

BƯỚC ĐẦU ĐÁNH GIÁ HIỆU QUẢ GHÉP TẾ BÀO GỐC ĐƠN NHÂN TỰ THÂN TỪ TỦY XƯƠNG KẾT HỢP PHỤC HỒI CHỨC NĂNG THẦN KINH TRÊN BỆNH NHÂN CHẤN THƯƠNG SỌ NÃO

Hà Thị Hương Giang¹, Phạm Văn Minh¹,
Nguyễn Thị Ngọc Thủy¹, Nguyễn Thanh Liêm²

TÓM TẮT

Mục tiêu: Đánh giá kết quả ban đầu điều trị phục hồi chức năng (PHCN) kết hợp ghép tế bào gốc đơn nhân tự thân từ tủy xương trong phục hồi chức năng thần kinh sau chấn thương sọ não. **Đối tượng và phương pháp nghiên cứu:** Nghiên cứu thử nghiệm lâm sàng, so sánh trước sau điều trị trên 25 bệnh nhân Chấn thương sọ não kín từ 6 – 36 tháng. Bệnh nhân được ghép tế bào gốc đơn nhân tự thân từ tủy xương, kết hợp tập PHCN trong 6 tháng, đánh giá tại thời điểm 3 và 6 tháng. **Kết quả:** Sau 6 tháng điều trị, bệnh nhân có sự cải thiện có ý nghĩa thống kê về điểm chức năng độc lập (FIM); giảm bậc tàn tật theo thang điểm Glasgow mở rộng (GOSE); cũng như chất lượng cuộc sống theo thang điểm SF – 36.

Từ khóa: Tế bào gốc, chấn thương sọ não, phục hồi chức năng thần kinh

SUMMARY

OUTCOMES OF AUTOLOGOUS BONE MARROW MONONUCLEAR CELL ADMINISTRATION IN COMBINATION WITH NEUROLOGICAL REHABILITATION FOR TRAUMATIC BRAIN INJURY PATIENT

Objective: The aim of this study is to assess the potential effectiveness of autologous bone marrow mononuclear cell administration in combination with neurological rehabilitation in patients after traumatic brain injury. **Methods:** The study was a Phase I clinical trial comparing the effectiveness of the treatment in 25 patients with closed traumatic brain injury occurred within 6 to 36 months. The patient received an autologous mononuclear stem cell transplant from bone marrow, combined with rehabilitation for 6 months with the follow-up visits at the 3rd and 6th month. **Results:** At the end of the study, significant improvements were observed in independent functional score (FIM); reducing disability grade in the Glasgow Outcome Scale - extended (GOSE); as well as quality of life according to the SF-36 scale.

Keywords: Stem cells, traumatic brain injury, neurological rehabilitation

I. ĐẶT VẤN ĐỀ

Chấn thương sọ não (CTS_N) là một vấn đề sức khỏe cộng đồng trên toàn thế giới. Mỗi năm nước Mỹ có 1,6 triệu bệnh nhân CTS_N mới mắc, 52.000 người tử vong và 90.000 người mang di chứng suốt đời¹. Số bệnh nhân CTS_N tại Anh là 1,2 triệu người, tại Ấn Độ là 5 triệu người mỗi năm². Tại Việt Nam, mỗi năm có 260.000 bệnh nhân bị CTS_N, con số thống kê tăng dần theo từng năm³. Phần lớn những bệnh nhân sống sót sau CTS_N mức độ vừa và nặng bị di chứng thần kinh bao gồm giảm chức năng vận động, tâm thần kinh (thiếu hụt về mặt nhận thức; thay đổi tính cách; tăng nguy cơ mắc bệnh tâm thần;...) dẫn đến sự hạn chế trong cuộc sống sinh hoạt hàng ngày, trở thành gánh nặng cho gia đình và xã hội. Vì vậy, điều trị di chứng sau CTS_N cải thiện các triệu chứng về thần kinh có ý nghĩa vô cùng to lớn đối với bệnh nhân nói riêng cũng như xã hội nói chung.

Phục hồi chức năng (PHCN) là phương pháp kinh điển, được áp dụng cho hầu hết các bệnh nhân sau CTS_N, và được khuyến cáo can thiệp PHCN càng sớm hiệu quả cải thiện chức năng thần kinh càng cao. Để nâng cao hiệu quả của PHCN đơn thuần, những năm gần đây, nhiều nghiên cứu đã được tiến hành đánh giá tác dụng của ghép tế bào gốc trong điều trị các tổn thương thần kinh nói chung cũng như tổn thương CTS_N nói riêng, thu được kết quả khả quan cho thấy tiềm năng ứng dụng to lớn của liệu pháp này cho bệnh nhân bị di chứng sau CTS_N. Sự phát triển của TBG kết hợp với các phương pháp PHCN kinh điển, kỳ vọng mang lại hiệu quả điều trị vượt bậc trên nhóm bệnh nhân này.

II. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

2.1. Địa điểm và thời gian nghiên cứu

- Địa điểm: Bệnh viện đa khoa quốc tế Vinmec và bệnh viện Phục hồi chức năng Hà Nội.
- Thời gian: từ tháng 03 năm 2021 đến tháng 8 năm 2022.

2.2. Đối tượng nghiên cứu. 25 bệnh nhân sau CTS_N kín thỏ mã:

- Tiêu chuẩn lựa chọn:
- + Thời gian bị CTS_N từ 6 đến 36 tháng.

¹Đại học Y Hà Nội

²Bệnh viện đa khoa quốc tế Vinmec

Chịu trách nhiệm chính: Hà Thị Hương Giang

Email: hahuonggiang214@gmail.com

Ngày nhận bài: 29.8.2022

Ngày phản biện khoa học: 24.10.2022

Ngày duyệt bài: 28.10.2022

- + Độ tuổi: từ 20 đến 50 tuổi
- + Điểm FIM ≤ 80
- + Đồng ý tham gia nghiên cứu.

- Tiêu chuẩn loại trừ: người có suy giảm thần kinh hay bị các bệnh liên quan đến thần kinh trước thời gian xảy ra tai nạn; đang có biểu hiện nhiễm trùng; suy thận, suy gan, suy tim, suy hô hấp; rối loạn đông máu, thiếu máu; ung thư, phụ nữ có thai; chấn thương nặng kèm theo như tổn thương tủy sống, xương chậu, tim phổi.

2.3. Phương pháp nghiên cứu

2.3.1. Thiết kế nghiên cứu: Nghiên cứu can thiệp thử nghiệm lâm sàng pha 1, so sánh trước sau điều trị, không có đối chứng.

2.3.2. Các bước tiến hành:

Bước 1: Lượng giá bệnh nhân. Khám tuyến chọn bệnh nhân, đánh giá lâm sàng, cận lâm sàng trước khi tham gia nghiên cứu.

Bước 2: Truyền tế bào gốc. Phân lập khối TBG tại bệnh viện Đa khoa quốc tế Vinmec, khối lượng tủy xương lấy là 7 ml/kg trọng lượng cơ thể, tối đa không quá 350 ml. Xử lý và thu hoạch khối tế bào đơn nhân tại Viện nghiên cứu tế bào gốc. 10ml dung dịch chứa TBG được truyền vào khoang dưới màng cứng trong 30 phút qua khoang đốt sống thắt lưng 4 -5, tốc độ 20ml/giờ. Mỗi bệnh nhân truyền TBG 1 lần trong suốt quá trình nghiên cứu.

Bước 3: Can thiệp phục hồi chức năng. sau truyền TBG 1 tuần trong vòng 2 tuần tại bệnh viện PHCN Hà Nội theo mục tiêu cá nhân, sau đó được hướng dẫn tiếp tục tập tại nhà.

Bước 4: Theo dõi đánh giá. Sau 3 tháng và sau 6 tháng can thiệp bệnh nhân được lượng giá chức năng 1 lần, khám lâm sàng, đánh giá theo các thang điểm.

2.4. Các chỉ tiêu nghiên cứu. Đặc điểm chung bệnh nhân nghiên cứu: Tuổi, giới, thời gian bị CTSN, phương pháp đã điều trị.

Các thang điểm đánh giá: điểm Glasgow khi ra viện; Điểm chức năng độc lập (FIM); Điểm Glasgow mở rộng (GOSE); Chất lượng cuộc sống (SF – 36).

2.5. Xử lý số liệu: bằng phần mềm SPSS 20.0.

III. KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU

3.1. Đặc điểm chung nhóm nghiên cứu

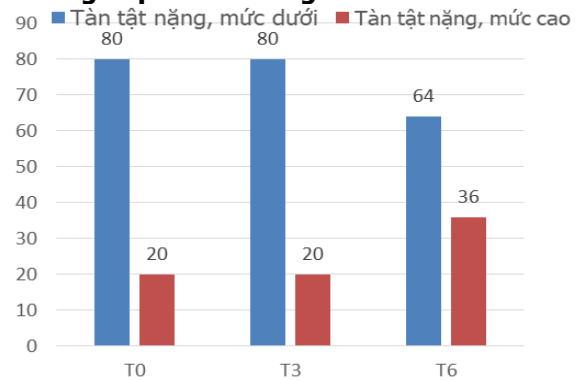
Bảng 3.1. Đặc điểm chung bệnh nhân nghiên cứu

Đặc điểm		
Giới	Nam	21 (84%)
	Nữ	4 (16%)
Tuổi		31,7 ± 7,9
Thời gian bị CTSN (tháng)		21,6 ± 9,0

Mức độ rối loạn ý thức (GCS)	Nặng	1 (4%)
	Trung bình	1 (4%)
	Nhẹ	23 (92%)

Nhận xét: Kết quả trong nghiên cứu tỷ lệ nam/ nữ ~ 5/1, độ tuổi trung bình của bệnh nhân là 31,7±7,9 (tuổi), 92% bệnh nhân rối loạn ý thức mức độ nhẹ đánh giá theo thang điểm Glasgow.

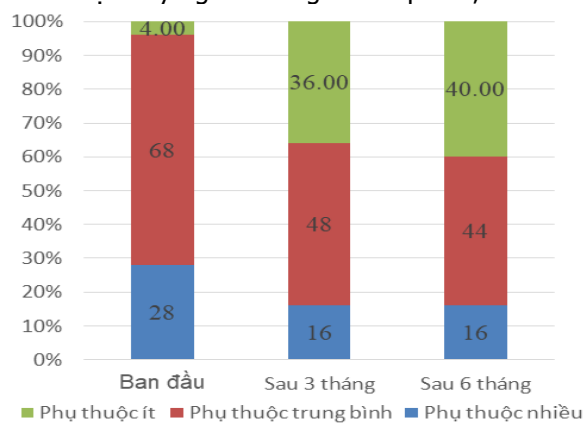
3.1. Sự cải thiện chức năng thần kinh đánh giá qua các thang điểm



p < 0,05

Biểu đồ 3.1. Phân loại điểm GOSE trước và sau điều trị

Nhận xét: Đánh giá theo thang điểm GOSE, trong nghiên cứu 100% bệnh nhân tàn tật nặng kể cả trước và sau điều trị. Trước điều trị 80% tàn tật nặng, mức dưới, tỷ lệ này không đổi tại thời điểm 3 tháng sau điều trị, và giảm xuống 64% tại thời điểm 6 tháng sau điều trị can thiệp. Khác biệt có ý nghĩa thống kê với p < 0,05.



p < 0,05

Biểu đồ 3.2. Phân loại mức độ độc lập chức năng theo thang điểm FIM

Nhận xét: Có sự cải thiện tích cực mức độ độc lập chức năng theo thang điểm FIM. Tỷ lệ bệnh nhân phụ thuộc chức năng mức độ trung bình vẫn chiếm đa số ở các thời điểm khảo sát.

Trước điều trị chỉ có 4% bệnh nhân phụ thuộc mức độ ít, sau 6 tháng tỷ lệ này là 40,0%. Sự khác biệt có ý nghĩa thống kê với $p < 0,05$.

Bảng 3.2. Điểm FIM trung bình trước và sau điều trị

Điểm FIM	Ban đầu	Sau 3 tháng	Sau 6 tháng
	55,04 ± 20,52	63,52 ± 22,37	69,05 ± 23,30

p_{D0-D3}, p_{D0-D6}	< 0,001
------------------------	---------

Nhận xét: Có sự cải thiện tích cực về điểm FIM trung bình của các bệnh nhân nghiên cứu, điểm FIM tăng ở cả thời điểm sau 3 tháng cũng như 6 tháng sau điều trị. Hay có thể nói bệnh nhân có sự cải thiện tốt lên trong độc lập chức năng sinh hoạt hàng ngày. Sự khác biệt có ý nghĩa thống kê với $p < 0,001$.

Bảng 3.3. Điểm chất lượng cuộc sống SF – 36 trước và sau điều trị

Chất lượng cuộc sống (SF-36)	Ban đầu (Mean±SD)	3 tháng (Mean±SD)	6 tháng (Mean±SD)	p-value
Hoạt động thể chất	7,5 ± 11,1	20,9 ± 22,6	28,0 ± 23,5	0,0032
Hạn chế do sức khỏe thể chất	0,0 ± 0,0	0,0 ± 0,1	2,0 ± 10,0	0,5817
Hạn chế do vấn đề sức khỏe tinh thần	4,5 ± 21,3	13,4 ± 33,3	13,0 ± 34,4	0,659
Năng lượng/mệt mỏi	36,7 ± 11,5	57,6 ± 18,1	66,1 ± 13,7	0,0007
Trạng thái tâm lý	42,7 ± 8,3	62,9 ± 18,8	70,9 ± 14,0	0,0007
Hoạt động xã hội	20,8 ± 7,2	42,1 ± 23,4	62,0 ± 21,8	0,0001
Sự đau đớn	63,3 ± 31,8	84,8 ± 25,7	95,0 ± 11,8	0,0016
Sức khỏe chung	33,3 ± 10,4	49,5 ± 14,0	59,1 ± 9,0	0,0000

Nhận xét: Chất lượng cuộc sống đánh giá theo thang điểm SF – 36 được chia làm nhiều phần nhỏ. Đánh giá về hoạt động thể chất, tình trạng năng lượng/mệt mỏi, trạng thái tâm lý, hoạt động xã hội có sự cải thiện tăng điểm sau điều trị, khác biệt trước – sau điều trị có ý nghĩa thống kê với $p < 0,05$.

IV. BÀN LUẬN

Tại Việt Nam, đối với CTSN chỉ mới có nghiên cứu về ghép TBG trên nhóm bệnh nhân cấp tính –sau chấn thương 2 đến 3 giờ, kết quả có sự cải thiện tăng rõ rệt chỉ số BI và Glasgow so với nhóm chứng sau 4 tuần điều trị⁴. Tuy nhiên, không phải bệnh nhân nào cũng có thể tiếp cận điều trị tế bào gốc vào thời điểm vàng sau chấn thương, vì vậy khả năng áp dụng vào thực tế lâm sàng còn hạn chế.

Trong khi đó, phần lớn bệnh nhân CTSN hiện nay thuộc giai đoạn mạn tính, PHCN đang là điều trị chính, các phương pháp thúc đẩy sự chữa lành của tổn thương thần kinh chưa được nghiên cứu áp dụng nhiều dẫn đến hiệu quả PHCN còn hạn chế. Nhận thấy tiềm năng to lớn của TBG trong vấn đề này, chúng tôi tiến hành nghiên cứu nhằm nâng cao hiệu quả PHCN thần kinh trên nhóm bệnh nhân di chứng CTSN, và kết quả thu được bước đầu chứng minh được hiệu quả của phương pháp can thiệp.

4.1. Đặc điểm chung đối tượng nghiên cứu. Trong nghiên cứu của chúng tôi thấy tỷ lệ nam/nữ bị CTSN kín là 5,25 (nam chiếm 84%, nữ chiếm 16%), độ tuổi trung bình của bệnh

nhân trong nghiên cứu là 31,7 ± 7,9 tuổi. Đặc điểm này phù hợp với tính hình dịch tễ của CTSN nói chung cũng như CTSN kín nói riêng. Trong nghiên cứu của Sharma và cộng sự, trên 50 bệnh nhân CTSN kín tỷ lệ nam/nữ ~ 5/1; tuổi trung bình của bệnh nhân ~ 30 tuổi⁵. Theo nghiên cứu của Vũ Minh Hải (2021) tỷ lệ nam/nữ là 5,8/1 và tuổi trung bình của bệnh nhân 34,2 ± 21,2 tuổi⁶. Có thể thấy bệnh nhân nghiên cứu chủ yếu là nam giới, trẻ tuổi, đang độ tuổi lao động. Họ là trụ cột gia đình, cũng như có nhiều mối quan tâm hơn phụ nữ, nên thường phải tham gia giao thông hoặc làm những công việc nguy cơ chấn thương cao hoặc chơi mạo hiểm hơn nữ giới.

Thời gian bị CTSN của bệnh nhân trong nghiên cứu là 21,6 ± 9,0 tháng, 92% rối loạn ý thức mức độ nhẹ, tỷ lệ này cao hơn so với nghiên cứu của tác giả Sharma (mức độ rối loạn ý thức nhẹ là 54%)⁵. Điều này có thể do khác biệt về quần thể nghiên cứu, cũng như cỡ mẫu của chúng tôi còn nhỏ, tính đại diện chưa cao.

4.2. Sự cải thiện chức năng thần kinh đánh giá qua các thang điểm. Mức độ tàn tật theo thang điểm GOSE tỷ lệ tàn tật nặng, mức dưới trước điều trị là 80%, giảm còn 64% sau 6 tháng điều trị; trước điều trị chỉ có 4% bệnh nhân phụ thuộc vận động mức độ ít theo thang điểm FIM, tăng lên 40% sau điều trị, điểm FIM trung bình trước điều trị là 55,04 ± 20,52, tăng 14,01 điểm (tương đương 25,5%) sau 6 tháng can thiệp. Điểm chất lượng cuộc sống của bệnh

nhân qua thang điểm SF – 36 tăng sau điều trị, sự khác biệt về phân loại GOSE, điểm FIM, điểm SF – 36 có ý nghĩa thống kê với $p < 0,05$.

So sánh với kết quả của Sharma và cộng sự (2020) nghiên cứu ghép tế bào gốc đơn nhân từ thân từ tủy xương trên 50 bệnh nhân CTSN mạn tính, đặc điểm đối tượng nghiên cứu tương đồng với nghiên cứu của chúng tôi. Điểm FIM trung bình trước điều trị là 55 điểm, sau thời gian theo dõi trung bình 22 tháng điểm FIM tăng 6,36 điểm (tương đương 11,4%), kết quả này thấp hơn kết quả nghiên cứu của chúng tôi trong khi thời gian quan sát dài hơn⁵. Lý giải điều này có thể do sự khác biệt trong phương pháp điều trị, bệnh nhân trong nghiên cứu của chúng tôi được điều trị kết hợp PHCN liên tục trong thời gian nghiên cứu, trong khi nghiên cứu trên chỉ ghép TBG đơn nhân từ thân từ tủy xương đơn thuần. Từ đó, có thể khẳng định được vai trò quan trọng không thể thay thế của PHCN trên nhóm bệnh nhân này.

4.3. Phương pháp ghép Tế bào gốc kết hợp Phục hồi chức năng. Trong nghiên cứu, chúng tôi tiến hành tập PHCN cho bệnh nhân với các bài tập phù hợp với từng giai đoạn bệnh, liên tục trong vòng 6 tháng. Các bệnh nhân trước khi được tập PHCN đều được lượng giá, từ đó có các bài tập cụ thể, sau khi được điều trị tại bệnh viện Phục hồi chức năng Hà Nội, quá trình tập tại nhà của bệnh nhân cũng được nhóm nghiên cứu theo dõi quản lý chặt chẽ. Quá trình tập PHCN cải thiện các vấn đề về vận động từ đó cải thiện khả năng độc lập vận động của bệnh nhân trong sinh hoạt, cải thiện mức độ tàn tật trên lâm sàng.

Xét về cơ chế tác dụng của điều trị của ghép TBG một số nghiên cứu cho thấy sau khi được đưa vào cơ thể, tế bào gốc đơn nhân từ tủy xương nhân đi tới vùng não bị tổn thương nhân lên và biệt hóa thành các tế bào khác nhau như tế bào thần kinh, tế bào thần kinh đệm và thúc đẩy quá trình tái tạo thần kinh. Trong CTSN mạn tính, mất myelin và tổn thương sợi trục gây ra sự gián đoạn dẫn truyền tín hiệu, các tế bào thần kinh đệm giúp tái tạo myelin và sửa chữa những kết nối thần kinh tổn thương đó⁷. Ngoài ra, tế bào gốc đơn nhân từ tủy xương bảo vệ sự thoái hóa chất trắng và sự phá vỡ mao mạch thứ phát sau chấn thương cấp tính, chúng tiết ra các yếu tố tăng trưởng thần kinh (NGF), yếu tố dinh dưỡng thần kinh có nguồn gốc từ thần kinh đệm (GDNF), yếu tố tăng trưởng nội mô mạch máu, yếu tố tăng trưởng nguyên bào sợi giúp bảo vệ

thần kinh và ức chế tổn thương thứ phát của thần kinh⁸.

Tóm lại, quá trình PHCN cải thiện chức năng vận động, khả năng nhận thức của bệnh nhân kết hợp tác dụng phục hồi thần kinh của TBG thông qua việc hình thành tế bào thần kinh, tân sinh mạch, sản xuất các yếu tố tăng trưởng và các hiệu ứng tuyến nội tiết cải thiện chức năng vùng não bị tổn thương mang lại sự biến đổi cả về chất và lượng trên nhóm bệnh nhân CTSN mạn tính. Kết quả được chứng minh trên các bệnh nhân trong nghiên cứu này đã có những tiến triển tích cực.

V. KẾT LUẬN

- Phục hồi chức năng kết hợp ghép tế bào gốc đơn nhân từ thân từ tủy xương trên bệnh nhân CTSN kín, giai đoạn 6 – 36 tháng sau chấn thương có tác dụng tích cực trong cải thiện mức độ tàn tật, chức năng độc lập vận động cũng như chất lượng cuộc sống của bệnh nhân.
- Không phát hiện các biến chứng bất thường trong vòng 3-6 tháng kể từ khi can thiệp.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. **Jennett B.** Epidemiology of head injury. Arch Dis Child. 1998;78(5):403-406.
2. **Hwang PY, Lewis PM, Balasubramani YV, Madan A, Rosenfeld JV.** The epidemiology of BCVI at a single state trauma centre. Injury. 2010;41(9):929-934.
3. **Pham CV, Luong AM, Bachani AM, Nguyen TV, Tran NT, La QN.** Injury Mortality in Vietnam: Patterns and Trends, 2005-2013. J Public Health Manag Pract JPHMP. 2018;24 Suppl 2:S44-S51.
4. **Nguyễn Duy Thăng, Nguyễn Việt Quang, Trần Ngọc Vũ, Hà Thị Phương Lan, Bùi Thị Diễm Thu.** Điều trị chấn thương sọ não cấp tính bằng ghép tế bào gốc tự thân tại bệnh viện Trung ương Huế. Tạp Chí Học Lâm Sàng. 2020;59:20-25.
5. **Sharma AK, Sane HM, Kulkarni PP, Gokulchandran N, Biju H, Badhe PB.** Autologous bone marrow mononuclear cell transplantation in patients with chronic traumatic brain injury- a clinical study. Cell Regen Lond Engl. 2020;9(1):3.
6. **Vũ Minh Hải.** Tỉ lệ, đặc điểm và thái độ xử trí chấn thương sọ não máu tụ ngoài màng cứng tịa bệnh viện đa khoa tỉnh Thái Bình. Tạp Chí Học Việt Nam. 2021;503(1):257-260.
7. **Sharma A, Sane H, Gokulchandran N, et al.** A clinical study of autologous bone marrow mononuclear cells for cerebral palsy patients: a new frontier. Stem Cells Int. 2015;2015:905874.
8. **Bedi SS, Walker PA, Shah SK, et al.** Autologous bone marrow mononuclear cells therapy attenuates activated microglial/macrophage response and improves spatial learning after traumatic brain injury. J Trauma Acute Care Surg. 2013;75(3):410-416.