

Kết quả bước đầu điều trị tế bào gốc trung mô đồng loài từ dây rốn ở bệnh nhân bệnh phổi tắc nghẽn mạn tính

The initial results of treatment umbilical cord derived mesenchymal stem cells in chronic obstructive pulmonary disease patients

Tạ Bá Thắng, Đặng Thị Ngọc Quỳnh, Đào Ngọc Bằng,
Bạch Quốc Tuấn, Nguyễn Văn Dũng

Bệnh viện Quân y 103, Học viện Quân y

Tóm tắt

Mục tiêu: Đánh giá thay đổi một số chỉ số lâm sàng và cận lâm sàng ở bệnh nhân bệnh phổi tắc nghẽn mạn tính được điều trị tế bào gốc trung mô (MSCs) đồng loài phân lập từ dây rốn. **Đối tượng và phương pháp:** Nghiên cứu can thiệp trên 15 bệnh nhân bệnh phổi tắc nghẽn mạn tính ngoài đợt cấp, nhóm C và D theo GOLD (2018). Các bệnh nhân được ghép MSCs có nguồn gốc từ dây rốn của sản phụ tình nguyện hiến tặng với liều $1,5 \times 10^6$ tế bào gốc trung mô/kg cân nặng/lần, mỗi lần cách nhau 6 tháng trong 12 tháng. Bệnh nhân được đánh giá các triệu chứng lâm sàng, điểm CAT, mMRC, 6MWT, số đợt cấp, CRP, và chức năng hô hấp mỗi 3 tháng trong vòng 12 tháng. **Kết quả:** Có sự cải thiện rõ rệt mức độ khó thở, khả năng hoạt động thể lực và thông số chất lượng cuộc sống-sức khỏe, giảm số đợt cấp sau 12 tháng điều trị; nhưng chưa có sự thay đổi khác biệt về FEV1, CRP so với trước điều trị. **Kết luận:** Điều trị MSCs đồng loài từ dây rốn bước đầu đã cải thiện về triệu chứng, chất lượng cuộc sống, khả năng hoạt động thể lực và giảm đợt cấp ở bệnh nhân bệnh phổi tắc nghẽn mạn tính nhóm C và D.

Từ khóa: Tế bào gốc trung mô đồng loài từ dây rốn, bệnh phổi tắc nghẽn mạn tính.

Summary

Objective: To evaluate the changes of clinical and paraclinical characteristics in chronic obstructive pulmonary disease patients after treatment umbilical cord derived mesenchymal stem cell. **Subject and method:** 15 stable COPD patients were enrolled with C and D groups in accordance with GOLD 2018. Patients were infused intravenously allogeneic umbilical cord derived mesenchymal stem cell with dosage of 1.5×10^6 MSCs per kilogram of weight every 6 months for 12 months. Patients were followed every 3 months for 12 months: Clinical symptoms, quality-of-life (CAT), mMRC, and 6 minute walking test (6MWT), number of exacerbations, CRP, lung function test and arterial blood gas. **Result:** There was a significantly reduced mMRC score, CAT indexes, number of exacerbation and improve 6MWT values. However, the forced expiratory volume in 1 second, but CRP levels were no significantly reduced after treatment (6 and 12 months) compared with those before the treatment. **Conclusion:** Allogeneic MSCs administration has initially improved symptoms, quality of life, exercise tolerance and reduced exacerbations in COPD patients with C and D groups.

Keywords: Allogeneic umbilical cord derived mesenchymal stem cells, chronic obstructive pulmonary disease.

Ngày nhận bài: 18/10/2020, ngày chấp nhận đăng: 31/12/2020

Người phản hồi: Tạ Bá Thắng, Email: tabathang@yahoo.com - Bệnh viện Quân y 103

1. Đặt vấn đề

Bệnh phổi tắc nghẽn mạn tính (BPTNMT) đang là gánh nặng bệnh tật trên toàn thế giới. Hiện tại chưa có biện pháp điều trị hiệu quả tối ưu cũng như làm chậm quá trình tiến triển của bệnh. Theo Chiến lược toàn cầu về BPTNMT (GOLD 2020), mục tiêu chính của điều trị là giảm mức độ triệu chứng và giảm nguy cơ đợt cấp trong tương lai, tăng khả năng hoạt động thể lực và chất lượng cuộc sống cho bệnh nhân [1]. Tế bào gốc trung mô (MSCs) là các tế bào gốc đa năng có thể phân lập từ tủy xương, máu cuống rốn và mô mỡ, có tiềm năng biệt hóa thành các tế bào khác nhau. Nhiều nghiên cứu cho thấy MSCs có tác dụng chống viêm, điều biến miễn dịch và tái tạo mô...[2], [3]. Điều trị MSCs đã cho thấy cải thiện tình trạng xơ phổi, tăng áp lực động mạch phổi và giảm viêm cũng như cải thiện tình trạng khí thũng phổi ở bệnh nhân BPTNMT [4], [10]. Điều trị MSCs đồng loài từ dây rốn cho bệnh nhân BPTNMT được thực hiện lần đầu tại Việt Nam, do vậy nghiên cứu này nhằm mục tiêu: *Đánh giá thay đổi một số chỉ số lâm sàng và cận lâm sàng ở bệnh nhân bệnh phổi tắc nghẽn mạn tính sau điều trị tế bào gốc trung mô đồng loài từ dây rốn.*

2. Đối tượng và phương pháp

2.1. Đối tượng

Gồm 15 bệnh nhân được chẩn đoán xác định BPTNMT điều trị tại Trung tâm Nội Hô hấp - Bệnh viện Quân y 103 từ tháng 7 năm 2018 đến tháng 6 năm 2020, được điều trị tế bào gốc trung mô đồng loài từ dây rốn.

Tiêu chuẩn lựa chọn bệnh nhân: Chẩn đoán xác định BPTNMT ngoài đợt cấp theo GOLD (2018) [11], tình nguyện tham gia nghiên cứu, có chỉ định ghép tế bào gốc (Bệnh nhân nhóm C và D theo phân loại của GOLD 2018; ngoài đợt cấp, đã bỏ thuốc lá trên 6 tháng).

Loại trừ những bệnh nhân có hen phế quản, giãn phế quản kết hợp; bệnh tim mạch kết hợp nặng (phân suất tổng máu thất trái < 40%), các bệnh lý van tim, các bệnh lý cơ tim, rối loạn nhịp nghiêm trọng hay bệnh lý tim bẩm sinh..., suy thận mạn, viêm gan, bệnh lý cơ quan tạo máu, ung thư...; bệnh nhân không thực hiện được các nghiệm pháp và các yêu cầu của nghiên cứu, không đồng ý tham gia nghiên cứu.

2.2. Phương pháp

Nghiên cứu thử nghiệm lâm sàng không đối chứng và theo dõi dọc.

Bệnh nhân được hỏi bệnh, khám lâm sàng, đánh giá chỉ số khối cơ thể (BMI), mức độ khó thở bằng thang điểm khó thở mMRC (modified Medical Research Council), điểm CAT (COPD assessment test), đo khoảng cách đi bộ trong 6 phút (6 minute walking test - 6MWT), số đợt cấp và làm xét nghiệm công thức máu, sinh hóa máu, khí máu động mạch, điện tim, siêu âm tim, chụp cắt lớp vi tính lồng ngực, đo thông khí phổi ở các thời điểm: Trước điều trị, sau điều trị 1, 3, 6, 9 và 12 tháng.

Bệnh nhân được ghép tế bào gốc trung mô đồng loài từ dây rốn: Khối TBGTM đồng loài từ dây rốn được sản xuất tại Labo tế bào gốc (Viện Nghiên cứu Y - Dược học, Học viện Quân y) theo quy trình được Hội đồng đạo đức Bộ Y tế phê duyệt. Khối tế bào gốc trung mô được đánh giá các tiêu chuẩn đảm bảo để sử dụng được trên người (Sản phẩm được Hội đồng đạo đức Bộ Y tế cho phép sử dụng năm 2018). Các bệnh nhân được truyền tĩnh mạch khối tế bào gốc trung mô với số lượng $1,5 \times 10^6$ MSCs/kg cân nặng/1 lần (số lượng tế bào trung bình một lần truyền/bệnh nhân là $65 - 97,5 \times 10^6$), truyền 2 lần cách nhau 6 tháng theo quy trình thống nhất: Đánh giá tình trạng bệnh nhân trước truyền, truyền khối lượng MSCs pha trong 250ml dung dịch NaCl 0,9% với tốc độ 70 giọt/phút; theo dõi các tai biến, biến chứng trong 24 giờ và xử trí nếu có. Bệnh nhân được điều trị duy trì nội khoa kết hợp theo hướng

dẫn của Bộ Y tế (2018). Theo dõi và tái khám định kỳ đánh giá lâm sàng và làm các xét nghiệm tại các thời điểm 1, 3, 6, 9 và 12 tháng sau truyền tế bào gốc. Nhập và xử lý số liệu bằng phần mềm SPSS 20.0.

3. Kết quả

3.1. Đặc điểm lâm sàng, cận lâm sàng bệnh nhân trước điều trị tế bào gốc

Bảng 1. Đặc điểm lâm sàng trước điều trị tế bào gốc

Thông số		n	Tỷ lệ %
Giới tính	Nam	14	93,3
	Nữ	1	6,7
Tuổi (năm) ($\bar{X} \pm SD$)		66,69 $\pm$ 9,37	
Thời gian mắc bệnh (năm) ($\bar{X} \pm SD$)		14,2 $\pm$ 7,51	
Mức độ hút thuốc (bao-năm) ($\bar{X} \pm SD$)		26,44 $\pm$ 10,15	
Số đợt cấp trong 1 năm trước điều trị (đợt) ($\bar{X} \pm SD$)		2,69 $\pm$ 1,58	
BMI (kg/m ²) ($\bar{X} \pm SD$)		21,87 $\pm$ 2,73	
CAT (điểm) ($\bar{X} \pm SD$)		20,38 $\pm$ 6,48	
mMRC (điểm) ($\bar{X} \pm SD$)		1,94 $\pm$ 0,77	
Khoảng cách đi bộ trong 6 phút (mét) ($\bar{X} \pm SD$)		322,31 $\pm$ 80,78	
Phân nhóm bệnh	Nhóm C	4	26,7
	Nhóm D	11	73,3

Đa số các bệnh nhân nghiên cứu là nam giới (93,8%), với độ tuổi trung bình là 66,69 $\pm$ 9,37 tuổi. Bệnh nhân cao tuổi nhất là 80 tuổi và thấp nhất là 43 tuổi. Tỷ lệ bệnh nhân nhóm D theo phân loại của GOLD 2020 cao nhất, chiếm 73,3% bệnh nhân nghiên cứu. Các bệnh nhân nghiên cứu có thông số BMI trung bình là 21,87 $\pm$ 2,73kg/m². Mức độ hút thuốc trung bình 26,44 $\pm$ 10,15 bao/năm. Quãng đường đi bộ trung bình trong 6 phút của nhóm bệnh nhân nghiên cứu ngắn (trung bình 322,31 $\pm$ 80,78 mét). Số đợt cấp trong 1 năm trước điều trị trung bình 2,69 $\pm$ 1,58 đợt. Điểm CAT trung bình 20,38 $\pm$ 6,48 điểm.

Bảng 2. Đặc điểm cận lâm sàng trước điều trị tế bào gốc (n = 15)

Thông số		$\bar{X} \pm SD$	Thấp nhất	Cao nhất
Xét nghiệm máu	CRP ($\bar{X} \pm SD$) (mg/l)	6,76 $\pm$ 8,47	0,6	27,66
	Số lượng bạch cầu ($\bar{X} \pm SD$) (G/l)	8,66 $\pm$ 2,29	4,2	12,4
	Bạch cầu đoạn trung tính ($\bar{X} \pm SD$)	62,73 $\pm$ 10,15	38,3	79,6
Thông khí phổi	FVC ($\bar{X} \pm SD$) (% SLT)	90,36 $\pm$ 31,07	55,1	158
	FEV ₁ ($\bar{X} \pm SD$) (% SLT)	62,5 $\pm$ 32,16	23	125
	Gaensler ($\bar{X} \pm SD$) (%)	52,46 $\pm$ 14,11	28	64
Khí máu động mạch	PaO ₂ ($\bar{X} \pm SD$) (mmHg)	79,33 $\pm$ 10,85	67	109
	PaCO ₂ ($\bar{X} \pm SD$) (mmHg)	42,07 $\pm$ 7,44	24	53

	SaO ₂ ($\bar{X} \pm SD$) (%)	94,53 $\pm$ 2,36	89	98
--	---	------------------	----	----

Ở các bệnh nhân nghiên cứu, giá trị trung bình của số lượng bạch cầu, bạch cầu đoạn trung tính, CRP, FVC, PaCO₂ trong giới hạn bình thường. Giá trị trung bình của FEV1, thông số Gaensler PaO₂, SaO₂ đều giảm.

3.2. Biến đổi một số đặc điểm lâm sàng sau điều trị tế bào gốc

Bảng 3. Biến đổi một số đặc điểm lâm sàng sau điều trị tế bào gốc (n = 15)

Chỉ số	Trước điều trị (1)	Sau 6 tháng (2)	Sau 12 tháng (3)
BMI (kg/m²)			
$\bar{X} \pm SD$	21,87 $\pm$ 2,73	22,2 $\pm$ 2,47	22,29 $\pm$ 2,43
p		p _{2,1} >0,05	p _{3,1} >0,05
Thay đổi so với trước điều trị ($\bar{X} \pm SD$)		0,33 $\pm$ 0,76	0,42 $\pm$ 1,02
CAT (điểm)			
$\bar{X} \pm SD$	20,38 $\pm$ 6,48	18,19 $\pm$ 4,4	16,25 $\pm$ 1,71
p		p _{2,1} <0,05	p _{3,1} <0,05
Mức thay đổi so với trước điều trị ($\bar{X} \pm SD$)		-2,19 $\pm$ 4,37	-4,13 $\pm$ 5,29
Giảm > 2 điểm, n (%)		5 (31,3%)	10 (62,5%)
mMRC (điểm)			
$\bar{X} \pm SD$	1,94 $\pm$ 0,77	1,75 $\pm$ 0,78	1,44 $\pm$ 0,89
p		p _{2,1} >0,05	p _{3,1} <0,05
Mức thay đổi so với trước điều trị ($\bar{X} \pm SD$)		-0,19 $\pm$ 0,66	- 0,5 $\pm$ 0,63
Khoảng cách đi bộ trong 6 phút (mét) ($\bar{X} \pm SD$)			
$\bar{X} \pm SD$	322,31 $\pm$ 80,78	342,81 $\pm$ 80,35	384,81 $\pm$ 87,86
p		p _{2,1} <0,05	p _{3,1} <0,05
Mức thay đổi so với trước điều trị ($\bar{X} \pm SD$)		20,5 $\pm$ 30,9	62,5 $\pm$ 73,3

Giá trị trung bình BMI đều tăng ở tháng thứ 6 và 12 nhưng không khác biệt so với trước điều trị (p>0,05). Giá trị trung bình khoảng cách đi bộ trong 6 phút đều tăng sau 6 và 12 tháng, đặc biệt sau 12 tháng so với trước điều trị (62,5 $\pm$ 73,3 mét so với 322,31 $\pm$ 80,78 mét) (p<0,05). Giá trị trung bình điểm CAT, mMRC đều giảm sau điều trị, nhưng rõ rệt nhất sau 12 tháng so với trước điều trị (p<0,05).

Bảng 4. Biến đổi số đợt cấp BPTNMT trước và sau 1 năm điều trị tế bào gốc (n = 15)

Số đợt cấp trong 1 năm	$\bar{X} \pm SD$	Thấp nhất	Cao nhất	p	Mức thay đổi so với trước điều trị ($\bar{X} \pm SD$)
Trước điều trị	2,69 $\pm$ 1,58	0	5	p<0,05	-2,06 $\pm$ 1,57

Sau điều trị	0,63 ± 0,72	0	2		
--------------	-------------	---	---	--	--

Khi so sánh số đợt cấp sau 1 năm điều trị so với số đợt cấp trong 1 năm trước đó, chúng tôi nhận thấy sau 1 năm điều trị số đợt cấp giảm rõ rệt với mức giảm trung bình $2,06 \pm 1,57$ đợt/năm ($p < 0,05$).

3.3. Biến đổi một số chỉ tiêu cận lâm sàng sau điều trị tế bào gốc

Bảng 5. Biến đổi công thức bạch cầu và CRP trong máu ngoại vi sau điều trị tế bào gốc (n = 15)

Chỉ số	Trước điều trị (1)	Sau 6 tháng (2)	Sau 12 tháng (3)
CRP (mg/l)			
$\bar{X} \pm SD$	$6,76 \pm 8,47$	$5,5 \pm 5,66$	$4,54 \pm 5,44$
p		$p_{2,1} > 0,05$	$p_{3,1} > 0,05$
Số lượng bạch cầu (G/l)			
$\bar{X} \pm SD$	$8,66 \pm 2,29$	$8,1 \pm 3,39$	$7,7 \pm 2,31$
p		$p_{2,1} > 0,05$	$p_{3,1} > 0,05$
Bạch cầu đoạn trung tính (%)			
$\bar{X} \pm SD$	$62,7 \pm 10,15$	$59,4 \pm 11,36$	$62,6 \pm 10,32$
p		$p_{2,1} > 0,05$	$p_{3,1} > 0,05$

Giá trị trung bình CRP, số lượng bạch cầu và phần trăm bạch cầu đoạn trung tính trong máu ngoại vi thay đổi không có ý nghĩa thống kê sau điều trị 6 và 12 tháng ($p > 0,05$).

Bảng 6. Biến đổi CRP trong máu ngoại vi sau điều trị tế bào gốc ở nhóm bệnh nhân có CRP > 4,0mg/l trước điều trị (n = 7)

CRP (mg/l)	Trước điều trị (1)	Sau 6 tháng (2)	Sau 12 tháng (3)
$\bar{X} \pm SD$	$13,39 \pm 9,32$	$6,85 \pm 6,07$	$6,5 \pm 7,4$
p		$p_{2,1} < 0,05$	$p_{3,1} < 0,05$

Phân tích 7 bệnh nhân có mức CRP trong máu ngoại vi > 4,0mg/l trước điều trị tế bào gốc cho thấy CRP giảm có ý nghĩa thống kê sau 6 và 12 tháng điều trị, đặc biệt ở tháng thứ 12 (giảm từ $13,39 \pm 9,32$ mg/l xuống $6,5 \pm 7,4$ mg/l) ($p < 0,05$).

Bảng 7. Thay đổi các thông số chức năng hô hấp sau điều trị tế bào gốc

Thông số	Trước điều trị (1)	Sau 6 tháng (4)	Sau 12 tháng (6)
FVC (% số lý thuyết-SLT)			
$\bar{X} \pm SD$	$90,36 \pm 31,97$	$81,51 \pm 27,28$	$95,15 \pm 25,53$
p		$p_{2,1} > 0,05$	$p_{3,1} > 0,05$
FEV₁ (%SLT)			
$\bar{X} \pm SD$	$62,5 \pm 32,16$	$55,2 \pm 27,33$	$63,64 \pm 28,02$
p		$p_{2,1} > 0,05$	$p_{3,1} > 0,05$
Gaensler (%)			
$\bar{X} \pm SD$	$52,46 \pm 11,12$	$51,33 \pm 13,86$	$51,16 \pm 12,32$

p		$p_{2,1}>0,05$	$p_{3,1}>0,05$
PaO₂ (mmHg)			
$\bar{X} \pm SD$	$78,33 \pm 11,18$	$74,73 \pm 16,42$	$82,46 \pm 14,1$
p		$p_{2,1}>0,05$	$p_{3,1}>0,05$

Bảng 7. Thay đổi các thông số chức năng hô hấp sau điều trị tế bào gốc (Tiếp theo)

Thông số	Trước điều trị (1)	Sau 6 tháng (4)	Sau 12 tháng (6)
PaCO₂ (mmHg)			
$\bar{X} \pm SD$	$42,07 \pm 7,44$	$41,79 \pm 5,7$	$42,15 \pm 9,3$
p		$p_{2,1}>0,05$	$p_{3,1}>0,05$
SaO₂ (mmHg)			
$\bar{X} \pm SD$	$94,53 \pm 2,37$	$92,5 \pm 8,3$	$95,23 \pm 2,35$
p		$p_{2,1}>0,05$	$p_{3,1}>0,05$

Giá trị trung bình các thông số thông khí phổi (FVC, FEV₁, FEV₁/FVC) và khí máu động mạch (PaO₂, PaCO₂, SaO₂) sau điều trị đều thay đổi không có ý nghĩa thống kê so với trước điều trị ($p>0,05$).

4. Bàn luận

4.1. Đặc điểm lâm sàng và cận lâm sàng trước điều trị tế bào gốc trung mô

Đặc điểm lâm sàng: Đa số các bệnh nhân nghiên cứu là nam giới (93,8%). Độ tuổi trung bình là $66,69 \pm 9,37$ tuổi, chủ yếu trên 60 tuổi (87,5%). Đặc điểm về tuổi tương tự với nghiên cứu về vai trò tế bào gốc trung mô trong điều trị BPTNMT của Weiss DJ và cộng sự (2013) (độ tuổi trung bình $68,1 \pm 7,54$ tuổi) [12]. Tuổi khởi phát bệnh trung bình của nhóm bệnh nhân nghiên cứu là $53,25 \pm 7,71$ tuổi, tương tự như kết quả nghiên cứu của Nguyễn Huy Lực (2002) [13]. Mức độ hút thuốc của nhóm bệnh nhân nghiên cứu (trung bình $26,44 \pm 10,15$ bao/năm) thấp hơn so với nghiên cứu của Weiss DJ và cộng sự (2013) ($55,99 \pm 21$ bao/năm) [12]. Bệnh nhân nghiên cứu có số đợt cấp trung bình trong vòng 1 năm trước điều trị cao ($2,69 \pm 1,58$ đợt/năm), điểm CAT và mMRC trung bình cao (lần lượt là $20,38 \pm 6,48$, $1,94 \pm 0,77$ điểm). Khoảng cách đi bộ trong 6 phút ngắn ($322,31 \pm 80,78$ m) và thông số BMI trung bình là $21,87 \pm 2,73$ kg/m². Số bệnh nhân nhóm D chiếm đa số (73,3%). Như vậy, đa

số bệnh nhân nghiên cứu thuộc nhóm có nguy cơ đợt cấp trong tương lai cao, nhiều triệu chứng và mức độ bệnh nặng.

Đặc điểm cận lâm sàng: Bệnh nhân nghiên cứu có giá trị trung bình số lượng bạch cầu, bạch cầu đoạn trung tính, CRP máu trong giới hạn bình thường. Kết quả nghiên cứu của chúng tôi tương tự như nghiên cứu của Weiss DJ và cộng sự (2013) [12]. Giá trị trung bình FVC ($90,36 \pm 31,07\%$ SLT), PaCO₂ trong giới hạn bình thường, nhưng giá trị trung bình FEV₁ ($62,5 \pm 32,16\%$ SLT), Gaensler ($52,46 \pm 14,11\%$), PaO₂, SaO₂ ở bệnh nhân nghiên cứu đều giảm.

4.2. Thay đổi một số đặc điểm lâm sàng và cận lâm sàng sau điều trị tế bào gốc trung mô đồng loài từ dây rốn

Thay đổi một số đặc điểm lâm sàng sau điều trị: Ở các bệnh nhân nghiên cứu, chúng tôi nhận thấy giá trị trung bình BMI đều tăng ở tháng thứ 6 và 12 nhưng không khác biệt so với trước điều trị ($p>0,05$). Giá trị trung bình khoảng cách đi bộ trong 6 phút đều tăng sau 6 và 12 tháng, đặc biệt sau 12 tháng so với trước điều trị ($62,5 \pm 73,3$ mét so với $322,31 \pm 80,78$ mét) ($p<0,05$). Giá trị trung bình điểm CAT, mMRC đều giảm sau điều trị, nhưng rõ rệt nhất sau 12 tháng so với trước điều trị ($p<0,05$). Kết quả này phù hợp với các kết quả nghiên cứu trên thế giới: nghiên cứu của Stolk J và cộng sự (2016) cho thấy sự

cải thiện chất lượng cuộc sống thông qua giảm điểm CAT, tăng BMI đáng kể ở những bệnh nhân sau điều trị tế bào gốc trung mô [14]. Nghiên cứu của Ribeiro-Paes JT và cộng sự (2011) cho thấy các bệnh nhân sau điều trị ghép tế bào gốc trung mô cũng có sự cải thiện về chất lượng cuộc sống, và giảm tần số đợt cấp [15]. Kết quả nghiên cứu trên bệnh nhân của chúng tôi khi so sánh số đợt cấp sau 1 năm điều trị so với số đợt cấp trong 1 năm trước đó, thấy rằng sau 1 năm điều trị số đợt cấp giảm rõ rệt với mức giảm trung bình $2,06 \pm 1,57$ đợt/năm ($p < 0,05$). Như vậy bước đầu cho thấy điều trị tế bào gốc trung mô đồng loài từ dây rốn đã làm giảm giảm mức độ khó thở và giảm nguy cơ đợt cấp trong tương lai, đáp ứng mục tiêu điều trị BPTNMT theo các hướng dẫn quốc tế [1], [11].

Thay đổi một số đặc điểm cận lâm sàng sau điều trị:

Ở các bệnh nhân nghiên cứu, giá trị trung bình CRP, số lượng bạch cầu và phần trăm bạch cầu đoạn trung tính trong máu ngoại vi thay đổi không có ý nghĩa thống kê sau điều trị 6 và 12 tháng ($p > 0,05$). Tuy nhiên, khi phân tích 7 bệnh nhân có mức CRP $> 4,0\text{mg/l}$ trong máu ngoại vi trước điều trị tế bào gốc cho thấy CRP giảm có ý nghĩa thống kê sau 6 và 12 tháng so với trước điều trị, đặc biệt ở tháng thứ 12 (giảm từ $13,39 \pm 9,32\text{mg/l}$ xuống $6,5 \pm 7,4\text{mg/l}$) ($p < 0,05$). Kết quả này phù hợp so với kết quả nghiên cứu của Weiss DJ và cộng sự (2013): Không có sự khác biệt chung về giá trị trung bình CRP sau 1 năm và 2 năm điều trị tế bào gốc trung mô so với trước điều trị, tuy nhiên phân tích trong nhóm bệnh nhân có CRP $> 4,0\text{mg/l}$ thấy mức CRP giảm rõ rệt sau 1 tháng và xu hướng này tiếp diễn trong suốt quá trình nghiên cứu [12]. Như vậy, điều trị tế bào gốc trung mô đồng loài từ dây rốn có liên quan đến sự ức chế phản ứng viêm hệ thống trong BPTNMT.

Giá trị trung bình các thông số thông khí phổi (FVC, FEV₁, FEV₁/FVC) và khí máu động mạch (PaO₂, PaCO₂, SaO₂) sau điều trị đều thay đổi không có ý nghĩa thống kê so với trước điều trị ($p > 0,05$). Nghiên cứu của Weiss DJ và cộng sự (2013) [12] cho thấy sự thay đổi chức năng hô hấp không có sự khác

biệt có ý nghĩa thống kê sau 2 năm so với trước điều trị. Kết quả nghiên cứu của chúng tôi cũng phù hợp với nghiên cứu của các tác giả.

Tuy nhiên nghiên cứu bước đầu của chúng tôi với số bệnh nhân còn ít, thời gian theo dõi còn ngắn và chưa có so sánh với nhóm bệnh nhân điều trị nội khoa đơn thuần nên một số kết quả chưa thấy thay đổi rõ rệt. Trong thời gian tới chúng tôi tiếp tục nghiên cứu thêm về vấn đề này.

5. Kết luận

Qua nghiên cứu kết quả bước đầu điều trị tế bào gốc trung mô đồng loài từ dây rốn ở 15 bệnh nhân BPTNMT nhóm C và D, chúng tôi rút ra một số kết luận như sau: Có sự cải thiện rõ rệt mức độ khó thở, khả năng hoạt động thể lực và chất lượng cuộc sống-sức khỏe và giảm số đợt cấp sau điều trị 1 năm; Chưa có sự thay đổi rõ rệt về giá trị trung bình CRP, thông khí phổi và khí máu động mạch sau điều trị 1 năm.

Tài liệu tham khảo

1. Halpin DMG, Criner GJ, Papi A, Singh D, Anzueto A, Martinez FJ, Agustí AA, Vogelmeier CF (2021) *Global Initiative for the Diagnosis, Management, and Prevention of Chronic Obstructive Lung Disease. The 2020 GOLD Science Committee Report on COVID-19 and Chronic Obstructive Pulmonary Disease*. Am J Respir Crit Care Med 203(1): 24-36.
2. Gao F, Chiu SM, Motan DAL et al (2016) *Mesenchymal stem cells and immunomodulation: current status and future prospects*. Cell death & disease 7(1): 2062-2062.
3. Aggarwal S, Pittenger MF (2005) *Human mesenchymal stem cells modulate allogeneic immune cell responses*. Blood 105(4): 1815-1822.
4. Humbert M, Guignabert C, Bonnet S et al (2019) *Pathology and pathobiology of pulmonary hypertension: State of the art and research perspectives*. The European respiratory journal 53(1): 1801-1887.
5. Barberà JA, Isabel Blanco Vich M (2019) *New insights into the pathobiology of pulmonary hypertension in COPD*. Medscape.

6. Zakrzewski W, Dobrzyński M, Szymonowicz M et al (2019) *Stem cells: Past, present, and future*. Stem cell research & therapy 10(1): 68-68.
7. Shenghui H, Makada D, Morrison SJ (2009) *Mechanisms of stem cell self-renewal*. Annual Review of Cell and Developmental Biology 25(1): 377-406.
8. Singh VK, Saini A, Kalsan M et al (2016) *Describing the stem cell potency: The various methods of functional assessment and in silico diagnostics*. Frontiers in cell and developmental biology 4: 134-134.
9. Kopturk N, Yildirim F, Gülhan PY et al (2018) *Stem cell therapy in chronic obstructive pulmonary disease. How far is it to the clinic?* American journal of stem cells 7(3): 56-71.
10. Ankrum JA, Ong JF, Karp JM (2014) *Mesenchymal stem cells: Immune evasive, not immune privileged*. Nature biotechnology 32(3): 252-260.
11. Global strategy for the diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive pulmonary disease 2018, Global initiative for Chronic obstructive lung disease.
12. Weiss DJ, Casaburi R, Flannery R et al (2013) *A placebo-controlled, randomized trial of mesenchymal stem cells in COPD*. Chest 143(6): 1590-1598.
13. Nguyễn Huy Lực (2002) *Đặc điểm lâm sàng, thông khí phổi, khí máu động mạch theo thể và giai đoạn của bệnh phổi tắc nghẽn mạn tính và hen phế quản*. Tạp chí Y học thực hành, số 4.
14. Stolk J, Broekman W, Mauad T et al (2016) *A phase I study for intravenous autologous mesenchymal stromal cell administration to patients with severe emphysema*. QJM 109(5): 331-336.
15. Ribeiro-Paes JT, Bilaqui A, Greco OT et al (2001) *Unicentric study of cell therapy in chronic obstructive pulmonary disease/Pulmonary emphysema*. International Journal of COPD, International Journal of COPD 6: 63-71.