

Hiệu quả bước đầu ghép tế bào gốc tủy xương tự thân ở bệnh nhân xơ gan rượu mất bù

Initial outcomes of autologous bone-marrow stem cell transplantation in patients with alcoholic decompensated cirrhosis

Nguyễn Tiến Thịnh, Trần Thị Ánh Tuyết, Lý Tuấn Khải,
Hồ Xuân Trường, Trương Thị Minh Nguyệt,
Nguyễn Trọng Tuyển, Đinh Trường Giang,
Mai Thanh Bình, Ngô Thị Minh Hạnh, Phạm Thảo Tố
và Nguyễn Văn Thái*

Bệnh viện Trung ương Quân đội 108

Tóm tắt

Mục tiêu: Đánh giá hiệu quả điều trị tế bào gốc tủy xương tự thân trên bệnh nhân xơ gan mất bù do rượu theo chức năng gan, mô bệnh học và chênh áp cửa chủ. **Đối tượng và phương pháp:** Nghiên cứu tiến cứu so sánh trước và sau điều trị tế bào gốc tủy xương tự thân ở bệnh nhân xơ gan rượu mất bù. Bệnh nhân được theo dõi về lâm sàng và xét nghiệm ở thời điểm 1, 3, 6 tháng sau ghép. Kết quả điều trị được đánh giá theo điểm Child-Pugh, điểm MELD, độ xơ hoá gan và chênh áp cửa chủ. **Kết quả:** Nghiên cứu 10 bệnh nhân xơ gan rượu mất bù được điều trị tế bào gốc tủy xương tự thân. Số lượng tế bào CD34⁺ dịch tủy xương thu gom được $0,853 \times 10^6$ tế bào/ml. Mức độ vàng da và cổ trướng cải thiện đáng kể, không ghi nhận biến chứng ở các bệnh nhân trong thời gian nghiên cứu. Nồng albumin tăng lên có ý nghĩa tại các thời điểm sau điều trị so với thời điểm T0 với các giá trị tương ứng với T1, T3 và T6: $35,15 \pm 7,21$; $40,84 \pm 5,2$, $39,73 \pm 4,28$ và $40,77 \pm 6,37$. Điểm Child-Pugh có cải thiện tại thời điểm 6 tháng ($5,50 \pm 1,58$) so với trước điều trị ($6,90 \pm 2,08$) với $p < 0,05$. Trong khi điểm MELD, mô bệnh học và chênh áp cửa chủ chưa có sự cải thiện. **Kết luận:** Chức năng gan cải thiện rõ cả lâm sàng và xét nghiệm ở các thời điểm sau điều trị bào gốc tủy xương tự thân so với trước can thiệp, không ghi nhận biến chứng liên quan đến điều trị tế bào gốc.

Từ khoá: Tế bào gốc, tủy xương, xơ gan do rượu.

Summary

Objective: To evaluate the efficacy of autologous bone marrow stem cell transplantation on liver function, histopathology, and hepatic vein pressure gradient. **Subject and method:** Prospective method, comparing before and after treatment alcoholic decompensated cirrhosis with autologous bone marrow stem cells. Results were evaluated according to the Child-Pugh score, MELD score, histopathological images, and hepatic vein pressure gradient. The patients were followed up at 1, 3, and 6 months after transplantation. **Result:** The study included 10 alcoholic decompensated cirrhosis patients with bone marrow stem cell transplantation. The CD34⁺ cell of bone marrow fluid collected was 0.853×10^6 cells/ml. There was a significant improvement in the clinical profile containing jaundice and ascites. No complication was observed in those patients during follow-up. Albumin level was significantly increased

Ngày nhận bài: 21/8/2024, ngày chấp nhận đăng: 26/8/2024

* Tác giả liên hệ: thaisalem0203@gmail.com - Bệnh viện Trung ương Quân đội 108

after transplantation in comparison with before treatment with $p < 0.05$. After 6 months, Child-Pugh score was significantly higher than before treatment (T0) with values 5.50 ± 1.58 and 6.90 ± 2.08 , respectively. There was no improvement in the MELD score, histopathological images, and hepatic vein pressure gradient. *Conclusion:* Liver function significantly improved in alcoholic decompensated cirrhosis patients after treatment with autologous bone marrow stem cells, and no complication was observed relating to stem cell transplantation.

Keywords: Stem cells, bone marrow, alcoholic cirrhosis.

I. ĐẶT VẤN ĐỀ

Xơ gan là nguyên nhân hàng đầu gây tử vong trên toàn thế giới, chiếm 2,4% số ca tử vong trong năm 2019. Nguyên nhân chính của xơ gan là lạm dụng rượu, vi rút viêm gan B, viêm gan C, bệnh gan tự miễn và xơ gan mật¹. Sau nhiều năm tiến triển thành xơ gan mất bù với các biểu hiện: Vàng da, cổ trướng, viêm phúc mạc, chảy máu tiêu hóa hoặc bệnh não gan. Một khi đã xuất hiện một trong các biến chứng, tỷ lệ sống sau 5 năm giảm hơn 20%. Ghép gan hiện nay được xem là phương pháp duy nhất điều trị hiệu quả cho bệnh nhân xơ gan mất bù. Tuy nhiên với chi phí cao, thời gian chờ đợi để thực hiện ghép kéo dài do sự thiếu hụt nguồn gan cho và điều trị chống thải ghép sau khi ghép là những yếu tố hạn chế của ghép gan. Những tiến bộ mới trong nghiên cứu về sự tái tạo gan đã cho biết có 3 mức độ tế bào đáp ứng với quá trình tổn thương gan và bù đắp tế bào gan chức năng bị mất². Đầu tiên là tế bào gan trưởng thành đáp ứng với các tổn thương nhẹ của gan bằng sự phân chia từ 1 đến 2 chu kỳ tế bào. Thứ hai là các tế bào gốc đầu dòng trong các hệ thống ống cơ quan với số lượng ít hơn, đáp ứng bằng sự biệt hóa có giới hạn nhưng lâu dài hơn. Thứ 3 là các tế bào gốc tủy xương đến gan từ con đường tuần hoàn tham gia vào quá trình tái tạo gan. Các tế bào này đáp ứng với các tổn thương nghiêm trọng của gan, ban đầu đến gan dưới dạng quần thể tế bào trung gian sau đó phát triển thành các tế bào gan. Những năm gần đây, các nhà khoa học đã chứng minh tế bào gốc tủy xương có tác dụng bổ sung và hàn gắn tổn thương ở gan. Nhiều nhóm nghiên cứu đã công bố thành công bước đầu kết quả áp dụng tế bào gốc tủy xương trong điều trị xơ gan mất bù và bước đầu khẳng định là một hướng điều trị có hiệu quả kéo dài tuổi thọ và nâng cao chất lượng cuộc sống.

Tại Việt Nam tế bào gốc tủy xương đã được áp dụng trong điều trị tổn thương xương khớp, suy tim

sau nhồi máu cơ tim cấp, xơ gan do vi rút viêm gan B, nhồi máu não... và bước đầu đã thu được những kết quả tương đối khả quan. Tuy nhiên phương pháp này chưa thực sự trở thành phương thức điều trị chính thống và thường quy ở bệnh nhân xơ gan nói chung và xơ gan rượu nói riêng. Do đó chúng tôi thực hiện nghiên cứu này nhằm mục tiêu: *Đánh giá hiệu quả điều trị tế bào gốc tủy xương tự thân ở bệnh nhân xơ gan rượu mất bù.*

II. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP

2.1. Đối tượng

Đối tượng nghiên cứu gồm 10 bệnh nhân xơ gan rượu mất bù có điểm Child-Pugh ≤ 11 được lựa chọn vào nhóm nghiên cứu được điều trị theo phác đồ chung cho bệnh nhân xơ gan + điều trị bằng khối tế bào gốc tủy xương.

Tiêu chuẩn chọn bệnh nhân

Bệnh nhân đã được chẩn đoán là xơ gan rượu mất bù và bỏ rượu ít nhất 6 tháng trước điều trị.

Tuổi từ 18-75

Không có ung thư gan trên siêu âm ổ bụng kết hợp với AFP (hoặc CT gan mật hoặc cộng hưởng từ gan mật khi có nghi ngờ).

Nếu phụ nữ đang ở độ tuổi sinh đẻ, sử dụng phương pháp tránh thai phù hợp.

Bệnh nhân đồng thuận tham gia nghiên cứu.

Tiêu chuẩn loại trừ

Xơ gan do HBV, HCV, xơ gan tự miễn, xơ gan mật và nguyên nhân khác.

Nồng độ creatinin huyết thanh $> 2\text{mg/dl}$.

Tỷ lệ PT/INR $> 2,5$.

Có khối u gan hoặc ung thư cơ quan khác, huyết khối tĩnh mạch cửa.

Có xuất huyết tiêu hóa gần đây hoặc viêm phúc mạc vi khuẩn tự phát.

Phụ nữ có thai, cho con bú, hoặc phụ nữ đang trong độ tuổi mang thai không thực hiện đầy đủ các biện pháp tránh thai (các phương pháp tránh thai hiệu quả: Triệt sản, vòng tránh thai, bao cao su, và các biện pháp phòng tránh sử dụng chất diệt tinh trùng).

Có một trong các bệnh sau: Xơ gan mất bù có điểm Child-Pugh ≥ 12 , rối loạn chuyển hóa nghiêm trọng, rối loạn chức năng thận nghiêm trọng, các bệnh đường hô hấp, bệnh tim mạch và/hoặc các bệnh tâm thần nghiêm trọng, các bệnh nhiễm trùng hệ thống.

2.2. Phương pháp

Thiết kế nghiên cứu: Phương pháp nghiên cứu can thiệp tiến cứu theo dõi dọc, so sánh trước sau.

Các bước tiến hành

Bệnh nhân được chọn vào nghiên cứu theo tiêu chuẩn chọn và tiêu chuẩn loại trừ. Sau đó tiến hành khai thác bệnh sử, tiền sử lạm dụng rượu theo thang điểm AUDIT, khám lâm sàng, làm xét nghiệm (công thức máu, nhóm máu, đông máu toàn bộ, sinh hoá máu: Chức năng gan, thận; enzym gan; nồng độ marker ung thư; siêu âm ổ bụng; nội soi dạ dày tá tràng; điện tim, X-quang tim phổi, chụp CT scan gan mật 3 thì; đánh giá chức năng gan tại các thời điểm trước điều trị (T0); và sau điều trị: 1 tháng (T1), 3 tháng (T3) và 6 tháng (T6); sinh thiết gan đánh giá mô bệnh học và đo chênh áp cửa chủ tại thời điểm T0 và T6.

Các xét nghiệm chuyên biệt: Xét nghiệm tuỷ xương, đếm số lượng tế bào gốc trong dịch tuỷ xương.

Bệnh nhân được chọc hút tuỷ xương khối lượng lớn từ 200-300ml, sau đó lọc lấy tế bào gốc đơn nhân tuỷ xương và có đếm số lượng tế bào CD34⁺

trong mỗi khối tế bào gốc sau khi tách chiết (máy đếm tế bào máu tự động Advia 2120i, Siemens, Đức; XN2000, Sysmex, Nhật Bản).

Truyền khối tế bào gốc tuỷ xương tự thân vào động mạch gan bằng kỹ thuật can thiệp nội mạch (phương pháp Seldinger).

Tất cả các bệnh nhân được điều trị thông thường phù hợp với giai đoạn xơ gan trong suốt quá trình theo dõi.

Các chỉ tiêu nghiên cứu

Thể tích khối tế bào gốc sau tách chiết, nồng độ tế bào CD34⁺ trong từng khối.

Chức năng gan: Albumin máu, bilirubin máu, tỷ lệ prothrombin, thang điểm Child-Pugh, điểm MELD.

Mức độ viêm và xơ hoá trên mô bệnh học theo Knodell.

Chênh áp cửa chủ trước và sau điều trị: Áp lực trên gan bít, áp lực tĩnh mạch gan tự do, chênh áp cửa chủ.

Đề tài nằm trong Đề án Khoa học công nghệ tăng cường năng lực nghiên cứu để phát triển kỹ thuật ghép mô, bộ phận cơ thể người tại Bệnh viện TƯQĐ 108.

III. KẾT QUẢ

3.1. Đặc điểm của nhóm nghiên cứu

Nghiên cứu tuyển chọn được 10 bệnh nhân xơ gan rượu mất bù được điều trị khối tế bào gốc tuỷ xương tự thân, tất cả các bệnh nhân đều theo dõi đến tháng thứ 6, có 2 bệnh nhân không theo dõi được tháng thứ 3 do đại dịch COVID-19 bùng phát.

Bảng 1. Đặc điểm chung của đối tượng nghiên cứu

Chỉ số		Số lượng (n = 10)	Tỷ lệ %
Tuổi		48,30 ± 6,78 (33-59)	
Giới	Nam	10	100
	Nữ	0	0,0
Lạm dụng rượu	Nghiêm trọng	09	90
	Có hại	01	10
Triệu chứng lâm sàng			
Vàng da niêm mạc		5	50
Sao mạch		7	70
Bàn tay son		7	70

Chỉ số	Số lượng (n = 10)	Tỷ lệ %
Cổ trướng	6	60
Phù 2 chi dưới	4	40
Tuần hoàn bàng hệ	4	40
Lách to	5	50
Tiền sử CMTH do vỡ giãn TMTQ	4	40
Chảy máu chân răng	2	20

Trong 10 bệnh nhân tham gia nghiên cứu, tất cả đều là nam giới, tuổi trung bình $48,30 \pm 6,78$, trẻ nhất là 33 tuổi, lớn nhất là 59 tuổi. Trạng lạm dụng rượu theo bộ câu hỏi AUDIT, có 9/10 bệnh nhân mức độ sử dụng rượu nghiêm trọng, chỉ có 1 bệnh nhân sử dụng rượu mức độ có hại. Triệu chứng lâm sàng thường gặp nhất là sao mạch, bàn tay son (70%), cổ trướng (60%), lách to (50%), tuần hoàn bàng hệ (40%), tiền sử CMTH do vỡ giãn tĩnh mạch thực quản (40%).

Bảng 2. Đặc điểm thu gom tủy xương của đối tượng nghiên cứu

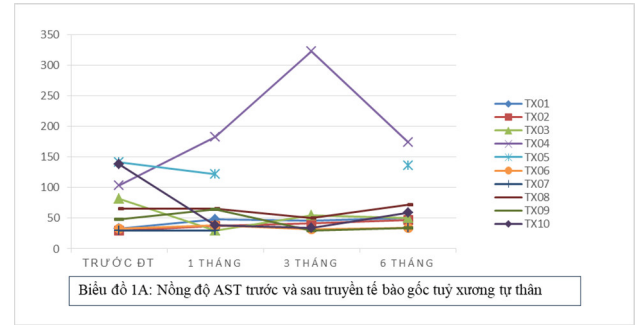
Chỉ tiêu	Đơn vị	Giá trị (n = 10)
Thể tích dịch tủy xương thu gom	ml	300
Số lượng tế bào có nhân	G/L	$34,13 \pm 26,41$
Tỷ lệ tế bào đơn nhân	%	$71,55 \pm 17,88$
Tỷ lệ GRAN	%	$29,45 \pm 14,59$
Tỷ lệ loại bỏ hồng cầu	%	$99,09 \pm 1,51$
Số lượng tế bào CD34 ⁺ /1ml (khối TBG)	$\times 10^6$	$0,85 \pm 0,21$
Tỷ lệ CD34 ⁺ sống	%	$95,78 \pm 5,98$
Số lượng tế bào MSC/ml (khối TBG)	$\times 10^3$	$2,98 \pm 1,09$
Cấy khuẩn (khối TBG)	%	100%
Cấy nấm (khối TBG)	%	100%

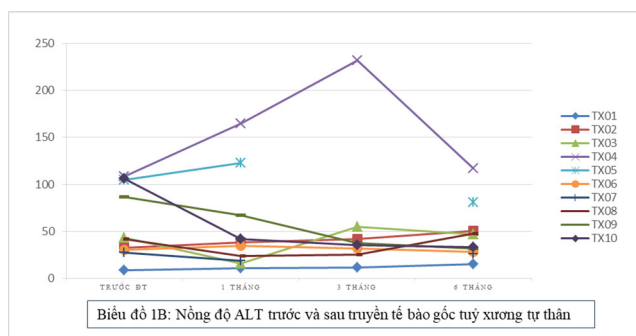
MSC: Mesenchymal Stem Cell.

3.2. Hiệu quả về lâm sàng, cận lâm sàng sau ghép tế bào gốc tủy xương tự thân

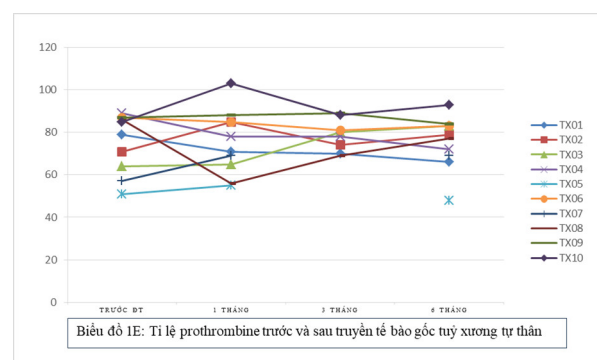
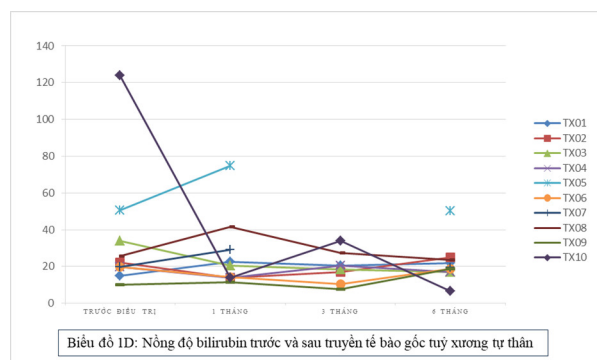
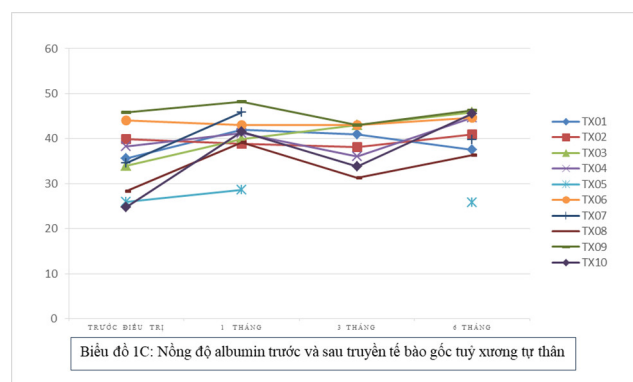
Tất cả 10 bệnh nhân được truyền khối tế bào gốc không xảy ra tai biến biến chứng nào. Đặc điểm lâm sàng về chức năng gan của bệnh nhân được đánh giá tại thời điểm trước điều trị, 3 tháng và 6 tháng. Có 2 bệnh nhân không tái khám tại thời điểm 3 tháng sau truyền khối tế bào gốc do đại dịch COVID-19. Kết quả cho thấy cải thiện chức năng gan sau 3 tháng và 6 tháng điều trị tế bào gốc, trong đó cải thiện rõ nhất là triệu chứng cổ trướng, vàng da, chán ăn và mệt mỏi.

Xét nghiệm enzym gan của 10 bệnh nhân sau truyền khối tế bào gốc tủy xương tự thân, có sự cải thiện enzym gan ở bệnh nhân TX09 và TX10, còn các bệnh nhân còn lại sự thay đổi không có sự khác biệt (Biểu đồ 1A, 1B).





Các xét nghiệm về chức năng gan cũng được cải thiện: Nồng độ albumin tại thời điểm T1 và T6 thay đổi có ý nghĩa thống kê so với thời điểm T0 với $p < 0,05$ (Biểu đồ 1C), đặc biệt ở 3 bệnh nhân TX03, TX08 và TX10. Trong khi nồng độ bilirubin và tỉ lệ prothrombine có cải thiện nhưng chưa có sự khác biệt rõ rệt (Biểu đồ 1D, 1E).



Điểm Child-Pugh đánh giá mức độ suy chức năng gan có cải thiện đáng kể sau 6 tháng can thiệp truyền khối tế bào gốc tủy xương tự thân. Điểm Child-Pugh giảm từ $6,9 \pm 2,08$ điểm trước điều trị xuống $5,5 \pm 1,58$ điểm sau 6 tháng can thiệp, sự khác biệt có ý nghĩa thống kê, điểm MELD cũng có sự thay đổi, tuy sự khác biệt không có ý nghĩa thống kê. Sau can thiệp truyền khối tế bào gốc tủy xương tự thân, điểm MELD đã giảm từ $10,3 \pm 22,91$ điểm trước khi can thiệp xuống còn $9,5 \pm 2,55$ điểm sau 6 tháng can thiệp (Bảng 3).

Bảng 3. Thay đổi điểm Child-Pugh và MELD

Chỉ số	T0	T1	T3	T6	p
Điểm Child-Pugh	$6,9 \pm 2,08$	$6 \pm 1,76$	$6 \pm 1,76$	$5,5 \pm 1,58$	$p_{06} < 0,05$ $p_{01,03} > 0,05$
Điểm MELD	$10,3 \pm 22,91$	$10,1 \pm 4,25$	$8,88 \pm 1,96$	$9,5 \pm 2,55$	$p > 0,05$

Đánh giá về thay đổi tăng áp lực tĩnh mạch cửa và mô bệnh học trên 10 bệnh nhân xơ gan rượu sau truyền khối tế bào gốc. Kết quả nghiên cứu cho thấy không có sự thay đổi mang ý nghĩa thống kê về chênh áp tĩnh mạch cửa chủ (HVPG) sau 6 tháng can thiệp. Chênh áp tĩnh mạch cửa chủ đo được ở thời điểm 6 tháng sau can thiệp điều trị ở 10 bệnh nhân

trung bình là $9,1 \pm 4,85$ mmHg không khác biệt nhiều so với thời điểm trước can điều trị là $8,81 \pm 4,05$ mmHg. Xét nghiệm mô bệnh học của bệnh phẩm sinh thiết gan được đánh giá bởi bác sĩ giải phẫu bệnh, theo thang điểm Knodell được phân chia điểm viêm hoại tử và điểm xơ hóa. Kết quả nghiên cứu của chúng tôi không có sự thay đổi về

mô bệnh học trước và sau 6 tháng điều trị theo hệ thống phân loại Knodell (Bảng 4).

Bảng 4. Thay đổi mô bệnh học và chênh áp cửa chủ

MBH theo Knodell	T0	T6	T0-T6
Điểm viêm	5 ± 1,7	6,2 ± 2,66	-1,2
Điểm xơ	3,1 ± 0,99	3,1 ± 0,88	0,0
HVPG	9,04 ± 3,76	9,1 ± 4,85	p>0,05

IV. BÀN LUẬN

4.1. Đặc điểm của đối tượng nghiên cứu

Xơ gan rượu là nguyên nhân của gần 50% bệnh nhân xơ gan, khoảng 10% ca chết liên quan đến rượu. So với bệnh gan mạn tính khác thì bệnh nhân bị xơ gan rượu có xu hướng xuất hiện ở giai đoạn muộn hơn với tỷ lệ mất bù xơ gan cao hơn³. Khác với xơ gan do viêm gan vi rút B, vi rút C, quá trình bệnh lý thường trải qua con đường diễn tiến 30-40 năm mới dẫn đến xơ gan, ở bệnh nhân xơ gan rượu, phụ thuộc vào lứa tuổi uống rượu, giới tính, số lượng, hình thức uống rượu, thời gian uống rượu, rối loạn vi khuẩn chí đường ruột, bệnh lý béo phì và yếu tố di truyền. Do đó độ tuổi xơ gan rượu không đồng nhất⁴. Trong nghiên cứu của chúng tôi, tuổi trung bình là 48,3 tuổi, tuổi trẻ nhất là 33 tuổi, trong khi cao tuổi nhất là 59 tuổi. Tỷ lệ nam giới chiếm 100%.

Triệu chứng lâm sàng cổ trướng là dấu hiệu đặc trưng của xơ gan mất bù, thường chiếm tỷ lệ khoảng 10% số bệnh nhân xơ gan⁵, và là triệu chứng thường gặp nhất ở bệnh nhân xơ gan mất bù với tỷ lệ 54,8%⁶. Phù 2 chi dưới trong nghiên cứu của chúng tôi chiếm tỷ lệ 40%. Kết quả này cao hơn một số nghiên cứu như Zacharakis GH và Trần Ngọc Ánh với tỷ lệ phù 2 chi lần lượt là 28,5% đến 29,1%⁷⁻⁸. Trong khi các triệu chứng này trong nghiên cứu của tác giả Phạm Cẩm Phương và cộng sự ở 102 bệnh nhân xơ gan thấp hơn so với nghiên cứu của chúng tôi⁹.

Về đặc điểm khối tế bào gốc tuỷ xương tự thân thu gom trước điều trị, kết quả bảng 2 cho thấy, số lượng tế bào có nhân trong khối tế bào gốc tuỷ xương thu được là $34,13 \pm 26,41$ G/L, tỉ lệ tế bào đơn nhân chiếm ưu thế với $71,55 \pm 17,88\%$. Số lượng tế bào gốc CD34+ là $0,853 \pm 0,206 \times 10^6$ TB/mL. Số lượng tế bào gốc CD34+ trong nghiên cứu của

chúng tôi cao hơn so với nghiên cứu của Lý Tuấn Khải trên bệnh nhân xơ gan do HBV¹⁰ và khác biệt không nhiều với nghiên cứu của Nguyễn Hoàng Ngọc trên đối tượng bệnh nhân đột quỵ nhồi máu não¹¹. Tỷ lệ sống của tế bào gốc tạo máu trong nghiên cứu này là $95,78 \pm 5,98\%$. Số lượng tế bào CD34 sống trong nghiên cứu của chúng tôi tương đương với nghiên cứu của Hernandez và cộng sự khi tách chiết thành phần tế bào đơn nhân từ dịch tuỷ xương bằng mách tách tế bào tự động với 93% tế bào gốc tạo máu CD34+ sống sau quá trình tách chiết¹². Số lượng tế bào MSC trong khối TBG là $2,98 \pm 1,09 \times 10^3$ /mL ($1,86-4,63 \times 10^3$ /mL). Tác giả Nguyễn Hoàng Ngọc cũng thực hiện quy trình như của chúng tôi và cho kết quả $56,33 \pm 14,82$ cụm CFU-F/ 10^6 TB và có $3,92 \pm 2,66 \times 10^4$ tế bào MSC¹¹. Như vậy có thể thấy là kết quả nghiên cứu về nuôi cấy cụm CFU-F của các tác giả có sự khác nhau, theo chúng tôi là do xét nghiệm này chưa chuẩn hóa giữa các trung tâm, sử dụng môi trường nuôi cấy khác nhau, mẫu nuôi cấy thời gian nuôi cấy không thống nhất.

4.2. Đánh giá hiệu quả sau ghép tế bào gốc tuỷ xương tự thân

Trong quá trình theo dõi 10 bệnh nhân trong 6 tháng chúng tôi không gặp các biến chứng hội chứng não gan, hội chứng gan thận, ung thư gan, viêm phúc mạc vi khuẩn tự phát và xuất huyết tiêu hoá.

Đánh giá về sự thay đổi chức năng gan sau can thiệp cho thấy các chỉ số chức năng gan đều cải thiện so với trước điều trị. Các chỉ số enzyme gan giảm mặc dù sự thay đổi chưa có ý nghĩa thống kê. Trong khi đó, chỉ số albumin tăng hơn các tại các thời điểm theo dõi 1 tháng, 3 tháng và 6 tháng sau can thiệp so với trước điều trị, sự khác biệt cả 2 chỉ số trên có ý nghĩa thống kê tại thời điểm 1 tháng và

6 tháng (Biểu đồ 1C). Ngoài ra, chỉ số bilirubin của bệnh nhân sau can thiệp tháng thứ 1, tháng thứ 3 và tháng thứ 6 giảm so với trước điều trị, tuy sự khác biệt không có ý nghĩa thống kê (Biểu đồ 1D). Kết quả này cho thấy truyền khối tế bào gốc tự thân làm cải thiện chức năng gan. Kết quả nghiên cứu của chúng tôi phù hợp với 1 số báo cáo gần đây về liệu pháp tế bào gốc cho bệnh nhân xơ gan. Nghiên cứu của Quinzi Deng và cộng sự về hiệu quả của liệu pháp tế bào gốc máu ngoại vi cho 33 bệnh nhân xơ gan mất bù do viêm gan B, cho thấy các chỉ số albumin và prothrombin của các bệnh nhân cải thiện có ý nghĩa thống kê tại các thời điểm 24 tuần, 36 tuần và 48 tuần sau can thiệp, trong khi kích thước lách và đường kính tĩnh mạch cửa giảm có ý nghĩa tại thời điểm 48 tuần so với trước can thiệp¹⁴. Một nghiên cứu khác của Saad Z Mahmoud trên 13 bệnh nhân xơ gan mất bù do viêm gan C cũng cho kết quả tương tự¹³. Kim và cộng sự năm 2011 cũng cho thấy truyền tế bào gốc tủy xương tự thân (autologous bone marrow- ABMi) làm tăng nồng độ albumin huyết thanh, điểm Child- Pugh, dung tích của gan đo bằng MRI, và cải thiện tình trạng cổ trướng ở bệnh nhân xơ gan mất bù do HBV. Saito và cộng sự trong nghiên cứu gần đây cũng thấy hiệu quả và tính an toàn của phương pháp sử dụng ABMi trong điều trị bệnh nhân xơ gan do rượu¹⁵.

Tình trạng cải thiện các thông số chức năng gan cũng được phản ánh chung thông qua điểm Child-Pugh và MELD (Bảng 3). Tại thời điểm 6 tháng sau can thiệp, điểm Child-Pugh trung bình của nhóm bệnh nhân nghiên cứu giảm có ý nghĩa so với trước điều trị ($6,9 \pm 2,08$ so với $5,5 \pm 1,58$, $p < 0,05$). Mặc dù điểm MELD thay đổi không có ý nghĩa thống kê ($10,3 \pm 22,91$ so với $9,5 \pm 2,55$, $p > 0,05$). Trong nghiên cứu của Saad Z. Mahmoud, tỷ lệ bệnh nhân xơ gan Child-Pugh B tăng lên trong khi tỷ lệ Child-Pugh C giảm đi, sự thay đổi này là có ý nghĩa tại thời điểm 3 tháng ($p = 0,044$)¹³. Điểm MELD có giảm nhưng sự khác biệt chưa có ý nghĩa thống kê ($13,9 \pm 1,8$ so với $15,3 \pm 3,5$, $p > 0,271$). Trong nghiên cứu của Chen (2019), cả điểm Child-Pugh và điểm MELD đều giảm có ý nghĩa¹⁶.

Kết quả đo chênh áp của chủ cho thấy chênh áp của chủ tại thời điểm trước điều trị và sau 6 tháng

can thiệp lần lượt là $9,04 \pm 3,76$ và $9,1 \pm 4,85$ mmHg, sự khác biệt không có ý nghĩa thống kê. Kết quả này gợi ý 6 tháng là chưa đủ để TB gốc có thể làm thay đổi hình thái gan hoặc chưa đủ cơ sở để đánh giá hiệu quả thực tế của truyền khối TB gốc tự thân trong điều trị xơ gan, đồng thời cỡ mẫu nhỏ. Cần tiếp tục theo dõi với thời gian dài hơn để có thể đánh giá hiệu quả thực tế của phương pháp truyền TB gốc tự thân trong việc thay đổi hình thái và huyết động của gan ở BN xơ gan rượu mất bù.

Đánh giá về thay đổi mô bệnh học, được coi là tiêu chuẩn vàng trong chẩn đoán xơ hóa gan và xơ gan. Trong nghiên cứu của chúng tôi, tất cả các bệnh nhân nhóm điều trị được sinh thiết gan trước điều trị và sau 24 tuần sau điều trị. Xét nghiệm mô bệnh học của bệnh phẩm sinh thiết gan trước và sau điều trị được đánh giá bởi bác sĩ giải phẫu bệnh, theo thang điểm Knodell¹⁷ được phân chia điểm viêm hoại tử và điểm xơ hóa. Kết quả nghiên cứu cho thấy cả điểm viêm và điểm xơ sau điều trị có thay đổi so với trước điều trị, tuy nhiên sự khác biệt không có ý nghĩa thống kê. Tác giả Yoon Ok Jang¹⁸ nghiên cứu trên 12 bệnh nhân xơ gan do rượu đã được khẳng định bằng mô học, theo hệ thống xơ hóa Laennec, cải thiện mô học được quan sát thấy ở 6 trên 11 bệnh nhân (54,5%); điểm Child-Pugh cải thiện ở mười bệnh nhân (90,9%).

Những kết quả nghiên cứu trên từng bước khẳng định tính an toàn và hiệu quả của liệu pháp điều trị tế bào gốc tủy xương tự thân, là một liệu pháp hứa hẹn trong tương lai cho những bệnh nhân xơ gan tiến triển. Cần có những nghiên cứu và tổng kết với số lượng bệnh nhân lớn hơn, thời gian theo dõi dài hơn để có thể đánh giá toàn diện tính an toàn và hiệu quả của phương pháp sử dụng tế bào gốc tủy xương tự thân trong điều trị bệnh xơ gan rượu mất bù.

V. KẾT LUẬN

Phương pháp ghép tế bào gốc tủy xương tự thân cho bệnh nhân xơ gan rượu mất bù bước đầu có hiệu quả lâm sàng, an toàn, không ghi nhận tai biến, biến chứng.

Sau 6 tháng theo dõi cho thấy có sự cải thiện nồng độ albumin, và điểm Child-Pugh ở thời điểm trước và sau 6 tháng điều trị với $p < 0,05$.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

- Huang DQ, Terrault NA, Tacke F et al (2023) *Global epidemiology of cirrhosis aetiology, trends and predictions*. Nat Rev Gastroenterol Hepatol: 388-398.
- Takami T, Terai S, Sakaida I (2012) *Advanced therapies using autologous bone marrow cells for chronic liver disease*. Discovery Medicine 14: 7-12.
- Crabb DW, Im GY, Szabo G, Mellinger JL, Lucey MR (2020) *Diagnosis and treatment of alcohol-associated liver diseases: 2019 practice guidance from the American Association for the Study of Liver Diseases*. Hepatology 71(1):306-333. doi: 10.1002/hep.30866.
- Huang DQ, Mathurin P, Cortez-Pinto H et al (2023) *Global epidemiology of alcohol-associated cirrhosis and HCC: trends, projections and risk factors*. Nat Rev Gastroenterol Hepatol 20: 37-49.
- Gordon FD (2012) *Ascites*. Clin Liver Dis 16: 285-299.
- Lee H, Kim BK (2022) *Real-world clinical features, health-care utilization, and economic burden in decompensated cirrhosis patients: A national database*. J Gastroenterol Hepatol.
- Ánh TN (2010) *Vai trò của tiểu cầu, tỷ lệ AST, ALT, APRI trong đánh giá tình trạng xơ hóa gan*. Tạp chí nghiên cứu y học, Trường Đại học Y Hà Nội, Tập 64: 4.
- Zacharakis GH, Koskinas J, Kotsiou S, Papoutselis M, Tzara F, Vafeiadis N et al (2005) *Natural history of chronic HBV infection: A cohort study with up to 12 years follow-up in North Greece (part of the Interreg I-II/EC-project)*. Journal of medical virology 77(2): 173-179.
- Cẩm Phương P, Thị Thúy Quỳnh V, Văn Thái P & cộng sự (2022) *Mô tả một số đặc điểm lâm sàng và cận lâm sàng ở bệnh nhân xơ gan*. Tạp Chí Y học Việt Nam 508 (2022).
- Nguyễn Tiến Thịnh, Đào Trường Giang, Bùi Tiến Sỹ và cộng sự (2019) *Kết quả nghiên cứu sử dụng tế bào gốc tự thân trong điều trị xơ gan mất bù do HBV*. Tạp chí Y Dược lâm sàng 108 (2019).
- Khải LT, Ngọc NH, Tuyen NV, & Truong HX *Evaluation of the effectiveness of the procedures of creating autologous stem cell product derived bone marrow fluid for treatment of ischemic stroke patients*. Journal of 108 - Clinical Medicine and Pharmacy 15. <https://doi.org/10.52389/ydls.v15iTA.740>.
- Hernández P, Cortina L, Artaza H et al (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(2): 52-56.
- Mahmoud S, Abdo E, Helal S, Eldien H, Abdeltawab D, Abd-Elkader A (2019) *Clinical and laboratory outcomes of stem cell transplantation in patients with decompensated liver cirrhosis: single-arm pilot trial*. Journal of Current Medical Research and Practice 4(1): 44-9.
- Deng Q, Cai T, Zhang S, Hu A, Zhang X, Wang Y et al (2015) *Autologous peripheral blood stem cell transplantation improves portal hemodynamics in patients with Hepatitis B virus-related decompensated cirrhosis*. Hepatitis monthly 15(12): 32498.
- Saito T, Okumoto K, Haga H, Nishise Y, Ishii R, Sato C et al (2011) *Potential therapeutic application of intravenous autologous bone marrow infusion in patients with alcoholic liver cirrhosis*. Stem cells and development 20(9): 1503-1510.
- Chen B, Pang L, Cao H, Wu D, Wang Y, Tao Y et al *Autologous stem cell transplantation for patients with viral hepatitis-induced liver cirrhosis: a systematic review and meta-analysis*. European journal of gastroenterology & hepatology 31(10): 1283-1391.
- Knodel RG, Ishak KG, Black WC et al (1981) *Formulation and application of a numerical scoring system for assessing histological activity in asymptomatic chronic active hepatitis*. Hepatology 1(5): 431-435.
- Jang YO, Kim YJ, Baik SK et al (2014) *Histological improvement following administration of autologous bone marrow-derived mesenchymal stem cells for alcoholic cirrhosis: A pilot study*. Liver international: Official journal of the International Association for the Study of the Liver 34(1): 33-41.