

NGHIÊN CỨU HIỆU QUẢ CỦA HUYẾT TƯƠNG GIÀU TIỂU CẦU PHỐI HỢP VỚI TẾ BÀO GỐC TỪ MÔ MỠ TỰ THÂN TRONG ĐIỀU TRỊ VẾT THƯƠNG MẠN TÍNH

Nguyễn Tiến Dũng¹; Nguyễn Ngọc Tuấn¹; Nguyễn Thành Chung²

TÓM TẮT

Mục tiêu: đánh giá hiệu quả điều trị vết thương mạn tính của huyết tương giàu tiểu cầu phối hợp với tế bào gốc mô mỡ tự thân. **Đối tượng và phương pháp:** nghiên cứu 30 bệnh nhân bị vết thương mạn tính, điều trị nội trú tại Trung tâm Liên Vết thương, Bệnh viện Bỏng Quốc gia từ tháng 3 - 2016 đến 7 - 2017. Tất cả bệnh nhân được tiêm hỗn dịch huyết tương giàu tiểu cầu và tế bào gốc mô mỡ tại chỗ vết thương, sau 1 tuần và 2 tuần lần lượt tiêm huyết tương giàu tiểu cầu. Xác định một số đặc điểm lâm sàng tại chỗ vết thương, làm hóa mô miễn dịch phản ứng PAS trước và sau ghép hỗn dịch. **Kết quả:** ghép huyết tương giàu tiểu cầu kết hợp với tế bào gốc mô mỡ giúp kích thích quá trình liền vết thương: giảm dịch tiết, kích thích quá trình biểu mô hóa, tạo tổ chức hạt. Số lượng mẫu có phản ứng PAS dương tính ở biểu bì và màng đáy tăng. Hàm lượng MMP-12 có xu hướng giảm dần sau điều trị. **Kết luận:** huyết tương giàu tiểu cầu phối hợp với tế bào gốc từ mô mỡ tự thân hỗ trợ quá trình liền vết thương mạn tính thông qua cải thiện tình trạng bờ mép và nền vết thương mạn tính.

* Từ khóa: Vết thương mạn tính; Tế bào gốc mô mỡ; Huyết tương giàu tiểu cầu.

Studying the Effects of Platelet Rich Plasma and Adipose Tissue-Derived Stem Cells on Chronic Wound Treatment

Summary

Objectives: Evaluating the effects of combination of platelet rich plasma and adipose tissue-derived stem cells on chronic wound treatment. **Subjects and methods:** Thirty patients with chronic wounds treated at Wound Healing Center, National Institute of Burns from March, 2016 to July, 2017 were recruited for study. These patients were injected the combination of platelet rich plasma and adipose tissue-derived stem cells at wound bed around. After one and two weeks of platelet rich plasma and adipose tissue-derived stem cells injection, the patients were injected platelet rich plasma. We estimated some clinical signals of wound bed and evaluated periodic acid-schiff response before and after therapy. **Results:** Platelet rich plasma and adipose tissue-derived stem cells helped to improve the wound healing process: reduced exudate, promoted the epithelialization, granulation tissue; increased sample number of periodic acid-schiff response at epiderma and basement membrane, reduced MMP-12 after therapy. **Conclusion:** The combination of platelet rich plasma and adipose tissue-derived stem cells stimulated wound healing process by improvement of wound edge and wound bed.

* **Keywords:** Chronic wound; Adipose tissue-derived stem cells; Platelet rich plasma.

1. Bệnh viện Bỏng Quốc Gia

2. Học viện Quân y

Người phản hồi (Corresponding): Nguyễn Tiến Dũng (ntzung_3050@yahoo.com)

Ngày nhận bài: 20/03/2019; **Ngày phản biện đánh giá bài báo:** 10/05/2019

Ngày bài báo được đăng: 22/05/2019

ĐẶT VẤN ĐỀ

Vết thương mạn tính (VTMT) đang ngày càng gia tăng, tương ứng với tỷ lệ già hóa dân số và biểu hiện lâm sàng rất đa dạng, đặc điểm bệnh lý ở mỗi bệnh nhân (BN) khác nhau. Tại Mỹ, VTMT ảnh hưởng tới khoảng 3 - 6 triệu người với tỷ lệ người > 65 tuổi chiếm 85%. Chi phí điều trị VTMT ước tính hàng năm khoảng 3 tỷ USD [1, 2].

VTMT có đặc trưng cơ bản là rối loạn quá trình tái tạo phục hồi trên nền bệnh lý toàn thân. Điều trị VTMT vẫn được coi là một thách thức của y học. Việc điều trị thường phức tạp, kéo dài, tốn kém và đòi hỏi sự phối hợp của nhiều chuyên ngành nội khoa, ngoại khoa khác nhau. Hỗ trợ tế bào và các thành phần thúc đẩy quá trình tăng sinh và biệt hóa mô tại chỗ VTMT là một hướng điều trị mới tại trung tâm liên vết thương các nước phát triển. Hiện nay, trên thế giới có nhiều nghiên cứu sử dụng huyết tương giàu tiểu cầu hoặc tế bào gốc (TBG) từ mô mỡ tự thân để điều trị VTMT cho kết quả khả quan. Việc phối hợp ghép khối mỡ và huyết tương giàu tiểu cầu được cho là sẽ tạo nên tác động kép thúc đẩy quá trình liền vết thương. Các yếu tố tăng trưởng của tiểu cầu thúc đẩy một loạt quá trình sắp xếp và sửa chữa như tăng thành phần trung mô và TBG tại vết thương. Sử dụng tiêm kết hợp TBG thu nhận từ mô mỡ và huyết tương giàu tiểu cầu điều trị VTMT cho thấy huyết tương giàu tiểu cầu làm tăng tỷ lệ sống sót của mô mỡ hình thành sau khi ghép tế bào, tăng cường sản xuất collagen dưới da, giúp tăng cường khả năng tái tạo da, thúc đẩy quá trình liền vết thương [3, 4, 5].

Ở Việt Nam, hiện chưa có nghiên cứu hệ thống về phối hợp của hai liệu pháp này trong điều trị vết thương nói chung, VTMT tính nói riêng. Do đó, chúng tôi tiến hành đề tài nhằm với mục tiêu: *Đánh giá hiệu quả điều trị của liệu pháp phối hợp huyết tương giàu tiểu cầu kết hợp với TBG từ mô mỡ tự thân trong điều trị VTMT.*

ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

1. Đối tượng nghiên cứu.

30 BN bị VTMT do các nguyên nhân khác nhau, vào điều trị nội trú tại Khoa Liền Vết Thương, Bệnh viện Bỏng Quốc gia từ tháng 3 - 2016 đến 07 - 2017.

* *Tiêu chuẩn lựa chọn BN:* BN bị VTMT, theo định nghĩa của Gerald S và CS (1994) [6]. BN \geq 16 tuổi, tình nguyện viết đơn tham gia nghiên cứu.

* *Tiêu chuẩn loại trừ:* BN có HIV, HBV, HCV và giang mai dương tính với test nhanh (làm khi nghi ngờ). BN trong trạng thái toàn thân nặng, cần hồi sức tích cực (hồi sức tuần hoàn, hô hấp, nhiễm khuẩn huyết...). BN có vết thương do xạ trị, bị vết thương do ung thư. Phụ nữ có thai, cho con bú. BN không đồng ý tham gia nghiên cứu.

* *Nguyên vật liệu nghiên cứu:* bộ kit để tách chiết huyết tương giàu tiểu cầu và bộ kit để tách chiết TBG từ mô mỡ (Công ty Genne World sản xuất).

2. Phương pháp nghiên cứu.

Nghiên cứu tiến cứu, so sánh trước sau trên từng BN, đánh giá tính an toàn và hiệu quả của liệu pháp.

** Điều trị toàn thân:*

BN được điều trị các bệnh lý toàn thân, bệnh lý kết hợp. Kết hợp các biện pháp nâng đỡ cơ thể, vật lý trị liệu và phục hồi chức năng.

** Chuẩn bị hỗn dịch TBG từ mô mỡ + huyết tương giàu tiểu cầu:*

Chuẩn bị BN như một cuộc phẫu thuật, tiến hành kỹ thuật tại phòng mổ và buồng kỹ thuật. Lấy máu ngoại vi, tách huyết tương giàu tiểu cầu bằng bộ kit của Công ty GeneWorld. Lấy mô mỡ theo phương pháp Coleman ở vùng bụng hoặc bẹn đùi. Tách TBG từ mô mỡ từ khối mỡ thu được bằng bộ kit TBG từ mô mỡ (Công ty Gene World). Tạo hỗn dịch TBG từ mô mỡ + huyết tương giàu tiểu cầu bằng cách trộn hỗn dịch giàu TBG từ mô mỡ và huyết tương giàu tiểu cầu theo tỷ lệ 1:1 trong một ống nghiệm lớn, sau đó lắc đều đến khi nhận được hỗn dịch có màu vàng đặc trưng.

** Điều trị vết thương bằng TBG từ mô mỡ + huyết tương giàu tiểu cầu:*

Chuẩn bị nền ghép, bảo đảm vết thương không còn hoại tử, không viêm cấp tính. Tiến hành tiêm hỗn dịch TBG từ mô mỡ + huyết tương giàu tiểu cầu tại chỗ VTMT theo quy trình. Thay băng hàng ngày. Chăm sóc, theo dõi, xử lý tai biến hoặc tác dụng không mong muốn. Sau 7 ngày và 14 ngày, tiến hành tiêm nhắc lại tại chỗ VTMT bằng huyết tương giàu tiểu cầu. Tiến hành thay băng hàng ngày tới khỏi (nếu vết thương nhỏ) và phẫu thuật che phủ vết thương khi có chỉ định.

** Phương pháp nghiên cứu lâm sàng:*

Tại các thời điểm T0 khi BN mới vào viện, trước khi tiến hành tiêm hỗn dịch

TBG từ mô mỡ + huyết tương giàu tiểu cầu (T1), sau khi tiêm TBG từ mô mỡ + huyết tương giàu tiểu cầu 7 ngày (T2), và 14 ngày (T3) tiến hành:

- Đánh giá diễn biến lâm sàng toàn thân: diễn biến toàn thân và các cơ quan.

- Đánh giá diễn biến lâm sàng tại chỗ: theo dõi hàng ngày tại chỗ vết thương, so sánh triệu chứng tại các thời điểm nghiên cứu: tình trạng bờ mép vết thương, nền vết thương; diện tích, độ sâu tổn thương; tình trạng dịch xuất tiết, dịch mủ; tình trạng biểu mô hóa; thời gian xuất hiện biểu mô hoá; thời gian vết thương khỏi hoàn toàn; các biện pháp can thiệp sau khi tiến hành trị liệu: tỷ lệ can thiệp phẫu thuật, phương pháp phẫu thuật, kết quả phẫu thuật.

** Phương pháp nghiên cứu cận lâm sàng: tại các thời điểm trước T1, T2 và T3:*

- Tiến hành phản ứng PAS (Periodic SchiffAcid) để đánh giá khả năng tổng hợp mucopolysacharid (MPS) của nguyên bào sợi, thực hiện tại Viện 69, Bộ Tư lệnh Bảo vệ lăng Chủ tịch Hồ Chí Minh.

** Xử lý số liệu:*

Kết quả nghiên cứu thu được trước và sau điều trị sẽ so sánh để xác định hiệu quả của biện pháp điều trị. Số liệu thu được xử lý bằng phần mềm Stata 12.0.

KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU

1. Đặc điểm BN nghiên cứu.

30 BN nghiên cứu có tuổi trung bình $45,2 \pm 14,2$, tỷ lệ nam/nữ 2,75. 66,7% BN bị hạ liệt do chấn thương cột sống, dị dạng mạch tủy, lao cột sống, thoát vị đĩa đệm. 20% BN bị bệnh tiểu đường. 10%

BN bị bệnh tim mạch và 6,7% BN bị bệnh mạch máu chi dưới. Thời gian tồn tại vết thương trung bình $6,3 \pm 1,5$ tháng. Diện tích vết thương trung bình $39,23 \pm 9,18$ cm² (15 - 150 cm²). Số lượng vết thương

trung bình/BN $1,53 \pm 0,37$ (trong đó, đa số BN có 1 vết thương [73,3%]). Vết thương gặp chủ yếu ở vùng cẳng cụt (66,7%), ụ ngồi (20%), gót chân (16,7%) và mấu chuyên (13,3%).

2. Diễn biến lâm sàng tại chỗ VTMT.

Bảng 1: Mức độ dịch tiết tại các thời điểm nghiên cứu (n = 30).

Thời điểm	Mức độ dịch tiết		
	Nhiều (n, %)	Vừa (n, %)	Ít (n, %)
T0	17 (56,7%)	11 (36,6%)	2 (6,7%)
T1	15 (50%)	13 (43,3%)	2 (6,7%)
T2	0	19 (63,3%)	11 (36,7%)
T3	0	6 (20%)	24 (80%)

Thời điểm T0, T1: VTMT đều tiết dịch vừa và nhiều. Thời điểm T2, T3: mức độ tiết dịch nhiều không còn; dịch tiết ít và vừa tăng đáng kể.

Bảng 2: Diễn biến lâm sàng bờ mép VTMT sau ghép huyết tương giàu tiểu cầu + TBG từ mô mỡ.

Tính chất tổn thương	Thời điểm			
	T0	T1	T2	T3
Bờ mép thâm nhiễm cứng, xơ chai	22	15	6	5
Biểu mô hóa từ mép vết thương	12	14	23	27
Dị ứng	0	0	0	0
Viêm nề, xung huyết da lành sát vết thương	10	5	0	0
Hoại tử thứ phát	0	0	0	0

Tỷ lệ VTMT có bờ mép xơ chai, thâm nhiễm cứng giảm dần theo thời gian. Bờ mép ít gặp biểu mô hóa, chủ yếu với biểu hiện bờ mép bám đáy vết thương, nhưng không biểu mô hoặc cuộn mép vết thương (7 BN); bờ mép có đường hầm hoặc hàm éch (12 BN). Sau khi tiêm huyết tương giàu tiểu cầu + TBG từ mô mỡ, tỷ lệ VTMT có biểu mô hóa tăng lên rõ rệt.

Bảng 3: Diễn biến lâm sàng nền tổn thương.

Tại chỗ vết thương \ Thời gian	T0	T1	T2	T3
Giả mạc, hoại tử	23	19	9	6
Lô gân cơ xương	18	18	7	3
Tính chất mô hạt:				
Chưa có mô hạt	10	12	0	0
Mô hạt xấu	16	10	7	2
Mô hạt trung bình	4	8	13	11
Mô hạt đẹp	0		10	17

Trước ghép huyết tương giàu tiểu cầu + TBG từ mô mỡ, 100% VTMT vẫn còn giả mạc (không còn mô hoại tử), tuy nhiên vết thương có mô hạt phù nề vẫn chiếm tỷ lệ cao, vẫn còn vết thương chưa có mô hạt. Tỷ lệ vết thương có mô hạt đỏ đẹp tăng theo thời gian sau nghiên cứu. Tình trạng lộ gân cơ xương, nền tổn thương giảm đáng kể sau 2 tuần nghiên cứu.



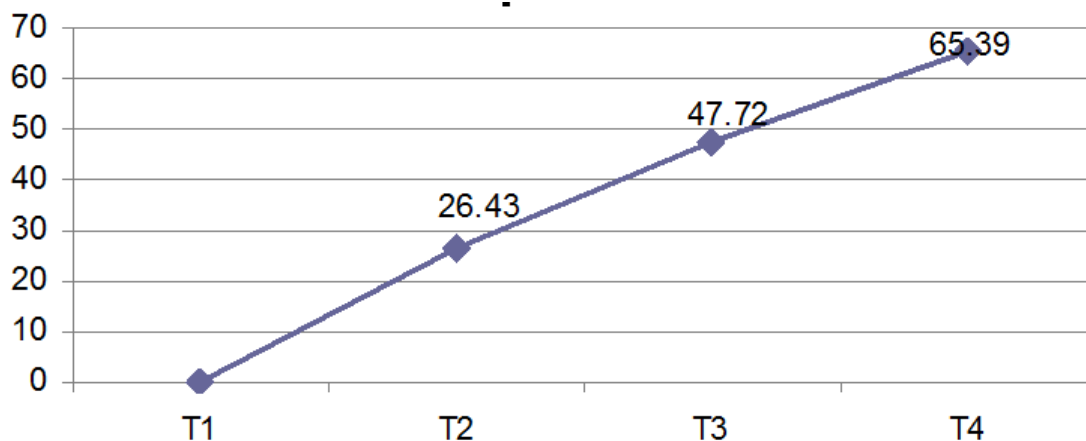
Ảnh 1: Hình ảnh tổn thương mắt cá ngoài chân trái do tỳ đè độ 3 thời điểm trước nghiên cứu: vết thương tiết dịch vừa, màu trắng đục, có giả mạc. Tổ chức hạt xấu (BN Phan Đình U, 55t, ID 0762).



Ảnh 2: Hình ảnh tổn thương sau 1 tuần nghiên cứu: tiết dịch ít, không còn giả mạc. Mô hạt đỏ hơn, bờ mép vết thương không còn viêm nề, xơ chai.



Ảnh 3: Hình ảnh tổn thương sau 2 tuần nghiên cứu: vết thương khô, không có giả mạc. Mô hạt đẹp, bằng phẳng, rớm máu đều. Biểu mô xung quanh bờ mép.



Biểu đồ 1: Tỷ lệ % diện tích vết thương giảm dần theo thời gian. Thời điểm

Tỷ lệ % diện tích vết thương giảm sau khi ghép huyết tương giàu tiểu cầu + TBG từ mô mỡ rõ rệt.

Bảng 4: Thay đổi diện tích và tốc độ biểu mô hóa của VTMT.

Trị giá	Thời điểm				p
	T0	T1	T2	T3	
Diện tích vết thương (cm ²)	39,23 ± 12,3	30,1 ± 15,6	24,3 ± 16,7	20,7 ± 13,3	$p_{T3/T1P} < 0,05$ $p_{T1/T0} > 0,05$
Tốc độ biểu mô (cm ² /ngày)		0,78	0,77	0,8	

Kích thước vết thương sau ghép huyết tương giàu tiểu cầu + TBG từ mô mỡ giảm rõ rệt theo thời gian. Tuy nhiên, tốc độ biểu mô hóa ở các thời điểm không có sự khác biệt.

Bảng 5: Phương pháp điều trị sau tiêm huyết tương giàu tiểu cầu + TBG từ mô mỡ.

Chỉ tiêu theo dõi	Thay băng	Phẫu thuật (n = 26)		
		Chuyển vạt (n = 22)		Ghép da
		Khởi kỳ đầu	Khởi kỳ hai	
Số lượng	4	20	2	4
Tỷ lệ %	13,3	66,7	6,7	13,3

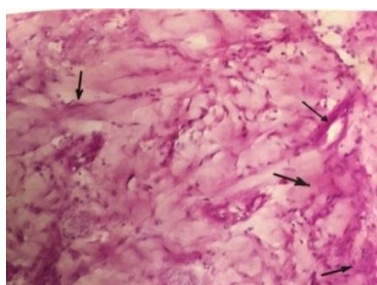
* Số ngày điều trị khỏi: thấp nhất: 15 ngày, cao nhất 65 ngày; trung bình 35,7 ± 16,9 ngày.

3. Diễn biến hóa mô (PAS) của VTMT.

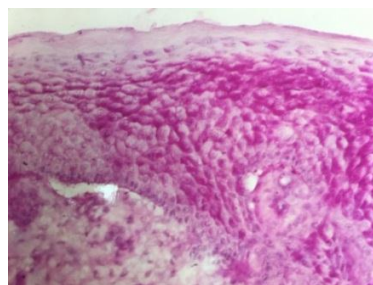
Bảng 6: Số lượng mẫu có phản ứng PAS dương tính.

Thời gian	Vùng tổn thương		
	Biểu bì	Màng đáy	Chân bì
Lần 1	Mất biểu bì	Mất màng đáy	30
Lần 2	6	6	30
Lần 3	15	15	30
Lần 4	20	22	30

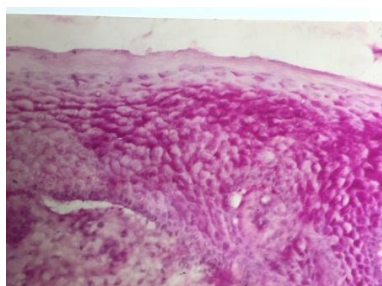
Số lượng mẫu có phản ứng PAS dương tính ở biểu bì và màng đáy tăng, biểu hiện vết thương có hiện tượng biểu mô hóa từ bờ mép.



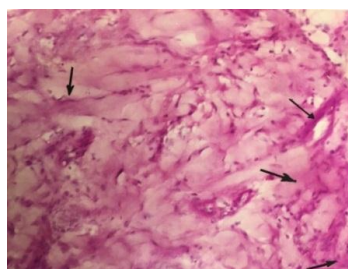
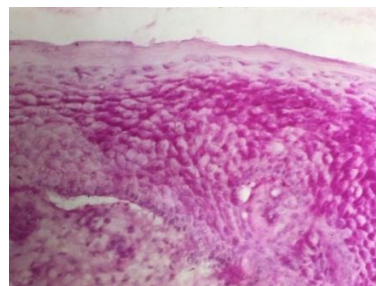
Hình 1: Phản ứng PAS mô liên kết trung bì sau 2 tuần điều trị, chất MPS đậm độ nhiều, bắt màu đậm.



Hình 2: Phản ứng PAS biểu bì và màng đáy sau 2 tuần điều trị. Màng đáy dày, rõ, biểu bì đủ các lớp. Chất MPS đậm độ dày, bắt màu đậm.



Hình 3: Phản ứng PAS sau 3 tuần điều trị.



Hình 4: Phản ứng PAS ở mô liên kết trung bì.

BÀN LUẬN

1. Tác dụng tình trạng viêm tại chỗ VTMT.

Liệu pháp tiêm huyết tương giàu tiểu cầu + TBG từ mô mỡ điều trị VTMT có tác dụng làm giảm viêm, biểu hiện: BN trong nghiên cứu đều có VTMT biểu hiện viêm kéo dài như bờ mép biểu hiện xơ chai, nền vết thương nhiều giả mạc, dịch xuất tiết nhiều. Sau khi áp dụng liệu pháp huyết tương giàu tiểu cầu tự thân, sau 1 - 2 tuần, biểu hiện viêm tại chỗ giảm rõ rệt. Số lượng dịch tiết giảm, số vết thương dịch tiết ít tăng đáng kể, không còn vết thương có dịch tiết nhiều. Tình trạng vết thương có giả mạc cũng giảm ($p < 0,05$). Viêm mạn tính còn biểu hiện bằng hiện tượng bờ mép vết thương xơ chai, thâm nhiễm do tăng lắng đọng chất nền ngoại bào và suy giảm sửa chữa tái tạo [9]. Trong nghiên cứu, sau điều trị bằng liệu pháp 1 và 2 tuần, không thấy vết thương bị hoại tử, vết thương có bờ mép thâm nhiễm giảm rõ rệt.

2. Tác dụng lên khả năng tổng hợp mucopolysaccharid (đánh giá thông qua phản ứng PAS).

Dưới kính hiển vi quang học, chất căn bản liên kết không có cấu trúc. Chất căn bản mô liên kết chính thức là một chất vô định hình, đồng nhất, trong suốt, làm nền cho tế bào với các phân tử sợi, có tính nhờn với hàm lượng nước và chất điện giải tương đương với máu. Thành phần cấu tạo chủ yếu của chất căn bản liên kết là: (1) Glycosaminoglycan; (2) Glycoprotein cấu trúc; (3) Nước và muối vô cơ tạo thành dịch mô. Glycosaminoglycans (GAG, còn gọi là mucopolysaccharid - MPS) là chuỗi polysaccharide thường gắn với protein để tạo phân tử proteoglycan. MPS

- phần polysaccharid của proteoglycan - thành phần chính của chất nền ngoại bào, có vai trò quan trọng trong quá trình liền vết thương. Axít hyaluronic (MPS không được sulfat hóa) kích thích yếu tố tái tạo mô, ức chế tổng hợp proteoglycan, ảnh hưởng đến di chuyển tế bào để tạo mô hạt. Nó còn tạo ra khoảng cách giữa các tơ collagen với tế bào bằng khả năng thủy hợp lớn.... Chondroitin sulfat làm tăng quá trình polymer hóa monomer collagen. Heparan sulfat có tác dụng gắn dính tế bào với chất nền tăng tại vết thương. Ở lần xét nghiệm đầu tiên, trước điều trị liệu pháp huyết tương giàu tiểu cầu + TBG từ mô mỡ, tại VTMT không có hiện tượng biểu mô hóa, do vậy vắng thành phần của biểu bì, gây phản ứng PAS âm tính. Sau 7 ngày điều trị bằng liệu pháp tiêm huyết tương giàu tiểu cầu phối hợp với TBG từ mô mỡ, bắt đầu có hiện tượng biểu mô hóa từ bờ mép, xuất hiện phản ứng PAS dương tính ở biểu bì và màng đáy. Mức độ phản ứng PAS (phản ánh hàm lượng MPS) tăng mạnh từ lần xét nghiệm 2 ở biểu bì và cả ở chân bì ($p < 0,01$). Sau 2 - 3 tuần, vết thương có hàm lượng MPS ở biểu bì và màng đáy rõ, chân bì tăng cao hơn. Như vậy, liệu pháp tiêm hỗn dịch huyết tương giàu tiểu cầu với TBG từ mô mỡ làm tăng hàm lượng MPS, giúp biểu mô hóa bền vững.

3. Tác dụng kích thích tái tạo biểu mô hóa và thu hẹp kích thước vết thương.

Tác dụng kích thích liền vết thương trên lâm sàng: kết quả nghiên cứu cho thấy vết thương trước điều trị bằng huyết tương giàu tiểu cầu + TBG từ mô mỡ trong tình trạng rối loạn quá trình tái tạo và biểu mô hóa (bờ mép vết thương không có hiện tượng biểu mô, ranh giới bờ mép với da lành rõ ràng. Rối loạn tái

tạo biểu hiện nền vết thương không có mô hạt, nhiều giả mạc, lộ gân cơ xương). Sau khi áp dụng liệu pháp, biểu mô hóa từ bờ mép rõ rệt, làm thay đổi tính chất bờ mép thâm nhiễm (một số vết thương trở nên mềm mại) góp phần làm thu hẹp đáng kể diện tích ($p < 0,05$). Vết thương dần xuất hiện mô hạt đỏ đẹp hơn, 100% vết thương đều có mô hạt. Sau 2 tuần, số mô hạt đẹp tăng lên rõ rệt. Mô hạt được tạo thành, dần phủ kín gân, cơ (số vết thương lộ gân cơ giảm rõ rệt so với trước điều trị). Tính chất hàm ếch ở một số vết thương có xu hướng thu hẹp dần. Hiện nay, có nhiều nghiên cứu về vai trò của TBG từ mô mỡ đối với quá trình liền vết thương, đặc biệt VTMT. ASC giải phóng cytokine, yếu tố tăng trưởng và phân tử hoạt tính sinh học có hiệu quả paracrine để đáp ứng các tín hiệu vi môi trường tại chỗ. Các yếu tố này có thể làm trung gian cho cơ chế chính tiềm ẩn khả năng phục hồi và sửa chữa của những tế bào này [11]. Mô mỡ chứa TBG trung mô giúp thúc đẩy quá trình liền vết thương như kích thích tạo mô hạt, kích thích tạo nguyên bào sợi, biểu mô hoá vết thương. TBG từ mô mỡ tiết ra các yếu tố, bao gồm IL-6, VEGF- α , EGF, KGF1 và TGF- β 3, stromal cell-derived factor 1, ILGF (insulin-like growth factor-1), angiotensin-1 kích thích đại thực bào, keratinocytes, NBS da và các tế bào nội mạc di cư, tăng sinh, sản xuất collagen và fibronectin, tạo thuận lợi cho hình thành mạch và giảm apoptosis [12, 13].

TBG từ mô mỡ có tiềm năng lớn trong sử dụng liệu pháp TBG. Tuy nhiên, sau khi cấy ghép, TBG từ mô mỡ phải đối mặt với một môi trường phức tạp và không thuận lợi, trong đó tình trạng thiếu oxy cục bộ, stress oxy hóa và viêm có thể dẫn đến mất hoặc chết tế bào ở quy mô lớn.

Hơn nữa, tính chất phát triển của TBG từ mô mỡ chịu ảnh hưởng bởi toàn trạng của người bệnh. Do đó, cần cải thiện đáng kể phương pháp tiếp cận bằng cách bổ sung các yếu tố làm tăng tồn tại, tăng sinh và biệt hóa TBG từ mô mỡ. Phối hợp TBG từ mô mỡ với huyết tương giàu tiểu cầu (một vật liệu sinh học) điều trị tại chỗ VTMT có tác dụng kép, thúc đẩy liền vết thương, giúp vết thương có thể liền hoặc cải thiện môi trường vết thương, tạo điều kiện cho can thiệp phẫu thuật che phủ thành công. Đây là một hướng đi mới, khoa học, thể hiện một cách tiếp cận đầy hứa hẹn trong nhiều lĩnh vực y học tái tạo, lĩnh vực điều trị vết thương.

** Một số điểm hạn chế của nghiên cứu:*

Đối tượng nghiên cứu không thực sự đồng nhất, do BN bị VTMT thường có một hoặc nhiều bệnh lý nền ở các giai đoạn bệnh khác nhau, vị trí của vết thương cũng khác nhau, độ sâu khác nhau. Do vậy, việc triển khai nghiên cứu lâm sàng có nhóm đối chứng khó khả thi, do không tìm được nhóm nghiên cứu đối chứng đồng nhất về đặc điểm nghiên cứu. Trong nghiên cứu này, chúng tôi triển khai nghiên cứu dọc không có nhóm đối chứng, một phương pháp được nhiều tác giả trên thế giới thực hiện khi đánh giá hiệu quả của phương pháp điều trị trên nhóm BN VTMT, đó là nghiên cứu dọc so sánh trước và sau điều trị. Tuy nhiên, phương pháp nghiên cứu này đặt ra cần phải có những tiêu chuẩn và chỉ tiêu nghiên cứu chặt chẽ và thống nhất trong suốt quá trình nghiên cứu, nhóm nghiên cứu đã triển khai trong thời gian dài. Mặc dù vậy, chúng tôi nhận thấy để làm sáng tỏ vai trò của huyết tương giàu tiểu cầu + TBG từ mô mỡ, cần tiếp tục nghiên cứu

thêm hiệu quả của biện pháp điều trị trên những nhóm BN có VTMT cụ thể như nhóm BN có vết loét do tỳ đè, loét do tiểu đường, loét do bệnh lý tĩnh mạch... trong những nghiên cứu tiếp theo.

KẾT LUẬN

Qua điều trị bằng hỗn dịch huyết tương giàu tiểu cầu + TBG từ mô mỡ cho 30 BN có VTMT được chăm sóc và điều trị các bệnh lý nền theo phác đồ tại Trung tâm Liền Vết thương, Bệnh viện Bỏng Quốc gia từ tháng 3 - 2016 đến 07 - 2017, chúng tôi rút ra một số kết luận:

Sau trị liệu bằng hỗn dịch huyết tương giàu tiểu cầu + TBG từ mô mỡ, chúng tôi nhận thấy quá trình liền vết thương tại chỗ VTMT được thúc đẩy thông qua:

- Tình trạng bờ mép VTMT được cải thiện: biểu mô hóa xuất hiện tại bờ mép vết thương. Các biểu hiện bờ mép xơ chai, bờ mép tăng sản giảm dần và trở về bình thường sau điều trị.

- Nền VTMT: mô hạt đỏ đẹp xuất hiện, VTMT giảm tiết dịch. Diện tích VTMT giảm dần sau điều trị.

- Số lượng các mẫu có phản ứng PAS dương tính ở biểu bì và màng đáy tăng, biểu hiện VTMT có hiện tượng biểu mô hóa từ bờ mép vết thương.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Mathieu D, Linke J.C, Wattel F. Non-healing wounds. Handbook on Hyperbaric Medicine, Mathieu D.E. Netherlands: Springer. 2006, pp.401-427.

2. Menke N.B, Ward K.R, Witten T.M, Bonchev D.G, Diegelmann R.F. Impaired wound healing. Clin Dermatol. 2007, 25, pp.19-25.

3. Baer P.C. Adipose-derived mesenchymal stromal/stem cells: An update on their

phenotype in vivo and in vitro. World J Stem Cells. 2014, 6, pp.256-265.

4. Bhang S.H, Park J, Yang H.S, Shin J, Kim B.S. Platelet-rich plasma enhances the dermal regeneration efficacy of human adipose-derived stromal cells administered to skin wounds. Cell Transplant. 2013, 22, pp.437-445.

5. Caplan A.I. Why are MSCs therapeutic? New data: New insight. J Pathol. 2009, 217, pp.318-324.

6. Gerald S. Lazarus, Diane M. Cooper, David R. Knighton et al. Definition and guideline for assessment of wounds and evaluation of healing. Wound Repair and Regeneration. 1994, 2 (3), pp.165-170.

7. Davis S.C, Ricotti C, Cazzaniga A, Welsh E, Eaglstein W.H, Mertz PM. Microscopic and physiologic evidence for biofilm-associated wound colonization in vivo. Wound Repair Regen. 2008, 16, pp.23-29.

8. Nambu M, Ishihara M, Nakamura S et al. Enhanced healing of mitomycin C-treated wounds in rats using inbred adipose tissue-derived stromal cells within an atelocollagen matrix. Wound Repair Regen. 2007, 15, pp.505-510.

9. Diegelmann R.F, Evans M.C. Wound healing: An overview of acute, fibrotic and delayed healing. Frontiers in Bioscience. 9, pp.283-289.

10. Gimble J.M, Katz A.J, Bunnell B.A. Adipose-derived stem cells for regenerative medicine. Circ Res. 2007, 100, pp.1249-1260.

11. Tobita M, Tajima S, Mizuno H. Adipose tissue-derived mesenchymal stem cells and platelet-rich plasma: stem cell transplantation methods that enhance stemness. Stem Cell Res Ther. 2015, Nov 5, 6, p.215.

12. Ennis W.J, Sui A, Bartholomew A. Stem cells and healing: Impact on inflammation. Adv Wound Care. 2013, 2, pp.369-378.

13. Hocking A.M, Gibran N.S. Mesenchymal stem cells: paracrine signaling and differentiation during cutaneous wound repair. Exp Cell Res. 2010, 316, pp.2213-2219.