mmol/l)	4,83 ± 1,75	4,52 ± 1,08	0,35
Triglycerid (mmol/l)	1,82 ± 1,01	1,81 ± 0,92	0,97
HDL-C (mmol/l)	1,15 ± 0,84	1,02 ± 0,26	0,34
LDL-C (mmol/l)	3,09 ± 1,74	2,63 ± 0,90	0,15
HbA1C (%)	6,17 ± 1,59	6,15 ± 1,12	0,95
Điện tâm đồ:			
Nhịp xoang	65 (97,01%)	64 (95,52%)	0,68
Rung nhĩ	2 (2,98%)	3 (4,48%)	0,68
Nhịp nhanh thất	1 (1,49%)	0 (0%)	-
Ngoại tâm thu thất	2 (2,98%)	1 (1,49%)	0,62
Bloc nhánh	0 (0%)	0 (0%)	-
Bloc nhĩ thất	0 (0%)	0 (0%)	-
Đoạn ST chênh lên	60 (89,55%)	59 (88,06%)	0,79
Đoạn ST không chênh	7 (10,05%)	8 (11,94%)	0,79

Nhận xét: 2 nhóm nghiên cứu có các đặc điểm xét nghiệm máu và điện tâm đồ không có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê.

3.1.3. Đặc điểm chung của các thăm dò hình ảnh trong đánh giá hình thái và chức năng thất trái

3.1.3.1. Siêu âm tim

Bảng 3.3. Đặc điểm chung về đánh giá hình thái và chức năng thất trái trên siêu âm tim

Đặc điểm	Nhóm tế bào gốc (n=67) ($\bar{x} \pm SD$)	Nhóm chứng (n=67) ($\bar{x} \pm SD$)	p
Dd (mm)	50,87 ± 8,6	48,67 ± 6,48	0,10
Ds (mm)	35,04 ± 8,71	33,45 ± 6,93	0,24
Vd (ml)	122,99 ± 41,53	114,08 ± 36,50	0,19
Vs (ml)	59,15 ± 34,90	49,94 ± 25,17	0,08
%D	28,17 ± 8,39	30,87 ± 6,73	0,05
E/A	1,28 ± 0,49	1,41 ± 0,44	0,12
EF Simpson (%)	40,27 ± 6,41	41,70 ± 6,85	0,21
VLTTTr (mm)	9,15 ± 1,95	9,19 ± 2,062	0,92
VLTTTh (mm)	11,78 ± 2,42	12,27 ± 2,30	0,26
TSTTTTr (mm)	8,86 ± 1,49	9,03 ± 1,64	0,56
TSTTTTh (mm)	13,55 ± 2,45	13,98 ± 2,43	0,34
CSVĐV	1,30 ± 0,32	1,22 ± 0,15	0,10
Hở van hai lá nhẹ - vừa	12 (17,91%)	13 (19,40%)	0,82
Hở van ĐMC nhẹ - vừa	10 (14,92%)	11 (16,42%)	0,81
Tràn dịch màng tim	5 (7,46%)	7 (10,45%)	0,56

Nhận xét: các chỉ số đo đạc trên siêu âm tim giữa 2 nhóm gần tương đồng với $p > 0,05$.

3.1.3.2. Chụp buồng thất trái

Bảng 3.4. Đặc điểm chung về đánh giá hình thái và chức năng thất trái trên chụp buồng thất trái

Đặc điểm	Nhóm tế bào gốc (n=67) ($\bar{x} \pm SD$)	Nhóm chứng (n=67) ($\bar{x} \pm SD$)	p
LVEDV (ml)	123,78 \pm 36,61	117,13 \pm 30,85	0,26
LVESV (ml)	64,82 \pm 33,89	63,63 \pm 22,77	0,81
EF Simpson (%)	39,70 \pm 7,16	41,33 \pm 5,84	0,15

Nhận xét: các chỉ số đo đạc trên chụp buồng thất trái không có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê giữa 2 nhóm nghiên cứu.

3.1.3.3. Chụp cộng hưởng từ tim

Bảng 3.5. Đặc điểm chung về đánh giá hình thái và chức năng thất trái trên chụp cộng hưởng từ tim

Đặc điểm	Nhóm tế bào gốc (n=56) ($\bar{x} \pm SD$)	Nhóm chứng (n=54) ($\bar{x} \pm SD$)	p
LVEDD (mm)	52,73 \pm 11,13	51,43 \pm 6,20	0,45
LVESD (mm)	35,95 \pm 8,37	34,74 \pm 6,22	0,39
LVEDV (ml)	135,93 \pm 57,58	118,37 \pm 31,50	0,051
LVESV (ml)	73,61 \pm 51,19	59,81 \pm 40,21	0,06
EF Simpson (%)	40,21 \pm 11,60	42,37 \pm 5,84	0,22
Chỉ số điểm ngấm thuốc muộn	1,79 \pm 0,61	1,84 \pm 0,42	0,58
Chỉ số vận động vùng	1,53 \pm 0,49	1,56 \pm 0,33	0,65

Nhận xét: các thông số đo đạc trên MRI tim không có sự khác biệt giữa 2 nhóm nghiên cứu với $p > 0,05$.

3.1.3.4. So sánh trung bình EF giữa các phương pháp thăm dò hình ảnh

Bảng 3.6. So sánh trung bình EF giữa các phương pháp thăm dò hình ảnh

Nhóm nghiên cứu	Trung bình EF trong các phương pháp thăm dò hình ảnh (%)		p
		<i>Siêu âm tim</i>	
Nhóm tế bào gốc	40,27 ± 6,41	40,21 ± 11,60	0,97
	<i>Chụp buồng tim</i>	<i>MRI tim</i>	0,77
	39,70 ± 7,16	40,21 ± 11,60	
Nhóm chứng	<i>Siêu âm tim</i>	<i>MRI tim</i>	0,56
	41,70 ± 6,85	42,37 ± 5,84	
	<i>Chụp buồng tim</i>	<i>MRI tim</i>	0,33
	41,33 ± 5,84	42,37 ± 5,84	

Nhận xét: Khi so sánh trung bình EF của siêu âm tim và chụp buồng thất trái với kết quả đánh giá trên MRI tim – được coi là tiêu chuẩn vàng thì cho thấy không có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê.

3.1.4. Kết quả thu gom dịch tủy xương

Mỗi đối tượng nghiên cứu được chọc hút 250 ml dịch tủy xương từ mào chậu, chống đông bằng Heparin (2500 đ.v Heparin pha trong 50 ml dung dịch nước muối sinh lý).

Kết quả không có bệnh nhân nào xảy ra tai biến liên quan đến gây tê tủy sống. Diễn biến tại nơi lấy tủy xương: tất cả các bệnh nhân đều diễn biến thuận lợi, không có trường hợp nào bị tổn thương thần kinh hay mạch máu, nhiễm khuẩn, đau kéo dài tại nơi lấy dịch tủy xương.

Bảng 3.7. Các chỉ số tế bào của dịch tủy xương thu gom được

Chỉ số	Đơn vị	$\bar{X} \pm SD$ n=67
Thể tích dịch tủy xương trước tách	ml	300 \pm 10
Số lượng Tế bào nhân trong dịch tủy xương	G/L	14,94 \pm 5,02
Tỷ lệ Tế bào đơn nhân	%	37,81 \pm 8,12
Tỷ lệ Bạch cầu trung tính	%	63,19 \pm 8,84
Số lượng Hồng cầu	T/L	3,21 \pm 0,49
Hemoglobin	g/L	101,26 \pm 14,01
Số lượng Tiểu cầu	G/L	81,72 \pm 43,08

Nhận xét: Chúng tôi lấy một thể tích dịch tủy xương chung cho tất cả 67 bệnh nhân là 250 ml với số lượng tế bào có nhân là 14,94 \pm 5,02 G/L, bạch cầu đơn nhân (MNC) chiếm 37,81 \pm 8,12%, số lượng hồng cầu và lượng huyết sắc tố lần lượt là 3,21 \pm 0,49 T/L, 101,26 \pm 14,01 g/L.

Bảng 3.8. Tỷ lệ và số lượng tuyệt đối tế bào CD34 (+) trong dịch tủy xương thu gom được

Chỉ số	Đơn vị	$\bar{X} \pm SD$ n=67
Tỷ lệ TB CD34(+)	%	0,56 \pm 0,23
Nồng độ TB CD34(+)/1ml dịch tủy xương	$\times 10^6$	0,07 \pm 0,05
Số lượng tế bào CD34(+) trong dịch tủy xương	$\times 10^6$	20,04 \pm 14,02

Nhận xét: Tỷ lệ tế bào CD 34 (+) trong 250 ml dịch tủy xương trước tách tế bào gốc ở 67 bệnh nhân suy tim sau nhồi máu cơ tim là 0,56 \pm 0,23 %, với tổng số tế bào CD 34 (+) là 20,04 \pm 14,02 $\times 10^6$

Bảng 3.9. Các chỉ số tế bào của khối tế bào gốc sản phẩm

Chỉ số	Đơn vị	$\bar{X} \pm SD$ n=67
Thể tích khối tế bào gốc	ml	10
Số lượng tế bào nhân trong khối tế bào gốc sản phẩm	G/L	65,12 \pm 38,22
Tỷ lệ Tế bào đơn nhân	%	69,65 \pm 18,72
Tỷ lệ Bạch cầu trung tính	%	30,35 \pm 18,34
Số lượng Hồng cầu	T/L	0,15 \pm 0,09
Hemoglobin	g/L	6,12 \pm 4,25
Số lượng Tiểu cầu	G/L	822,45 \pm 414,33

Nhận xét: Trong nghiên cứu của chúng tôi thể tích khối tế bào gốc sản phẩm tách bằng máy tự động là 10 ml với số lượng tế bào có nhân là 65,12 \pm 38,22 G/L. Trong khối tế bào gốc thành phần tế bào đơn nhân (MNC) chiếm đa số với 69,65 \pm 18,72%. Số lượng hồng cầu, nồng độ huyết sắc tố, số lượng tiểu cầu lần lượt là 0,15 \pm 0,09 T/L, 6,12 \pm 4,25 g/L và 822,45 \pm 414,33 G/L.

Bảng 3.10. Tỷ lệ và số lượng tuyệt đối tế bào CD34 (+) trong khối tế bào gốc sản phẩm

Chỉ số	Đơn vị	$\bar{X} \pm SD$ n=67
Tỷ lệ TB CD34(+)	%	1,61 \pm 0,94
Nồng độ TB CD34(+)/1ml khối TBG	$\times 10^6$	0,98 \pm 0,69
Số lượng tế bào CD34(+) trong khối TBG	$\times 10^6$	9,84 \pm 7,67
Tỷ lệ tế bào sống	%	96,65 \pm 4,86

Nhận xét: Tỷ lệ tế bào CD 34(+) trong khối tế bào là $1,61 \pm 0,94 \%$. Nồng độ trung bình CD34(+)/1ml khối tế bào gốc là $0,98 \pm 0,69 \times 10^6$ với tổng số tế bào CD 34(+) của khối tế bào gốc là $89,84 \pm 7,67 \times 10^6$. Tỷ lệ tế bào sống cao $\geq 50 \%$.

Bảng 3.11. Hiệu quả loại bỏ các tế bào Bạch cầu trung tính, hồng cầu, huyết sắc tố và tiểu cầu của phương pháp tách chiết khối tế bào gốc bằng máy tách tế bào tự động

Chỉ số	Đơn vị	$\bar{X} \pm SD$ n=67
Tỷ lệ loại Bạch cầu trung tính	%	$91,72 \pm 8,11$
Tỷ lệ loại Hồng cầu	%	$99,79 \pm 3,16$
Tỷ lệ loại huyết sắc tố	%	$99,54 \pm 1,45$
Tỷ lệ loại tiểu cầu	%	$65,28 \pm 25,77$

Nhận xét: Khi tách bằng máy tách tế bào tự động tỷ lệ loại bỏ tế bào Bạch cầu trung tính là $91,72 \pm 8,11\%$, tỷ lệ loại bỏ hồng cầu và huyết sắc tố $> 99 \%$, tỷ lệ loại bỏ tiểu cầu là $65,28 \pm 25,77\%$.

Bảng 3.12. Tỷ lệ giữ lại tế bào tế bào đơn nhân, tế bào CD 34 (+)

Chỉ số	Đơn vị	$\bar{X} \pm SD$ n=67
Tỷ lệ giữ tế bào đơn nhân	%	$25,72 \pm 13,41$
Tỷ lệ giữ CD 34 (+)	%	$49,10 \pm 23,49$
Tăng CD 34 (+) trong 1ml	Lần	$14,06 \pm 8,04$

Nhận xét: Tỷ lệ giữ lại tế bào đơn nhân khi tách tế bào gốc từ dịch tủy xương là $25,72 \pm 13,41\%$. Tỷ lệ giữ lại tế bào CD 34 (+) là $49,10 \pm 23,49\%$, số lượng tế bào CD 34 + tăng trong 1ml là $14,06 \pm 8,04$ lần.

3.1.5. Đặc điểm chung về kết quả chụp và can thiệp động mạch vành, tính an toàn của kỹ thuật tiêm tế bào gốc vào động mạch vành

Bảng 3.13. Đặc điểm chung về kết quả chụp và can thiệp động mạch vành, tính an toàn của kỹ thuật tiêm tế bào gốc vào động mạch vành

Đặc điểm	Nhóm tế bào gốc (n=67)	Nhóm chứng (n=67)	p
Chụp và can thiệp ĐMV			
Động mạch vành thủ phạm là LAD	67 (100%)	67 (100%)	1
Số nhánh tổn thương phối hợp (hẹp từ 50% đến 70% ĐK lòng mạch)			
Thân chung ĐMV trái	0 (0%)	0 (0%)	-
Động mạch mũ	3 (4,48%)	2 (2,99%)	0,68
Động mạch vành phải	3 (4,48%)	4 (5,97%)	0,72
Số lượng stent trong can thiệp LAD	1 (1-3)	1 (1-3)	-
Stent phủ thuốc	62 (92,50%)	64 (95,52%)	0,82
Chiều dài stent (mm)	$33,66 \pm 7,37$	$36,74 \pm 12,15$	0,78
Đường kính stent (mm)	$3,15 \pm 0,41$	$3,26 \pm 0,41$	0,03
TIMI trước can thiệp nhánh LAD			
0 hoặc 1	38 (56,72%)	40 (59,70%)	0,73
2	20 (29,85%)	21 (31,34%)	0,85
3	9 (13,43%)	6 (8,96%)	0,68
TIMI sau can thiệp nhánh LAD			
0 hoặc 1	0 (0%)	0 (0%)	-
2	2 (2,99%)	3 (4,48%)	0,68
3	65 (97,01%)	64 (95,52%)	0,68

Nhận xét: Khi so sánh đặc điểm về chụp và can thiệp động mạch vành, các thông số gần như tương đồng giữa 2 nhóm, ngoại trừ đường kính stent ở nhóm chứng lớn hơn so với nhóm tế bào gốc ($p=0,03$).

Bảng 3.14. Đặc điểm của kỹ thuật tiêm tế bào gốc vào động mạch vành

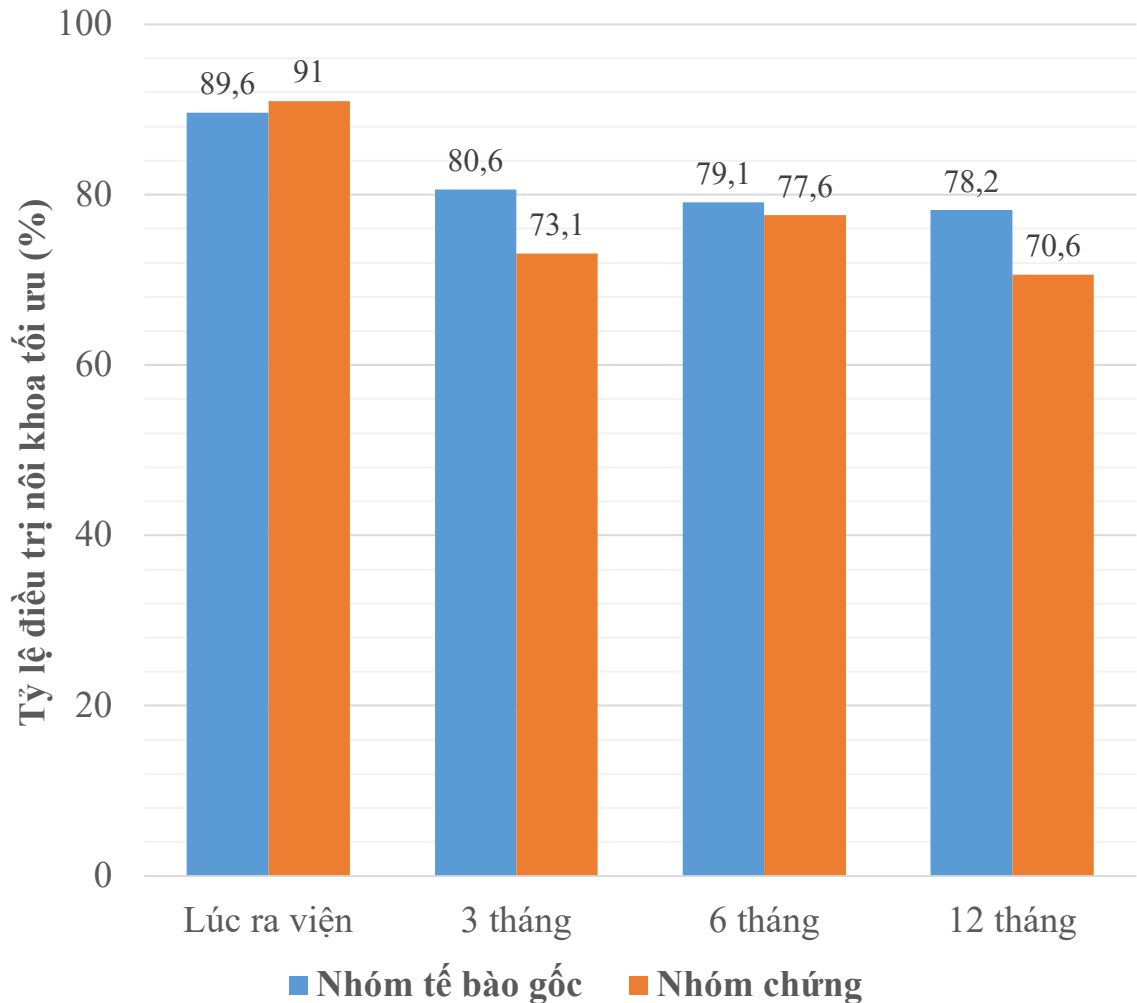
Thông số nghiên cứu	Kết quả
Thời gian từ lúc can thiệp ĐMV đến khi tiêm TBG vào ĐMV (ngày)	6,39 ± 3,06
TIMI nhánh LAD trước tiêm TBG	
0 hoặc 1	0 (0%)
2	1 (1,49%)
3	66 (98,01%)
TIMI nhánh LAD sau tiêm TBG	
0 hoặc 1	0 (0%)
2	2 (2,99%)
3	65 (97,01%)
Lượng cản quang sử dụng (ml)	24,71 ± 10,39
Thời gian tiến hành kỹ thuật (phút)	45,19 ± 12,58

Bảng 3.15. Các biến cố xảy ra ngay trong khi tiến hành kỹ thuật tiêm tế bào gốc tủy xương tự thân vào động mạch vành

Thông số	Số lượng biến cố
Co thắt động mạch vành	1
Hiện tượng không có dòng chảy ĐMV (no reflow)	1
Rối loạn nhịp tim:	
Nhịp nhanh thất thoáng qua	2
Rung thất	1
Nhịp chậm xoang	1
Bloc nhĩ thất cấp 3	0
Hematoma vùng chọc mạch	1
Biểu hiện dị ứng	2
Sốc phản vệ	0

Nhận xét: Trong quá trình tiến hành kỹ thuật tiêm tế bào gốc tủy xương vào động mạch vành ghi nhận 6 trường hợp bệnh nhân xuất hiện các biến cố. Ngoại trừ một trường hợp bị hiện tượng không có dòng chảy ĐMV và xuất hiện rung thất cần phải sốc điện, các biến cố khác được đánh giá là mức độ nhẹ. Tất cả các trường hợp này đều không xuất hiện biến cố nào khác cho đến khi ra viện.

3.2. KẾT QUẢ ĐIỀU TRỊ TRÊN LÂM SÀNG VÀ CẬN LÂM SÀNG Ở BỆNH NHÂN SUY TIM SAU NHỒI MÁU CƠ TIM CẤP ĐƯỢC SỬ DỤNG LIỆU PHÁP TẾ BÀO GỐC TỰ THÂN



Biểu đồ 3.1. Tỷ lệ điều trị nội khoa tối ưu ở 2 nhóm nghiên cứu

Nhận xét: với nhóm tế bào gốc tỷ lệ điều trị nội khoa tối ưu giảm dần theo thời gian từ 89,6% lúc ra viện đến 78,2% tại thời điểm 12 tháng. Với nhóm chứng, tỷ lệ giảm tại tháng thứ 3, tăng lại vào tháng thứ 6 lên 79,1% và giảm vào tháng thứ 12 (70,6%).

3.2.1. Kết quả điều trị trên lâm sàng

Bảng 3.16. Kết quả điều trị trên lâm sàng ở 2 nhóm nghiên cứu

Thông số	Thời điểm	Nhóm tế bào gốc		Nhóm chứng		P giữa 2 nhóm
		Kết quả	Δ so với ban đầu	Kết quả	Δ so với ban đầu	
Phân độ NYHA	Ban đầu	2,18 ± 0,42	-	2,22 ± 0,49	-	0,21
	3 tháng	2,06 ± 0,34	-0,12 ± 0,41	2,15 ± 0,44	-0,08 ± 0,50	0,19
	6 tháng	1,52 ± 0,61	-0,66 ± 0,54	1,87 ± 0,65	-0,66 ± 0,54	0,002
	12 tháng	1,16 ± 0,42	-1,0 ± 0,58	1,51 ± 0,70	-0,67 ± 0,71	0,002
Phân độ CCS	Ban đầu	2,10 ± 0,43	-	2,07 ± 0,44	-	0,85
	3 tháng	1,73 ± 0,51	-0,37 ± 0,60	1,54 ± 0,64	-0,86 ± 0,57	0,053
	6 tháng	1,36 ± 0,57	-0,75 ± 0,56	1,31 ± 0,56	-0,76 ± 0,61	0,65
	12 tháng	1,11 ± 0,37	-0,94 ± 0,47	1,18 ± 0,43	-0,54 ± 0,64	0,39
Thang điểm Đánh giá chất lượng cuộc sống Minnesota Living with Heart Failure	Ban đầu	44,10 ± 16,60	-	43,39 ± 21,22	-	0,86
	3 tháng	41,66 ± 14,64	-2,44 ± 8,34	44,77 ± 22,14	1,38 ± 9,83	0,43
	6 tháng	38,78 ± 14,37	-5,32 ± 12,51	46,88 ± 27,92	3,48 ± 19,53	0,09
	12 tháng	35,50 ± 14,32	-10,32 ± 17,49	40,98 ± 26,76	1,58 ± 21,42	0,14

Nhận xét: trong các chỉ tiêu đánh giá thay đổi về mặt lâm sàng, chỉ có phân độ NYHA có sự cải thiện rõ rệt hơn ở nhóm tế bào gốc so với nhóm chứng tại thời điểm sau 6 và 12 tháng. Các chỉ số như phân độ CCS và đánh giá thang điểm đánh giá chất lượng cuộc sống Minnesota Living with Heart

failure Questionnaire đều cho thấy có sự thay đổi tốt lên ở cả 2 nhóm nhưng sự khác biệt chưa có ý nghĩa thống kê.

3.2.2. Kết quả điều trị trên cận lâm sàng

Bảng 3.17. Kết quả thay đổi về nồng độ ProBNP ở 2 nhóm nghiên cứu

Thông số	Thời điểm	Nhóm tế bào gốc		Nhóm chứng		p giữa 2 nhóm
		Kết quả	Δ so với ban đầu	Kết quả	Δ so với ban đầu	
Nồng độ Pro BNP (pmol/L)	Ban đầu	524,18 \pm 620,74	-	566,20 \pm 886,89	-	0,75
	3 tháng	450,64 \pm 481,40	-82,45 \pm 262,48	517,65 \pm 717,03	-0,66 \pm 236,90	0,54
	6 tháng	402,59 \pm 543,21	-124,49 \pm 437,91	821,54 \pm 2736,64	298,90 \pm 2336,46	0,24
	12 tháng	229,13 \pm 344,41	-272,75 \pm 525,28	493,16 \pm 778,32	-77,84 \pm 699,21	0,024

Nhận xét: Ở nhóm tế bào gốc, nồng độ Pro BNP giảm dần theo thời gian theo dõi. Ngược lại ở nhóm chứng, nồng độ Pro BNP giảm sau 3 tháng nhưng tăng lại ở tháng thứ 6, trước khi có cải thiện ở tháng thứ 12. Tại thời điểm theo dõi cuối cùng, nồng độ Pro BNP giảm ở nhóm tế bào gốc nhiều hơn có ý nghĩa so với nhóm chứng.

3.2.3. Kết quả điều trị trên các thăm dò hình ảnh trong đánh giá hình thái và chức năng thất trái

3.2.3.1. Thay đổi trên siêu âm tim

Bảng 3.18. Kết quả thay đổi các thông số trên siêu âm tim ở 2 nhóm nghiên cứu

Thông số	Thời điểm	Nhóm tế bào gốc		Nhóm chứng		p giữa 2 nhóm
		Kết quả	Δ so với ban đầu	Kết quả	Δ so với ban đầu	
Thể tích thất trái cuối tâm trương (Vd) ml	Ban đầu	122,99 $\pm 41,53$	-	114,08 $\pm 36,50$	-	0,19
	3 tháng	127,09 $\pm 42,63$	$2,72 \pm 7,44$	119,06 $\pm 34,10$	$6,12 \pm 5,42$	0,25
	6 tháng	130,44 $\pm 44,13$	$5,52 \pm 10,41$	123,56 $\pm 33,18$	$10,15 \pm 9,63$	0,33
	12 tháng	131,80 $\pm 45,58$	$6,48 \pm 13,86$	124,49 $\pm 32,20$	$11,09 \pm 1,31$	0,31
Thể tích thất trái cuối tâm thu (Vs) ml	Ban đầu	59,15 $\pm 34,89$	-	49,94 $\pm 25,17$	-	0,08
	3 tháng	60,88 $\pm 33,32$	$0,67 \pm 6,94$	53,05 $\pm 23,43$	$4,27 \pm 4,72$	0,13
	6 tháng	59,81 $\pm 31,50$	$-0,97 \pm 13,09$	59,56 $\pm 22,03$	$10,79 \pm 8,63$	0,96
	12 tháng	57,84 $\pm 29,68$	$-3,28 \pm 18,10$	63,00 $\pm 22,54$	$13,80 \pm 1,77$	0,28

Chỉ số E/A	Ban đầu	1,28 ± 0,49	-	1,41 ± 0,44	-	0,12
	3 tháng	1,28 ± 0,52	$-0,002 \pm 0,06$	1,38 ± 0,50	$-0,01 \pm 0,11$	0,27
	6 tháng	1,31 ± 0,50	$0,01 \pm 0,10$	1,39 ± 0,43	$0,005 \pm 0,08$	0,32
	12 tháng	1,30 ± 0,51	$-0,002 \pm 0,10$	1,45 ± 0,44	$0,07 \pm 0,15$	0,06
Chỉ số vận động vùng	Ban đầu	1,30 ± 0,32	-	1,22 ± 0,15	-	0,10
	3 tháng	1,29 ± 0,31	$-0,02 \pm 0,20$	1,24 ± 0,15	$0,08 \pm 0,01$	0,31
	6 tháng	1,27 ± 0,35	$-0,04 \pm 0,25$	1,25 ± 0,17	$0,03 \pm 0,12$	0,71
	12 tháng	1,22 ± 0,37	$-0,09 \pm 0,30$	1,39 ± 0,22	$0,17 \pm 0,24$	0,006
Chỉ số EF Simpson (%)	Ban đầu	40,27 ± 6,41	-	41,70 ± 6,85	-	0,21
	3 tháng	42,08 ± 6,58	$1,81 \pm 4,98$	43,26 ± 6,84	$1,13 \pm 0,55$	0,33
	6 tháng	45,89 ± 8,13	$5,55 \pm 9,96$	43,59 ± 8,13	$1,50 \pm 0,79$	0,11
	12 tháng	49,64 ± 11,58	$9,33 \pm 14,76$	44,00 ± 8,41	$1,92 \pm 0,99$	0,003

Nhận xét: trong các chỉ số siêu âm tim được đánh giá, có chỉ số vận động động vùng và chỉ số EF Simpson ở nhóm tế bào gốc ghi nhận sự cải thiện hơn nhóm chứng một cách có ý nghĩa thống kê tại thời điểm 12 tháng sau ra viện.

3.2.3.2. Thay đổi trên chụp buồng thất trái

Bảng 3.19. Kết quả thay đổi các thông số trên chụp buồng thất trái ở 2 nhóm nghiên cứu

Thông số	Thời điểm	Nhóm tế bào gốc		Nhóm chứng		P giữa 2 nhóm
		Kết quả	Δ so với ban đầu	Kết quả	Δ so với ban đầu	
Vd (ml)	Ban đầu	123,78 $\pm 36,61$	-	117,13 $\pm 30,85$	-	0,26
	12 tháng	128,80 $\pm 39,30$	$4,71 \pm 9,71$	121,85 $\pm 26,70$	$6,23 \pm 7,04$	0,31
Vs (ml)	Ban đầu	$64,82 \pm 33,89$	-	$63,63 \pm 22,77$	-	0,81
	12 tháng	$69,51 \pm 33,72$	$3,08 \pm 9,80$	$67,58 \pm 19,77$	$4,46 \pm 6,34$	0,73
EF Simpson (%)	Ban đầu	$39,70 \pm 7,16$	-	$41,33 \pm 5,84$	-	0,15
	12 tháng	$47,24 \pm 9,18$	$7,35 \pm 9,92$	$43,00 \pm 6,17$	$0,35 \pm 5,11$	0,009

Nhận xét: Chỉ số EF cải thiện hơn một cách có ý nghĩa thống kê ở nhóm tế bào gốc so với nhóm chứng khi đánh giá kết quả sau 12 tháng trên chụp buồng tim.

3.2.3.3. Thay đổi trên chụp cộng hưởng từ tim

Bảng 3.20. Kết quả thay đổi các thông số trên chụp cộng hưởng từ tim ở 2 nhóm nghiên cứu

Thông số	Thời điểm	Nhóm tế bào gốc		Nhóm chứng		P giữa 2 nhóm
		Kết quả	Δ so với ban đầu	Kết quả	Δ so với ban đầu	
LVEDD (mm)	Ban đầu	52,73 ± 11,13	-	51,43 ± 6,20	-	0,45
	12 tháng	54,87 ± 7,36	1,97 ± 10,46	56,80 ± 7,07	5,50 ± 5,35	0,24
LVEDS (mm)	Ban đầu	35,95 ± 8,37	-	34,74 ± 6,22	-	0,39
	12 tháng	38,13 ± 7,50	1,77 ± 7,20	40,33 ± 5,92	5,47 ± 5,23	0,15
LVEDV (ml)	Ban đầu	135,93 ± 57,58	-	118,37 ± 31,50	-	0,051
	12 tháng	138,00 ± 58,37	4,91 ± 10,21	124,30 ± 32,51	7,25 ± 7,56	0,20
LVESV (ml)	Ban đầu	73,61 ± 51,19	-	59,81 ± 19,07	-	0,06
	12 tháng	73,08 ± 44,11	-5,68 ± 24,74	63,85 ± 19,51	3,72 ± 8,73	0,23
EF Simpson (%)	Ban đầu	40,21 ± 11,60	-	42,37 ± 5,84	-	0,22
	12 tháng	50,18 ± 9,88	10,54 ± 15,20	45,98 ± 7,43	2,87 ± 8,68	0,035
Chỉ số điểm ngấm thuốc muộn	Ban đầu	1,79 ± 0,61	-	1,84 ± 0,42	-	0,58
	12 tháng	1,73 ± 0,58	-0,08 ± 0,19	2,04 ± 0,49	0,23 ± 0,38	0,014
Chỉ số vận động vùng	Ban đầu	1,52 ± 0,49	-	1,56 ± 0,33	-	0,65
	12 tháng	1,26 ± 0,37	-0,25 ± 0,27	1,76 ± 0,51	0,23 ± 0,39	0,000

Nhận xét: trong các chỉ số đánh giá hình thái và chức năng thất trái bằng MRI tim cho thấy chỉ số EF, chỉ số ngấm thuốc muộn và chỉ số vận động vùng cải thiện hơn một cách có ý nghĩa ở nhóm tế bào gốc so với nhóm chứng.

3.2.4. Biến cố xảy ra trong 12 tháng theo dõi

Bảng 3.21. Các biến cố tim mạch chính được ghi nhận trong 12 tháng theo dõi

Đặc điểm	Nhóm tế bào gốc	Nhóm chứng	p
Tử vong do mọi nguyên nhân	6 (9,83%)	10 (16,39%)	0,29 ^a
Tử vong do tim mạch	4 (3 Suy tim, 1 NMCT)	7 (5 Suy tim, 2 NMCT)	
Tử vong không do tim mạch	1 (sốc nhiễm khuẩn do nhiễm trùng đường mật)	2 (1 ung thư phổi, 1 viêm phổi)	
Tử vong không xác định	1 đột tử	1 đột tử	
Tái NMCT	2 (3,28%)	4 (6,56%)	0,68 ^b
Tái can thiệp ĐMV	2 (3,28%)	4 (6,56%)	0,68 ^b
Tổn thương đích	1	1	
Mạch đích	1	1	
Không phải mạch đích	0	2	
Huyết khối trong stent	0	0	
Tái nhập viện do suy tim	4 (6,56%)	12 (19,67%)	0,03^b
Biến cố gộp:	8 (13,11%)	17 (27,87%)	0,02^a
Tử vong do mọi nguyên nhân + Tái NMCT + Tái can thiệp ĐMV + Tái nhập viện do suy tim			

^aKiểm định Chi bình phương

^bKiểm định Fisher exact

Nhận xét: sau 12 tháng theo dõi, nhóm bệnh nhân được điều trị tế bào gốc có tỷ lệ nhập viện do suy tim thấp hơn một cách có ý nghĩa so với nhóm chứng (6,5% so với 19,67%, p=0,03). Tương tự, biến cố gộp (Tử vong do mọi nguyên nhân + Tái NMCT + Tái can thiệp ĐMV + Tái nhập viện do suy tim) xảy ra ít hơn ở nhóm tế bào gốc so với nhóm chứng với p=0,02.

Bảng 3.22. Các biến cố khác được ghi nhận trong 12 tháng theo dõi

Đặc điểm	Nhóm tế bào gốc	Nhóm chứng	p
Các rối loạn nhịp thất (nhịp nhanh thất/rung thất)	2 (3,28%)	3 (4,92%)	0,34
Rung nhĩ mới xuất hiện	2 (3,28%)	5 (8,20%)	0,22
Ngất	0 (0%)	1 (1,64%)	-
Cấy máy tạo nhịp			
ICD	1 (1,64%)	2 (3,28%)	0,62
CRT	2 (3,28%)	3 (4,92%)	0,34
MTNVV	2 (3,28%)	3 (4,92%)	0,34
Tai biến mạch não	2 (3,28%)	2 (3,28%)	1,0
Ung thư	2 (3,28%)	1 (1,64%)	0,62
Xuất huyết nặng	0 (0%)	0 (0%)	-

Kiểm định Fisher exact

Nhận xét: trong 12 tháng theo dõi các biến cố khác bao gồm RLNT, tai biến mạch não, ung thư và xuất huyết nặng không có sự khác biệt giữa 2 nhóm nghiên cứu.

Bảng 3.23: Tổng hợp các trường hợp tử vong do nguyên nhân tim mạch ở nhóm tế bào gốc

Đặc điểm	Bệnh nhân 01	Bệnh nhân 02	Bệnh nhân 03	Bệnh nhân 04
Tuổi/Giới	41/Nam	54/Nam	62/Nam	66/Nam
Yếu tố nguy cơ tim mạch	Đái tháo đường Đang hút thuốc lá	Đái tháo đường Đang hút thuốc lá	Đái tháo đường Đang hút thuốc lá	Tăng huyết áp Không hút thuốc lá
NYHA ban đầu	3	3	2	3
CCS ban đầu	2	3	2	2
EF ban đầu trên SÂT (%)	34	30	50	49
ProBNP ban đầu (pmol/L)	1685	1053	544	111
Tổn thương mạch vành	Hẹp khít LAD 1	Hẹp gần khít LAD 2	Tắc hoàn toàn LAD 1 do huyết khối	Tắc hoàn toàn LAD 3 do huyết khối
Thời gian từ lúc PCI đến tiêm TBG (ngày)	13	6	5	9
NYHA thay đổi sau: 3 th/6 th/lần cuối cùng	3/3/4	3/3/4	2/2/2	3/3/4
CCS thay đổi sau: 3 th/6 th/lần cuối cùng	2/1/2	2/2/2	3/2/4	2/1/1
EF siêu âm tim (%) sau:	30/28/25	25/26/26	50/49/52	35/30/30

Đặc điểm	Bệnh nhân 01	Bệnh nhân 02	Bệnh nhân 03	Bệnh nhân 04
3 th/6 th/lần cuối cùng				
ProBNP (pmol/L): 3 th/6 th/lần cuối cùng	1701/2511/3989	2005/2598/4064	550/568/257	365/569/4035
Diễn biến lâm sàng và nguyên nhân tử vong	Tình trạng suy tim của bệnh nhân không cải thiện sau khi được điều trị nội khoa tối ưu + can thiệp LAD và tiêm tế bào gốc. Các thông số lâm sàng (NYHA) và cận lâm sàng (EF, Pro BNP) đều tiến triển xấu hơn. Tại thời điểm tháng thứ 11, suy thận cấp khiến BN rơi vào tình trạng suy tim cấp nặng. BN tử vong sau khi cấp cứu phù phổi cấp không thành công.	Tình trạng suy tim của bệnh nhân không cải thiện sau khi được điều trị nội khoa tối ưu + can thiệp LAD và tiêm tế bào gốc. Mặc dù EF trên siêu âm tim có cải thiện không đáng kể nhưng Pro BNP tăng cao gấp đôi tại tháng thứ 10, có rung nhĩ mới xuất hiện. Bệnh nhân nhập viện trong tình trạng suy tim giai đoạn cuối, tử vong trong bệnh cảnh rung thất, cấp cứu không thành công.	Tại thời điểm tháng thứ 10, BN nhập viện với tình trạng tái NMCT trước rộng. Chụp ĐMV có tắc hoàn toàn LAD đoạn 3, sau stent cũ LAD1. BN được can thiệp cấp cứu hút huyết khối, đặt thêm 1 stent bọc thuốc tại tổn thương LAD 3 nhưng dòng chảy mạch vành sau can thiệp chỉ TIMI 1. Bệnh nhân rơi vào tình trạng sốc tim không hồi phục và tử vong	Tình trạng suy tim của bệnh nhân không cải thiện sau khi được điều trị nội khoa tối ưu + can thiệp LAD và tiêm tế bào gốc. BN tử vong vào tháng thứ 9 sau khi nhập viện trong tình trạng suy tim cấp, suy kiệt và rối loạn điện giải nặng.

3.3. MỘT SỐ YẾU TỐ LIÊN QUAN ĐẾN KẾT QUẢ ĐIỀU TRỊ Ở BỆNH NHÂN SAU NHỒI MÁU CƠ TIM CẤP ĐƯỢC SỬ DỤNG LIỆU PHÁP TẾ BÀO GỐC TỰ THÂN

3.3.1. Các yếu tố liên quan đến sự cải thiện phân suất tổng máu thất trái trên siêu âm tim khi kết thúc nghiên cứu

Bảng 3.24. Các yếu tố liên quan đến sự cải thiện phân suất tổng máu thất trái trên siêu âm tim khi kết thúc nghiên cứu

Biến số		Cải thiện EF khi kết thúc nghiên cứu		OR (95%CI)	p
		Có	Không		
Tuổi	≤ 50	10 (71,4%)	16 (34%)	4,84 (1,31 – 17,90)	0,01
	> 50	4 (28,6%)	31 (66%)		
EF ban đầu (%)	≤ 40	11 (78,6%)	22 (46,8%)	4,17 (1,03 – 16,88)	0,04
	> 40	3 (21,4%)	25 (53,2%)		
Thời gian từ lúc PCI đến tiêm TBG (ngày)	≤ 7	10 (71,4%)	30 (63,8%)	1,42 (0,38 – 5,21)	0,60
	> 7	4 (28,6%)	17 (36,2%)		
Tăng huyết áp	Có	7 (50%)	18 (38,3%)	1,61 (0,49 – 5,36)	0,44
	Không	7 (50%)	29 (61,7%)		
Đái tháo đường	Có	3 (21,4%)	9 (19,1%)	1,15 (0,26 – 5,0)	0,85
	Không	11 (78,6%)	38 (80,9%)		
Hút thuốc lá	Có	6 (42,9%)	16 (34,0%)	1,45 (0,43-4,91)	0,55
	Không	8 (57,1%)	31 (66,0%)		

Bảng 3.25. Hồi quy Logistic đa biến giữa các yếu tố liên quan đến sự cải thiện phân suất tổng máu thất trái trên siêu âm tim khi kết thúc nghiên cứu

Yếu tố liên quan	OR (95%CI)	p
Tuổi ≤ 50	10,03 (1,89 – 53,19)	0,01
EF ban đầu $\leq 40\%$	9,78 (1,48 – 64,72)	0,02
Thời gian từ lúc PCI đến tiêm TBG ≤ 7 ngày	2,75 (0,55 – 13,79)	0,22
Tăng huyết áp	4,51 (0,93 – 21,80)	0,06
Đái tháo đường	1,66 (0,30 – 9,30)	0,57
Hút thuốc lá	3,26 (0,69 – 15,41)	0,14

Nhận xét: qua phân tích đơn biến và hồi quy đa biến cho thấy tuổi dưới 50 và EF ban đầu dưới 40% là các yếu tố liên quan có ý nghĩa thống kê với mức độ cải thiện EF tại thời điểm kết thúc nghiên cứu.

3.3.2. Các yếu tố liên quan đến biến cố tái nhập viện do suy tim

Bảng 3.26. Các yếu tố liên quan đến biến cố tái nhập viện do suy tim

Biến số		Tái nhập viện do suy tim		OR (95%CI)	p
		Có	Không		
Tuổi	≤ 50	1 (25%)	25 (39,7%)	0,51 (0,05 – 5,15)	0,56
	> 50	3 (75%)	38 (60,3%)		
EF ban đầu (%)	≤ 40	3 (75%)	33 (52,4%)	2,73 (0,27 – 27,66)	0,38
	> 40	1 (25%)	30 (47,6%)		
Thời gian từ lúc PCI đến tiêm TBG (ngày)	≤ 7	2 (50%)	40 (63,5%)	0,58 (0,08 – 4,36)	0,59
	> 7	2 (50%)	23 (36,5%)		
Tăng huyết áp	Có	1 (25%)	26 (41,3%)	0,47 (0,05 – 4,82)	0,52
	Không	3 (75%)	37 (58,7%)		
Đái tháo đường	Có	2 (50%)	14 (22,2%)	3,50 (0,45 – 27,13)	0,21
	Không	2 (50%)	49 (77,8%)		
Hút thuốc lá	Có	2 (50%)	21 (33,3%)	2,0 (0,26 – 15,21)	0,50
	Không	2 (50%)	42 (66,7%)		

3.3.3. Các yếu tố liên quan đến biến cố tử vong

Bảng 3.27. Các yếu tố liên quan đến biến cố tử vong

Biến số		Tử vong		OR (95%CI)	p
		Có	Không		
Tuổi	≤ 50	1 (16%)	25 (41%)	0,29 (0,03 – 2,62)	0,24
	> 50	5 (83,3%)	36 (59%)		
EF ban đầu (%)	≤ 40	5 (83,3%)	31 (50,8%)	4,84 (0,53 – 43,88)	0,13
	> 40	1 (16,7%)	30 (49,2%)		
Thời gian từ lúc PCI đến tiêm TBG (ngày)	≤ 7	3 (50%)	39 (63,9%)	0,56 (0,10 – 3,03)	0,50
	> 7	3 (50%)	22 (36,1%)		
Tăng huyết áp	Có	2 (33,3%)	25 (41%)	0,72 (0,12 – 4,24)	0,72
	Không	4 (66,7%)	36 (59%)		
Đái tháo đường	Có	5 (83,3%)	11 (18%)	22,73 (2,41 – 214,35)	0,000
	Không	1 (16,7%)	50 (82%)		
Hút thuốc lá	Có	5 (83,3%)	18 (29,5%)	11,94 (1,30 – 109,58)	0,008
	Không	1 (16,7%)	43 (70,5%)		

Bảng 3.28. Hồi quy Logistic đa biến giữa các yếu tố liên quan đến biến cố tử vong

Yếu tố liên quan	OR (95%CI)	p
Tuổi ≤ 50	0,11 (0,001 – 12,90)	0,37
EF ban đầu $\leq 40\%$	15,30 (0,67 – 352,05)	0,09
Thời gian từ lúc PCI đến tiêm TBG ≤ 7 ngày	0,29 (0,007 – 12,72)	0,52
Tăng huyết áp	0,28 (0,004 – 13,63)	0,49
Đái tháo đường	28,13 (1,71 – 462,17)	0,02
Hút thuốc lá	28,16 (1,48 – 535,63)	0,03

Nhận xét: qua phân tích đơn biến và hồi quy đa biến cho thấy đái tháo đường và hút thuốc lá là các yếu tố liên quan có ý nghĩa thống kê với biến cố tử vong trong 12 tháng theo dõi.

Chương 4

BÀN LUẬN

4.1. BÀN LUẬN VỀ ĐẶC ĐIỂM CHUNG CỦA BỆNH NHÂN

4.1.1. Bàn luận đặc điểm chung về lâm sàng

Trong nghiên cứu của chúng tôi, nhóm bệnh nhân được cấy ghép tế bào gốc tự thân có độ tuổi trung bình là $52,70 \pm 11,55$, thấp nhất là 29 tuổi và cao tuổi nhất là 70 tuổi. Kết quả này cũng tương tự như trong nghiên cứu BOOST [4] là: $53,4 \pm 14,8$, thấp hơn so với nghiên cứu BONAMI [84]: 56 ± 12 , nghiên cứu FINCELL [54]: 59 ± 10 .

Các nghiên cứu đã cho thấy chất lượng và số lượng của tế bào gốc tự thân sẽ giảm dần theo tuổi thọ của bệnh nhân. Delewi và cộng sự trong một phân tích tổng quan hệ thống từ kết quả của 16 nghiên cứu [85], cho thấy ở nhóm bệnh nhân trẻ tuổi (<55 tuổi) thì sự cải thiện chức năng thất trái (sau khi được cấy ghép tế bào gốc tự thân) tăng đáng kể hơn so với nhóm bệnh nhân nhiều tuổi hơn. Điều đáng báo động là trong nghiên cứu của chúng tôi cũng đã ghi nhận các trường hợp NMCT cấp ở bệnh nhân rất trẻ tuổi, BN trẻ nhất là 29 tuổi.

Nam giới chiếm tỷ lệ 86,6%, với 40,3% bệnh nhân có tăng huyết áp và 23,5% bệnh nhân có đái đường. Số bệnh nhân có hút thuốc lá là 31,3% và có 11,9% bệnh nhân có rối loạn lipid máu. Hầu như các nghiên cứu đều ghi nhận tỷ lệ nam giới nhiều hơn nữ giới. Trong nghiên cứu BOOST [4]: nam giới chiếm 71% ở nhóm tế bào gốc và 67% ở nhóm chứng. Nghiên cứu TOPCARE-AMI [52], nam giới chiếm 89% và 82% lần lượt ở 2 nhóm.

Những bệnh nhân có đa yếu tố nguy cơ tim mạch như tăng huyết áp, đái tháo đường, rối loạn lipid máu, hút thuốc lá có thể làm giảm hiệu quả của liệu pháp tế bào gốc do làm ảnh hưởng đến khả năng biểu hiện của tế bào gốc được đưa vào cũng như phản ứng của tế bào cơ tim nội tại với tế bào gốc ngoại lai.

Trong nghiên cứu của chúng tôi, đại đa số bệnh nhân có mức NYHA 2-3, với tỷ lệ NYHA 2 ở nhóm TBG là 83,6% và nhóm chứng là 80,6%. Kết quả này cũng tương đồng với tác giả Jin [86] khi NYHA trung bình của nhóm TBG lúc ban đầu là $2,23 \pm 0,4$ và nhóm chứng là $2,30 \pm 0,52$.

Đánh giá chất lượng cuộc sống bằng thang điểm Minnesota trong nghiên cứu của chúng tôi là $44,10 \pm 16,60$, tương tự trong nghiên cứu POSEIDON [68] là $43,6 \% \pm 8,0$. Xu thế sử dụng các thang điểm đánh giá chất lượng cuộc sống ngày càng trở nên phổ biến với mục đích nâng cao chất lượng cuộc sống của những bệnh nhân suy tim sau nhồi máu cơ tim.

4.1.2. Bàn luận đặc điểm chung về cận lâm sàng

Các dấu ấn sinh học được ghi nhận, trong đó nồng độ CRP hs của nghiên cứu chúng tôi là $3,03 \pm 4,98$ mg/dL tương tự như kết quả của nghiên cứu TOPCARE-AMI [52] là $3,8 \pm 2,7$. Các nghiên cứu cho thấy nồng độ CRP sẽ tăng cao nhất từ 2 đến 4 ngày sau NMCT cấp. Đây cũng được cho là một dấu ấn sinh học mang tính tiên lượng ở đối tượng BN NMCT cấp vì quá trình viêm là một quá trình quan trọng trong quá trình sửa chữa cơ tim sau NMCT.

Sự tăng nồng độ Pro BNP cũng phản ánh diện nhồi máu và chức năng thất trái trong giai đoạn NMCT vì vậy đây cũng được coi là một dấu ấn sinh học có tính tiên lượng bệnh. Tùy theo tiêu chí tuyển chọn mức độ suy tim của từng nghiên cứu mà nồng độ pro BNP có thể khác nhau, như nghiên cứu

SWISS-AMI [87] có nồng độ gấp 3 lần nghiên cứu của chúng tôi (1103 ± 1848 so với $524,18 \pm 620,74$).

4.1.3. Bàn luận về đặc điểm chung của các thăm dò hình ảnh trong đánh giá hình thái và chức năng thất trái

Trong nghiên cứu của chúng tôi sử dụng 3 phương pháp đánh giá là siêu âm tim, chụp buồng thất trái và chụp cộng hưởng từ tim.

Siêu âm tim cho phép đánh giá một cách trực tiếp hình ảnh động thực tế của quả tim và các cấu trúc của tim bằng sóng siêu âm. Bằng các vị trí thăm dò cạnh ức, từ mỏm tim, dưới bờ sườn có thể cho phép đánh giá vận động và độ dày lên của các thành tim. Đánh giá chức năng tâm thất trên siêu âm tim có thể dựa vào việc định tính bằng mắt thường hoặc định lượng bằng các công thức tính toán dựa trên hình thái giả định của buồng tim. Trong nghiên cứu của chúng tôi có sử dụng chỉ số vận động vùng ($1,30 \pm 0,32$).

Trong các phương pháp đánh giá hình thái và chức năng thất trái, phương pháp chụp cộng hưởng từ có thể cung cấp những hình ảnh rất đẹp theo giải phẫu cơ tim từ bất kỳ mặt cắt nào. Nhiều nghiên cứu cả trên thực nghiệm cũng như trên người đã cho thấy cộng hưởng từ (MRI) có thể đánh giá chính xác các rối loạn chức năng toàn thể cũng như rối loạn chức năng từng vùng cơ tim. Chính vì vậy cộng hưởng từ được coi như là biện pháp chẩn đoán không xâm lấn có giá trị chính xác nhất để chẩn đoán chức năng thất trái.

Chúng tôi có sử dụng chỉ số ngấm thuốc muộn, ở nhóm tế bào gốc là $1,79 \pm 0,61$. Hình ảnh ngấm thuốc muộn cho phép đánh giá vùng cơ tim hoại tử với độ phân giải không gian cao, phát hiện được nhồi máu dưới nội mạc, đặc biệt là vùng cơ tim thành sau và dưới thất trái vốn dễ bỏ sót trên SPECT, phát hiện vùng cơ tim hoại tử kể cả với lượng nhỏ. MRI tim ngấm thuốc

muộn còn giúp đánh giá mức độ xuyên thành của tổn thương nhồi máu, kích thước vùng cơ tim hoại tử ở bệnh nhân NMCT cấp đã tái tưới máu. Nhiều nghiên cứu chỉ ra mức độ xuyên thành của nhồi máu, kích thước vùng hoại tử tỷ lệ nghịch với khả năng hồi phục vận động sau tái tưới máu cơ tim, mức độ xuyên thành càng cao, vùng hoại tử càng lớn thì khả năng hồi phục vận động càng giảm.

Nghiên cứu của Gunnar K. Lund và cộng sự [88] sử dụng kích thước vùng cơ tim hoại tử trên MRI ngấm thuốc muộn để dự đoán tái cấu trúc thất trái sau can thiệp tái tưới máu ở BN NMCT cấp. Trong nghiên cứu này có định nghĩa tái cấu trúc thất trái khi chỉ số thể tích cuối tâm trương thất trái (LVEDVI) $\geq 20\%$ sau theo dõi. Nghiên cứu kết luận có mối tương quan thuận giữa kích thước vùng nhồi máu và thay đổi LVEDVI sau khoảng 8 tháng theo dõi với $r = 0,56$, $p < 0,001$. Kích thước vùng cơ tim hoại tử 24% hoặc cao hơn là ngưỡng giúp dự đoán tái cấu trúc thất trái với độ nhạy 92%, đặc hiệu 93%. Nghiên cứu cũng kết luận, kích thước vùng nhồi máu đo trên MRI ngấm thuốc muộn là yếu tố mạnh nhất trong dự đoán tái cấu trúc thất trái so với các đặc điểm lâm sàng và có tắc nghẽn vi mạch muộn trên MRI.

Nghiên cứu của Raymond Kim, Kelly M Choi và cộng sự kết luận giảm mức độ xuyên thành của vùng nhồi máu sẽ gắn liền với cải thiện nhiều hơn chức năng co bóp về sau. Timo Baks và cộng sự khảo sát trên 27 BN NMCT cấp cho thấy vùng ngấm thuốc muộn $< 25\%$ bề dày thành có cải thiện đáng kể độ dày thành từng vùng (SWT) từ $21 \pm 15\%$ tăng lên $35 \pm 25\%$ sau theo dõi, $p < 0,001$), có cải thiện nhưng không rõ rệt ở nhóm ngấm thuốc 26-75% ($18 \pm 22\%$ so với $27 \pm 22\%$, $p = 0,10$), trong khi các vùng ngấm thuốc muộn $> 75\%$ không có cải thiện bề dày thành ($4 \pm 14\%$ so với $-9 \pm 14\%$, $p = 0,54$).

Nếu lấy chỉ số EF đo trên MRI tim là chuẩn nhất, thông số EF của chúng tôi có kết quả gần như tương đồng giữa 3 phương pháp đánh giá. Chính vì vậy, trên thực hành lâm sàng, ở những đơn vị và cơ sở y tế không có sẵn MRI tim thì có thể sử dụng kết quả EF đo trên siêu âm tim theo đúng quy trình là thông số tham khảo tin cậy.

4.1.4. Bàn luận về kết quả thu gom dịch tuỷ xương

4.1.4.1. Hiệu quả và mức độ an toàn của quy trình thu gom dịch tuỷ xương bằng phương pháp chọc hút qua da

a) Tư thế bệnh nhân và vị trí lấy dịch tuỷ xương

Để lấy dịch tuỷ xương có thể để bệnh nhân ở tư thế nằm sấp hoặc nằm ngửa trên bàn mổ tuỷ theo vị trí định lấy dịch tuỷ xương ở đâu. Tác giả Connolly lấy dịch tuỷ xương từ mào chậu sau hai bên và bệnh nhân được đặt ở tư thế nằm sấp [89]. Tác giả Hernigou lấy dịch tuỷ xương ở gai chậu trước trên hai bên, bệnh nhân được gây mê toàn thân và ở tư thế nằm ngửa [90]. Theo chúng tôi, tư thế bệnh nhân nằm ngửa chỉ thuận lợi khi lấy dịch tuỷ xương ở gai chậu trước trên hai bên.

Trong nghiên cứu của chúng tôi qua thăm khám trước thủ thuật thấy đa phần xương chậu của bệnh nhân không quá to và phần gai chậu trước trên không dày, tiên lượng có thể gặp khó khăn khi chọc kim lấy dịch tuỷ xương với khối lượng lớn nên tất cả các trường hợp đều được lấy dịch tuỷ xương ở gai chậu sau trên hai bên. Do vậy, tư thế bệnh nhân đều được đặt nằm sấp. Tư thế này cũng thuận lợi hơn khi phối hợp với gây mê. Chúng tôi không gặp biến chứng nào trong quá trình lấy dịch tuỷ xương với gây mê tuỷ sống và bệnh nhân ở tư thế nằm sấp.

Ngoài ra, chúng tôi cũng thấy vị trí lấy ở gai chậu sau trên hai bên cầm máu thuận lợi hơn do khi kết thúc lấy tuỷ bệnh nhân được chuyển lại tư thế nằm ngửa nên vị trí chọc được ép lại một cách tự nhiên. Theo dõi sau thủ thuật chúng tôi không thấy trường hợp nào chảy máu hay tụ máu dưới da.

Một biến chứng khác cũng được nhắc đến khi lấy xương chậu để ghép là tổn thương các nhánh thần kinh cảm giác, nhất là khi lấy ở phía trước. Tuy nhiên, trong nghiên cứu này chúng tôi không gặp trường hợp nào, có thể do chúng tôi chỉ dùng kim chọc qua da để lấy tuỷ và lấy ở gai chậu sau trên hai bên.

Việc sử dụng kim lấy tuỷ có đường kính 2,4 mm, để hạn chế nguy cơ nhiễm khuẩn tại vị trí lấy dịch tuỷ xương, chúng tôi chỉ chọc kim qua da duy nhất một lần tại mỗi bên cánh chậu và thay đổi các vị trí lấy dịch tuỷ xương nhờ vào kim lấy tuỷ có nòng bên trong nên có thể đưa kim sâu vào hoặc rút bớt ra mà không phải chọc đi chọc lại qua da nhiều lần. Nhờ vậy, nguy cơ nhiễm trùng thấp hơn rất nhiều. Chúng tôi không gặp trường hợp nào bị nhiễm trùng tại nơi lấy dịch tuỷ xương.

b) Tổng thể tích dịch tuỷ xương được lấy

Một số tác giả đã ứng dụng ghép tế bào gốc tuỷ xương để điều trị suy tim sau nhồi máu cơ tim cấp với thể tích tuỷ xương rất khác nhau tùy thuộc vào phương pháp chiết tách cô đặc tế bào gốc. Thông thường một người trưởng thành, khoẻ mạnh có thể cho một đơn vị máu (250 ml) trong khoảng thời gian 10-15 phút vẫn bình thường, không ảnh hưởng đến lao động, sinh hoạt. Tương tự, nếu một bệnh nhân không có các bệnh mãn tính hoặc không bị các thương tổn nặng kèm theo, khi mất khoảng 200-250 ml máu cơ thể vẫn thích nghi được và có thể bù trừ bằng các dung dịch cao phân tử... mà không ảnh hưởng đến huyết động. Hơn nữa, với một thể tích dịch tuỷ xương đủ lớn, chúng tôi hy vọng sẽ có đủ số lượng tế bào gốc cần thiết đảm bảo hiệu quả tốt cho điều trị. Vì vậy, chúng tôi lấy một thể tích dịch tuỷ xương chung cho tất cả bệnh nhân là 250 ml. Các bệnh nhân đều được truyền dịch trong quá trình lấy tuỷ xương như huyết thanh mặn 0,9% hoặc Haes 6%. Kiểm tra các chỉ số tế bào máu ngoại vi ngay sau khi lấy 250 ml dịch tuỷ xương, chúng tôi thấy

số lượng tiểu cầu, số lượng bạch cầu và tỷ lệ tế bào lympho, tỷ lệ bạch cầu hạt là không thay đổi so với trước lấy dịch tủy xương; tuy nhiên số lượng hồng cầu, lượng huyết sắc tố, Hematocrit, giảm có ý nghĩa thống kê so với trước lấy dịch tủy xương. Tuy giảm nhưng các chỉ số này hầu hết vẫn trong giới hạn bình thường. Qua theo dõi trong và sau khi lấy tủy xương, chúng tôi không gặp trường hợp nào bị tai biến như sốc hay tụt huyết áp.

4.1.4.2. Kết quả tách và bảo quản tế bào gốc từ dịch tủy xương bằng máy tự động

Để tách tế bào gốc từ dịch tủy xương có thể sử dụng phương pháp ly tâm theo gradient tỷ trọng dùng dung dịch Ficoll- Uromiro tỷ trọng 1,077 g/cm³; hoặc sử dụng máy tách tế bào tự động với chương trình tách bạch cầu đơn nhân của phần mềm cài trong máy. Trong nghiên cứu này khối tế bào gốc thu được sẽ bơm trực tiếp vào động mạch vành, để đảm độ an toàn cao, chúng tôi sử dụng máy tách tế bào tự động COM.TEC của hãng Fresenius - CHLB Đức, Kit P1Y.

Thể tích dịch tủy xương trước tách bằng máy tự động của 67 bệnh nhân là 300 ml với số lượng tế bào nhân là $14,94 \pm 5,02$ G/L, trong đó tế bào đơn nhân (MNC) chiếm $37,81 \pm 8,12\%$, tế bào Gran chiếm $63,19 \pm 8,84\%$. Tỷ lệ tế bào CD 34 (+) trong dịch tủy xương trước tách là $0,56 \pm 0,23\%$ với nồng độ tế bào CD34 (+)/1ml dịch tủy xương là $0,07 \pm 0,05 \times 10^6$. Tổng số lượng tế bào CD34 (+) trong dịch tủy xương trước tách là $20,04 \pm 14,02 \times 10^6$.

Dịch tủy xương trước tách đầu tiên được lọc qua lưới lọc để loại bỏ mỡ, các cục đông nhỏ và các mảnh vụn xương; sau đó đưa vào bộ kit của máy tách. Sử dụng chương trình tách bạch cầu đơn nhân của phần mềm cài trong máy và các bước lắp đặt kit và cài đặt các thông số theo hướng dẫn của nhà sản xuất. Lớp tế bào đơn nhân được tập trung và thu được sau năm phút ly

tâm với tốc độ 1200 vòng/phút. Lực ly tâm này đẩy các tế bào hồng cầu ra lớp ngoài cùng xa nhất (vì có tỷ trọng lớn nhất), sau đó là lớp bạch cầu đa nhân, lớp buffy coat (chứa chủ yếu là các tế bào đơn nhân) và lớp tiểu cầu ở trong cùng. Lớp buffy coat sẽ được tách riêng khỏi các thành phần còn lại và là sản phẩm cuối cùng thu được của quy trình tách. Phương pháp ly tâm này giảm thể tích dịch tủy xương trước xử lý (thường khoảng 300 ml) xuống còn 40-60 ml (sau 3-5 chu kỳ dịch tủy xương chạy qua buồng ly tâm của máy). Sau đó ly tâm nhẹ (1500 vòng/phút trong 10 phút) để hút bớt dịch nổi sao cho khối tế bào gốc cuối cùng có thể tích 10 ml. Trong nghiên cứu của chúng tôi thể tích khối tế bào gốc sản phẩm tách bằng máy tự động là 10 ml với số lượng tế bào có nhân là $65,12 \pm 38,22$ G/L. Trong khối tế bào gốc thành phần tế bào đơn nhân (MNC) chiếm đa số với $69,65 \pm 18,72\%$.

Trong các thành phần của khối TBG thì tỷ lệ tế bào CD34(+) và tổng số lượng tế bào CD34(+) là quan trọng nhất vì nó thể hiện đậm độ và tổng số của TBG tạo máu thu được. Ở khối tế bào gốc tách bằng máy COM.TEC trong nghiên cứu của chúng tôi tỷ lệ trung bình nồng độ tế bào CD 34 (+) $1,61 \pm 0,94\%$. Với $0,98 \pm 0,69 \times 10^6$ là nồng độ tế bào CD34 (+)/1ml khối tế bào gốc tách bằng máy tự động. Số lượng tế bào CD34(+) trung bình \pm SD là $9,84 \pm 7,67 \times 10^6$. Kết quả này cũng tương tự nghiên cứu của Valérie Gangji và CS nghiên cứu trên 13 bệnh nhân hoại tử vô khuẩn chỏm xương đùi, sử dụng máy tách tế bào Spectra (777006-300; Cobe, Lakewood, Colorado) xử lý cô đặc khối dịch tủy xương từ 400 ml xuống 50 ml. Sau khi cô đặc tổng số lượng tế bào có nhân của khối dịch tủy là $2.0 \pm 0.3 \times 10^9$, trong đó $1.0\% \pm 0.2\%$ là các tế bào CD34(+) [91].

Mục tiêu chính của tách tế bào từ dịch hút tủy xương để tạo ra khối TBG là loại bỏ những thành phần không cần thiết như bạch cầu hạt, hồng cầu,

huyết sắc tố, tiểu cầu và giữ lại khối tế bào đơn nhân trong đó có chứa các tế bào gốc tạo máu, tế bào gốc trung mô. Khi tách tế bào gốc từ dịch tủy xương bằng máy tách tự động tỷ lệ giữ MNC là $25,72 \pm 13,41\%$. Tỷ lệ giữ tế bào CD 34 (+) là $49,10 \pm 23,49\%$ và đậm độ tế bào CD34(+) /1ml khối tế bào gốc tăng $14,06 \pm 8,04$ lần. Khả năng loại bỏ tốt hồng cầu là một chỉ tiêu quan trọng, đặc biệt trong trường hợp khối TBG cần bảo quản thời gian lâu hơn 3-5 ngày trước khi sử dụng. Khi đó khối TBG cần bảo quản đông lạnh và sử dụng sau khi rã đông. Trước khi đông lạnh nếu lượng HST và hồng cầu tồn dư trong khối TBG lớn cần loại bỏ tiếp rồi mới có thể làm đông lạnh để bảo quản được. Kết quả tách bằng máy tự động của chúng tôi cũng tương tự như kết quả của một số tác giả khác là số hồng cầu tồn dư còn lại trong khối TBG thu được còn khá lớn. Mehta và cộng sự [92] khi tách tủy xương bằng 2 loại máy tách tế bào khác nhau Cobe Spectra và Fenwal CS 3000 Plus đã cho thấy khi tách bằng máy Fenwal CS 3000 Plus khối TBG thu được có thể tích lớn hơn và lượng hồng cầu tồn dư lớn hơn nên phải tiếp tục ly tâm cô đặc lại và loại bỏ tiếp hồng cầu. Khi so sánh hiệu quả của 2 phương pháp tách tế bào đơn nhân từ dịch hút tủy xương: tách tự động bằng máy tách tế bào Fresenius AS 240 (FreseniusAG, Schweinfurt, Germany) và ly tâm theo gradient tỷ trọng sử dụng dung dịch Ficoll-Paque (tỷ trọng 1,077), P.Hernandez và CS [93] cũng nhận thấy tổng số lượng tế bào đơn nhân, số lượng tế bào CD34+ thu được sau tách của 2 phương pháp tách trên là tương tự nhau.

Sau khi thu được khối TBG, tùy theo thời gian sử dụng cần được bảo quản trong những điều kiện phù hợp để giữ cho khối TBG đến khi dùng có số lượng và chất lượng tối ưu, bảo đảm cho kết quả điều trị tốt. Ở các bệnh nhân trong nghiên cứu này để đảm bảo an toàn, bệnh nhân sẽ được ghép TBG sau lấy dịch tủy xương 01 ngày. Chúng tôi đã bảo quản khối TBG tách được ở

4°C, thời gian 1 ngày trong huyết tương tự thân. Trong nghiên cứu này chúng tôi nhận thấy, sau bảo quản 24 ở nhiệt độ 4°C với tỷ lệ tế bào sống cao và số lượng TB CD34 (+) gần như không thay đổi chứng tỏ đây là một phương pháp bảo quản với những điều kiện bảo quản phù hợp cho hiệu quả cao [94, 95].

4.1.5. Bàn luận về đặc điểm chung về kết quả chụp và can thiệp động mạch vành, tính an toàn của kỹ thuật tiêm tế bào gốc vào động mạch vành

Trong nghiên cứu BALANCE [96], thời gian từ khi bệnh nhân được can thiệp ĐMV qua da thì đầu tới khi ghép tế bào gốc là 7 ± 2 ngày, trong nghiên cứu của BOOST thời gian này là 6 ngày, còn trong nghiên cứu của chúng tôi là $6,39 \pm 3,06$ ngày, bởi theo Sheiban I và cộng sự [97] quá trình viêm liên quan đến nhồi máu cơ tim xảy ra mạnh mẽ trong 4 ngày đầu và do đó không nên cấy ghép tế bào gốc trong khoảng thời gian này.

So sánh với nghiên cứu BOOST, trên phim chụp ĐMV, tỷ lệ tổn thương có dòng chảy trước can thiệp với TIMI 0 hoặc 1 của chúng tôi nhiều hơn (56,72% so với 43%). Tương tự, tỷ lệ dòng chảy ĐMV cải thiện sau can thiệp ĐMV ở mức TIMI 3 cao hơn so với nghiên cứu BOOST, cụ thể 97,01% so với 80%.

Trong các nghiên cứu, ghi nhận đa số các trường hợp đều ưu tiên lựa chọn stent bọc thuốc: nghiên cứu của chúng tôi là 92,5%; nghiên cứu SWISS-AMI [98] là 81%. Trong khi đó, nghiên cứu REPAIR-AMI thì chỉ có 16% BN điều trị tế bào gốc được sử dụng stent phủ thuốc, lý giải nghịch lý này, là do nghiên cứu tiến hành từ 2006, tại thời điểm này, stent phủ thuốc chưa được sử dụng rộng rãi.

Trong quá trình tiến hành kỹ thuật tiêm tế bào gốc tự thân vào động mạch vành ghi nhận 6 trường hợp bệnh nhân xuất hiện các biến cố. Có 1

trường hợp **co thắt động mạch liên thất trước** sau khi lên bóng OTW để bơm tế bào gốc vào lần thứ nhất, monitor có **cơn nhịp nhanh thất thoáng qua**. Sau khi được tiêm 200mcg Nitroglycerin và 50mcg Adenosin, mạch vành dần giãn trở lại, dòng chảy khôi phục TIMI 3 và cơn nhịp nhanh thất ngừng tự hết. Biến cố co thắt ĐMV cũng gặp 1 trường hợp BN trong nghiên cứu HEBE (n=69) [57]. Trong thủ thuật tiêm tế bào gốc vào ĐMV, co thắt mạch hay gặp nhất trong thì lên và xuống bóng OTW. Cơ chế giải thích hiện tượng này là: kích thích cơ học, tăng tính nhạy cảm của tế bào cơ trơn đối với acetylcholin nội sinh, hoạt hóa thụ thể với sức căng, sự tập trung tiểu cầu tại vị trí đầu ống thông và giải phóng các chất gây co mạch, thuốc cản quang, tiếp xúc giữa bóng và stent kéo dài trong thì lên bóng 3 phút.

Trường hợp thứ 2 bị **hiện tượng không có dòng chảy ĐMV (no-reflow)** sau khi hoàn thành 3 lần lên bóng OTW để bơm tế bào gốc vào ĐMV. BN đau ngực dữ dội và xuất hiện **rung thất**. BN ngay lập tức được sốc điện chuyển nhịp không đồng bộ 200J, về được nhịp xoang, BN tỉnh ngay sau đó. Sau khi có huyết động, 50mcg Adenosin được tiêm chọn lọc vào động mạch liên thất trước, dòng chảy ĐMV dần khôi phục về TIMI 3, không có lóc tách hay huyết khối ĐMV được phát hiện. Trong nghiên cứu của Heikki và cộng sự [54], cũng ghi nhận 1 trường hợp bệnh nhân (n=40) bị hiện tượng không có dòng chảy ĐMV sau khi đặt stent, phải sốc điện chuyển nhịp. Trong thủ thuật tiêm tế bào gốc vào ĐMV có thể xảy ra hiện tượng tắc vi mạch khi nguồn tế bào gốc là những tế bào có kích thước lớn như tế bào trung mô gốc hoặc nguyên bào cơ vân.

Một trường hợp có **phản xạ cường phế vị** sau khi đã kết thúc thủ thuật 30 phút, BN xuất hiện mệt, da lạnh, vã mồ hôi, **nhịp chậm xoang**, nhịp tim xuống 45 ck/ph và huyết áp từ 120/80 mmHg tụt xuống 90/60 mmHg. Sau khi

xử trí bằng tăng tốc độ truyền dịch và tiêm tĩnh mạch Atropin 0,5mg, nhịp tim và huyết áp bệnh nhân hồi phục. Ghi nhận biến cố RLNT liên quan đến kỹ thuật tiêm tế bào gốc vào ĐMV, nghiên cứu của tác giả Lunde và cộng sự [99] trên 47 BN được tiêm tế bào gốc tự thân tủy xương vào ĐMV sau can thiệp 4-8 ngày và 50 bệnh nhân nhóm chứng, ghi nhận có 1 BN bị nhịp nhanh thất bền bỉ trước khi được tiêm tế bào gốc và 1 bệnh nhân bị rung thất ở ngày thứ 1 sau khi được tiêm tế bào gốc. 2 BN này hồi phục hoàn toàn sau khi được cấp cứu và sốc điện, được cấy máy phá rung tự động ở thời điểm ra viện. Trong nhóm chứng chỉ ghi nhận 1 BN bị nhịp nhanh thất có ảnh hưởng đến huyết động, được sốc điện về xoang ở ngày thứ 2 sau can thiệp ĐMV.

Sau các trường hợp xuất hiện dòng chảy chậm hay không có dòng chảy và RLNT, chúng tôi đã điều chỉnh thời gian lên bóng OTW có thể ít hơn 3 phút mỗi lần bơm tùy thuộc vào sức chịu đựng và biểu hiện lâm sàng của BN như đau ngực và khó thở tăng lên hoặc xuất hiện các RLNT, tụt áp.

Trong nghiên cứu này, chúng tôi cũng ghi nhận một trường hợp bệnh nhân bị **hematome vùng đùi phải**, được đánh giá do vị trí chọc mạch cao. BN được xử trí bằng băng ép cơ học, bất động chân tại giường. Ngày hôm sau, BN được làm siêu âm mạch, kết quả không có khối giả phình mạch, không có chảy máu sau khoang phúc mạc. Sau 5 ngày, vị trí khối máu tụ dần thu nhỏ. Tụ máu vùng chọc mạch có thể gặp với tỷ lệ 1% tới 3%, hay gặp hơn ở các trường hợp sử dụng sheath có kích thước lớn, béo phì, dùng thuốc chống đông và chống ngưng tập tiểu cầu liều cao.

Cuối cùng, có 2 trường hợp BN có triệu chứng **đị ứng** sau khi tiêm tế bào gốc vào động mạch vành. BN có biểu hiện, ngứa, da nổi mẩn đỏ. Sau khi xử trí bằng tiêm Methyl Prednisolone 80mg và Diphenhydramine 20mg, 2 BN đều ổn định. Không có trường hợp nào tiến triển thành sốc phản vệ. Tỷ lệ sốc phản vệ do thuốc cản quang trong can thiệp ĐMV là hiếm gặp, khoảng

0,23%. Với những bệnh nhân được tiêm tế bào gốc, nguồn dị nguyên gây dị ứng còn thể gặp là hỗn dịch pha cùng với tế bào gốc tự thân.

Sáu trường hợp BN nêu trên không xuất hiện biến cố nào khác cho đến khi ra viện.

4.2. BÀN LUẬN VỀ KẾT QUẢ ĐIỀU TRỊ TRÊN LÂM SÀNG VÀ CẬN LÂM SÀNG Ở BỆNH NHÂN SUY TIM SAU NHỒI MÁU CƠ TIM CẤP ĐƯỢC SỬ DỤNG LIỆU PHÁP TẾ BÀO GỐC TỰ THÂN

4.2.1. Bàn luận về kết quả điều trị trên lâm sàng

Theo Hội Tim mạch Châu Âu về chẩn đoán và điều trị Hội chứng mạch vành mạn tính, điều trị nội khoa tối ưu có thể được định nghĩa là điều trị thỏa đáng không chế tốt triệu chứng và giảm được tối đa các biến cố tim mạch với khả năng bệnh nhân dung nạp cao nhất và ít tác dụng phụ nhất.

Với những bệnh nhân suy tim sau nhồi máu cơ tim thì điều trị nội khoa tối ưu phải bao gồm:

- Ít nhất một thuốc làm chống thiếu máu cơ tim, giảm đau ngực, cải thiện triệu chứng: chẹn beta giao cảm, chẹn kênh calci, nhóm Nitrat tác dụng kéo dài, Ivabradine, Nicorandil, Ranolazine, Trimetazidine.

- Các thuốc làm giảm biến cố tim mạch:

- Thuốc chống ngưng tập tiểu cầu: Aspirin, Clopidogrel, Ticagrelor

- Thuốc kháng vitamin K hoặc NOAC cho bệnh nhân rung nhĩ CHA2DS2-VASc ≥ 2 (nam), ≥ 3 (nữ).

- Thuốc ức chế bơm proton cho bệnh nhân dùng các thuốc nêu trên nếu nguy cơ chảy máu cao.

- Statin. Bổ sung ezetimibe nếu chưa đạt được mục tiêu.

- Thuốc ức chế men chuyển hoặc chẹn thụ thể angiotensin.

- Thuốc chẹn beta giao cảm, Ivabradine.

- Thuốc lợi tiểu kháng aldosteron.

Cũng theo tác giả Raphael [100], liều các thuốc được sử dụng phải **trên 50%** liều theo chỉ định theo khuyến cáo.

Theo sự đồng thuận trên về tiêu chí **điều trị nội khoa tối ưu** thì trong nghiên cứu này, với nhóm tế bào gốc tỷ lệ điều trị nội khoa tối ưu là 89,6% và nhóm chứng là 91% lúc ra viện. Đây là một những điều kiện tiên quyết, quyết định đến hiệu quả của liệu pháp tế bào gốc ở những bệnh nhân suy tim sau nhồi máu cơ tim.

Về tiêu chí đánh giá cải thiện **triệu chứng cơ năng NYHA** sau can thiệp, trong nghiên cứu của chúng tôi cả hai nhóm đều không có sự thay đổi có ý nghĩa trong 3 tháng đầu nhưng sau 6 tháng, chúng tôi nhận thấy có sự cải thiện có ý nghĩa ở nhóm tế bào gốc, hơn so với nhóm chứng. Điều này cũng phù hợp với thời gian 6 tháng của quá trình tái cấu trúc dẫn đến suy tim sau nhồi máu cơ tim. Mặc dù có thể ở mỗi bệnh nhân với mức độ tổn thương cơ tim khác nhau, quá trình này có thể diễn ra với tốc độ và mức độ khác nhau nhưng kết quả nghiên cứu của chúng tôi cho thấy các tế bào gốc khi được tiêm vào vùng cơ tim bị tổn thương có thể cải thiện một cách có ý nghĩa quá trình này. Kết quả là trên lâm sàng, triệu chứng của bệnh nhân tiến triển rất tốt. Điều này cũng có nghĩa là chất lượng cuộc sống của bệnh nhân, một yếu tố đang rất được quan tâm trong quá trình điều trị hiện nay, được cải thiện tốt hơn.

Yếu tố này cũng được quan tâm ở một số nghiên cứu khác như trong nghiên cứu của Jin [101], theo dõi sau 12 tháng, 14 bệnh nhân được điều trị tế bào gốc có NYHA trung bình 2,23 trước can thiệp giảm xuống 1,99 và 12 bệnh nhân thuộc nhóm chứng có trị số NYHA trung bình 2,30 trước can thiệp giảm xuống 2,11. Mức độ cải thiện NYHA có ý nghĩa ở cả hai nhóm nhưng không có sự khác biệt giữa hai nhóm. Nguyên nhân có thể do số lượng bệnh nhân trong nghiên cứu này còn ít. Trong nghiên cứu ASTAMI [58], 50 bệnh

nhân NMCT trước vách cấp được can thiệp động mạch vành qua da sau 2 tới 12 giờ từ thời điểm có triệu chứng. Trong đó có 4 bệnh nhân có NYHA III, 18 bệnh nhân có NYHA II, được theo dõi trong thời gian 6 tháng sau đó. Kết quả cho thấy nhóm NYHA III giảm xuống còn 1 người, nhóm NYHA II còn 12 người. Tuy nhiên, kết quả nghiên cứu kết luận cho thấy không có sự cải thiện dấu hiệu chức năng ở bệnh nhân được cấy ghép tế bào gốc.

Trong nghiên cứu của chúng tôi không thấy sự khác biệt về **phân độ đánh giá đau thắt ngực CCS** và **thang điểm đánh giá chất lượng cuộc sống Minnesota**. Kết quả của chúng tôi cũng tương tự trong nghiên cứu BONAMI [102] trên 101 bệnh nhân với cùng bộ câu hỏi đánh giá chất lượng cuộc sống Minnesota, sau 1 tháng, 3 tháng, 6 tháng và 12 tháng, sự khác biệt giữa 2 nhóm lần lượt là 2,4; 8,2; 4,8 và 6,4 không có ý nghĩa thống kê ($p=0,29$). Điều này có thể giải thích sau những nỗ lực điều trị nội khoa và can thiệp tích cực, về phân độ NYHA và CCS của bệnh nhân hai nhóm đều có sự cải thiện, dẫn đến chất lượng cuộc sống của bệnh nhân cũng được nâng cao và đánh giá chủ quan này của bệnh nhân hai nhóm không có sự khác biệt rõ rệt.

4.2.2. Bàn luận về kết quả điều trị trên cận lâm sàng

Trong nghiên cứu của chúng tôi, tại thời điểm sau 12 tháng, có sự cải thiện một cách có ý nghĩa thống kê chỉ số pro-BNP ở nhóm tế bào gốc hơn so với nhóm chứng ($p=0,024$).

Chúng ta đã biết, cơ chế tăng pro-BNP do suy tim là do tăng áp lực lên các thành tim. Theo Arakawa [103], đây cũng là một cơ chế quan trọng trong suy tim do nhồi máu cơ tim. Ngoài ra còn có 2 cơ chế khác có thể kích thích tăng tiết pro-BNP ở những bệnh nhân nhồi máu cơ tim cấp: 1) tình trạng thiếu oxy cơ tim 2) tăng pro-BNP có liên hệ chặt chẽ với diện tích vùng nhồi máu

chúng tỏ nó có thể được tiết ra từ vùng nhồi máu hoặc vùng ranh giới giữa vùng cơ tim nhồi máu và vùng cơ tim lành.

Chính vì những cơ chế như vậy, pro-BNP được coi là một chỉ số sinh học đáng tin cậy trong đánh giá chức năng tâm thu và tâm trương. Các nghiên cứu đã cho thấy BNP tăng ngay lập tức sau khi có nhồi máu cơ tim, thậm chí còn trước khi các chỉ số thường được dùng khác tăng. Sau nhồi máu cơ tim cấp, BNP tăng có liên quan đến tiến triển của quá trình tái cấu trúc thất trái và giảm chỉ số EF. Một số nghiên cứu cũng cho thấy pro-BNP có liên quan chặt chẽ đến tỉ lệ tử vong do tim mạch ở những bệnh nhân NMCT có ST chênh lên và không có ST chênh lên về cả ngắn hạn và dài hạn.

Trong nghiên cứu của chúng tôi tại thời điểm sau 12 tháng, có sự cải thiện một cách có ý nghĩa thống kê chỉ số pro-BNP ở cả 2 nhóm. Kết quả của chúng tôi giống như nghiên cứu **TOPCARE - CHD** [104] tiến hành ở 121 bệnh nhân bị suy tim sau nhồi máu cơ tim đã được > 3 tháng. Các bệnh nhân này được ghép tế bào gốc, sau đó và đã được xét nghiệm pro-BNP trước can thiệp và sau đó ở thời điểm 3 tháng và 12 tháng. Trong nghiên cứu này pro-BNP giảm có ý nghĩa thống kê ($p < 0,05$) ngay sau 3 tháng được cấy ghép tế bào gốc tự thân.

4.2.3. Bàn luận về kết quả điều trị trên các thăm dò hình ảnh trong đánh giá hình thái và chức năng thất trái

Qua 3 phương pháp đánh giá là siêu âm tim, chụp buồng thất trái và chụp cộng hưởng từ tim, chúng tôi thu được kết quả có sự cải thiện có ý nghĩa của phân suất tống máu ở nhóm được điều trị tế bào gốc. Cụ thể, tại thời điểm kết thúc nghiên cứu, phân suất tống máu thất trái (EF) đều được cải thiện một cách có ý nghĩa thống kê hơn so với nhóm chứng trên cả 3 phương pháp đánh giá là siêu âm tim, chụp buồng thất trái và chụp cộng hưởng từ tim (siêu âm

tim: Δ_{12} : $9,33 \pm 14,76\%$ so với Δ_{12} : $1,92 \pm 0,99\%$, $p_{12}=0,003$; chụp buồng thất trái: Δ_{12} : $7,35 \pm 9,92\%$ so với Δ_{12} : $0,35 \pm 5,11\%$, $p_{12} = 0,009$; MRI tim: Δ_{12} : $10,54 \pm 15,20\%$ so với Δ_{12} : $2,87 \pm 8,68\%$, $p_{12} = 0,035$). Các chỉ số vận động vùng của siêu âm tim và MRI tim, chỉ số ngấm thuốc muộn trên MRI tim đều có sự cải thiện có ý nghĩa thống kê ở nhóm tế bào gốc hơn so với nhóm chứng.

Hiện nay, trên thế giới đã có hàng nghìn bệnh nhân được điều trị tế bào gốc trong các thử nghiệm lâm sàng nhằm đánh giá sự an toàn và hiệu quả điều trị. Những nghiên cứu từ những năm 2002 và 2003 đã ghi nhận những lợi ích của tế bào gốc tủy xương trong điều trị suy tim sau nhồi máu cơ tim. Nghiên cứu **BOOST** [4] trên 60 bệnh nhân nhồi máu cơ tim cấp, sau khi được can thiệp chia làm 2 nhóm tế bào gốc tủy xương và nhóm chứng. Sau thời gian theo dõi 6 tháng cho thấy có sự cải thiện phân suất tống máu thất trái nhiều hơn ở nhóm tế bào gốc (6,7% so với 0,7%, $p=0,0026$).

Những nghiên cứu có cải thiện phân số tống máu thất trái, cải thiện việc tái cấu trúc thất trái là những nghiên cứu **REPAIR – AMI** [53], lợi ích có được lại thấy ở trên những bệnh nhân có phân số tống máu thấp. Nghiên cứu **REGENT** [5] đã chỉ ra lợi ích tăng EF ở những bệnh nhân NMCT có EF trung bình < 37%. Tương tự như vậy, nghiên cứu **TOPCARE - AMI** [52] cũng chỉ ra việc có cải thiện EF cũng như giảm kích thước ổ nhồi máu.

Về lâm sàng, những nghiên cứu khởi đầu như nghiên cứu **REPAIR-AMI**, **TOPCARE-AMI** đều cho thấy có sự cải thiện rõ rệt chức năng thất trái ở những bệnh nhân được ghép tế bào gốc sau khi can thiệp tái tưới máu. Từ đây đã có rất nhiều nghiên cứu được thực hiện để đánh giá khả năng thật sự của phương pháp điều trị tế bào gốc.

Các nghiên cứu gần đây cho thấy cấy ghép tế bào gốc có lợi ích về hồi phục phân suất tống máu của thất trái tốt hơn so với chỉ điều trị tái tưới máu.

Nghiên cứu **SCAMI** [78] trên 42 bệnh nhân nhồi máu cơ tim cấp và nghiên cứu **PreSERVE-AMI** [105] được coi là nghiên cứu lớn nhất được tiến hành tại Hoa Kỳ trên 281 bệnh nhân nhồi máu cơ tim cấp có ST chênh lên đều chứng minh được hiệu quả cải thiện LVEF và giảm tỷ lệ tử vong sau NMCT ở nhóm được điều trị dòng tế bào gốc tủy xương. Abdel - Latif và cộng sự [63] phân tích tổng hợp 18 nghiên cứu trong đó có 12 nghiên cứu là ngẫu nhiên cho thấy hiệu quả cải thiện phân suất tổng máu trung bình là 3,66% ở bệnh nhân cấy ghép tế bào gốc so với nhóm chứng, giảm 5,49% kích thước ổ nhồi máu và giảm thể tích cuối tâm thu.

Bảng 4.1. Tổng hợp các nghiên cứu cho thấy hiệu quả rõ rệt của tế bào gốc tủy xương tự thân trong cải thiện thông số LVEF

Tác giả	Năm	TLTK	Nghiên cứu	Số lượng BN	% LVEF tăng
Strauer BE	2002	[51]	–	10	2
Assmus B	2002	[52]	TOPCARE-AMI	119	8.6
Perin EC	2003	[77]	–	21	3.2
Britten MB	2003	[106]	TOPCARE-AMI	1513	5
Perin EC	2004	[107]	–	20	10
Schachinger V	2004	[108]	TOPCARE-AMI	3029	8
Wollert KC	2004	[4]	BOOST	60	7
Strauer BE	2005	[109]	IACT	18	15
Janssens S	2006	[110]	–	67	2.8
Schachinger V	2006	[6]	REPAIR-AMI	204	7.3
Wohrle J	2013	[78]	SCAMI	42	4
Assmus B	2014	[111]	REPAIR-AMI	204	2.5
Duan F	2015	[112]	–	42	15
Quyuyumi AA	2017	[105]	PreSERVE-AMI	281	2.2

Bên cạnh những nghiên cứu cho kết quả hứa hẹn nêu trên, vẫn có những nghiên cứu cho kết quả âm tính về hiệu quả cải thiện phân suất tống máu thất trái của liệu pháp điều trị tế bào gốc tủy xương tự thân.

Trong nghiên cứu BOOST [4] nêu trên, hiệu quả cải thiện LVEF lại không thấy sự khác biệt tại tháng thứ 18 (5,9% so với 3,1%) giữa 2 nhóm nghiên cứu. Mặc dù vậy, ở nhóm tế bào gốc không làm tăng các nguy cơ tái hẹp trong stent hay rối loạn nhịp tim.

Các nghiên cứu như HEBE [57], REGENT [5], MYSTAR [113] và nghiên cứu SWISS-AMI [98] đã tuyển chọn tổng cộng 660 BN NMCT. Tuy nhiên, khi so sánh giữa nhóm được tiêm tế bào gốc và nhóm chứng không thấy sự cải thiện có ý nghĩa về thông số LVEF.

Với nghiên cứu ASTAMI [58], 100 BN sau can thiệp động mạch vành do NMCT cấp được chia vào 2 nhóm: được tiêm tế bào gốc tủy xương vào nhánh mạch vành thủ phạm và nhóm chứng. LVEF được đánh giá bằng nhiều phương pháp như siêu âm tim, SPECT và MRI tim tại thời điểm ban đầu và sau 6 tháng. Tuy nhiên, nghiên cứu này cũng không thấy sự khác biệt rõ rệt giữa 2 nhóm tham gia.

Nghiên cứu được công bố trong năm 2020 là **BAMI** [114], vốn được đặt nhiều kỳ vọng nhưng cũng cho kết quả âm tính về hiệu quả của liệu pháp tế bào gốc tủy xương trong điều trị suy tim sau NMCT cấp. Lý giải cho kết quả này, do ban đầu nghiên cứu dự kiến sẽ tuyển chọn số lượng bệnh nhân lớn là 3000. Tuy nhiên, trong thực tế, do các yếu tố khách quan chỉ có 375 BN tham gia nên các số liệu về các biến cố chưa đủ lớn để có thể thấy được sự khác biệt rõ rệt về thống kê y học giữa hai nhóm nghiên cứu.

Như vậy, các nghiên cứu cho các kết quả rất khác nhau, thậm chí là trái ngược nhau. ***Theo chúng tôi, có một số yếu tố có thể ảnh hưởng sự thống nhất giữa các kết quả này.***

Thứ nhất là số lượng bệnh nhân, vì đây là một can thiệp mang tính chất xâm nhập nhiều với chi phí cao nên đa số các nghiên cứu có số lượng bệnh nhân dưới 30 ca, đặc biệt là ở nhóm chứng chỉ với 10-20 bệnh nhân. Ngoài ra một số nghiên cứu chọn lựa bệnh nhân với tỉ lệ nhóm tế bào gốc/nhóm chứng = 2/1 hoặc 3/1. Với số lượng ít như vậy rõ ràng sẽ ảnh hưởng đến kết quả của nghiên cứu khi so sánh giữa hai nhóm.

Thứ hai là vị trí tổn thương. Như đã biết, trong nhồi máu cơ tim thành sau và thành bên, quá trình tái cấu trúc thường ít diễn ra hoặc diễn ra với mức độ ít. Với giả thiết là các tế bào gốc sẽ làm cải thiện quá trình tái tưới máu thì rõ ràng vị trí tổn thương có thể làm thay đổi hiệu quả của phương pháp điều trị bằng tế bào gốc. Như vậy, các nghiên cứu trên những bệnh nhân có vị trí tổn thương khác nhau sẽ có thể cho kết quả khác nhau. Đồng thời, ngay trong những nghiên cứu bao gồm nhiều vị trí tổn thương khác nhau thì tỉ lệ khác nhau giữa các vị trí tổn thương giữa hai nhóm cũng có thể ảnh hưởng đến kết quả so sánh.

Thứ ba là thời gian từ khi cơ tim bị nhồi máu đến khi được tái tưới máu. Khoảng thời gian này sẽ ảnh hưởng đến mức độ suy tim sau nhồi máu cơ tim. Rõ ràng thời gian này càng kéo dài, nếu có kết hợp với nhồi máu diện rộng thì mức độ suy tim sẽ càng nặng nề. Trong những trường hợp này, cho dù bệnh nhân được ghép tế bào gốc từ sớm thì hiệu quả của nó cũng sẽ bị ảnh hưởng nhất định.

Thứ tư là số lượng tế bào gốc được ghép cho bệnh nhân. Trong tất cả các nghiên cứu đều sử dụng một liều cố định cho tất cả các bệnh nhân. Điều đó có nghĩa là các bệnh nhân trong một nghiên cứu này có thể chỉ được ghép một lượng tế bào gốc ít hơn bệnh nhân trong nghiên cứu khác mặc dù họ có cùng một vị trí cũng như diện tích nhồi máu. Như đã phân tích ở trên, hiệu quả cải thiện suy tim của các tế bào gốc là kết quả khi tốc độ và mức độ tái sinh của các tế bào gốc vượt qua tốc độ và mức độ tái cấu trúc cơ tim sau nhồi máu. Trong khi đó, quá trình tái cấu trúc cơ tim phụ thuộc vào diện cơ tim bị nhồi máu. Như vậy, nếu như số lượng tế bào gốc không đủ thì sẽ không thể cải thiện được quá trình gây suy tim này. Trên thực tế, chúng tôi chưa thấy có nghiên cứu nào đưa ra được liều tế bào gốc thích hợp cho từng diện nhồi máu cũng như vị trí bị nhồi máu. Trong nghiên cứu này, chúng tôi cố gắng đưa ra một liều tế bào gốc ở mức độ lớn trong số các nghiên cứu trên thế giới và thích hợp với người Việt Nam.

Thứ năm là thời gian theo dõi. Như đã phân tích ở trên, chúng tôi cho rằng sau khi nhồi máu, quá trình tái cấu trúc diễn ra mạnh mẽ trong 6 tháng đầu và còn tiếp diễn đến sau 12 tháng. Đây là lý do vì sao các ca tử vong do suy tim thường xảy ra trong khoảng 6-12 tháng. Như vậy, nếu như chỉ theo dõi và đánh giá trong vòng 6 tháng đầu thì có khả năng quá trình tái cấu trúc vẫn diễn ra rất mạnh mẽ khiến cho chúng ta chưa thể thấy được sự cải thiện chức năng thất trái do các tế bào gốc mang lại. Tuy nhiên, cũng có một vài nghiên cứu thấy được sự khác biệt giữa hai nhóm bệnh nhân trong 6 tháng đầu nhưng mức độ cải thiện chức năng thất trái của hai nhóm lại như nhau khi theo dõi đến 12 tháng. Điều này cho thấy các tế bào gốc có khả năng làm chậm tốc độ của quá trình tái cấu trúc trong 6 tháng đầu. Tuy nhiên, sau 6

tháng, có thể tốc độ hồi phục tự nhiên ở nhóm chứng đã bắt kịp tốc độ của các tế bào gốc. Mặc dù vậy, cũng cần phải lưu ý về vấn đề số lượng bệnh nhân thuộc nhóm chứng ở các nghiên cứu này đều chỉ bằng 1/3 hoặc 1/2 so với nhóm tế bào gốc.

Ngoài ra còn một yếu tố nữa rõ ràng sẽ ảnh hưởng đến chức năng thất trái sau nhồi máu cơ tim. Đó chính là các thuốc điều trị suy tim sau nhồi máu. Các khuyến cáo của Hội Tim mạch Hoa Kỳ và châu Âu trong việc sử dụng thuốc đã chứng minh các loại thuốc này có tác dụng cải thiện chức năng thất trái. Tuy nhiên, trong các nghiên cứu này rất ít đề cập đến các loại thuốc được chỉ định sau khi bệnh nhân được can thiệp cũng như sau khi được ghép tế bào gốc. Do đó cũng có thể dẫn đến sự khác biệt về kết quả của các nghiên cứu.

Như vậy, các nghiên cứu riêng lẻ do có sự khác nhau về thiết kế nghiên cứu mang lại những kết quả trái ngược nhau về khả năng cải thiện chức năng thất trái của phương pháp điều trị tế bào gốc. Tuy nhiên khi xem xét các nghiên cứu gộp, chúng tôi thấy có sự cải thiện rõ ràng về chức năng thất trái của nhóm tế bào gốc so với nhóm chứng. Các nghiên cứu đều cho thấy sự an toàn và khả thi của phương pháp điều trị tế bào gốc như điều trị bổ sung sau khi được can thiệp tái tưới máu thì đầu ở bệnh nhân NMCT.

4.2.4. Bàn luận về biến cố xảy ra trong 12 tháng theo dõi

Trong thời gian theo dõi 12 tháng sau can thiệp, có 6 bệnh nhân (9,83%) trong nhóm tế bào gốc và 10 bệnh nhân (16,39%) thuộc nhóm chứng tử vong.

Với cả 2 nhóm nghiên cứu, nguyên nhân gây tử vong chính là do tình trạng suy tim tiến triển nặng, bệnh nhân tử vong trong tình trạng suy tim không hồi phục và sốc tim. Có 1 BN tử vong trong nhóm tế bào gốc do nhồi máu cơ tim cấp, mặc dù đã can thiệp nhưng vẫn đi vào tình trạng sốc tim.

Nhóm chứng có 2 BN NMCT đã được can thiệp nhưng vẫn tử vong do bị rối loạn nhịp nghiêm trọng và 1 BN do bị biến chứng cơ học thủng vách liên thất.

Có 3 BN tử vong không do tim mạch, trong đó có 1 trường hợp ung thư phổi ở nhóm chứng, bệnh nhân được phát hiện ung thư sau khi ra viện 1 tháng. Cả 2 nhóm đều có 1 BN đột tử tại nhà.

Khi phân tích sâu hơn về các trường hợp **tử vong do tim mạch** ở nhóm tế bào gốc cho thấy. Cả 4 bệnh nhân tử vong đều là nam giới, có ít nhất 1 yếu tố nguy cơ tim mạch. Ở 3 BN tử vong do suy tim tiến triển đều có NYHA lúc nào là độ 3, mặc dù đã được điều trị nội khoa và can thiệp LAD nhưng các thông số đánh giá NYHA, Pro BNP và EF trên siêu âm tim đều không cải thiện theo thời gian. Các yếu tố bệnh nền khác làm cho tình trạng suy tim nặng lên và mất bù như suy thận cấp, rung nhĩ nhanh mới xuất hiện và thể trạng suy kiệt, rối loạn điện giải. Có 1 bệnh nhân tử vong do tình trạng tái NMCT trước rộng kèm theo tắc hoàn toàn LAD3, sau stent cũ LAD 1. Mặc dù đã được can thiệp hút huyết khối tuy nhiên không hồi phục được dòng chảy mạch vành, bệnh nhân đi vào sốc tim và tử vong.

Một số nghiên cứu gần đây như: nghiên cứu của Cao có 1 ca tử vong thuộc nhóm chứng sau 12 tháng; nghiên cứu của Garjek [115] có 1/31 (3,2%) ca đột tử thuộc nhóm tế bào gốc, nhóm chứng không có ca tử vong nào; trong nghiên cứu của Piepoli [116] có 2/19 (10,5%) ca thuộc nhóm tế bào gốc tử vong do đột tử (sau 2 tháng) và suy tim (sau 3 tháng), nhóm chứng có 4/19 (21%) ca tử vong thuộc nhóm chứng gồm 1 ca đột tử (sau 3 tháng), 2 ca suy tim (sau 1 tháng) và 1 ca do tai nạn (sau 2 tháng); nghiên cứu của Traverse [117] không có ca tử vong nào thuộc nhóm tế bào gốc trong khi nhóm chứng có 1/10 (10%) ca tử vong do nhồi máu cơ tim không ST chênh lên (sau 16 tháng); nghiên cứu của Wohrle [118] có 1/29 (3,4%) ca tử vong thuộc nhóm

tế bào gốc do viêm phổi (sau 121 ngày) và 1/13 (7,6%) ca tử vong thuộc nhóm chứng do ung thư (sau 158 ngày). Nghiên cứu REPAIR-AMI và TOPCARE-AMI trên bệnh nhân tế bào gốc thấy tỉ lệ tử vong lần lượt là 2% và 3%. Nghiên cứu BALANCE theo dõi 62 bệnh nhân được ghép tế bào gốc trong vòng 60 tháng thì ghi nhận có 1 trường hợp tử vong. So sánh với các nghiên cứu này, chúng tôi thấy rằng tỉ lệ tử vong thuộc nhóm tế bào gốc tương đương đa số nghiên cứu khác. Riêng nghiên cứu của Cao và Traverse có tỉ lệ tử vong thấp hơn hẳn vì các bệnh nhân trong các nghiên cứu này có chỉ số EF, một trong những chỉ số chính đánh giá tình trạng suy tim, ở mức cao hơn 45%, tức là mức độ suy tim của các bệnh nhân trong hai nghiên cứu này chỉ ở mức nhẹ. Ngoài ra, nghiên cứu của Piepoli chỉ thực hiện trên số ít bệnh nhân nên tỉ lệ tử vong cao hơn hẳn.

Đồng thời, đánh giá về nguyên nhân gây tử vong, chúng tôi thấy chủ yếu là do suy tim tiến triển. Cơ chế do sau NMCT, cơ tim sẽ trải qua quá trình tái cấu trúc dẫn đến hậu quả cuối cùng là suy tim, nguyên nhân chính gây ra tử vong sau NMCT ngay cả đối với những trường hợp đã được can thiệp tái tưới máu. Chính vì vậy, nền tảng của phương pháp điều trị suy tim sau NMCT bằng tế bào gốc là để các tế bào gốc tiềm năng này tái tạo lại những phần cơ tim bị tổn thương do nhồi máu, tức là khắc phục hậu quả của quá trình tái cấu trúc. Như vậy, chỉ khi tốc độ và mức độ tái sinh từ các tế bào gốc vượt qua tốc độ và mức độ tái cấu trúc của cơ tim thì chúng ta mới có thể cứu được vùng cơ tim đã bị tổn thương đó. Các nghiên cứu gần đây về tế bào gốc đã đưa ra nhiều cơ chế cho quá trình tái sinh này nhưng chưa có nghiên cứu nào chỉ rõ khoảng thời gian quá trình này diễn ra. Trong khi đó, chúng ta biết rằng quá trình tái cấu trúc tiến triển đến 6 tháng sau nhồi máu. Nhìn lại những ca tử vong do suy tim trong các nghiên cứu, chúng tôi thấy rằng thời gian đều

dưới 12 tháng. Vì vậy, chúng tôi cho rằng trong những trường hợp tổn thương nặng nề khiến quá trình tái cấu trúc diễn ra mạnh mẽ hơn cả quá trình tái sinh từ tế bào gốc thì nguy cơ tử vong của bệnh nhân vẫn rất cao và khoảng thời gian để theo dõi là 12 tháng sau khi tiêm tế bào gốc.

Tỷ lệ tái nhập viện do suy tim ở nhóm tế bào gốc ít hơn một cách ý nghĩa hơn so với nhóm chứng. Trong 4 BN bị tái nhập viện do suy tim ở nhóm tế bào gốc có 2 BN mặc dù đã hồi phục tốt EF ở tháng thứ 6 nhưng bị tiến triển suy tim nặng lên do bị suy thận cấp và rung nhĩ mới xuất hiện.

Biến cố về mạch vành

Nghiên cứu của chúng tôi ở 2 nhóm nghiên cứu đều có 1 ca can thiệp tổn thương đích và 1 ca tái can thiệp mạch đích, có 2 trường hợp nữa ở nhóm chứng phải can thiệp không phải mạch đích.

Trong khi đó, nghiên cứu của Cao không có ca nào thuộc nhóm tế bào gốc gặp phải biến cố mạch vành và 1 ca tái hẹp trong stent phải can thiệp lại sau 12 tháng thuộc nhóm chứng; nghiên cứu của Garjek có 7 ca thuộc nhóm tế bào gốc bị tái hẹp và phải can thiệp lại (sau 6-12 tháng) gồm 3 ca thuộc nhóm tế bào gốc và 4 ca thuộc nhóm chứng; nghiên cứu của Hirsh [57] có 8 ca phải can thiệp lại chia đều cho 2 nhóm; nghiên cứu của Piepoli có 1 ca tái hẹp trong stent ở mỗi nhóm; nghiên cứu của Traverse không có ca nào gặp biến cố mạch vành thuộc nhóm tế bào gốc và 1 ca tái hẹp trong stent (sau 15 tháng) thuộc nhóm chứng.

Các nghiên cứu khác cũng như nghiên cứu của chúng tôi đều không thấy sự khác biệt về các biến cố mạch vành giữa nhóm tế bào gốc và nhóm chứng. Thậm chí trong một số nghiên cứu còn gặp các bệnh nhân tái hẹp ngay trong stent ở động mạch thủ phạm đã được tiêm tế bào gốc. Điều đó chứng tỏ các tế bào gốc không thúc đẩy cũng như không làm chậm quá trình tiến triển của

bệnh động mạch vành, mà nguyên nhân chủ yếu là tiến triển của mảng xơ vữa. Do đó, trong thực hành lâm sàng, những điều trị có tác dụng làm chậm tiến triển của bệnh động mạch vành cần phải tuân thủ nghiêm ngặt ngay cả khi BN đã được điều trị tế bào gốc. Đồng thời, phương pháp tế bào gốc cũng không làm tăng bất kì nguy cơ gây tổn thương mạch vành nào đối với bệnh nhân.

Với biến cố rối loạn nhịp tim, qua một số các kết quả thử nghiệm trên động vật lại cho thấy tế bào gốc trung mô (là nguồn tế bào gốc chủ yếu có trong tuỷ xương) lại làm giảm nguy cơ RLNT. Mills và cộng sự [119] ghi nhận hiệu quả của tế bào gốc trung mô với những con chuột bị NMCT, các tế bào gốc này khôi phục hoạt động điện học và tốc độ truyền xung động, đặc biệt ở vùng ranh giới giữa cơ tim lành và vùng nhồi máu, cải thiện sự biểu hiện của protein connexin. Qua đó góp phần làm giảm nguy cơ xuất hiện các RLNT.

Trong nghiên cứu này, chúng tôi không ghi nhận sự khác biệt về số lượng các biến cố liên quan đến RLNT và cấy máy tạo nhịp hoặc CRT, ICD ở 2 nhóm. Trên thế giới, một số nghiên cứu cũng đã ghi nhận các trường hợp RLNT ở nhóm bệnh nhân suy tim sau NMCT được điều trị bằng liệu pháp tế bào gốc tuỷ xương. Trong nghiên cứu REPAIR - AMI, theo dõi 1 năm các tác ghi nhận có 3,9% bệnh nhân ở nhóm TB gốc có xuất hiện các rối loạn nhịp thất và 5% ở nhóm chứng ($p=0,052$).

Nghiên cứu khác của Jansseen và cộng sự [110] trên 33 bệnh nhân được tiêm tế bào gốc tuỷ xương tự thân vào ĐMV ngay 24 giờ sau NMCT cấp và 34 BN nhóm chứng, theo dõi các RLNT xảy ra trong thời gian nằm viện bằng đeo Holter điện tim, cho kết quả ở nhóm tế bào gốc có 5 bệnh nhân

bị các RL nhíp trên thất; nhóm chứng là 6 BN. Nhíp nhanh thất không bên bị gặp 3 trường hợp ở nhóm chứng, nhưng không gặp ở nhóm tế bào gốc.

Nguy cơ hình thành các khối u và ung thư là một trong những e ngại khi triển khai điều trị tế bào gốc. Tuy nhiên, trong nghiên cứu của chúng tôi, có 2 bệnh nhân trong nhóm tế bào gốc được phát hiện mắc ung thư sau đó, có 1 bệnh nhân ở nhóm chứng và sức khác biệt này không có ý nghĩa thống kê. Trên thế giới, các nghiên cứu về tế bào gốc tuỷ xương trong điều trị suy tim sau nhồi máu cơ tim không thấy có sự gia tăng tỷ lệ mắc các bệnh ác tính này. Cụ thể, một phân tích gộp của Shunging Zhang và cộng sự [120] trên 660 bệnh nhân từ 7 thử nghiệm lâm sàng cho thấy không có sự khác biệt về xác suất mắc ung thư ở nhóm tế bào gốc hơn so với nhóm chứng với mức OR = 0,76 (95% CI: 0,17-3,44; p=0,12).

4.3. BÀN LUẬN VỀ MỘT SỐ YẾU TỐ LIÊN QUAN ĐẾN KẾT QUẢ ĐIỀU TRỊ Ở BỆNH NHÂN SAU NHỒI MÁU CƠ TIM CẤP ĐƯỢC SỬ DỤNG LIỆU PHÁP TẾ BÀO GỐC TỰ THÂN

4.3.1. Bàn luận về các yếu tố liên quan đến sự cải thiện phân suất tổng máu thất trái trên siêu âm tim khi kết thúc nghiên cứu

Trong nghiên cứu của chúng tôi, nhóm bệnh nhân *trẻ tuổi dưới 50 tuổi* và *phân suất tổng máu EF ban đầu dưới 40%* chứng kiến có sự cải thiện EF tốt hơn so với nhóm bệnh nhân còn lại.

Kết quả tương tự cũng được ghi nhận trong kết quả nghiên cứu **REPAIR-AMI** khi chỉ có bệnh nhân EF ban đầu $\leq 48,9\%$ mới có sự thay đổi EF và giảm các biến cố tim mạch rõ ràng hơn. Nghiên cứu **REGENT** [5] cũng cho kết quả tương tự có sự cải thiện EF rõ rệt chỉ với những bệnh nhân có EF $\leq 37\%$. Các nghiên cứu khác cũng đang khẳng định vai trò của tế bào gốc càng thể hiện rõ ràng hơn ở nhóm bệnh nhân suy tim mà có diện nhồi máu cơ tim rộng. Trong

một nghiên cứu gộp của 16 nghiên cứu, tác giả Delewi [85] và cộng sự đã cho thấy những bệnh nhân có EF ban đầu $\leq 40\%$ có sự cải thiện EF rõ rệt hơn, tăng khoảng 5% so với nhóm có EF ban đầu $> 40\%$. Giải thích cơ chế này là do ở những bệnh nhân có vùng nhồi máu cơ tim rộng và chức năng thất trái giảm nhiều lại có hiệu ứng cận tiết mạnh mẽ hơn ở nhóm có chức năng tim tốt hơn. Hiệu ứng cận tiết được coi là cơ chế quan trọng nhất tạo ra hiệu quả của tế bào gốc [41]. Cơ tim vùng tổn thương sẽ tiết ra các chất tín hiệu như cytokin, chemokine, các yếu tố tăng trưởng (growth factors), exosome và các tiểu phân tử trong tuần hoàn (microparticles) ra các mô xung quanh. Điều này giúp hoạt hoá quá trình tân tạo bao gồm hoạt hoá các tế bào cơ tim gốc nội sinh, tân tạo mạch máu, ức chế quá trình tự chết của tế bào theo chương trình (apoptosis), tái cấu trúc chất nền ngoại bào (extracellular matrix). Kết quả, chức năng thất trái được cải thiện, cơ tim được sửa chữa [41] tốt hơn ở nhóm bệnh nhân không có hiệu ứng cận tiết mạnh mẽ.

Các nghiên cứu đã cho thấy chất lượng và số lượng của tế bào gốc tự thân sẽ giảm dần theo tuổi thọ của bệnh nhân. Tuổi ảnh hưởng nhiều đến chức năng của tế bào gốc, càng có tuổi càng làm giảm khả năng hoá ứng động và tái tạo cơ quan đích. Delewi và cộng sự trong một phân tích tổng quan hệ thống từ kết quả của 16 nghiên cứu [85], cho thấy ở nhóm bệnh nhân trẻ tuổi (< 55 tuổi) thì sự cải thiện chức năng thất trái (sau khi được cấy ghép tế bào gốc tự thân) tăng đáng kể hơn so với nhóm bệnh nhân lớn tuổi.

Trước đây, người ta cho rằng các tế bào cơ tim là những tế bào trưởng thành, không còn khả năng phân chia hay biệt hóa, khi đã bị hoại tử thì chỉ còn lại mô xơ sẹo không còn chức năng. Tuy nhiên, các nghiên cứu gần đây đã chứng minh có tồn tại những tế bào cơ tim gốc tồn tại ngay tại cơ tim,

trong một vài hoàn cảnh nhất định có thể tiếp tục phân chia, biệt hóa và trở thành các tế bào cơ tim trưởng thành nhưng với tỷ lệ thay thế cơ tim rất thấp khoảng 1%/năm khi ở độ tuổi 25 và giảm đi hơn nữa là 0,45%/năm khi chúng ta già đi (sau 75 tuổi) [16].

Để khắc phục vấn đề chất lượng và số lượng tế bào gốc giảm dần theo tuổi, một số đề xuất được đưa ra: 1) tăng lượng dịch tuỷ xương được thu gom giúp làm tăng số lượng tế bào gốc thành phẩm; 2) nuôi cấy tế bào gốc trong ống nghiệm với các yếu tố tăng trưởng; 3) truyền vào mạch vành số lượng tế bào gốc nhiều hơn; 4) kéo dài thời gian bơm bóng bít kín lòng mạch vành để tăng thời gian tiếp xúc giữa tế bào gốc và cơ tim hoại tử. Ngoài ra, các nhà khoa học của ngành y học tái tạo cũng đã nghiên cứu những “yếu tố giúp trẻ hoá tế bào” như Pim-1 kinase, NOTCH, telomerase và myocardin [121] giúp cải thiện chất lượng tế bào gốc thu được ở những bệnh nhân cao tuổi.

Những bệnh nhân có đa yếu tố nguy cơ tim mạch như tăng huyết áp, đái tháo đường, rối loạn lipid máu, hút thuốc lá có thể làm giảm hiệu quả của liệu pháp tế bào gốc do làm ảnh hưởng đến khả năng biểu hiện của tế bào gốc được đưa vào cũng như phản ứng của tế bào cơ tim nội tại với tế bào gốc ngoại lai.

Thời điểm tiêm tế bào gốc tối ưu được đề xuất là sau giai đoạn NMCT cấp từ 7-14 ngày. Sau 4-7 ngày, khi phản ứng viêm mạnh mẽ đã tạm ổn định, khiến tế bào gốc được đưa vào có khả năng làm tổ tốt hơn, các hiệu ứng cận tiết được hiệu quả hơn. Còn nếu sau 14 ngày, khi mà sẹo cơ tim đã hình thành thì lúc này hiệu quả tế bào gốc sẽ không còn rõ rệt. Tuy nhiên, một số nghiên cứu về thời gian tối ưu để tiêm tế bào ở bệnh nhân nhồi máu cơ tim cấp chưa mang lại kết quả như mong đợi. Cụ thể, các nghiên cứu **TIME**, **lateTIME** [55] và gần đây là **REGENERATE-AMI** [56] đã không thể chứng minh lợi

ích của việc tiêm tế bào gốc sớm (3-7 ngày) và/hoặc muộn (2-3 tuần) trong điều trị nhồi máu cơ tim cấp.

4.3.2. Bàn luận về các yếu tố liên quan đến biến cố tái nhập viện do suy tim

Suy tim cấp là nguyên nhân thường gặp nhất khiến BN mặc dù đã được cấy ghép sau NMCT nhưng vẫn phải nhập viện. Trong nghiên cứu của chúng tôi, tỷ lệ tái nhập viện do suy tim ở nhóm tế bào gốc là 6,56% thấp hơn một cách có ý nghĩa thống kê so với nhóm chứng là 19,67% với $p=0,03$. Tuy nhiên, qua các thuật toán thống kê lại chưa thấy mối liên quan giữa tuổi, EF ban đầu trên siêu âm tim, thời gian từ lúc PCI đến ngày tiêm tế bào gốc, tăng huyết áp, đái tháo đường, hút thuốc lá với biến cố tái nhập viện do suy tim.

Một số các thử nghiệm khác trên thế giới lại cho kết quả trái ngược, như trong nghiên cứu REPAIR-AMI, trong năm đầu tiên theo dõi có sự khác biệt về tỷ lệ tái nhập viện do suy tim ở cả 2 nhóm, cải thiện hơn ở nhóm TBG. Tuy nhiên, sau 2 năm theo dõi [122] sự khác biệt này không còn được duy trì (5% ở nhóm tế bào gốc với 1% ở nhóm chứng, $p=0,21$). Kết quả tương tự cũng thấy trong nghiên cứu BOOST, hiệu quả làm giảm tỷ lệ tái nhập viện do suy tim trong năm đầu không còn được duy trì sau 5 năm theo dõi [123] với tỷ lệ này ở nhóm TBG là 10% và nhóm chứng là 7%. Tóm lại, đa số các thử nghiệm cho thấy hiệu quả làm giảm biến cố tái nhập viện do suy tim ở BN sau NMCT được cấy ghép TBG tuy xương sẽ rõ rệt nhất trong năm đầu và giảm dần trong các năm về sau.

4.3.3. Bàn luận về các yếu tố liên quan đến biến cố tử vong

Trong nghiên cứu này, những bệnh nhân bị *đái tháo đường* và *hút thuốc lá* là 2 yếu tố nguy cơ dẫn đến làm tăng tỷ lệ tử vong do tim mạch.

Đái tháo đường có thể làm giảm chức năng của các tế bào gốc trung mô. Một thử nghiệm lấy tế bào gốc ở xương ức trong khi phẫu thuật bắc cầu

nồi chủ vành ở cả đối tượng BN có bệnh mạch vành và ĐTĐ và BN chỉ có bệnh mạch vành [124]. Các tế bào gốc này được tiêm vào cơ tim của các con chuột thí nghiệm bị bệnh ĐMV. Qua theo dõi cho thấy sự sinh sôi phát triển của dòng tế bào gốc trung mô ở người vừa có bệnh mạch vành và ĐTĐ kém hơn so với dòng tế bào gốc lấy từ người chỉ bị bệnh ĐMV. Sau 4 tuần theo dõi thì lô chuột được tiêm tế bào gốc lấy từ nguồn người bệnh chỉ bị bệnh ĐMV mới có sự cải thiện chức năng tim, còn nhóm kia không có sự cải thiện. Qua thí nghiệm có thể đề ra giả thuyết rằng nguồn tế bào gốc trung mô ở bệnh nhân ĐTĐ bị suy giảm chức năng.

Tế bào tiền thân nội mô (EPC) đóng một vai trò cơ bản trong tái tạo mô và sửa chữa mạch máu. Bằng cách biệt hóa thành tế bào nội mô, tiết ra các chất hoạt tính thúc đẩy hình thành mạch và duy trì cân bằng nội môi mạch máu trong cơ tim và hệ thống mạch máu. Ảnh hưởng có hại của nồng độ glucose máu cao đối với chức năng EPC đã được báo cáo. Trong nghiên cứu này [125], toàn bộ tế bào gốc tuỷ xương được phân lập từ xương đùi và xương ống chân của chuột Sprague – Dawley sẽ được ủ trong ống nghiệm với các nồng độ glucose khác nhau trong 24 giờ. Kết quả thu được, ở ống nghiệm có nồng độ glucose cao làm giảm sự tiết oxit nitric, chất hoạt hóa plasminogen mô, chất ức chế chất hoạt hóa plasminogen-1, prostaglandin I₂, và yếu tố tăng trưởng nội mô mạch máu của các tế bào gốc. Một lần nữa, giả thiết hiệu ứng cận tiết của tế bào gốc ở bệnh nhân tiểu đường bị suy giảm đã được chứng minh trong mô hình nghiên cứu động vật.

Ngoài ra, ở bệnh nhân tiểu đường còn tạo ra môi trường cơ tim không thuận lợi cho sự biểu hiện của tế bào gốc cơ tim. Trong thử nghiệm của She và cộng sự [126], nhánh mạch vành trái của chuột được thắt để tạo ra nhồi

máu cơ tim cấp. Sau 5 ngày, các tế bào cơ tim gốc được đánh dấu bằng BrdU được tìm thấy tại các vùng cơ tim rìa nhồi máu với số lượng nhiều hơn ở các con chuột không bị đái đường so với nhóm bị đái đường. Dẫn đến kết cục sau 3 tuần, chức năng tim cải thiện rõ rệt hơn ở nhóm chuột không bị tiểu đường. Nghiên cứu này đã cho thấy tại các vùng rìa cơ tim nhồi máu ở các cá thể chuột bị đái tháo đường đã ức chế sự biểu hiện của các yếu tố biểu hiện tế bào gốc là ERK1/2 và p38 MAPK dẫn đến làm ảnh hưởng tới sự di cư và làm tổ của tế bào gốc cơ tim.

Để khắc phục hạn chế này ở những tiểu đường, Khan và cộng sự [127] đã thực hiện nghiên cứu với giả thuyết là tạo ra trạng thái tiền thích nghi của các tế bào gốc trước ghép bằng cách cho chúng tiếp xúc với môi trường có hydrogen và nồng độ glucose cao. Các tế bào gốc đã qua xử lý này cho thấy có hiệu quả làm gia tăng quá trình phosphoryl hoá Akt, tân tạo mạch máu và giảm quá trình tế bào chết theo chương trình hơn so với các tế bào gốc không qua quá trình tiền thích nghi. Sau 4 tuần, ở những con chuột bị tiểu đường, được tiêm tế bào gốc đã qua xử lý tiền thích nghi cho thấy hiệu quả làm tổ tế bào, giảm sẹo xơ, tăng tân sinh mạch và chức năng tim cải thiện hơn so với nhóm chỉ được tiêm tế bào gốc thông thường.

Về ảnh hưởng của *thuốc lá* đã được nghiên cứu trong phân nhóm của nghiên cứu **BONAMI** [128] trên 54 BN hút thuốc lá và 47 BN không hút thuốc lá được tiêm tế bào gốc tự thân tủy xương. Ở những người hút thuốc lá ghi nhận có sự gia tăng các gốc oxi hoá, kích thích tế bào chết theo chương trình và các tế bào tiền thân nội mô CD34+ rất nhạy cảm với quá trình apoptosis này khiến cho ở nhóm bệnh nhân dùng thuốc lá có tỷ lệ tế bào tiền thân nội mô trong máu và trong tủy xương giảm hơn rõ rệt so với nhóm

không hút thuốc lá. Qua theo dõi cho thấy ở nhóm có tỷ lệ nguồn tế bào gốc này giảm tỷ lệ thuận với chức năng tim không có sự cải thiện.

4.4. CÁC HẠN CHẾ CỦA NGHIÊN CỨU

Nhóm nghiên cứu tự nhận thấy nghiên cứu còn một số hạn chế như sau:

Một là, đây chưa phải là nghiên cứu thử nghiệm lâm sàng ngẫu nhiên do về mặt kỹ thuật tại thời điểm tiến hành nghiên cứu chưa cho phép tạo được các kit placebo.

Hai là, do thời gian nghiên cứu tiến hành kéo dài nên mặc dù ban đầu nhóm nghiên cứu đã có kế hoạch phân công chỉ 1 hoặc 2 bác sĩ đánh giá các thăm dò cận lâm sàng như siêu âm tim, chụp buồng tim và cộng hưởng từ tim nhưng với thời gian tuyển chọn nhiều năm nên vẫn có những thay đổi về bác sĩ thực hiện và đánh giá kết quả. Khắc phục vấn đề này chúng tôi đã xây dựng quy trình chuẩn và các chỉ số cần thu thập khi đánh giá hình thái và chức năng thất trái.

Ba là, do các lý do khách quan về mặt kỹ thuật và ổn định của máy chụp cộng hưởng từ tim tại BV Bạch Mai nên có nhiều bệnh nhân không được chụp lại sau 12 tháng can thiệp. Do đó, mặc dù MRI tim được coi là tiêu chuẩn vàng nhưng do số lượng bệnh nhân được đánh giá lại chỉ chiếm khoảng 2/3 nên chúng tôi vẫn đánh giá các yếu tố liên quan dựa chủ yếu trên kết quả của siêu âm tim với gần như tất cả bệnh nhân được theo dõi thực hiện đầy đủ.

Bốn là, do số lượng bệnh nhân nghiên cứu nhóm tế bào gốc còn ít nên với mục tiêu 2 chưa đánh giá được toàn diện các yếu tố liên quan đến kết quả điều trị ở nhóm bệnh nhân này do n nhỏ hơn 5 khiến các test kiểm định giảm ý nghĩa thống kê.

KẾT LUẬN

KẾT LUẬN 1: Kết quả điều trị trên lâm sàng và cận lâm sàng ở bệnh nhân suy tim sau nhồi máu cơ tim cấp được sử dụng liệu pháp tế bào gốc tự thân

Phương pháp tách chiết, vận chuyển, bảo quản và cấy ghép tế bào gốc tự thân từ tủy xương trong điều trị suy tim sau nhồi máu cơ tim là khả thi, an toàn và đạt được hiệu quả cao.

Trên lâm sàng, phân độ NYHA cải thiện ở nhóm tế bào gốc hơn so với nhóm chứng từ tháng thứ 6 duy trì đến tháng thứ 12 (Δ_6 : $-0,66 \pm 0,54$ so với Δ_6 : $-0,66 \pm 0,54$, $p_6=0,002$ và Δ_{12} : $-1,0 \pm 0,58$ so với Δ_{12} : $-0,67 \pm 0,71$, $p_{12}=0,002$).

Phân độ đánh giá đau thắt ngực CCS và thang điểm đánh giá chất lượng cuộc sống Minnesota: không có sự thay đổi có ý nghĩa thống kê.

Trên cận lâm sàng, Nồng độ Pro BNP của nhóm tế bào gốc giảm nhiều hơn ở tháng thứ 12 so với nhóm chứng (Δ_{12} : $-272,75 \pm 525,28$ pmol/L so với Δ_{12} : $-77,84 \pm 699,21$ pmol/L, $p_{12}=0,024$).

Tại thời điểm kết thúc nghiên cứu, ở nhóm tế bào gốc, phân suất tổng máu thất trái (EF) đều được cải thiện một cách có ý nghĩa thống kê hơn so với nhóm chứng trên cả 3 phương pháp đánh giá là siêu âm tim, chụp buồng thất trái và chụp cộng hưởng từ tim (siêu âm tim: Δ_{12} : $9,33 \pm 14,76\%$ so với Δ_{12} : $1,92 \pm 0,99\%$, $p_{12}=0,003$; chụp buồng thất trái: Δ_{12} : $7,35 \pm 9,92\%$ so với Δ_{12} : $0,35 \pm 5,11\%$, $p_{12} = 0,009$; MRI tim: Δ_{12} : $10,54 \pm 15,20\%$ so với Δ_{12} : $2,87 \pm 8,68\%$, $p_{12} = 0,035$).

Các chỉ số vận động vùng của siêu âm tim và MRI tim, chỉ số ngấm thuốc muện trên MRI tim đều có sự cải thiện có ý nghĩa thống kê ở nhóm tế bào gốc hơn so với nhóm chứng.

Trong 12 tháng theo dõi và ghi nhận các **biến cố xảy ra**, có 16 BN tử vong (26,23%): nhóm tế bào gốc 6 BN và nhóm chứng 10 BN. Trong đó, **biến cố tái nhập viện do suy tim** và **biến cố gộp** gặp ít hơn ở nhóm tế bào gốc so với nhóm chứng (6,56% so với 19,67%, $p=0,03$ và 13,11% so với 27,87%, $p=0,02$).

KẾT LUẬN 2: Một số yếu tố liên quan đến kết quả điều trị ở bệnh nhân sau nhồi máu cơ tim cấp được sử dụng liệu pháp tế bào gốc tự thân

Qua phân tích hồi quy Logistic đa biến cho thấy qua 12 tháng theo dõi, ở nhóm được điều trị tế bào gốc tủy xương tự thân, những bệnh nhân **dưới 50 tuổi** và **phân suất tổng máu thất trái ban đầu dưới 40%** có sự cải thiện phân suất tổng máu thất trái rõ rệt hơn, lần lượt là OR: 10,03 (1,89-53,19), $p=0,01$ và 9,78 (1,48-64,72), $p=0,02$.

Bệnh nhân mắc **đái tháo đường** và **hút thuốc lá** có nguy cơ tử vong cao hơn một cách có ý nghĩa thống kê với OR lần lượt là: 28,13 (1,71 – 462,17), $p=0,02$ và 28,16 (1,48 – 535,63), $p=0,03$.

KIẾN NGHỊ

Đối với những bệnh nhân bị nhồi máu cơ tim cấp mà động mạch chủ phạm là động mạch liên thất trước, sau khi đã được điều trị tối ưu bằng các phương pháp thường quy như: điều trị nội khoa, nong và đặt stent động mạch vành mà chức năng tâm thu thất trái vẫn suy giảm (EF từ 20-50%) thì nên phối hợp với liệu pháp cấy ghép tế bào gốc tự thân tủy xương nhằm giúp giảm tỷ lệ nhập viện do suy tim và các biến cố tim mạch gộp (tử vong, tái NMCT, tái can thiệp ĐMV và tái nhập viện do suy tim) đặc biệt với những bệnh nhân dưới 50 tuổi và phân suất tống máu thất trái lúc ban đầu dưới 40% trên siêu âm tim.

DANH MỤC CÁC BÀI BÁO ĐÃ CÔNG BỐ CÓ LIÊN QUAN ĐẾN ĐỀ TÀI LUẬN ÁN

1. Lý Tuấn Khải, Phan Tuấn Đạt (2014). Nghiên cứu hiệu quả tách tế bào gốc từ dịch tuỷ xương bằng máy tự động để điều trị bệnh nhân suy tim sau nhồi máu cơ tim. *Tạp chí Y dược Lâm sàng 108* – Tập 9 số 4, 114-119.
2. Nguyễn Lâm Việt, Đỗ Doãn Lợi, Phan Tuấn Đạt và cộng sự (2015). Nghiên cứu sử dụng tế bào gốc tự thân trong điều trị suy tim sau nhồi máu cơ tim. *Tạp chí Khoa học và công nghệ Việt Nam*. Tập 1 – số 2, 1-7.
3. Phan Tuấn Đạt, Phạm Mạnh Hùng, Nguyễn Lâm Việt (2020). Nghiên cứu tình trạng rối loạn nhịp tim ở bệnh nhân suy tim sau NMCT cấp được điều trị bằng liệu pháp tiêm tế bào gốc tuỷ xương tự thân vào động mạch vành. *Tạp chí Tim mạch học Việt Nam*, số 91+92, 93-103.
4. Phan Tuấn Đạt, Phạm Mạnh Hùng, Nguyễn Lâm Việt (2020). Nhận xét các biến cố trong khi tiến hành kỹ thuật tiêm tế bào gốc tuỷ xương tự thân vào động mạch vành ở bệnh nhân suy tim sau nhồi máu cơ tim. *Tạp chí Tim mạch học Việt Nam*, số 91+92, 104-112.
5. Phan Tuấn Đạt, Phạm Mạnh Hùng, Nguyễn Lâm Việt (2020). Phân tích một số yếu tố liên quan đến kết quả điều trị ở bệnh nhân sau nhồi máu cơ tim cấp được sử dụng liệu pháp tế bào gốc tuỷ xương tự thân. *Tạp chí Tim mạch học Việt Nam*, số 94+95, 178 - 188.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. E. J. Benjamin, P. Muntner, A. Alonso và các cộng sự. (2019), "Heart Disease and Stroke Statistics-2019 Update: A Report From the American Heart Association", *Circulation*, **139(10)**, tr. e56-e528.
2. A. E. Moran, M. H. Forouzanfar, G. A. Roth và các cộng sự. (2014), "The global burden of ischemic heart disease in 1990 and 2010: the Global Burden of Disease 2010 study", *Circulation*, **129(14)**, tr. 1493-501.
3. T. J. Cahill và R. K. Kharbanda (2017), "Heart failure after myocardial infarction in the era of primary percutaneous coronary intervention: Mechanisms, incidence and identification of patients at risk", *World J Cardiol*, **9(5)**, tr. 407-415.
4. K. C. Wollert, G. P. Meyer, J. Lotz và các cộng sự. (2004), "Intracoronary autologous bone-marrow cell transfer after myocardial infarction: the BOOST randomised controlled clinical trial", *Lancet*, **364(9429)**, tr. 141-8.
5. M. Tendera, W. Wojakowski, W. Ruzyllo và các cộng sự. (2009), "Intracoronary infusion of bone marrow-derived selected CD34+CXCR4+ cells and non-selected mononuclear cells in patients with acute STEMI and reduced left ventricular ejection fraction: results of randomized, multicentre Myocardial Regeneration by Intracoronary Infusion of Selected Population of Stem Cells in Acute Myocardial Infarction (REGENT) Trial", *Eur Heart J*, **30(11)**, tr. 1313-21.
6. V. Schachinger, S. Erbs, A. Elsasser và các cộng sự. (2006), "Improved clinical outcome after intracoronary administration of bone-marrow-derived progenitor cells in acute myocardial infarction: final 1-year results of the REPAIR-AMI trial", *Eur Heart J*, **27(23)**, tr. 2775-83.

7. Đỗ Doãn Lợi Nguyễn Lâm Việt, Phạm Mạnh Hùng và cộng sự (2010), "Kết quả bước đầu điều trị thử nghiệm tế bào gốc tự thân từ tuỷ xương cho bệnh nhân bị suy tim sau nhồi máu cơ tim", *Tạp chí Tim mạch học Việt Nam* **52**, tr. 53-63.
8. T. Killip, 3rd và J. T. Kimball (1967), "Treatment of myocardial infarction in a coronary care unit. A two year experience with 250 patients", *Am J Cardiol*, **20(4)**, tr. 457-64.
9. C. M. O'Connor, W. R. Hathaway, E. R. Bates và các cộng sự. (1997), "Clinical characteristics and long-term outcome of patients in whom congestive heart failure develops after thrombolytic therapy for acute myocardial infarction: development of a predictive model", *Am Heart J*, **133(6)**, tr. 663-73.
10. G. M. Santoro, N. Carrabba, A. Migliorini và các cộng sự. (2008), "Acute heart failure in patients with acute myocardial infarction treated with primary percutaneous coronary intervention", *Eur J Heart Fail*, **10(8)**, tr. 780-5.
11. D. J. Kelly, T. Gershlick, B. Witzenbichler và các cộng sự. (2011), "Incidence and predictors of heart failure following percutaneous coronary intervention in ST-segment elevation myocardial infarction: the HORIZONS-AMI trial", *Am Heart J*, **162(4)**, tr. 663-70.
12. L. Bolognese, A. N. Neskovic, G. Parodi và các cộng sự. (2002), "Left ventricular remodeling after primary coronary angioplasty: patterns of left ventricular dilation and long-term prognostic implications", *Circulation*, **106(18)**, tr. 2351-7.
13. P. Ponikowski, A. A. Voors, S. D. Anker và các cộng sự. (2016), "2016 ESC Guidelines for the Diagnosis and Treatment of Acute and Chronic Heart Failure", *Rev Esp Cardiol (Engl Ed)*, **69(12)**, tr. 1167.

14. J. J. McMurray, M. Packer, A. S. Desai và các cộng sự. (2014), "Angiotensin-neprilysin inhibition versus enalapril in heart failure", *N Engl J Med*, **371(11)**, tr. 993-1004.
15. M. A. Laflamme và C. E. Murry (2011), "Heart regeneration", *Nature*, **473(7347)**, tr. 326-35.
16. S. E. Senyo, M. L. Steinhauser, C. L. Pizzimenti và các cộng sự. (2013), "Mammalian heart renewal by pre-existing cardiomyocytes", *Nature*, **493(7432)**, tr. 433-6.
17. T. S. Rector và J. N. Cohn (1992), "Assessment of patient outcome with the Minnesota Living with Heart Failure questionnaire: reliability and validity during a randomized, double-blind, placebo-controlled trial of pimobendan. Pimobendan Multicenter Research Group", *Am Heart J*, **124(4)**, tr. 1017-25.
18. S. Mansour, M. Vanderheyden, B. De Bruyne và các cộng sự. (2006), "Intracoronary delivery of hematopoietic bone marrow stem cells and luminal loss of the infarct-related artery in patients with recent myocardial infarction", *J Am Coll Cardiol*, **47(8)**, tr. 1727-30.
19. S. Zhang, A. Sun, D. Xu và các cộng sự. (2009), "Impact of timing on efficacy and safety of intracoronary autologous bone marrow stem cells transplantation in acute myocardial infarction: a pooled subgroup analysis of randomized controlled trials", *Clin Cardiol*, **32(8)**, tr. 458-66.
20. E. Martin-Rendon, S. J. Brunskill, C. J. Hyde và các cộng sự. (2008), "Autologous bone marrow stem cells to treat acute myocardial infarction: a systematic review", *Eur Heart J*, **29(15)**, tr. 1807-18.
21. S. Dimmeler và A. M. Zeiher (2009), "Cell therapy of acute myocardial infarction: open questions", *Cardiology*, **113(3)**, tr. 155-60.
22. J. Terrovitis, R. Lautamaki, M. Bonios và các cộng sự. (2009), "Noninvasive quantification and optimization of acute cell retention by in vivo positron emission tomography after intramyocardial cardiac-derived stem cell delivery", *J Am Coll Cardiol*, **54(17)**, tr. 1619-26.

23. L. Zeng, Q. Hu, X. Wang và các cộng sự. (2007), "Bioenergetic and functional consequences of bone marrow-derived multipotent progenitor cell transplantation in hearts with postinfarction left ventricular remodeling", *Circulation*, **115(14)**, tr. 1866-75.
24. J. D. Kretlow, Y. Q. Jin, W. Liu và các cộng sự. (2008), "Donor age and cell passage affects differentiation potential of murine bone marrow-derived stem cells", *BMC Cell Biol*, **9**, tr. 60.
25. C. T. Chia, R. M. Neinstein và S. J. Theodorou (2017), "Evidence-Based Medicine: Liposuction", *Plast Reconstr Surg*, **139(1)**, tr. 267e-274e.
26. P. Menasche, A. A. Hagege, M. Scorsin và các cộng sự. (2001), "Myoblast transplantation for heart failure", *Lancet*, **357(9252)**, tr. 279-80.
27. P. Menasche, O. Alfieri, S. Janssens và các cộng sự. (2008), "The Myoblast Autologous Grafting in Ischemic Cardiomyopathy (MAGIC) trial: first randomized placebo-controlled study of myoblast transplantation", *Circulation*, **117(9)**, tr. 1189-200.
28. A. P. Beltrami, L. Barlucchi, D. Torella và các cộng sự. (2003), "Adult cardiac stem cells are multipotent and support myocardial regeneration", *Cell*, **114(6)**, tr. 763-76.
29. O. Bergmann, R. D. Bhardwaj, S. Bernard và các cộng sự. (2009), "Evidence for cardiomyocyte renewal in humans", *Science*, **324(5923)**, tr. 98-102.
30. L. W. van Laake, E. G. van Donselaar, J. Monshouwer-Kloots và các cộng sự. (2010), "Extracellular matrix formation after transplantation of human embryonic stem cell-derived cardiomyocytes", *Cell Mol Life Sci*, **67(2)**, tr. 277-90.
31. M. Hofmann, K. C. Wollert, G. P. Meyer và các cộng sự. (2005), "Monitoring of bone marrow cell homing into the infarcted human myocardium", *Circulation*, **111(17)**, tr. 2198-202.

32. B. E. Strauer và G. Steinhoff (2011), "10 years of intracoronary and intramyocardial bone marrow stem cell therapy of the heart: from the methodological origin to clinical practice", *J Am Coll Cardiol*, **58(11)**, tr. 1095-104.
33. R. Sun, X. Li, M. Liu và các cộng sự. (2016), "Advances in stem cell therapy for cardiovascular disease (Review)", *Int J Mol Med*, **38(1)**, tr. 23-9.
34. K. Malliaras và E. Marban (2011), "Cardiac cell therapy: where we've been, where we are, and where we should be headed", *Br Med Bull*, **98**, tr. 161-85.
35. K. Malliaras, M. Kreke và E. Marban (2011), "The stuttering progress of cell therapy for heart disease", *Clin Pharmacol Ther*, **90(4)**, tr. 532-41.
36. Y. S. Yoon, A. Wecker, L. Heyd và các cộng sự. (2005), "Clonally expanded novel multipotent stem cells from human bone marrow regenerate myocardium after myocardial infarction", *J Clin Invest*, **115(2)**, tr. 326-38.
37. D. Orlic, J. Kajstura, S. Chimenti và các cộng sự. (2001), "Bone marrow cells regenerate infarcted myocardium", *Nature*, **410(6829)**, tr. 701-5.
38. L. B. Balsam, A. J. Wagers, J. L. Christensen và các cộng sự. (2004), "Haematopoietic stem cells adopt mature haematopoietic fates in ischaemic myocardium", *Nature*, **428(6983)**, tr. 668-73.
39. C. E. Murry, M. H. Soonpaa, H. Reinecke và các cộng sự. (2004), "Haematopoietic stem cells do not transdifferentiate into cardiac myocytes in myocardial infarcts", *Nature*, **428(6983)**, tr. 664-8.
40. X. L. Tang, G. Rokosh, S. K. Sanganalmath và các cộng sự. (2010), "Intracoronary administration of cardiac progenitor cells alleviates left ventricular dysfunction in rats with a 30-day-old infarction", *Circulation*, **121(2)**, tr. 293-305.

41. M. Gneccchi, Z. Zhang, A. Ni và các cộng sự. (2008), "Paracrine mechanisms in adult stem cell signaling and therapy", *Circ Res*, **103(11)**, tr. 1204-19.
42. M. Rota, M. E. Padin-Iruegas, Y. Misao và các cộng sự. (2008), "Local activation or implantation of cardiac progenitor cells rescues scarred infarcted myocardium improving cardiac function", *Circ Res*, **103(1)**, tr. 107-16.
43. M. Mathieu, J. Bartunek, B. El Oumeiri và các cộng sự. (2009), "Cell therapy with autologous bone marrow mononuclear stem cells is associated with superior cardiac recovery compared with use of nonmodified mesenchymal stem cells in a canine model of chronic myocardial infarction", *J Thorac Cardiovasc Surg*, **138(3)**, tr. 646-53.
44. K. Jujo, M. Ii và D. W. Losordo (2008), "Endothelial progenitor cells in neovascularization of infarcted myocardium", *J Mol Cell Cardiol*, **45(4)**, tr. 530-44.
45. K. Urbanek, M. Rota, S. Cascapera và các cộng sự. (2005), "Cardiac stem cells possess growth factor-receptor systems that after activation regenerate the infarcted myocardium, improving ventricular function and long-term survival", *Circ Res*, **97(7)**, tr. 663-73.
46. N. Nagaya, K. Kangawa, T. Itoh và các cộng sự. (2005), "Transplantation of mesenchymal stem cells improves cardiac function in a rat model of dilated cardiomyopathy", *Circulation*, **112(8)**, tr. 1128-35.
47. N. Bonaros, R. Rauf, D. Wolf và các cộng sự. (2006), "Combined transplantation of skeletal myoblasts and angiopoietic progenitor cells reduces infarct size and apoptosis and improves cardiac function in chronic ischemic heart failure", *J Thorac Cardiovasc Surg*, **132(6)**, tr. 1321-8.

48. P. Farahmand, T. Y. Lai, R. D. Weisel và các cộng sự. (2008), "Skeletal myoblasts preserve remote matrix architecture and global function when implanted early or late after coronary ligation into infarcted or remote myocardium", *Circulation*, **118(14 Suppl)**, tr. S130-7.
49. Y. Shintani, S. Fukushima, A. Varela-Carver và các cộng sự. (2009), "Donor cell-type specific paracrine effects of cell transplantation for post-infarction heart failure", *J Mol Cell Cardiol*, **47(2)**, tr. 288-95.
50. B. E. Strauer, M. Brehm, T. Zeus và các cộng sự. (2001), "[Intracoronary, human autologous stem cell transplantation for myocardial regeneration following myocardial infarction]", *Dtsch Med Wochenschr*, **126(34-35)**, tr. 932-8.
51. B. E. Strauer, M. Brehm, T. Zeus và các cộng sự. (2002), "Repair of infarcted myocardium by autologous intracoronary mononuclear bone marrow cell transplantation in humans", *Circulation*, **106(15)**, tr. 1913-8.
52. B. Assmus, V. Schachinger, C. Teupe và các cộng sự. (2002), "Transplantation of Progenitor Cells and Regeneration Enhancement in Acute Myocardial Infarction (TOPCARE-AMI)", *Circulation*, **106(24)**, tr. 3009-17.
53. V. Schachinger, S. Erbs, A. Elsasser và các cộng sự. (2006), "Intracoronary bone marrow-derived progenitor cells in acute myocardial infarction", *N Engl J Med*, **355(12)**, tr. 1210-21.
54. H. V. Huikuri, K. Kervinen, M. Niemela và các cộng sự. (2008), "Effects of intracoronary injection of mononuclear bone marrow cells on left ventricular function, arrhythmia risk profile, and restenosis after thrombolytic therapy of acute myocardial infarction", *Eur Heart J*, **29(22)**, tr. 2723-32.

55. J. H. Traverse, T. D. Henry, S. G. Ellis và các cộng sự. (2011), "Effect of intracoronary delivery of autologous bone marrow mononuclear cells 2 to 3 weeks following acute myocardial infarction on left ventricular function: the LateTIME randomized trial", *JAMA*, **306(19)**, tr. 2110-9.
56. F. Choudry, S. Hamshere, N. Saunders và các cộng sự. (2016), "A randomized double-blind control study of early intra-coronary autologous bone marrow cell infusion in acute myocardial infarction: the REGENERATE-AMI clinical trial", *Eur Heart J*, **37(3)**, tr. 256-63.
57. A. Hirsch, R. Nijveldt, P. A. van der Vleuten và các cộng sự. (2011), "Intracoronary infusion of mononuclear cells from bone marrow or peripheral blood compared with standard therapy in patients after acute myocardial infarction treated by primary percutaneous coronary intervention: results of the randomized controlled HEBE trial", *Eur Heart J*, **32(14)**, tr. 1736-47.
58. J. O. Beitnes, E. Hopp, K. Lunde và các cộng sự. (2009), "Long-term results after intracoronary injection of autologous mononuclear bone marrow cells in acute myocardial infarction: the ASTAMI randomised, controlled study", *Heart*, **95(24)**, tr. 1983-9.
59. R. de Jong, J. H. Houtgraaf, S. Samiei và các cộng sự. (2014), "Intracoronary stem cell infusion after acute myocardial infarction: a meta-analysis and update on clinical trials", *Circ Cardiovasc Interv*, **7(2)**, tr. 156-67.
60. V. Jeevanantham, M. Butler, A. Saad và các cộng sự. (2012), "Adult bone marrow cell therapy improves survival and induces long-term improvement in cardiac parameters: a systematic review and meta-analysis", *Circulation*, **126(5)**, tr. 551-68.
61. S. A. Fisher, H. Zhang, C. Doree và các cộng sự. (2015), "Stem cell treatment for acute myocardial infarction", *Cochrane Database Syst Rev*, **(9)**, tr. CD006536.

62. R. J. Henning (2011), "Stem cells in cardiac repair", *Future Cardiol*, **7(1)**, tr. 99-117.
63. A. Abdel-Latif, R. Bolli, I. M. Tleyjeh và các cộng sự. (2007), "Adult bone marrow-derived cells for cardiac repair: a systematic review and meta-analysis", *Arch Intern Med*, **167(10)**, tr. 989-97.
64. M. J. Lipinski, G. G. Biondi-Zoccai, A. Abbate và các cộng sự. (2007), "Impact of intracoronary cell therapy on left ventricular function in the setting of acute myocardial infarction: a collaborative systematic review and meta-analysis of controlled clinical trials", *J Am Coll Cardiol*, **50(18)**, tr. 1761-7.
65. Đỗ Doãn Lợi Nguyễn Lâm Việt, Phạm Mạnh Hùng và cộng sự (2010), "Đánh giá chức năng thất trái ở bệnh nhân suy tim sau nhồi máu cơ tim cấp được điều trị bằng ghép tế bào gốc tự thân tử tuỷ xương ", *Tạp chí Tim mạch học Việt Nam*, **54**, tr. 96-111.
66. D. J. Prockop và S. D. Olson (2007), "Clinical trials with adult stem/progenitor cells for tissue repair: let's not overlook some essential precautions", *Blood*, **109(8)**, tr. 3147-51.
67. J. M. Hare, J. H. Traverse, T. D. Henry và các cộng sự. (2009), "A randomized, double-blind, placebo-controlled, dose-escalation study of intravenous adult human mesenchymal stem cells (prochymal) after acute myocardial infarction", *J Am Coll Cardiol*, **54(24)**, tr. 2277-86.
68. J. M. Hare, J. E. Fishman, G. Gerstenblith và các cộng sự. (2012), "Comparison of allogeneic vs autologous bone marrow-derived mesenchymal stem cells delivered by transendocardial injection in patients with ischemic cardiomyopathy: the POSEIDON randomized trial", *JAMA*, **308(22)**, tr. 2369-79.
69. L. L. Chiu, R. K. Iyer, L. A. Reis và các cộng sự. (2012), "Cardiac tissue engineering: current state and perspectives", *Front Biosci (Landmark Ed)*, **17**, tr. 1533-50.

70. W. Li, N. Ma, L. L. Ong và các cộng sự. (2007), "Bcl-2 engineered MSCs inhibited apoptosis and improved heart function", *Stem Cells*, **25(8)**, tr. 2118-27.
71. X. Hu, S. P. Yu, J. L. Fraser và các cộng sự. (2008), "Transplantation of hypoxia-preconditioned mesenchymal stem cells improves infarcted heart function via enhanced survival of implanted cells and angiogenesis", *J Thorac Cardiovasc Surg*, **135(4)**, tr. 799-808.
72. A. Maurel, K. Azarnoush, L. Sabbah và các cộng sự. (2005), "Can cold or heat shock improve skeletal myoblast engraftment in infarcted myocardium?", *Transplantation*, **80(5)**, tr. 660-5.
73. K. H. Nam, A. S. Smith, S. Lone và các cộng sự. (2015), "Biomimetic 3D Tissue Models for Advanced High-Throughput Drug Screening", *J Lab Autom*, **20(3)**, tr. 201-15.
74. P. Menasche, V. Vanneaux, A. Hagege và các cộng sự. (2018), "Transplantation of Human Embryonic Stem Cell-Derived Cardiovascular Progenitors for Severe Ischemic Left Ventricular Dysfunction", *J Am Coll Cardiol*, **71(4)**, tr. 429-438.
75. P. A. McKee, W. P. Castelli, P. M. McNamara và các cộng sự. (1971), "The natural history of congestive heart failure: the Framingham study", *N Engl J Med*, **285(26)**, tr. 1441-6.
76. R. A. Weir và J. J. McMurray (2006), "Epidemiology of heart failure and left ventricular dysfunction after acute myocardial infarction", *Curr Heart Fail Rep*, **3(4)**, tr. 175-80.
77. E. C. Perin, H. F. Dohmann, R. Borojevic và các cộng sự. (2003), "Transendocardial, autologous bone marrow cell transplantation for severe, chronic ischemic heart failure", *Circulation*, **107(18)**, tr. 2294-302.

78. J. Wohrle, F. von Scheidt, P. Schauwecker và các cộng sự. (2013), "Impact of cell number and microvascular obstruction in patients with bone-marrow derived cell therapy: final results from the randomized, double-blind, placebo controlled intracoronary Stem Cell therapy in patients with Acute Myocardial Infarction (SCAMI) trial", *Clin Res Cardiol*, **102(10)**, tr. 765-70.
79. H. M. Garcia-Garcia, E. P. McFadden, A. Farb và các cộng sự. (2018), "Standardized End Point Definitions for Coronary Intervention Trials: The Academic Research Consortium-2 Consensus Document", *Eur Heart J*, **39(23)**, tr. 2192-2207.
80. K. Thygesen, J. S. Alpert, A. S. Jaffe và các cộng sự. (2018), "Fourth Universal Definition of Myocardial Infarction (2018)", *J Am Coll Cardiol*, **72(18)**, tr. 2231-2264.
81. C. A. Lawson, F. Zaccardi, I. Squire và các cộng sự. (2019), "20-year trends in cause-specific heart failure outcomes by sex, socioeconomic status, and place of diagnosis: a population-based study", *Lancet Public Health*, **4(8)**, tr. e406-e420.
82. Robert Wood Carolyn Lam (2020), "Heart failure hospitalizations and urgent heart failure visits for patients with heart failure in a real-world population in the US", *J Am Coll Cardiol*, **75(11)**, tr. 890.
83. Phạm Minh Thông Nguyễn Khôi Việt, Nguyễn Quốc Dũng (2019), "Vai trò cộng hưởng từ tim ngấm thuốc muộn trong tiên lượng khả năng phục hồi chức năng thất trái sau tái tưới máu cơ tim ở bệnh nhân nhồi máu cơ tim cấp ", *Điện Quang Việt Nam* **36**, tr. 4-12.
84. J. Roncalli, F. Mouquet, C. Piot và các cộng sự. (2011), "Intracoronary autologous mononucleated bone marrow cell infusion for acute myocardial infarction: results of the randomized multicenter BONAMI trial", *Eur Heart J*, **32(14)**, tr. 1748-57.

85. R. Delewi, A. Hirsch, J. G. Tijssen và các cộng sự. (2014), "Impact of intracoronary bone marrow cell therapy on left ventricular function in the setting of ST-segment elevation myocardial infarction: a collaborative meta-analysis", *Eur Heart J*, **35(15)**, tr. 989-98.
86. Yang YG Jin B (2008), "Autologous intracoronary mononuclear bone marrow cell transplantation for acute anterior myocardial infarction: Outcomes after 12-month follow-up", *Journal of Clinical Rehabilitative Tissue Engineering Research*, **12(12)**, tr. 2267-71.
87. D. Surder, R. Manka, V. Lo Cicero và các cộng sự. (2013), "Intracoronary injection of bone marrow-derived mononuclear cells early or late after acute myocardial infarction: effects on global left ventricular function", *Circulation*, **127(19)**, tr. 1968-79.
88. G. K. Lund, A. Stork, K. Muellerleile và các cộng sự. (2007), "Prediction of left ventricular remodeling and analysis of infarct resorption in patients with reperfused myocardial infarcts by using contrast-enhanced MR imaging", *Radiology*, **245(1)**, tr. 95-102.
89. Connolly J.F., Guse R., Tiedeman J. và các cộng sự. (1991), "Autologous marrow injection as a substitute for operative grafting of tibial nonunions", *Clin Orthop Relat Res*, **266**, tr. 259-270.
90. P. Hernigou, A. Poignard, F. Beaujean và các cộng sự. (2005), "Percutaneous autologous bone-marrow grafting for nonunions. Influence of the number and concentration of progenitor cells", *J Bone Joint Surg Am*, **87(7)**, tr. 1430-7.
91. Valérie Gangji, Jean-Philippe Hauzeur, Celso Matos và các cộng sự. (2004), "Treatment of Osteonecrosis of the Femoral Head with Implantation of Autologous Bone-Marrow Cells. A Pilot Study", *J Bone Joint Surg Am.*, **86**, tr. 1153-1160.

92. Mehta J., Singhal S., Gordon L. và các cộng sự. (2002), "Cobe Spectra is superior to Fenwal CS 3000 Plus for collection of hematopoietic stem cells", *Bone Marrow Transplantation*, **29(7)**, tr. 563-567.
93. P. Hernandez, L. Cortina, H. Artaza và các cộng sự. (2007), "Autologous bone-marrow mononuclear cell implantation in patients with severe lower limb ischaemia: A comparison of using blood cell separator and Ficoll density gradient centrifugation", *Atherosclerosis*, **194**, tr. e52–e56.
94. A1Nguyễn Thị Thu Hà, Lý Tuấn Khải và Nguyễn Thanh Bình và CS (2009), "Đánh giá hiệu quả qui trình bảo quản tế bào gốc máu ngoại vi thực hiện tại bệnh viện TUQĐ 108", *Nghiên cứu y học*, **64(5)**, tr. 20 - 27.
95. A1Nguyễn Thị Thu Hà và CS (2010), "Nghiên cứu xây dựng qui trình sử dụng tế bào gốc tạo máu tự thân để điều trị các tổn thương cơ, xương khớp khó liền", *Đề tài Độc lập Cấp Nhà nước*.
96. M. Yousef, C. M. Schannwell, M. Kostering và các cộng sự. (2009), "The BALANCE Study: clinical benefit and long-term outcome after intracoronary autologous bone marrow cell transplantation in patients with acute myocardial infarction", *J Am Coll Cardiol*, **53(24)**, tr. 2262-9.
97. I. Sheiban, G. Fragasso, G. M. Rosano và các cộng sự. (2001), "Time course and determinants of left ventricular function recovery after primary angioplasty in patients with acute myocardial infarction", *J Am Coll Cardiol*, **38(2)**, tr. 464-71.
98. H. Iwasaki, A. Kawamoto, M. Ishikawa và các cộng sự. (2006), "Dose-dependent contribution of CD34-positive cell transplantation to concurrent vasculogenesis and cardiomyogenesis for functional regenerative recovery after myocardial infarction", *Circulation*, **113(10)**, tr. 1311-25.

99. K. Lunde, S. Solheim, K. Forfang và các cộng sự. (2008), "Anterior myocardial infarction with acute percutaneous coronary intervention and intracoronary injection of autologous mononuclear bone marrow cells: safety, clinical outcome, and serial changes in left ventricular function during 12-months' follow-up", *J Am Coll Cardiol*, **51(6)**, tr. 674-6.
100. R. Wurm, M. Huelsmann, M. Hienert và các cộng sự. (2017), "Quality of medical therapy in heart failure patients undergoing elective revascularisation: A protective effect of disease modifying therapy at discharge", *Sci Rep*, **7(1)**, tr. 14909.
101. Y. Tayyareci, M. Sezer, B. Umman và các cộng sự. (2008), "Intracoronary autologous bone marrow-derived mononuclear cell transplantation improves coronary collateral vessel formation and recruitment capacity in patients with ischemic cardiomyopathy: a combined hemodynamic and scintigraphic approach", *Angiology*, **59(2)**, tr. 145-55.
102. G. Lamirault, E. de Bock, V. Sebille và các cộng sự. (2017), "Sustained quality of life improvement after intracoronary injection of autologous bone marrow cells in the setting of acute myocardial infarction: results from the BONAMI trial", *Qual Life Res*, **26(1)**, tr. 121-125.
103. N. Arakawa, M. Nakamura, H. Aoki và các cộng sự. (1996), "Plasma brain natriuretic peptide concentrations predict survival after acute myocardial infarction", *J Am Coll Cardiol*, **27(7)**, tr. 1656-61.
104. B. Assmus, U. Fischer-Rasokat, J. Honold và các cộng sự. (2007), "Transcoronary transplantation of functionally competent BMCs is associated with a decrease in natriuretic peptide serum levels and improved survival of patients with chronic postinfarction heart failure: results of the TOPCARE-CHD Registry", *Circ Res*, **100(8)**, tr. 1234-41.

105. A. A. Quyyumi, A. Vasquez, D. J. Kereiakes và các cộng sự. (2017), "PreSERVE-AMI: A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Clinical Trial of Intracoronary Administration of Autologous CD34+ Cells in Patients With Left Ventricular Dysfunction Post STEMI", *Circ Res*, **120(2)**, tr. 324-331.
106. M. B. Britten, N. D. Abolmaali, B. Assmus và các cộng sự. (2003), "Infarct remodeling after intracoronary progenitor cell treatment in patients with acute myocardial infarction (TOPCARE-AMI): mechanistic insights from serial contrast-enhanced magnetic resonance imaging", *Circulation*, **108(18)**, tr. 2212-8.
107. E. C. Perin, H. F. Dohmann, R. Borojevic và các cộng sự. (2004), "Improved exercise capacity and ischemia 6 and 12 months after transendocardial injection of autologous bone marrow mononuclear cells for ischemic cardiomyopathy", *Circulation*, **110(11 Suppl 1)**, tr. II213-8.
108. V. Schachinger, B. Assmus, M. B. Britten và các cộng sự. (2004), "Transplantation of progenitor cells and regeneration enhancement in acute myocardial infarction: final one-year results of the TOPCARE-AMI Trial", *J Am Coll Cardiol*, **44(8)**, tr. 1690-9.
109. B. E. Strauer, M. Brehm, T. Zeus và các cộng sự. (2005), "Regeneration of human infarcted heart muscle by intracoronary autologous bone marrow cell transplantation in chronic coronary artery disease: the IACT Study", *J Am Coll Cardiol*, **46(9)**, tr. 1651-8.
110. S. Janssens, C. Dubois, J. Bogaert và các cộng sự. (2006), "Autologous bone marrow-derived stem-cell transfer in patients with ST-segment elevation myocardial infarction: double-blind, randomised controlled trial", *Lancet*, **367(9505)**, tr. 113-21.
111. B. Assmus, D. M. Leistner, V. Schachinger và các cộng sự. (2014), "Long-term clinical outcome after intracoronary application of bone marrow-derived mononuclear cells for acute myocardial infarction: migratory capacity of administered cells determines event-free survival", *Eur Heart J*, **35(19)**, tr. 1275-83.

112. F. Duan, Z. Qi, S. Liu và các cộng sự. (2015), "Effectiveness of bone marrow mononuclear cells delivered through a graft vessel for patients with previous myocardial infarction and chronic heart failure: an echocardiographic study of left ventricular remodeling", *Med Ultrason*, **17(2)**, tr. 160-6.
113. M. Gyongyosi, I. Lang, M. Dettke và các cộng sự. (2009), "Combined delivery approach of bone marrow mononuclear stem cells early and late after myocardial infarction: the MYSTAR prospective, randomized study", *Nat Clin Pract Cardiovasc Med*, **6(1)**, tr. 70-81.
114. A. Mathur, F. Fernandez-Aviles, J. Bartunek và các cộng sự. (2020), "The effect of intracoronary infusion of bone marrow-derived mononuclear cells on all-cause mortality in acute myocardial infarction: the BAMI trial", *Eur Heart J*, **41(38)**, tr. 3702-3710.
115. J. A. Goulet, L. E. Senunas, G. L. DeSilva và các cộng sự. (1997), "Autogenous iliac crest bone graft. Complications and functional assessment", *Clin Orthop Relat Res*, (**339**), tr. 76-81.
116. M. F. Piepoli, D. Vallisa, M. Arbasi và các cộng sự. (2010), "Bone marrow cell transplantation improves cardiac, autonomic, and functional indexes in acute anterior myocardial infarction patients (Cardiac Study)", *Eur J Heart Fail*, **12(2)**, tr. 172-80.
117. J. H. Traverse, D. H. McKenna, K. Harvey và các cộng sự. (2010), "Results of a phase 1, randomized, double-blind, placebo-controlled trial of bone marrow mononuclear stem cell administration in patients following ST-elevation myocardial infarction", *Am Heart J*, **160(3)**, tr. 428-34.
118. J. Wohrle, N. Merkle, V. Mailander và các cộng sự. (2010), "Results of intracoronary stem cell therapy after acute myocardial infarction", *Am J Cardiol*, **105(6)**, tr. 804-12.

119. W. R. Mills, N. Mal, M. J. Kiedrowski và các cộng sự. (2007), "Stem cell therapy enhances electrical viability in myocardial infarction", *J Mol Cell Cardiol*, **42(2)**, tr. 304-14.
120. B. Liu, C. Y. Duan, C. F. Luo và các cộng sự. (2016), "Impact of Timing following Acute Myocardial Infarction on Efficacy and Safety of Bone Marrow Stem Cells Therapy: A Network Meta-Analysis", *Stem Cells Int*, **2016**, tr. 1031794.
121. R. Madonna, D. A. Taylor, Y. J. Geng và các cộng sự. (2013), "Transplantation of mesenchymal cells rejuvenated by the overexpression of telomerase and myocardin promotes revascularization and tissue repair in a murine model of hindlimb ischemia", *Circ Res*, **113(7)**, tr. 902-14.
122. B. Assmus, A. Rolf, S. Erbs và các cộng sự. (2010), "Clinical outcome 2 years after intracoronary administration of bone marrow-derived progenitor cells in acute myocardial infarction", *Circ Heart Fail*, **3(1)**, tr. 89-96.
123. G. P. Meyer, K. C. Wollert, J. Lotz và các cộng sự. (2009), "Intracoronary bone marrow cell transfer after myocardial infarction: 5-year follow-up from the randomized-controlled BOOST trial", *Eur Heart J*, **30(24)**, tr. 2978-84.
124. Y. Liu, Z. Li, T. Liu và các cộng sự. (2013), "Impaired cardioprotective function of transplantation of mesenchymal stem cells from patients with diabetes mellitus to rats with experimentally induced myocardial infarction", *Cardiovasc Diabetol*, **12**, tr. 40.
125. J. Zhang, X. Zhang, H. Li và các cộng sự. (2013), "Hyperglycaemia exerts deleterious effects on late endothelial progenitor cell secretion actions", *Diab Vasc Dis Res*, **10(1)**, tr. 49-56.
126. T. She, X. Wang, Y. Gan và các cộng sự. (2012), "Hyperglycemia suppresses cardiac stem cell homing to peri-infarcted myocardium via regulation of ERK1/2 and p38 MAPK activities", *Int J Mol Med*, **30(6)**, tr. 1313-20.

127. M. Khan, F. Ali, S. Mohsin và các cộng sự. (2013), "Preconditioning diabetic mesenchymal stem cells with myogenic medium increases their ability to repair diabetic heart", *Stem Cell Res Ther*, **4(3)**, tr. 58.
128. G. Lamirault, S. Susen, V. Forest và các cộng sự. (2013), "Difference in mobilization of progenitor cells after myocardial infarction in smoking versus non-smoking patients: insights from the BONAMI trial", *Stem Cell Res Ther*, **4(6)**, tr. 152.

DANH SÁCH CÁC PHỤ LỤC

Phụ lục 1: Định nghĩa các biến số nghiên cứu

Phụ lục 2: Khuyến cáo của Hội Tim mạch Châu Âu 2006 về điều trị nội khoa trong hội chứng mạch vành mạn tính

Phụ lục 3: Thang điểm Minnesota (Minnesota Living with Heart Failure Questionnaire)

Phụ lục 4: Bệnh án minh họa

Phụ lục 5: Phiếu tình nguyện tham gia nghiên cứu

Phụ lục 6: Mẫu bệnh án nghiên cứu

Phụ lục 7: Minh chứng về Kết luận Hợp hội đồng Y Đức và thông qua quy trình kỹ thuật của BV Bạch Mai. Minh chứng tác giả và công trình nghiên cứu là thành viên và là một trong những sản phẩm của Đề tài Độc lập cấp Nhà nước đã nghiệm thu năm 2014.

Phụ lục 1: ĐỊNH NGHĨA CÁC BIẾN SỐ NGHIÊN CỨU

I. Định nghĩa các yếu tố nguy cơ tim mạch

Các bệnh nhân trong nghiên cứu của chúng tôi được xác định có các yếu tố nguy cơ tim mạch khi thỏa một hoặc cả hai tiêu chuẩn sau:

- Thỏa điều kiện chẩn đoán được trình bày trong phụ lục này
- Đang điều trị các bệnh lý được coi là yếu tố nguy cơ tim mạch (bằng thay đổi lối sống hoặc thuốc).

1. Tăng huyết áp:

Tăng huyết áp được định nghĩa và phân loại theo khuyến cáo của Hội tim mạch châu Âu (European Society of Cardiology) năm 2003 như sau:

Bảng 1. Phân loại huyết áp đo tại phòng khám/bệnh viện và định nghĩa các mức độ tăng huyết áp

Phân loại	Huyết áp tâm thu (mmHg)		Huyết áp tâm trương (mmHg)
Tối ưu	<120	và	<80
Bình thường	120-129	và/hoặc	80-84
Bình thường cao	130-139	và/hoặc	85-89
Tăng huyết áp độ 1	140-159	và/hoặc	90-99
Tăng huyết áp độ 2	160-179	và/hoặc	100-109
Tăng huyết áp độ 3	≥ 180	và/hoặc	≥ 110
Tăng huyết áp tâm thu đơn độc	≥ 140	và	<90

2. Rối loạn Lipid máu

Chẩn đoán xác định rối loạn Lipid máu khi có một trong các tiêu chuẩn như sau:

- Triglycerid $\geq 1,7$ mmol/L (150mg/dL)
- LDL-cholesterol $\geq 3,6$ mmol/L (140mg/dL)
- HDL-cholesterol $< 1,03$ mmol/L (40 mmol/L)

3. Đái tháo đường

Tiêu chuẩn chẩn đoán đái tháo đường theo khuyến cáo của Hiệp hội Đái tháo đường Hoa Kỳ (American Diabetes Association) năm 2009 như sau:

Chẩn đoán đái tháo đường khi có:

- Đường huyết lúc đói ≥ 126 mg/dl (7 mmol/l). Đường huyết lúc đói được định nghĩa là không ăn trong ít nhất 8 tiếng. *

- Có các triệu chứng của đái tháo đường và mức glucose huyết tương ở thời điểm bất kỳ $\geq 11,1$ mmol/l (200 mg/dl). Thời điểm bất kì được định nghĩa là bất kì thời điểm nào trong ngày dù thời gian đến bữa ăn cuối cùng là bao nhiêu. Các triệu chứng cổ điển của đái tháo đường là tiểu nhiều, khát nhiều và mất cân không rõ nguyên nhân.

- Đường huyết ở thời điểm sau 2 giờ làm nghiệm pháp dung nạp glucose đường uống ≥ 200 mg/dl (11,1 mmol/l). Nghiệm pháp cần thực hiện theo mô tả của WHO, trong đó sử dụng 75 gram glucose hòa tan trong nước*

**Trong trường hợp không có tăng đường huyết rõ ràng, các tiêu chí này nên được xác nhận bằng cách thử lại vào một ngày khác*

4. Tiền căn gia đình bệnh mạch vành sớm

Định nghĩa về tiền căn gia đình bệnh mạch vành sớm theo Khuyến cáo của ACC/AHA năm 2002 về Dự phòng bệnh tim mạch như sau:

Khi người thân trực hệ đời thứ nhất (bố mẹ, anh chị em ruột, con) được chẩn đoán các bệnh tim mạch do xơ vữa ở tuổi <55 (đối với nam) hoặc <65 tuổi (đối với nữ).

5. Thừa cân-béo phì

Theo tổ chức Y tế Thế giới WHO, đối với người châu Á, tiêu chuẩn chẩn đoán thừa cân-béo phì dựa trên chỉ số khối cơ thể BMI như sau:

- Thừa cân: BMI: 23.0 – 24.9
- Béo phì: BMI ≥ 25

6. Hút thuốc lá

Định nghĩa về hút thuốc lá theo Cơ quan dự phòng và kiểm soát bệnh của Hoa Kỳ (CDC) như sau:

-Người đang hút thuốc (Current Smoker): người trưởng thành đã hút ít nhất 100 điếu và vẫn đang tiếp tục hút tại thời điểm tham gia vào nghiên cứu.

-Người từng hút thuốc (Former Smoker): người trưởng thành đã hút ít nhất 100 điếu thuốc và đã dừng hút tại thời điểm tham gia vào nghiên cứu.

II. Định nghĩa một số thang điểm và tiêu chuẩn đánh giá trên lâm sàng

1. Thang điểm KILLIP

Thang điểm Killip đánh giá nguy cơ tử vong trong 30 ngày ở bệnh nhân nhồi máu cơ tim cấp như sau:

Bảng 2. Phân độ Killip ở bệnh nhân nhồi máu cơ tim cấp

Phân độ	Định nghĩa	Tỉ lệ tử vong
I	Không có dấu hiệu suy tim sung huyết	6%
II	Có tiếng T3 và/hoặc tiếng ran ở đáy phổi	17%
III	Phù phổi (tiếng ran >50% phế trường)	30-40%
IV	Sốc tim	60-80%

2. Phân độ NYHA

Phân độ chức năng của suy tim theo Hội Tim Mạch New York (NYHA) được sử dụng dựa vào triệu chứng cơ năng và khả năng gắng sức như sau:

Bảng 3. Phân độ chức năng suy tim theo NYHA

Độ I:	Không hạn chế - Vận động thể lực thông thường không gây mệt, khó thở hay hồi hộp
Độ II:	Hạn chế nhẹ vận động thể lực. Bệnh nhân khoẻ khi nghỉ ngơi, vận động thể lực thông thường dẫn đến mệt, hồi hộp, khó thở hay đau ngực
Độ III:	Hạn chế nhiều vận động thể lực. Mặc dù bệnh nhân khoẻ khi nghỉ ngơi nhưng chỉ cần vận động nhẹ đã có triệu chứng cơ năng.
Độ IV:	Không vận động thể lực nào mà không gây khó chịu. Triệu chứng cơ năng của suy tim xảy ra ngay khi nghỉ ngơi, chỉ một vận động thể lực, triệu chứng cơ năng gia tăng.

3. Tiêu chuẩn Framingham

Chẩn đoán suy tim bao gồm 2 tiêu chuẩn chính hoặc 1 tiêu chuẩn chính và 2 tiêu chuẩn phụ:

a. Tiêu chuẩn chính:

- Con khó thở kịch phát về đêm
- Giảm 4,5 kg trong 5 ngày điều trị suy tim
- Tĩnh mạch cổ nổi
- Ran ở phổi
- Phù phổi cấp
- Phản hồi gan tĩnh mạch cổ dương tính
- Tiếng tim ngựa phi T3
- Áp lực tĩnh mạch trung tâm lớn hơn 16 cm nước
- Thời gian tuần hoàn kéo dài trên 25 giây
- Bóng tim to trên Xquang ngực thẳng
- Bằng chứng phù phổi, ứ máu tạng hoặc tim to khi giải phẫu tử thi.

b. Tiêu chuẩn phụ:

- Ho về đêm
- Khó thở khi gắng sức vừa phải
- Giảm dung tích sống 1/3 so với dung tích sống tối đa của bệnh nhân
- Tràn dịch màng phổi
- Tần số tim nhanh (trên 120 ck/ph)
- Gan to
- Phù mắt cá chân hai bên

4. Thang điểm đau thắt ngực theo Hội tim mạch Canada (CCS)

Phân loại độ nặng cơn đau thắt ngực theo Hội Tim Mạch Canada (CCS) như sau:

Bảng 4. Phân loại độ nặng cơn đau thắt ngực theo Hội Tim Mạch Canada

Độ I:	Hoạt động thông thường không làm đau thắt ngực, chỉ xảy ra khi hoạt động rất mạnh.
Độ II:	Hạn chế nhẹ hoạt động, đau thắt ngực khi leo cao >1 tầng lầu hoặc đi bộ
Độ III:	Hạn chế nhiều hoạt động, đau thắt ngực khi đi bộ 1-2 dãy nhà hoặc leo cao 1 tầng lầu
Độ IV:	Đau thắt ngực với mọi hoạt động, đau thắt ngực khi làm việc nhẹ, có thể cả khi nghỉ.

5. Thang điểm chảy máu theo tiêu chuẩn BARC

Đánh giá tình trạng chảy máu theo thang điểm BARC (Bleeding Academic Research Consortium) như sau:

Bảng 5. Thang điểm BARC

Phân loại	Định nghĩa
Loại 0	Không chảy máu
Loại 1	Chảy máu không cần can thiệp và không khiến bệnh nhân phải ngay lập tức tìm cách thay đổi các nghiên cứu hoặc nhập viện hoặc khám một chuyên gia y tế; có thể bao gồm những đợt chảy máu mà bệnh nhân tự dừng thuốc điều trị mà không cần hỏi ý kiến chuyên gia y tế
Loại 2	Bất kì dấu hiệu chảy máu rõ ràng nào, cần phải can thiệp (VD: chảy máu nhiều hơn dự kiến của một bệnh cảnh lâm sàng, bao gồm chảy máu được phát hiện bằng chẩn đoán hình ảnh đơn thuần) mà không phù hợp với tiêu chuẩn của loại 3, 4, hoặc 5 nhưng đáp ứng ít nhất 1 trong các tiêu chuẩn sau: (1) cần can thiệp không phẫu thuật bởi chuyên gia y tế; (2) phải nhập viện hoặc tăng mức độ chăm sóc; (3) cần nhanh chóng đánh giá tình trạng bệnh nhân

Loại 3	<p>3a. Chảy máu và hemoglobin giảm từ 3 tới < 5g/dl (do chảy máu); cần phải truyền máu.</p> <p>3b. Chảy máu với hemoglobin < 5g/dl (do chảy máu); tràn dịch màng tim; chảy máu cần can thiệp ngoại khoa cầm máu; chảy máu cần truyền thuốc co mạch đường tĩnh mạch.</p> <p>3c. Chảy máu trong sọ (không bao gồm chảy máu nhỏ hoặc chuyển thể của nhồi máu, có bao gồm chảy máu trong tủy) được chẩn đoán bởi khám nghiệm tử thi, chẩn đoán hình ảnh hay chọc dò tủy sống; chảy máu nội nhãn ảnh hưởng thị lực.</p>
Loại 4	<p>Chảy máu nội sọ quanh phẫu thuật trong vòng 48 giờ</p> <p>Phải phẫu thuật lại sau khi đóng xương ức nhằm kiểm soát chảy máu</p> <p>Truyền ≥ 5 đơn vị máu toàn phần hoặc hồng cầu khối trong 48 giờ</p> <p>Dẫn lưu lồng ngực ra ≥ 2 lít dịch trong 24 giờ</p>
Loại 5	<p>5a. Có thể chảy máu gây tử vong: nghi ngờ dựa trên lâm sàng.</p> <p>5b. Chắc chắn chảy máu gây tử vong: xác nhận bằng chẩn đoán hình ảnh hoặc khám nghiệm tử thi</p>

III. Định nghĩa về các tổn thương động mạch vành

1. Tiêu chuẩn chẩn đoán nhồi máu cơ tim

Chẩn đoán Nhồi máu cơ tim theo tiêu chuẩn chẩn đoán của Tổ chức Y tế Thế giới. Tiêu chuẩn này bao gồm phải có ít nhất 2 trong 3 dữ kiện: (1): đau ngực điển hình kiểu động mạch vành; (2) có thay đổi trên điện tim đồ điển hình (ST chênh lên và/hoặc sóng Q bệnh lí) và (3) có thay đổi động học men tim (CK-MB hoặc Troponin T)

2. Các tiêu chuẩn về điện tâm đồ

a. Tiêu chuẩn chẩn đoán nhồi máu cơ tim

- Sóng Q: rộng tối thiểu 30ms, sâu tới 0,20mV - nằm tại 2 miền trong tổng số miền chuyển đạo: V1 đến V6; D1 và aVL; D2, D3 và aVF;
- Giai đoạn nhồi máu cơ tim ST chênh lên hay chênh xuống lớn hơn 0,10 mV - tại tối thiểu 2 miền trong tổng số miền chuyển đạo
- Có bloc nhánh trái nằm trong cảnh lâm sàng.

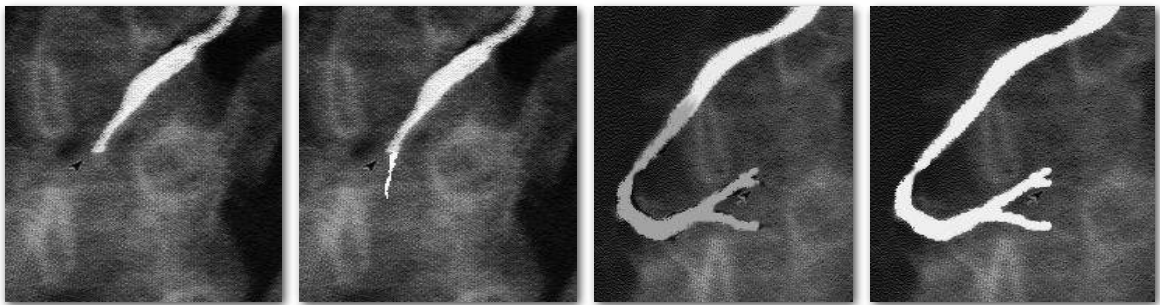
- Trường hợp nhồi máu cơ tim thất phải cần thêm các chuyển đạo miền V3R đến V6R mục đích tìm biến đổi.

b. Tiêu chuẩn định khu vùng nhồi máu cơ tim trên điện tâm đồ

- Thành trước
 - Vách: V1, V2
 - Trước: V3, V4
 - Trước vách: V1, V2, V3, V4
 - Mỏm (tên cũ là bên): V5, V5 + V4
 - Bên cao: D_I, aVL
 - Trước rộng: V1, V2, V3, V4, V5 và D_I, aVL
 - Trước vách-bên cao: V2, V3, V4 và D_I, aVL
 - Trước bên: D_I, aVL, V5, V6
- Thành dưới
 - Thành dưới (tên cũ là sau dưới): D_{II}, D_{III}, aVF
 - Thành sau (sau thực sự): R cao ở V1 hoặc V2 (hình ảnh trực tiếp ở V7, V8, V9)
 - Thất phải: ST chênh lên ≥ 1 mm ở một trong các chuyển đạo V3R, V4R, V5R, V6R

3. Đánh giá dòng chảy trong động mạch vành theo thang điểm TIMI

- TIMI 0 (không tưới máu): Không có dòng chảy phía sau chỗ tắc.
- TIMI 1 (có thấm qua nhưng không tưới máu): Chất cản quang đi qua chỗ tắc nhưng không làm cản quang phần động mạch vành phía sau chỗ tắc.
- TIMI 2 (tưới máu một phần): Chất cản quang đi qua chỗ tắc và làm cản quang phần ĐM phía xa, nhưng tốc độ dòng cản quang hay tốc độ thải thuốc cản quang ở các nhánh mạch phía xa (hay cả hai) thì chậm hơn động mạch vành bên đối diện.
- TIMI 3 (tưới máu đầy đủ): Tốc độ dòng cản quang chảy vào phần xa của chỗ tắc và tốc độ thải thuốc cản quang tương tự như động mạch vành bên đối diện.



TIMI 0

TIMI 1

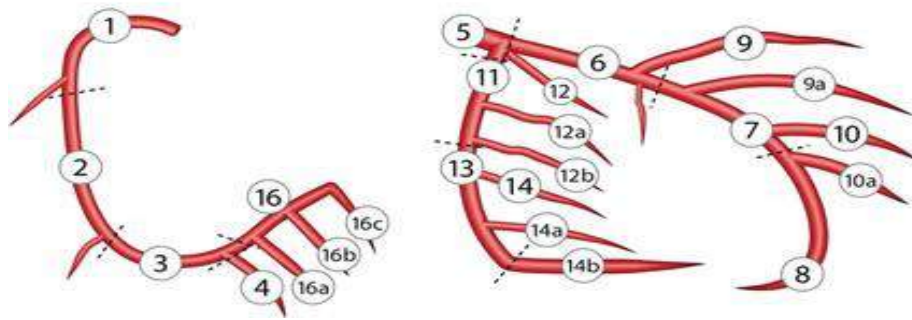
TIMI 2

TIMI 3

Hình 1. Thang điểm TIMI

4. Đánh giá giải phẫu động mạch vành

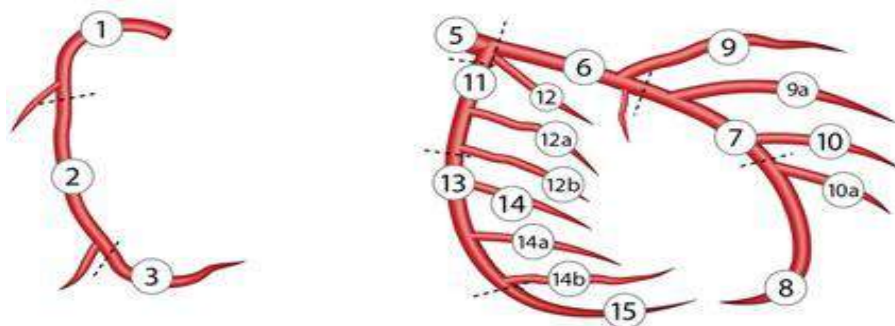
- Ưu năng vành phải: nhánh xuống sau (PDA) là một nhánh của động mạch vành phải (nhánh 4).



Hình 2. Ưu năng vành phải

(<http://www.syntaxscore.com/index.php/tutorial/definitions>)

- Ưu năng vành trái: nhánh xuống sau (PDA) là một nhánh của động mạch vành trái (nhánh 15).



Hình 3. Ưu năng vành trái

(<http://www.syntaxscore.com/index.php/tutorial/definitions>)

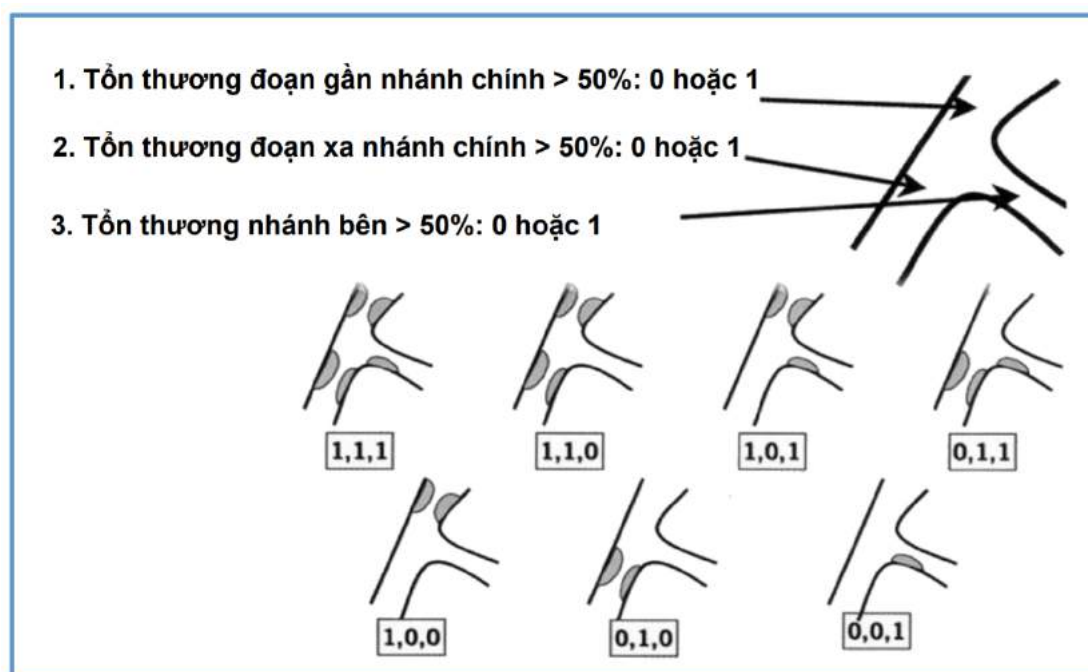
5. Đánh giá tổn thương động mạch vành

Đánh giá tổn thương động mạch vành theo AHA/ACC 1988 như sau:

Bảng 6. Đánh giá tổn thương động mạch vành

Típ	Đặc điểm tổn thương động mạch vành	Tỷ lệ can thiệp động mạch vành thành công
A	Hẹp ngắn <10mm, đồng tâm, lõm vào dễ, không gập góc (<45 ⁰), viền mềm, không hoặc ít calci hoá, không phải tắc hoàn toàn, không có huyết khối, không phải lõ vào, không ở chỗ phân nhánh.	Cao >85%
B	Hẹp hình ống (10 - 20mm), lệch tâm, đoạn trước xoắn vặn, ít hoặc vừa, gập góc vừa (45 - 90 ⁰), viền không đều, calci hoá vừa đến nhiều, tắc hoàn toàn dưới 3 tháng, hẹp lõ vào, chỗ phân nhánh, có huyết khối. B1: Chỉ một tiêu chuẩn trên B2: Từ hai tiêu chuẩn trên trở lên	Trung bình (60 – 80%)
C	Hẹp dài >20mm, đoạn đầu xoắn vặn nhiều, gập góc nhiều (>90 ⁰), tắc hoàn toàn trên 3 tháng, không thể bảo vệ nhánh phụ chỗ phân nhánh, mạch cầu nối tĩnh mạch bị thoái hoá	Thấp < 60%

6. Phân loại Medina cho tổn thương chỗ phân nhánh



Hình 4. Phân loại tổn thương chỗ phân nhánh theo Medina

7. Lượng giá kích thước mạch vành trước và sau khi can thiệp tổn thương hẹp động mạch vành (QCA)

Kẻ một đường gấp khúc dọc theo trong lòng mạch cần đo, máy tự động đánh viên lòng mạch, từ đó tính ra các thông số:

- Đường kính tham chiếu (RD - reference diameter) (mm): Đường kính lòng mạch trung bình đoạn mạch không có tổn thương xơ vữa.

- Đường kính lòng mạch tối thiểu (MLD - minimal lumen diameter) (mm): Đường kính lòng mạch nhỏ nhất đoạn mạch nghiên cứu.

- Phần trăm đường kính lòng mạch hẹp (%): $[(RD-MLD)/RD] \times 100$.

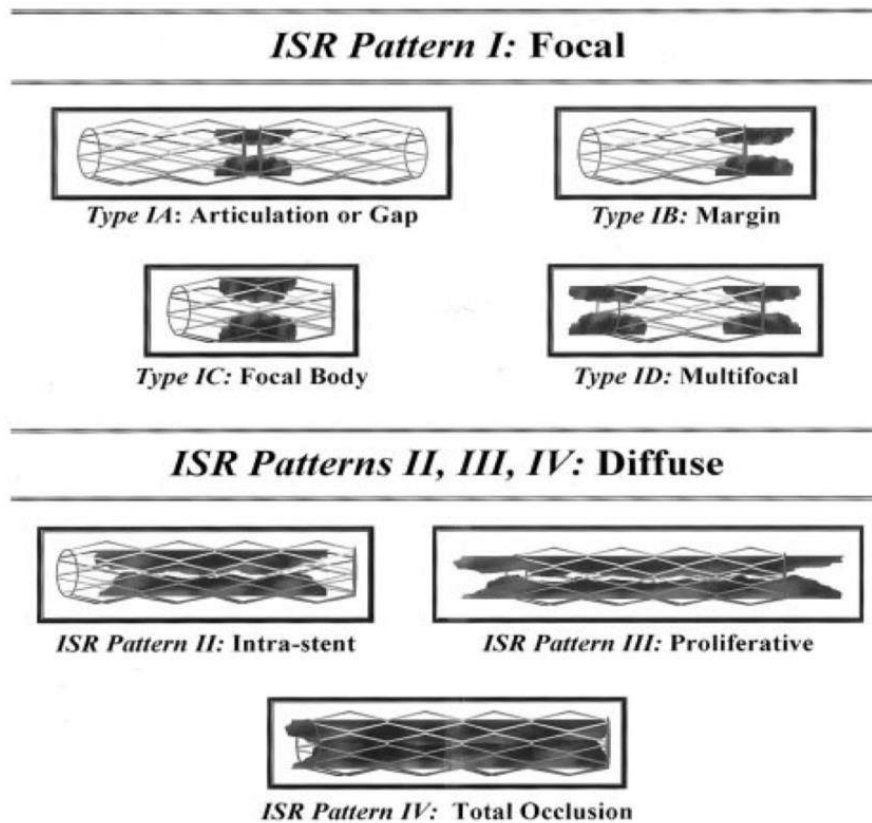
8. Đánh giá hẹp động mạch vành sau can thiệp bằng QCA

a. Về hình thái

Đánh giá mức độ hẹp động mạch vành so với thời điểm sau can thiệp về tỷ lệ %, đường kính lòng mạch tối thiểu theo phân loại Mehran 1999 như sau:

Đánh giá hình thái tái hẹp trong stent được chia làm 4 loại:

- Loại I (IA đến ID): Nhóm tái hẹp điểm với chiều dài tổn thương tái hẹp <10mm ở các vị trí không chịu lực (chỗ khớp nối hoặc chỗ trống stent), thân stent, bờ trước và bờ sau stent (không cả hai) hoặc cả hai đầu (nhiều điểm).
- Loại II: Tái hẹp lan tỏa trong stent với chiều dài tổn thương >10mm, không lan ra ngoài bờ stent.
- Loại III: Tái hẹp lan tỏa tăng sinh, chiều dài tổn thương > 10mm và lan ra ngoài bờ stent.
- Loại IV: Tổn thương tái hẹp “tắc hoàn toàn” và dòng chảy TIMI 0 tại vị trí tổn thương.



Hình 5. Phân loại hình thái tái hẹp trong stent Mehran 1999

(Mehran et al (1999). Angiographic patterns of in-stent restenosis: classification and implications for long-term outcome. *Circulation*, 100(18), 1872-1878)

b. Về vị trí

- Tái hẹp trong stent (In-stent Restenosis): Tổn thương tái hẹp chỉ trong đoạn stent.
- Tái hẹp trong tổn thương (In-lesion Restenosis): Tổn thương tái hẹp trong stent và cả ở trước và sau stent 5 mm.
- Tái hẹp trong đoạn (In-segment Restenosis): Tổn thương tái hẹp ở vị trí trong đoạn mạch vành.

9. Định nghĩa về huyết khối trong stent

a. Phân loại theo khả năng bị huyết khối

Phân loại theo định nghĩa của Academic Research Consortium (ARC) như sau:

- Huyết khối trong stent chắc chắn (definite stent thrombosis): Chụp động mạch vành khẳng định có huyết khối và ít nhất một trong các dấu hiệu sau trong 48h: triệu chứng thiếu máu cơ tim mới khi nghỉ, biến đổi điện tâm đồ, biến đổi men tim.
- Huyết khối trong stent có thể (probable stent thrombosis): chết không giải thích được nguyên nhân trong vòng 30 ngày sau đặt stent hoặc nhồi máu cơ tim do mạch đích mà không có chụp động mạch vành khẳng định.
- Huyết khối trong stent có khả năng (possible stent thrombosis): chết không giải thích được nguyên nhân từ sau 30 ngày đến hết thời gian theo dõi.

b. Phân loại theo thời gian

- Huyết khối cấp (acute stent thrombosis): 0-24 giờ sau khi đặt stent.
- Huyết khối bán cấp (sub-acute stent thrombosis): >24 giờ đến 30 ngày sau khi đặt stent.
- Huyết khối muộn (late stent thrombosis): >30 ngày đến 1 năm sau khi đặt stent.

- Huyết khối rất muộn (very late stent thrombosis): >1 năm sau khi đặt stent.

10. Một số biến số liên quan chụp động mạch và can thiệp động mạch vành qua da

- Độ nặng BMV: bệnh 1, 2 hay 3 nhánh ĐMV
- Động mạch vành được xem là tắc nghẽn hoàn toàn khi phân độ dòng chảy TIMI 0 (tắc hoàn toàn thực sự - true total occlusion) hay TIMI 1 (tắc hoàn toàn chức năng – functional total occlusion)
- Can thiệp cấp cứu: CTĐMVQD trong vòng 12 giờ sau khởi phát triệu chứng.
- Can thiệp muộn (can thiệp chọn lọc theo chương trình): CTĐMVQD > 12 giờ sau khởi phát triệu chứng.
- ĐM được can thiệp
- Số ĐM được can thiệp
- Số sang thương được can thiệp
- Số stent và loại stent (stent thường hay stent phủ thuốc)

**Phụ lục 2: KHUYẾN CÁO CỦA HỘI TIM MẠCH CHÂU ÂU 2006
VỀ ĐIỀU TRỊ NỘI KHOA TRONG HỘI CHỨNG MẠCH VÀNH
MẠN TÍNH**

Bảng 1. Khuyến cáo về các thuốc cải thiện tiên lượng ở bệnh nhân hội chứng mạch vành mạn tính

Các khuyến cáo	Phân loại	Mức độ bằng chứng
Sử dụng Aspirin 75 mg/ngày ở tất cả các bệnh nhân không có chống chỉ định cụ thể (ví dụ như xuất huyết tiêu hóa đang hoạt động, dị ứng với Aspirin hoặc trước đây không dung nạp Aspirin).	I	A
Sử dụng Statin ở tất cả các bệnh nhân có bệnh mạch vành.	I	A
Sử dụng thuốc ức chế men chuyển ở các bệnh nhân có cùng chỉ định sử dụng ức chế men chuyển như tăng huyết áp, suy tim, rối loạn chức năng thất trái, tiền sử nhồi máu cơ tim có rối loạn chức năng thất trái hoặc đái tháo đường	I	A
Sử dụng ức chế Beta đường uống ở bệnh nhân sau nhồi máu cơ tim hoặc suy tim	I	A
Sử dụng ức chế men chuyển ở tất cả các bệnh nhân đau ngực và có bằng chứng bị bệnh mạch vành.	IIa	B
Sử dụng Clopidogrel như một thuốc kháng tiểu cầu thay thế ở những bệnh nhân đau ngực ổn định không thể uống Aspirin do dị ứng với Aspirin	IIa	B
Sử dụng liều cao Statin ở những người bệnh nhân nguy cơ cao (tỉ lệ tử vong do bệnh tim mạch hàng năm >2%) có bằng chứng bệnh mạch vành.	IIa	B
Sử dụng Fibrate ở những bệnh nhân HDL thấp và Triglyceride cao có đái tháo đường hoặc hội chứng chuyển hóa	IIb	B

Bảng 2. Khuyến cáo về các thuốc điều trị triệu chứng và đau thắt ngực ở bệnh nhân hội chứng mạch vành mạn tính

Các khuyến cáo	Phân loại	Mức độ bằng chứng
Điều trị nitroglycerin tác dụng ngắn để giảm các triệu chứng cấp tính và dự phòng tình huống, với hướng dẫn sử dụng thích hợp	I	B
Kiểm tra tác dụng của thuốc ức chế beta 1 và chỉnh liều cho đến liều đầy đủ; xem xét nhu cầu bảo vệ 24 giờ đối với thiếu máu cục bộ	I	A
Trong trường hợp không dung nạp ức chế beta hoặc điều trị đơn trị liệu ít hiệu quả, sử dụng nitrate tác dụng kéo dài hoặc nicorandil	I	C
Nếu đơn trị liệu ức chế beta ít hiệu quả, thêm thuốc chặn kênh Canxi nhóm Dihydropyridine	I	B
Trong trường hợp không dung nạp ức chế beta, thử sử dụng thuốc ức chế nút xoang	IIa	B
Nếu đơn trị liệu chặn kênh Canxi hoặc kết hợp (Chẹn kênh Canxi và ức chế beta) không thành công, thay thế chặn kênh Canxi bằng nitrate tác dụng kéo dài hoặc Nicorandil. Cảnh trọng để tránh nhờn thuốc với Nitrate.	IIa	C
Các thuốc về chuyển hóa có thể sử dụng nếu có để thêm vào điều trị, hoặc thay thế khi các thuốc thông thường không dung nạp	IIb	B

Phụ lục 3: THANG ĐIỂM MINNESOTA (Minnesota Living with Heart Failure Questionnaire)

Suy tim đã ảnh hưởng đến cuộc sống của bạn như thế nào trong 4 tuần vừa qua?		Không ảnh hưởng	Ảnh hưởng ít	2	3	4	Ảnh hưởng rất nhiều
1	Gây phù chân, mắt cá chân?	0	1	2	3	4	5
2	Phải ngồi hoặc nằm nghỉ cả ngày?	0	1	2	3	4	5
3	Leo cầu thang khó khăn?	0	1	2	3	4	5
4	Đi lại quanh nhà, quanh vườn khó khăn?	0	1	2	3	4	5
5	Ít ra khỏi nhà	0	1	2	3	4	5
6	Khó ngủ vào ban đêm?	0	1	2	3	4	5
7	Gây khó khăn trong giao lưu với bạn bè, người thân?	0	1	2	3	4	5
8	Khó khăn trong lao động, công việc?	0	1	2	3	4	5
9	Ngại tham gia các hoạt động giải trí, thể thao, thư giãn?	0	1	2	3	4	5
10	Ảnh hưởng đến sinh hoạt tình dục?	0	1	2	3	4	5
11	Ăn uống kém, kể cả món ăn yêu thích?	0	1	2	3	4	5
12	Gây khó thở?	0	1	2	3	4	5
13	Gây mệt mỏi, chán nản?	0	1	2	3	4	5
14	Phải nhập viện?	0	1	2	3	4	5
15	Chi nhiều tiền để chữa bệnh?	0	1	2	3	4	5
16	Khó chịu do phản ứng phụ của thuốc điều trị?	0	1	2	3	4	5
17	Cảm thấy mình là gánh nặng cho gia đình và bạn bè?	0	1	2	3	4	5
18	Cảm giác đánh mất sự kiểm soát trong cuộc sống?	0	1	2	3	4	5
19	Làm bạn lo lắng?	0	1	2	3	4	5
20	Khó tập trung hay ghi nhớ?	0	1	2	3	4	5
21	Làm bạn thấy chán nản?	0	1	2	3	4	5

1. Lupo NJ, Gastelurrutia P, deAntonio M, et al. Quality of life monitoring in ambulatory heart failure patients: temporal changes and prognostic value [published online August 23, 2012]. *Eur J Heart Fail.* 2012.

2. Middel B, Bouma J, de Jongste M, et al. Psychometric properties of the Minnesota Living with Heart Failure Questionnaire (MLHF-Q). *Clin Rehabil.* 2001; 15(5):489-500.

3. Rector TS, Cohn JN; Pimobendan Multicenter Research Group. Assessment of patient outcome with the Minnesota Living with Heart Failure questionnaire: reliability and validity during a randomized, double-blind, placebo-controlled trial of pimobendan. *Am Heart J.* 1992;124(4):1017-1025.

Phụ lục 4: BỆNH ÁN MINH HOẠ

1. Hành chính

Họ tên: TẠ VĂN T. Giới: nam Sinh năm: 1986

Địa chỉ: Thành phố Hưng Yên, tỉnh Hưng Yên

Số hồ sơ bệnh án: 150219648 Khoa điều trị: C9 Tim mạch

Ngày vào viện: 28/07/2015 Ngày ra viện: 03/08/2015

Ngày làm can thiệp: 28/07/2015 Ngày tiêm tế bào gốc: 31/07/2015

2. Tiền sử

Bản thân: Chưa phát hiện bệnh lý mãn tính

Không hút thuốc lá, thuốc lào

Gia đình: Không có tiền sử gia đình về bệnh tim mạch

3. Bệnh sử

Cách vào viện 7 giờ, bệnh nhân đột ngột xuất hiện đau ngực trái, sau xương ức, không lan, đau âm ỉ kéo dài >1 giờ. cơn đau ngực trái điển hình, bệnh nhân được người nhà đưa vào Viện Tim mạch, Bệnh viện Bạch Mai.

Khám khi vào viện:

BN đau ngực trái nhiều

Không khó thở

Huyết động ổn định: mạch 80 ck/ph, huyết áp: 120/76 mmHg

Phổi không ran

Gan lách không to

4. Các xét nghiệm của lần vào viện

4.1. Xét nghiệm chẩn đoán

Bảng 1. Các xét nghiệm chẩn đoán bệnh khi vào viện

Loại xét nghiệm (đơn vị)	Ngày (giờ) làm xét nghiệm		
	28/07 (00:12)	28/07 (6:14)	01/08
Bạch cầu (G/L)	16,5 ↑		
Bạch cầu trung tính (%)	83,9% ↑		
CRP hs (mg/dL)	0,1 ↔		
Pro-Calcitonin (ng/mL)	0,032 ↔		
CK/CKMB (U/L)	604/36 ↑	2792/175 ↑	160/10 ↔
Troponin T hs (ng/mL)	0,698 ↑	3,10 ↑	0,951 ↑
proBNP (pmol/L)	4,08 ↔		
D-Dimer (mg/l FEU)	0,351 ↑		

↑: tăng so với giá trị tham chiếu bình thường

↓: giảm so với giá trị tham chiếu bình thường

↔: trong giới hạn tham chiếu bình thường

Nhận xét:

- Tại thời điểm mới vào viện (7 giờ sau khi xuất hiện triệu chứng), xét nghiệm cho thấy bệnh nhân có:
 - + Tình trạng hoại tử cơ tim: CK, CKMB tăng và đặc biệt là Troponin T hs tăng gấp 70 lần giá trị tham chiếu bình thường (<0,01) và có động học theo thời gian.
 - + Tăng tình trạng viêm: số lượng bạch cầu và bạch cầu trung tính tăng
 - + Tăng đông máu: D-Dimer tăng
 - + Chưa có dấu hiệu suy tim: proBNP chưa tăng
- Sau can thiệp (28/07 lúc 6:14), khi động mạch vành bị tắc được mở ra, các chất hoại tử cơ tim được giải phóng ồ ạt làm CK/CKMB và Troponin T tăng rất cao gấp 3 lần giá trị tham chiếu bình thường.
- Đến 01/08, sau khi tình trạng động mạch vành đã được tái thông và bệnh nhân được tiêm tế bào gốc: tình trạng hoại tử cơ tim được cải thiện rõ khi CK/CKMB đã về bình thường, và Troponin T giảm còn 1/3 tuy còn tăng so với giá trị bình thường.

4.2. Xét nghiệm đánh giá yếu tố nguy cơ và tổn thương cơ quan đích

Bảng 2. Các xét nghiệm đánh giá yếu tố nguy cơ và tổn thương cơ quan đích

Loại xét nghiệm (đơn vị)	Kết quả	Loại xét nghiệm (đơn vị)	Kết quả
PT (%)	82,1 ↔	Protein/Albumin (g/L)	66,9/37,4 ↔
PT-INR	1,08 ↔	Bilirubin TP/TT (umol/L)	24,7/5,6 ↑
APTTs	26,5 ↑	Cholesterol toàn phần (mmol/L)	5,03 ↔
APTT Bệnh/Chứng	0,97 ↔	Triglyceride (mmol/L)	2,21↔
Glucose (mmol/L)	6,0 ↔	HDL-C (mmol/L)	1,21↓
HbA1C (%)	5,1 ↔	LDL-C (mmol/L)	2,82 ↔
Creatinin (umol/L)	85↔	FT4 (pmol/L)	17,3 ↔
Kali (mmol/L)	3,5 ↔	TSH (uU/mL)	0,656 ↔
GOT/GPT (U/L)	50/23↔	Cortisol	366,7 ↔
Axit Uric (mmol/L)	283 ↔	Proteinin niệu:	Âm tính ↔

↑: tăng so với giá trị tham chiếu bình thường

↓: giảm so với giá trị tham chiếu bình thường

↔: trong giới hạn tham chiếu bình thường

Nhận xét:

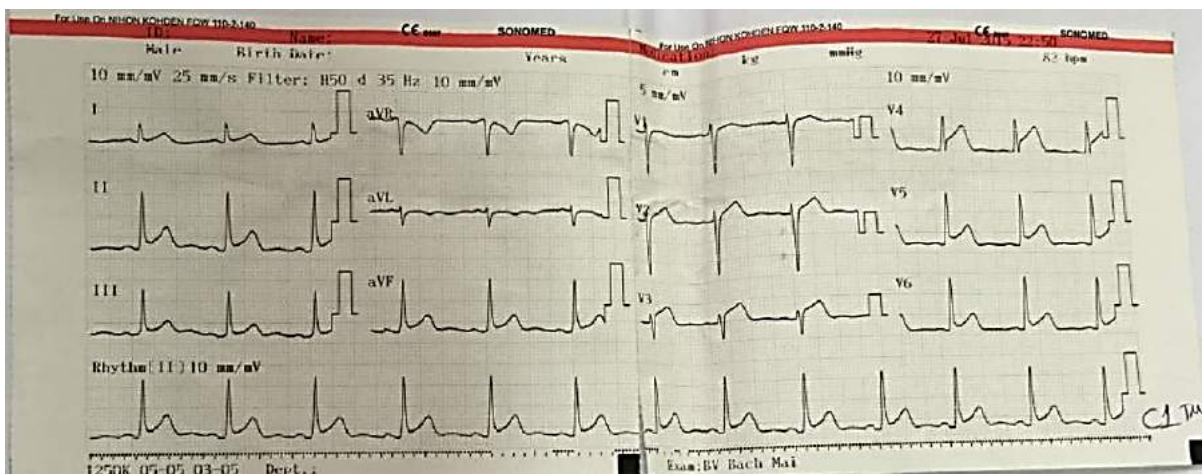
Bệnh nhân không có các yếu tố nguy cơ tim mạch: rối loạn Lipid máu (nhưng có giảm HDL-C), đái tháo đường hay rối loạn dung nạp đường huyết, rối loạn chức năng tuyến giáp nhưng có dấu hiệu tăng đông (APTTs tăng). Ngoài ra chức năng gan, thận trong giới hạn bình thường.

4.3. Xét nghiệm tìm nguyên nhân

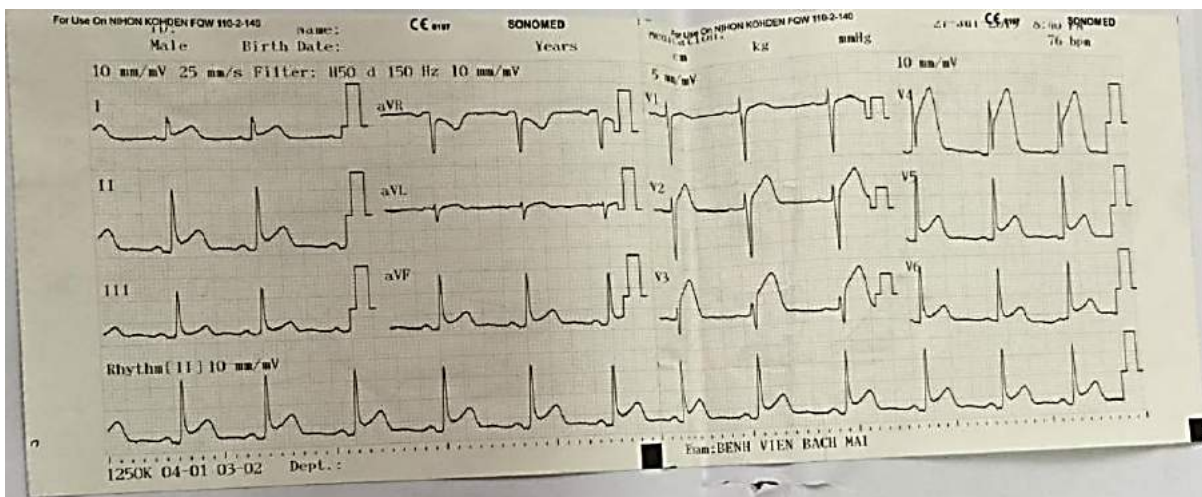
Bệnh nhân được làm các xét nghiệm tìm nguyên nhân tăng đông máu như sau, và kết quả cho thấy bệnh nhân có giảm protein C, S:

- Protein S: 89,1%
- Protein C: 38%
- Định lượng kháng thể kháng nhân (ANA): Âm tính
- Định lượng kháng thể kháng chuỗi kép (dsDNA): Âm tính
- Định lượng kháng thể kháng Cardiolipin (IgG và IgM): Âm tính

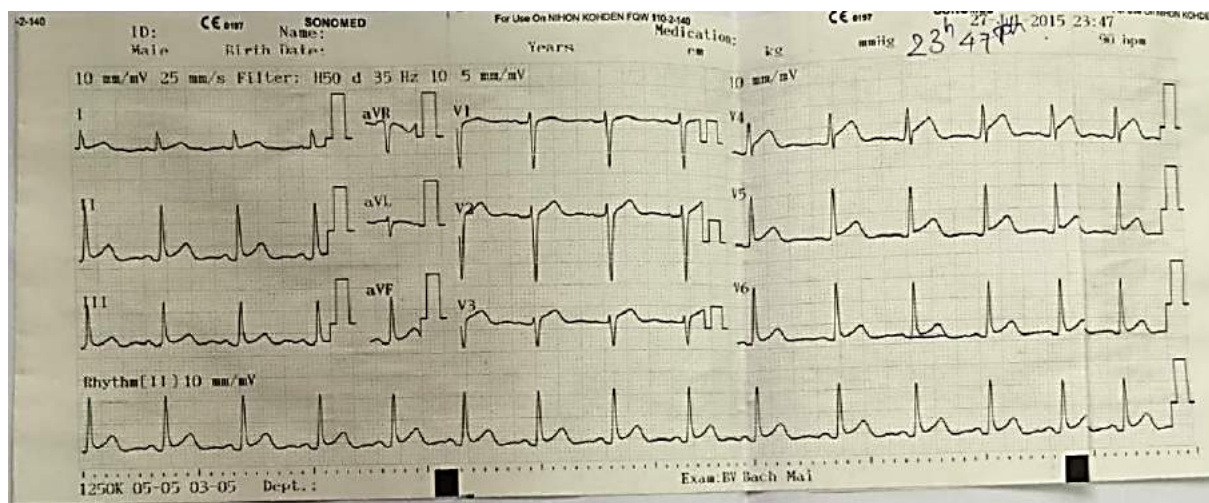
5. Diễn biến điện tâm đồ



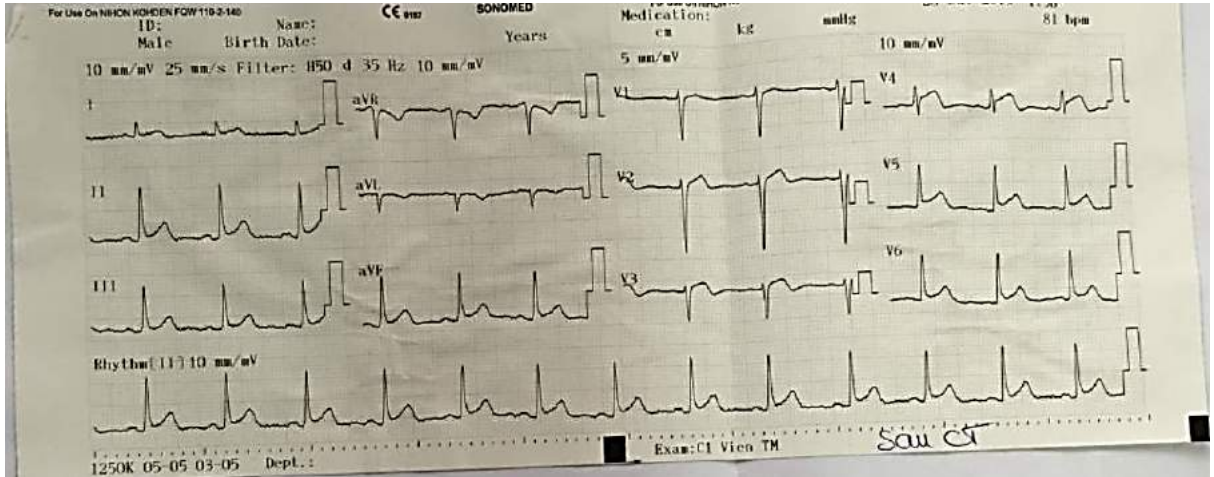
Hình 1. Tại thời điểm vừa vào viện (7 giờ sau khi xuất hiện triệu chứng)



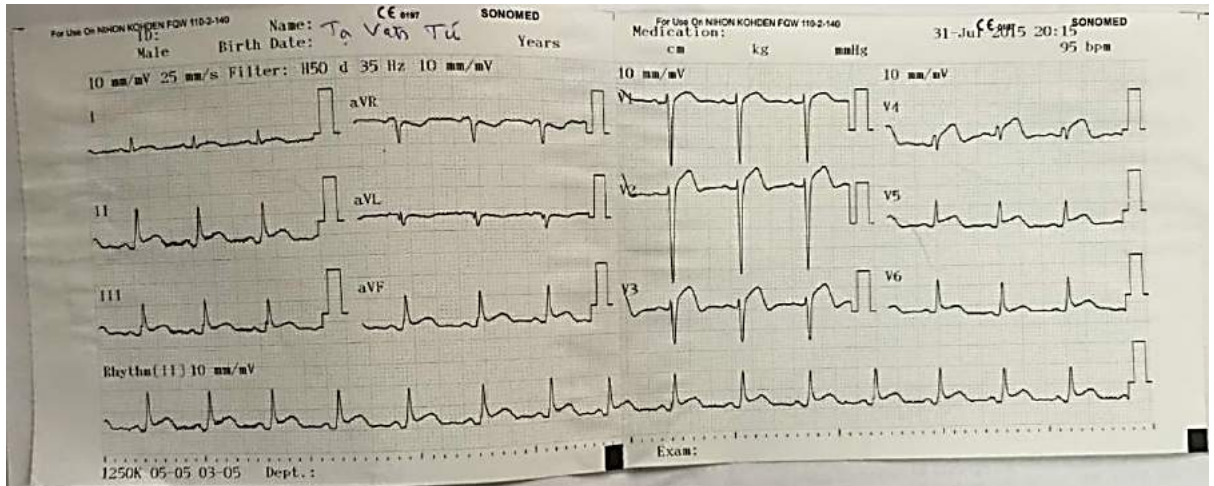
Hình 2. Một giờ sau khi vào viện



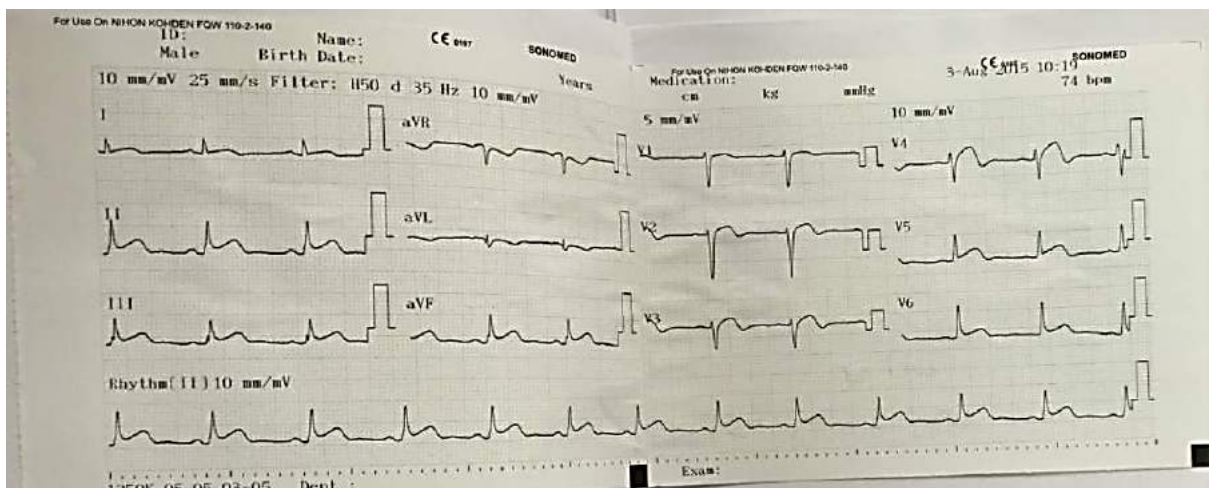
Hình 3. Trước can thiệp



Hình 4. Ngay sau can thiệp



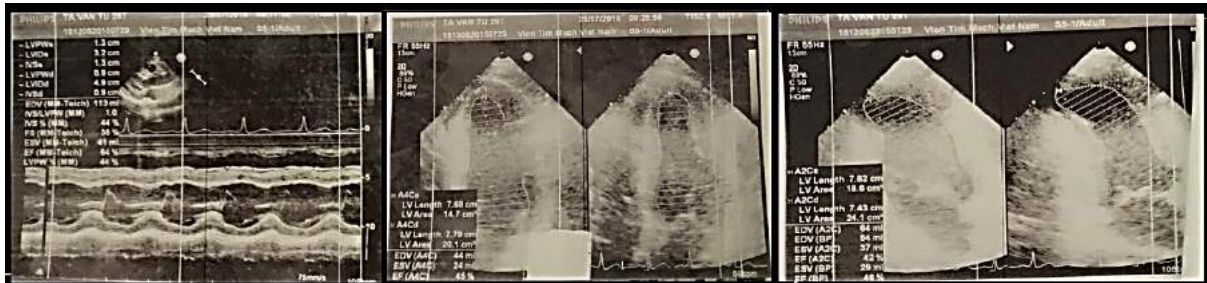
Hình 5. Một ngày sau can thiệp



Hình 6. Trước khi ra viện

6. Siêu âm tim

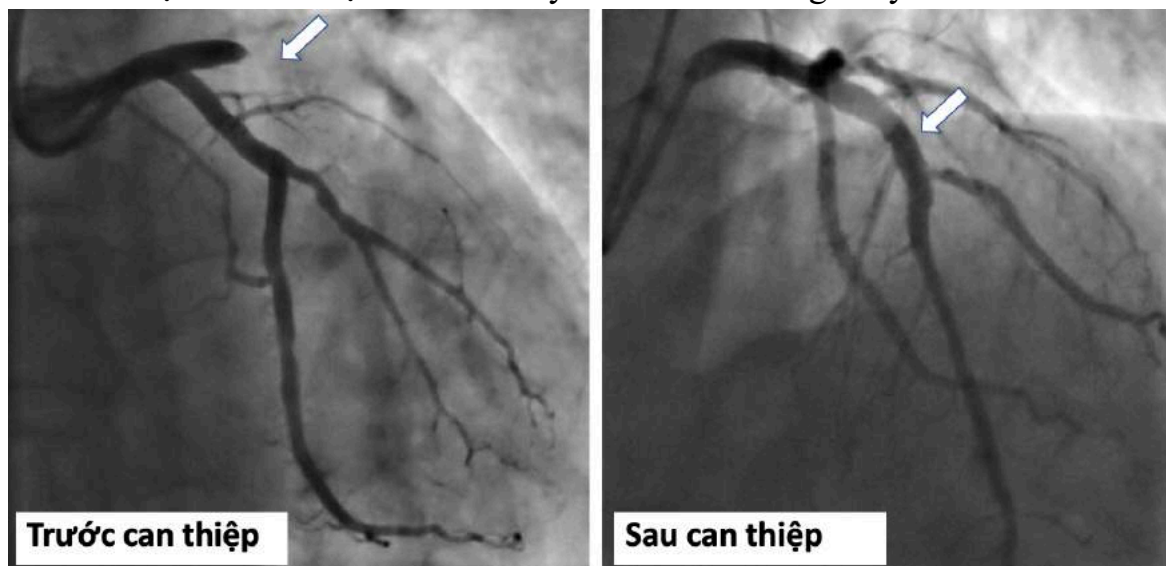
- Giảm vận động vùng tưới máu của động mạch liên thất trước
- Buồng thất trái không giãn: Dd = 49 mm, Ds = 32 mm
- Chức năng tâm thu thất trái giảm: EF (2B): 43,5%



Hình 7. Hình ảnh siêu âm tim Mmode, Simpson 4 buồng, Simpson 2 buồng (theo thứ tự từ trái sang phải)

7. Hình ảnh chụp và can thiệp động mạch vành (Ngày 28/07/2015)

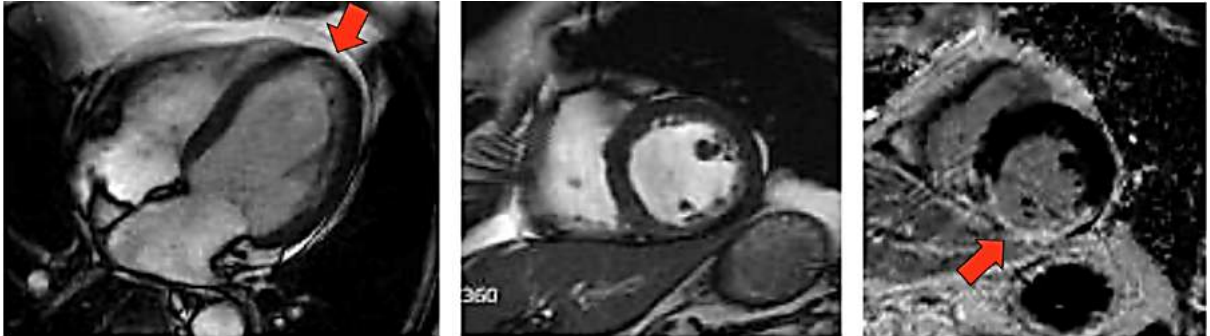
- Chụp động mạch vành:
 - + Thân chung động mạch vành trái: Không hẹp
 - + Động mạch liên thất trước rất nhiều huyết khối ngay đầu LAD I
 - + Động mạch mũ: không hẹp
 - + Động mạch vành phải: không hẹp
- Kết quả can thiệp động mạch liên thất trước
 - + Sau nong và hút huyết khối: động mạch liên thất trước hẹp 60%
 - + Sau đặt 01 stent bọc thuốc DESyne 4.0 x 28: dòng chảy TIMI III



Hình 8: Kết quả chụp và can thiệp LAD1

8. Hình ảnh chụp và kết quả của MRI

- Hình ảnh hoại tử ngấm thuốc dưới nội mạc thành trước-trước vách giữa tim, xuyên thành đến 50% thành trước-trước vách vị trí mỏm tim-cả mỏm thực.
- Giảm vận động kèm phù cơ tim 2/3 sau vách liên thất về phía mỏm và toàn bộ mỏm tim (vùng chi phối của động mạch liên thất trước)
- Giảm nhẹ chức năng tâm thu thất trái EF = 49,1%, EDV = 82,2 mm; ESV = 41,8 ml; EDD = 45,9 mm; ESD = 27 mm.



Hình 9. Kết quả chụp cộng hưởng từ tim

9. Tiêm tế bào gốc (ngày 31/07/2015)

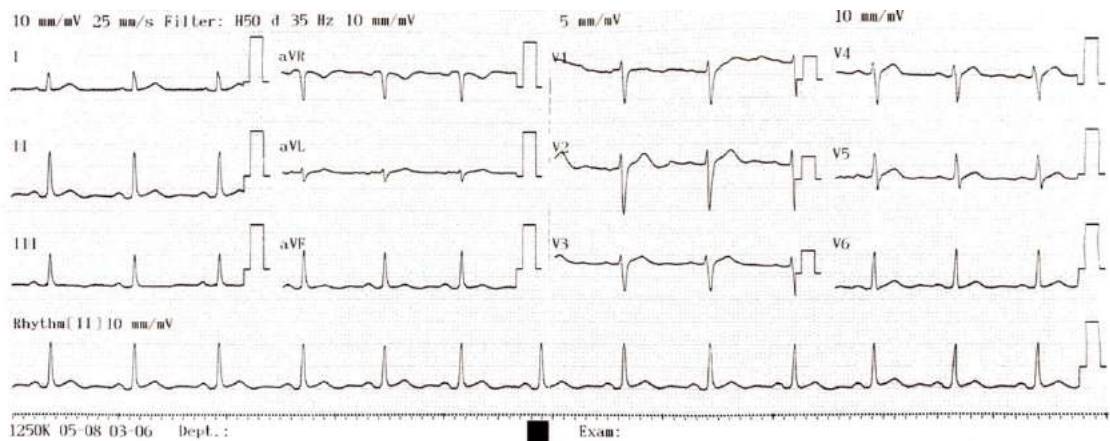
- Đường vào: động mạch quay phải
- Đưa guidewire qua LAD. Chụp lại kiểm tra. Tiến hành tiêm tế bào gốc vào LAD theo quy trình. Chụp lại kiểm tra. Rút sheath.

10. Điều trị lúc ra viện

- Brilinta 90 mg x 2 viên/ngày. Ngày uống 2 lần: sáng: 1 viên, tối: 1 viên.
- Aspilet EC 80 mg x 1 viên/ngày. Ngày uống 1 lần, sau ăn no.
- Crestor 20 mg x 1 viên/ngày. Ngày uống 1 lần, tối.
- Diovan 80 mg x 1 viên/ngày. Ngày uống 1 lần, chiều.
- Verospiron 50 mg x 1 viên/ngày. Ngày uống 1 lần, sáng.
- Betaloc Zok 50 mg x 0,5 viên/ngày. Ngày uống 1 lần, sáng.
- Pantoprazol 40 mg x 1 viên/ngày. Ngày uống 1 lần, tối.

11. Điều trị và theo dõi sau 12 tháng

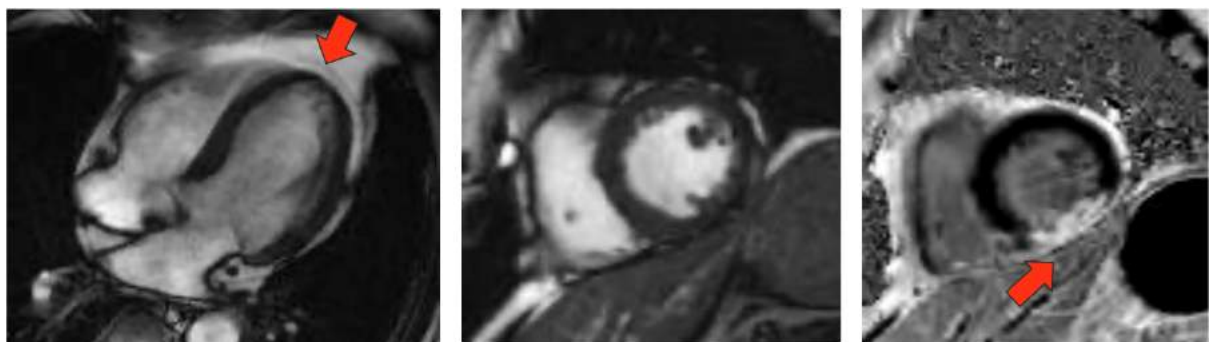
- Diễn biến lâm sàng tốt: không đau ngực, NYHA I, không còn dấu hiệu suy tim trên lâm sàng.
- Điện tâm đồ trở về hoàn toàn bình thường.



- Siêu âm tim (ngày 02/08/2016): chức năng tim hồi phục hoàn toàn
- + Giảm vận động toàn bộ vùng mỏm tim, phần đáy tim co bóp bù.
EF (2B) = 60%.



- Cộng hưởng từ tim (ngày 03/08/2016)
- + Hình ảnh vô động vùng mỏm tim kèm theo sẹo cơ tim xuyên thành toàn bộ mỏm tim.
- + Thất trái không giãn, chức năng tâm thu thất trái bảo tồn: Dd = 45 mm, EF = 55%.



Phụ lục 5: PHIẾU TÌNH NGUYỆN THAM GIA NGHIÊN CỨU

Họ và tên đối tượng:

Tuổi:

Địa chỉ:

Sau khi được bác sỹ thông báo về mục đích, quyền lợi, nghĩa vụ, những nguy cơ tiềm tàng và lợi ích của đối tượng tham gia vào nghiên cứu: ***“Đánh giá kết quả điều trị suy tim ở bệnh nhân sau nhồi máu cơ tim cấp được cấy ghép tế bào gốc tự thân”***

Tôi (hoặc người đại diện trong gia đình) đồng ý tự nguyện tham gia vào nghiên cứu này. Tôi xin tuân thủ các quy định của nghiên cứu.

Hà Nội, ngày tháng năm

Họ tên của người làm chứng
(Ký và ghi rõ họ tên)

Họ tên của Đối tượng
(Ký và ghi rõ họ tên)

Phụ lục 6: MẪU BỆNH ÁN NGHIÊN CỨU

- Họ và Tên: Tuổi Giới: Cân nặng: kg. Chiều cao: cm
- Mã hồ sơ bệnh án:
- Mã lưu trữ:
- Bệnh viện:
- Ngày vào viện ngày can thiệp ngày ra viện
- Địa chỉ:
- Số điện thoại:
- Chẩn đoán xác định bệnh:

1. Đặc điểm bệnh nhân: lâm sàng và cận lâm sàng

<i>Yếu tố nguy cơ</i>	<i>Có</i>	<i>Không</i>
Tiền sử Tăng huyết áp Đái tháo đường Rối loạn lipid máu Tai biến mạch não Rối loạn nhịp tim Máy tạo nhịp tim Hút thuốc lá		
Bệnh sử: Đau ngực điển hình Không đau ngực		

<i>Khám bệnh tại các thời điểm thăm khám</i>	<i>Kết quả</i>
BMI (kg/m ²) Tần số tim (lần/phút) Huyết áp tâm thu (mmHg) Huyết áp tâm trương (mmHg) Độ NYHA Độ Killip Độ CCS Đánh giá chất lượng cuộc sống bằng thang điểm Minnesota	

<i>Thuốc điều trị khi ra viện và từng thời điểm thăm khám</i>	<i>Có</i>	<i>Không</i>
Aspirin Clopidogrel hoặc Ticagrelor ỨCMC/ỨCTT Chẹn kênh calci Chẹn beta giao cảm Lợi tiểu kháng aldosteron Statin Thuốc ức chế bơm proton Một trong các thuốc cải thiện triệu chứng (nhóm Nitrat tác dụng kéo dài, Ivabradine, Nicorandil, Trimetazidine)		

Cận lâm sàng

Đặc điểm	Kết quả
Công thức máu: Số lượng Hồng cầu (T/L) Hemoglobin (g/L) Số lượng Bạch cầu (G/L) Số lượng Tiểu cầu (G/L)	
Hoá sinh máu: Troponin T (ng/mL) Pro BNP (pmol/L) CRP hs (mg/dL) Creatinin (umol/l) Cholesterol (mmol/l) Triglycerid (mmol/l) HDL-C (mmol/l) LDL-C (mmol/l) HbA1C (%)	
Điện tâm đồ: Nhịp xoang Rung nhĩ Nhịp nhanh thất Ngoại tâm thu thất Bloc nhánh Bloc nhĩ thất Đoạn ST chênh lên Đoạn ST không chênh	

Đặc điểm siêu âm tim	Lúc ra viện	Sau 3 tháng	Sau 6 tháng	Sau 12 tháng
Dd (mm)				
Ds (mm)				
Vd (ml)				
Vs (ml)				
%D				
E/A				
EF Simpson (%)				
VLTTTr (mm)				
VLTTTh (mm)				
TSTTTTr (mm)				
TSTTTTh (mm)				
CSVĐV				
Hở van hai lá nhẹ - vừa				
Hở van ĐMC nhẹ - vừa				
Tràn dịch màng tim				

Đặc điểm chụp buồng thất trái	Lúc ra viện	Sau 12 tháng
LVEDV (ml)		
LVESV (ml)		
EF Simpson (%)		

Đặc điểm trên chụp cộng hưởng từ tim	Lúc ra viện	Sau 12 tháng
LVEDD (mm)		
LVESD (mm)		
LVEDV (ml)		
LVESV (ml)		
EF Simpson (%)		
Chỉ số điểm ngấm thuốc muộn		
Chỉ số vận động vùng		

2. Kết quả thu gom dịch tủy xương

Biến chứng liên quan đến thu gom dịch tủy xương (có/không).

Các chỉ số tế bào của dịch tủy xương thu gom được

Chỉ số	Kết quả
Thể tích dịch tủy xương trước tách	
Số lượng Tế bào nhân trong dịch tủy xương	
Tỷ lệ Tế bào đơn nhân	
Tỷ lệ Bạch cầu trung tính	
Số lượng Hồng cầu	
Hemoglobin	
Số lượng Tiểu cầu	

Tỷ lệ và số lượng tuyệt đối tế bào CD34 (+) trong dịch tủy xương thu gom được

Chỉ số	Kết quả
Tỷ lệ TB CD34(+)	
Nồng độ TB CD34(+)/1ml dịch tủy xương	
Số lượng tế bào CD34(+) trong dịch tủy xương	

Các chỉ số tế bào của khối tế bào gốc sản phẩm

Chỉ số	Kết quả
Thể tích khối tế bào gốc	
Số lượng tế bào nhân khối tế bào gốc	
Tỷ lệ Tế bào đơn nhân	
Tỷ lệ Bạch cầu trung tính	
Số lượng Hồng cầu	
Hemoglobin	
Số lượng Tiểu cầu	

Tỷ lệ và số lượng tuyệt đối tế bào CD34 (+) trong khối tế bào gốc sản phẩm

Chỉ số	Kết quả
Tỷ lệ TB CD34(+)	
Nồng độ TB CD34(+)/1ml khối TBG	
Số lượng tế bào CD34(+) trong khối TBG	
Tỷ lệ tế bào sống	

3. Đặc điểm chung về kết quả chụp và can thiệp động mạch vành, tính an toàn của kỹ thuật tiêm tế bào gốc vào động mạch vành

Đặc điểm	Kết quả
<p>Chụp và can thiệp ĐMV Động mạch vành thủ phạm là LAD Số nhánh tổn thương phối hợp (hẹp từ 50% - 70% ĐK lòng mạch) Thân chung ĐMV trái Động mạch mũ Động mạch vành phải Số lượng stent trong can thiệp LAD Stent phủ thuốc Chiều dài stent (mm) Đường kính stent (mm) TIMI trước can thiệp nhánh LAD TIMI sau can thiệp nhánh LAD</p>	
<p>Tiêm tế bào gốc vào ĐMV Thời gian từ lúc can thiệp ĐMV đến khi tiêm TBG vào ĐMV (ngày) TIMI nhánh LAD trước thủ thuật TIMI nhánh LAD sau thủ thuật</p>	

Các biến cố xảy ra ngay trong khi tiến hành kỹ thuật tiêm tế bào gốc tuỷ xương tự thân vào động mạch vành

Thông số	Số lượng biến cố
Co thắt động mạch vành	
Hiện tượng không có dòng chảy ĐMV (no reflow)	
Rối loạn nhịp tim	
Hematoma vùng chọc mạch	
Biểu hiện dị ứng	

Các biến cố tim mạch chính xảy ra trong 12 Tháng

Biến cố	Có	Không
<p>Tử vong do mọi nguyên nhân Tử vong do tim mạch Tử vong không do tim mạch Tử vong không xác định</p>		
<p>Tái NMCT</p>		
<p>Tái can thiệp ĐMV Tổn thương đích Mạch đích Không phải mạch đích Huyết khối trong stent</p>		
<p>Tái nhập viện do suy tim</p>		
<p>Biến cố gộp: Tử vong do mọi nguyên nhân + Tái NMCT + Tái can thiệp ĐMV + Tái nhập viện do suy tim</p>		

Các biến cố khác:

Biến cố	Có	Không
Các rối loạn nhịp thất (nhịp nhanh thất/rung thất)		
Rung nhĩ mới xuất hiện		
Ngất		
Cấy máy tạo nhịp ICD CRT MTNVV		
Tai biến mạch não		
Ung thư		
Xuất huyết nặng		

4. Kết quả điều trị suy tim trên lâm sàng, cận lâm sàng, chức năng thất trái

<i>Thời gian</i> Độ NYHA	<i>Ban đầu</i>	<i>Sau 3 tháng</i>	<i>Sau 6 tháng</i>	<i>Sau 12 tháng</i>
Kết quả				

<i>Thời gian</i> Độ CCS	<i>Ban đầu</i>	<i>Sau 3 tháng</i>	<i>Sau 6 tháng</i>	<i>Sau 12 tháng</i>
Kết quả				

<i>Thời gian</i> Điểm CLCS	<i>Ban đầu</i>	<i>Sau 3 tháng</i>	<i>Sau 6 tháng</i>	<i>Sau 12 tháng</i>
Kết quả				

<i>Thời gian</i> pro-BNP	<i>Ban đầu</i>	<i>Sau 3 tháng</i>	<i>Sau 6 tháng</i>	<i>Sau 12 tháng</i>
Kết quả				

Phụ lục 7:

Minh chứng về Kết luận Hợp hội đồng Y Đức và thông qua quy trình kỹ thuật của BV Bạch Mai.

Minh chứng tác giả và công trình nghiên cứu là thành viên và là một trong những sản phẩm của Đề tài Độc lập cấp Nhà nước đã nghiệm thu năm 2014.

BIÊN BẢN HỌP
HỘI ĐỒNG KHOA HỌC VÀ ĐẠO ĐỨC

1. Thời gian: 09:30 ngày 10/06/2013 (Thứ Hai)
2. Địa điểm: Phòng họp số 4 - Nhà P
3. Nội dung: Xét thông qua quy trình kỹ thuật mới của Viện Tim mạch

4. Thành phần:

- Chủ trì: PGS. TS. Nguyễn Quốc Anh - Chủ tịch Hội đồng KH&ĐĐ - BVBM

- Thư ký: TS. Nguyễn Quốc Tuấn

- Thành viên tham gia:

PGS.TS. Đỗ Doãn Lợi - Phó Giám đốc Bệnh viện

GS.TS. Ngô Quý Châu - Phó Giám đốc Bệnh viện

GS. Vũ Văn Đỉnh - Nguyên trưởng khoa Cấp cứu

GS.TS. Nguyễn Lân Việt - Viện trưởng Viện Tim mạch

PGS.TS. Trần Thúy Hạnh - Hiệu trưởng trường TCYT

PGS.TS. Đào Văn Long - Trưởng khoa Tiêu hóa

PGS.TS. Nguyễn Tiến Dũng - Trưởng khoa Nhi

GS.TS. Lê Văn Thịnh - Trưởng khoa Thần kinh

PGS.TS. Nguyễn Gia Bình - Trưởng khoa Hồi sức tích cực

PGS.TS. Phạm Quang Vinh - Trưởng khoa Huyết học Truyền máu

PGS.TS. Đoàn Mai Phương - Trưởng khoa Vi sinh

TS. Viên Văn Đoàn - Trưởng khoa Khám bệnh

BSCCKII. Nguyễn Quang Tuấn - Trưởng khoa Truyền nhiễm

TS. Lương Tuấn Khanh - Giám đốc Trung tâm Phục hồi chức năng

DS. CKII. Nguyễn Thị Hồng Thủy - Trưởng khoa Dược

CN. Bùi Thị Minh Thu - Trưởng phòng Điều dưỡng trưởng

TS. Nguyễn Cao Luận - Nguyên trưởng khoa Thận nhân tạo

KS. Đặng Ngọc Định - Nguyên Phó trưởng phòng Vật tư và Trang thiết bị Y tế

CN. Nguyễn Thị Kim Loan - Nguyên trưởng phòng Điều dưỡng trưởng

5. Nội dung chi tiết

5.1. Mở đầu, PGS.TS. Nguyễn Quốc Anh thông báo mục đích cuộc họp: Trong thời gian vừa qua, Viện Tim Mạch luôn là đơn vị đi đầu trong Bệnh viện về ứng dụng hiệu quả các kỹ thuật cao, tiên tiến trong chẩn đoán và điều trị các bệnh lý về Tim Mạch. Theo đề xuất của Viện trưởng Viện Tim Mạch, hôm nay xin thông qua một số quy trình kỹ thuật mới của Viện Tim Mạch.

5.2. GS.TS. Nguyễn Lâm Việt (Viện trưởng Viện Tim Mạch)

Viện Tim Mạch xin Hội đồng thông qua 10 quy trình kỹ thuật mới đây là những quy trình kỹ thuật cao, trong đó có nhiều quy trình là sản phẩm khoa học của đề tài cấp Nhà nước, cấp Bộ đã được nghiệm thu thành công hoặc đang trong giai đoạn thực hiện.

Giới thiệu các báo cáo viên trình bày 10 quy trình kỹ thuật gồm:

1. Quy trình kỹ thuật đánh giá phân số dự trữ lưu lượng vành (FFR);
2. Quy trình kỹ thuật đặt bóng đối xung động mạch chủ;
3. Quy trình kỹ thuật siêu âm trong lòng động mạch vành;
4. Quy trình kỹ thuật triệt đốt thần kinh giao cảm động mạch thận bằng năng lượng tần số radio qua đường ống thông;
5. Quy trình kỹ thuật thay van động mạch chủ qua da;
6. Quy trình kỹ thuật cấy ghép (bơm) tế bào gốc tự thân vào động mạch vành để điều trị suy tim sau nhồi máu cơ tim;
7. Quy trình kỹ thuật đặt stent Graft điều trị bệnh lý động mạch chủ;
8. Quy trình kỹ thuật điều trị rung nhĩ bằng radio Frequency;
9. Quy trình kỹ thuật điều trị suy tĩnh mạch mạn tính chi dưới bằng laser nội tĩnh mạch;
10. Quy trình kỹ thuật điều trị suy tĩnh mạch mạn tính chi dưới bằng sóng radio cao tần.

Các báo cáo viên: Từ quy trình số 1 đến số 7 là: PGS.TS. Phạm Mạnh Hùng

Quy trình số 8: Ths. Phạm Trần Linh

Quy trình số 9, 10: Ths. Nguyễn Tuấn Hải

5.3. Nội dung góp ý:

Thường trực Hội đồng Khoa học và Đạo đức bệnh viện đều nhất trí ủng hộ các kỹ thuật mới của Viện Tim Mạch và ghi nhận đây là đơn vị luôn đi đầu trong ứng dụng các kỹ thuật cao, tiên tiến trên khu vực và thế giới từ đó tạo nên thương hiệu cho Bệnh viện, tuy nhiên đề các quy trình được thực hiện chặt chẽ theo đúng quy định, Hội đồng có một số góp ý như sau:

- Quy trình kỹ thuật bao gồm các bước tiến hành rất cụ thể tại thời điểm thực hiện kỹ thuật vì vậy chỉ nên chi tiết các bước thực hành trong kỹ thuật chứ không cần đưa thêm phần theo dõi dọc theo thời gian vào mục các bước tiến hành (PGS. Dũng - quy trình 2);
- Cần thống nhất tên “triệt phá” hay “triệt đốt”? Nên dùng từ “triệt đốt thần kinh giao cảm” đúng với cơ chế điều trị bằng nhiệt (PGS. Long – quy trình số 4);
- Không nên dùng “cấy, ghép, bơm tế bào gốc tự thân” mà nên thống nhất thành “ghép tế bào gốc tự thân...” (TS. Tuấn - quy trình 6);

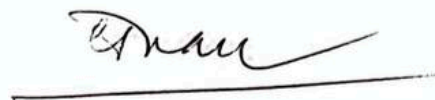
- Chỉ định phải ghi rõ ràng, gạch đầu dòng từng chỉ định, không được viết chung chung (PGS Dũng - Quy trình 1, 2);
- Các chỉ định trong kỹ thuật cần phải được viết ngắn gọn theo tên bệnh hoặc theo từng triệu chứng cụ thể để thuận lợi cho các đơn vị chuyên môn và tài chính tham khảo (PGS Khoa - quy trình 1, 2, 7);
- Các chỉ định mở rộng theo hướng nghiên cứu trong tương lai không nên ghi vào phần chỉ định mà chỉ nên tập trung vào các chỉ định cụ thể để phê duyệt (GS Đính- Quy trình 4);
- Bổ sung làm xét nghiệm anti HCV trước can thiệp và bổ sung làm xét nghiệm đông máu cơ bản sau can thiệp (PGS. Vinh, PGS. Long - quy trình 9, 10);
- Bổ sung tài liệu tham khảo vào dưới mỗi quy trình kỹ thuật vì đây là những quy trình ứng dụng cần có nguồn gốc tham khảo (TS. Tuấn - quy trình từ số 1 đến số 8);
- Phần tai biến cần nêu rõ các tỷ lệ tai biến (dù rất ít) để các đơn vị mạnh dạn áp dụng (PGS. Vinh- Quy trình 2);
- Bổ sung hộp chống sốc trong phần xử trí tai biến (GS Đính - quy trình 1);
- Cần chi tiết các khâu chuẩn bị bệnh nhân cho các y tá và chi tiết các dụng cụ tiêu hao như bông, băng, cồn gạc...(CN. Thu, CN. Loan - Quy trình số 1 đến số 10);
- Một số kỹ thuật phải nhập khí "helen" từ nước ngoài, đây cũng là nguyên nhân làm tăng giá thành đề nghị nên tìm cách hạ giá thành bằng các sản phẩm trong nước (PGS. Long).

6. Kết luận:

Thường trực Hội đồng Khoa học và Đạo đức đồng ý thông qua 10 quy trình kỹ thuật mới của Viện Tim Mạch. Đề nghị nhóm tác giả phải chỉnh sửa các quy trình kỹ thuật theo đúng quy định của Bộ Y tế, chi tiết hóa các mục và chỉnh sửa theo ý kiến chi tiết của các Thầy/ Cô trong Hội đồng.

Cuộc họp kết thúc vào 11: 30 cùng ngày.

THƯ KÝ HỘI ĐỒNG KH & ĐĐ



TS. Nguyễn Quốc Tuấn

CHỦ TỊCH HỘI ĐỒNG KH & ĐĐ



PGS.FS. Nguyễn Quốc Anh

BỘ KHOA HỌC
VÀ CÔNG NGHỆ

BỘ Y TẾ
BỆNH VIỆN BẠCH MAI

CÁC SẢN PHẨM KHOA HỌC CÔNG NGHỆ
ĐỀ TÀI KHOA HỌC ĐỘC LẬP CẤP NHÀ NƯỚC

TÊN ĐỀ TÀI:
**NGHIÊN CỨU SỬ DỤNG TẾ BÀO GỐC TỰ THÂN
TRONG ĐIỀU TRỊ SUY TIM SAU NHỒI MÁU CƠ TIM**
(Mã số: ĐTDL.2011T/09)

BỘ KHOA HỌC VÀ CÔNG NGHỆ

CƠ QUAN CHỦ TRÌ ĐỀ TÀI
GIÁM ĐỐC BỆNH VIỆN



PGS. TS. Nguyễn Quốc Anh

BỘ Y TẾ

CHỦ NHIỆM ĐỀ TÀI

A handwritten signature in black ink, positioned above a horizontal line.

GS. TS. Nguyễn Lâm Việt

Hà Nội, Tháng 07 năm 2014

CÁC SẢN PHẨM KH&CN CỦA ĐỀ TÀI

1) Sản phẩm Dạng I:

<i>Số TT</i>	<i>Tên sản phẩm và chỉ tiêu chất lượng chủ yếu</i>	<i>Đơn vị đo</i>	<i>Theo kế hoạch</i>	<i>Thực tế đạt được</i>
1	BN suy tim sau NMCT được điều trị cụ thể ghép tế bào gốc tự thân từ tủy xương	Bệnh nhân	Tối thiểu 30 ghép và 30 đối chứng	50 ghép 50 đối chứng
2	Mẫu tế bào gốc	mL	6×10^6 tế bào gốc / 30 mL	15×10^6 tế bào gốc / 10 mL

2) Sản phẩm Dạng II:

<i>Số TT</i>	<i>Tên sản phẩm</i>	<i>Yêu cầu khoa học cần đạt</i>		<i>Ghi chú</i>
		<i>Theo kế hoạch</i>	<i>Thực tế đạt được</i>	
1	Quy trình 1: “Quy trình phân lập, xử lý, bảo quản tế bào gốc từ tủy xương để điều trị suy tim sau nhồi máu cơ tim”	<ul style="list-style-type: none"> - Trên 30 bệnh nhân - Chi tiết cách chuẩn bị bệnh nhân cho lấy tủy - Chi tiết gây tê tủy sống hoặc gây mê - Chi tiết cách lấy tủy xương - Chi tiết cách vận chuyển - Chi tiết về phương pháp tách lọc - Chi tiết về cách đánh giá tế bào gốc 	<ul style="list-style-type: none"> - Đã ghép trên 50 bệnh nhân - Chi tiết cách chuẩn bị bệnh nhân cho lấy tủy - Chi tiết gây tê tủy sống hoặc gây mê - Chi tiết cách lấy tủy xương - Chi tiết cách vận chuyển - Chi tiết về phương pháp tách lọc - Chi tiết về cách đánh giá tế bào gốc 	1 quy trình
2	Quy trình 2: “Chỉ định và quy trình hoàn chỉnh sử dụng tế bào gốc tự thân từ tủy xương trong điều trị bệnh nhân suy tim sau NMCT cấp”	<ul style="list-style-type: none"> - Thực hiện trên 30 bệnh nhân - Chi tiết về cách chụp ĐMV, phương pháp truyền vào ĐMV - Tỷ lệ thành công > 90% 	<ul style="list-style-type: none"> - Thực hiện trên 50 bệnh nhân - Chi tiết về cách chụp ĐMV, phương pháp truyền vào ĐMV - Tỷ lệ thành công > 90% 	1 quy trình

4) Kết quả đào tạo:

<i>Số TT</i>	<i>Cấp đào tạo, Chuyên ngành đào tạo</i>	<i>Số lượng</i>		<i>Ghi chú</i>
		Theo kế hoạch	Thực tế đạt được	
1	Thạc sỹ	1-2	1	
2	Tiến sỹ	0-1	1	NCS vừa đạt giải Nhất trong “Hội nghị khoa học NCS 2014” – Trường ĐHYHN

BỘ KHOA HỌC VÀ CÔNG NGHỆ
CỤC THÔNG TIN KHOA HỌC
VÀ CÔNG NGHỆ QUỐC GIA

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

GIẤY CHỨNG NHẬN

ĐĂNG KÝ KẾT QUẢ THỰC HIỆN NHIỆM VỤ KHOA HỌC VÀ CÔNG NGHỆ
SỬ DỤNG NGÂN SÁCH NHÀ NƯỚC

Số đăng ký: 2016-64-689/KQNC

Tên nhiệm vụ: **Nghiên cứu sử dụng tế bào gốc tự thân trong
điều trị suy tim sau nhồi máu cơ tim**

(Mã số nhiệm vụ: DTDL.2011T/09)

CẤP QUỐC GIA

Tổ chức chủ trì nhiệm vụ: Bệnh viện Bạch Mai

Cơ quan chủ quản của tổ chức chủ trì: Bộ Y tế

Chủ nhiệm nhiệm vụ: **GS.TS. NGUYỄN LÂN VIỆT**

Cá nhân tham gia: PGS.TS. Đỗ Doãn Lợi; PGS.TS. Nguyễn Thị Bạch Yến;
PGS.TS. Phạm Mạnh Hùng; TS. Lý Tuấn Khải;
GS.TS. Tạ Thành Văn; PGS.TS. Nguyễn Quốc Anh;
TS. Nguyễn Ngọc Quang; ThS. Đỗ Thúy Cẩn;
ThS. Đinh Huỳnh Linh; ThS. Phan Tuấn Đạt; ThS. Trần Bá Hiếu

Hội đồng đánh giá nghiệm thu chính thức kết quả thực hiện nhiệm vụ khoa học và công nghệ được thành lập theo Quyết định số 2567/QĐ-BKHCN ngày 26 tháng 9 năm 2014 của Bộ trưởng Bộ Khoa học và Công nghệ, họp ngày 16 tháng 10 năm 2014 tại Hà Nội đã đăng ký kết quả thực hiện nhiệm vụ khoa học và công nghệ./.

Hà Nội, ngày 17 tháng 6 năm 2016



CỤC TRƯỞNG
PHÓ CỤC TRƯỞNG

Hồ sơ lưu tại:

Cục Thông tin khoa học và công nghệ quốc gia

Địa chỉ: 24-26 Lý Thường Kiệt, Hà Nội

Số hồ sơ lưu: 12531/KQNC

Đào Mạnh Thắng