

ĐẶC ĐIỂM KHỐI TẾ BÀO GỐC PHÂN LẬP TỪ TỦY XƯƠNG TỰ THÂN HỖ TRỢ ĐIỀU TRỊ BỆNH TEO ĐƯỜNG MẬT BẨM SINH

Nguyễn Thanh Bình^{1,2,✉}, Phạm Duy Hiền¹, Nguyễn Phạm Anh Hoa¹
 Trần Minh Điền¹, Hoàng Tuấn Khang¹, Nguyễn Bảo Ngọc¹
 Hà Thị Phương¹, Lê Đức Minh¹, Đặng Thị Hà¹
 Lương Thị Nghiêm¹, Nguyễn Thị Duyên¹

¹Bệnh viện Nhi Trung ương

²Trường Đại học Y Hà Nội

Teo đường mật bẩm sinh là một trong những nguyên nhân phổ biến nhất gây vàng da kéo dài ở trẻ sơ sinh. Điều trị bệnh còn khó khăn và tiên lượng thường xấu. Nghiên cứu được thực hiện với mục tiêu mô tả đặc điểm khối tế bào gốc phân lập từ dịch tủy xương hỗ trợ điều trị bệnh teo đường mật bẩm sinh ở trẻ em. Phương pháp nghiên cứu mô tả cắt ngang trên 30 bệnh nhân chẩn đoán teo đường mật bẩm sinh được điều trị phẫu thuật Kasai kết hợp với truyền tế bào gốc tủy xương tự thân trong mổ tại Bệnh viện Nhi Trung ương. Kết quả cho thấy, khối tế bào gốc tủy xương tự thân có tổng tế bào có nhân và tế bào đơn nhân trung bình lần lượt là $0,88 \pm 0,28 \times 10^9$ tế bào và $0,51 \pm 0,16 \times 10^9$ tế bào. Số lượng tế bào gốc tạo máu và tế bào gốc trung mô là $40,32 \pm 17,63 \times 10^6$ tế bào và $18,2 \pm 17,71 \times 10^3$ tế bào. Liều truyền tế bào đơn nhân, tế bào gốc tạo máu CD34+ và tế bào gốc trung mô lần lượt là 100×10^6 tế bào/kg cân nặng, $7,38 \times 10^6$ tế bào/kg cân nặng và $3,13 \times 10^3$ tế bào/kg cân nặng. Các khối tế bào gốc tủy xương tự thân thu được đảm bảo về số lượng, mật độ và liều truyền của các loại tế bào sử dụng trong liệu pháp hỗ trợ điều trị cho bệnh nhân teo đường mật bẩm sinh.

Từ khóa: Teo đường mật bẩm sinh, Tế bào gốc tủy xương tự thân, Bệnh viện Nhi Trung ương.

I. ĐẶT VẤN ĐỀ

Teo đường mật bẩm sinh hay teo mật bẩm sinh là bệnh lý đặc trưng bởi tình trạng viêm tiến triển, tự phát của hệ thống đường mật, làm tắc nghẽn và phá hủy toàn bộ đường mật ngoài gan cùng với sự thay đổi kích thước của hệ thống đường mật trong gan, dẫn tới xơ hóa đường mật và tiến triển thành xơ gan.^{1,2} Teo mật bẩm sinh là một bệnh hiếm gặp với tần suất mắc bệnh từ 1/5000 - 1/20000 trẻ sinh ra sống nhưng đây là nguyên nhân gây vàng da ứ mật phổ biến nhất ở thời kỳ sơ sinh. Tỷ lệ mắc Teo mật bẩm sinh thay đổi theo khu vực địa lý với phần lớn các ca bệnh được ghi nhận ở khu vực Châu Á và Thái Bình Dương.^{1,3}

Cho tới nay, phẫu thuật Kasai nhằm tái lưu thông mật ruột là phương pháp sửa chữa tạm thời nhưng được xem như điều trị tối ưu đối với bệnh nhân Teo mật bẩm sinh ở giai đoạn đầu.⁴ Quá trình xơ hóa gan sau phẫu thuật vẫn xảy ra từ từ ở đa số bệnh nhân và 70 - 80% bệnh nhân cần ghép gan sau này.³ Hiện nay, tế bào gốc được ứng dụng ngày càng nhiều trong điều trị đặc biệt là các bệnh lý mà các biện pháp điều trị khác còn gặp nhiều khó khăn. Nhiều nghiên cứu về liệu pháp tế bào gốc trong điều trị các bệnh lý gan mật đã được thực hiện trên thế giới nhưng chủ yếu ở người trưởng thành.^{5,6} Các nghiên cứu sử dụng tế bào gốc trên trẻ em mắc bệnh lý gan mật nói chung và teo đường mật bẩm sinh nói riêng còn hạn chế. Tác giả Sharma S. (2011) nhận xét rằng việc sử dụng Tế bào gốc giúp cải thiện các chỉ số xét nghiệm và chụp xạ hình gan ở

Tác giả liên hệ: Nguyễn Thanh Bình

Bệnh viện Nhi Trung ương

Email: nguyenthanhbinh@hmu.edu.vn

Ngày nhận: 21/06/2022

Ngày được chấp nhận: 08/07/2022

bệnh nhân Teo mật bẩm sinh, kéo dài thời gian sống của các bệnh nhân xơ gan mật trong thời gian chờ ghép gan.⁷ Do đó, chúng tôi tiến hành nghiên cứu này với mục tiêu: “*Mô tả đặc điểm khối tế bào gốc phân lập từ tủy xương tự thân hỗ trợ điều trị bệnh teo đường mật bẩm sinh tại Bệnh viện Nhi Trung ương*”.

II. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP

1. Đối tượng

Nghiên cứu được thực hiện trên 30 bệnh nhân được chẩn đoán Teo mật bẩm sinh, chỉ định phẫu thuật Kasai và truyền tế bào gốc tủy xương trong mô.

Thời gian và địa điểm nghiên cứu

Nghiên cứu được tiến hành từ tháng 8 năm 2021 đến tháng 3 năm 2022 tại Bệnh viện Nhi Trung ương.

Tiêu chuẩn lựa chọn

- Bệnh nhân được chẩn đoán Teo mật bẩm sinh với biểu hiện vàng da, phân nhạt màu liên tục, gan lách to, bilirubin toàn phần máu > 51 $\mu\text{mol/L}$ trong đó bilirubin trực tiếp > 20%, transaminase, GGT, ALP tăng, siêu âm gan mật có dấu hiệu gợi ý Teo mật bẩm sinh.

- Cân nặng lúc nhập viện ≥ 2 kg, tuổi thai ≥ 36 tuần.

- Tuổi > 14 ngày và < 100 ngày tuổi tại thời điểm chẩn đoán.

- Không có các dị tật bẩm sinh nặng.

- Quan sát đại thể và/hoặc chụp đường mật trong phẫu thuật xác định teo đường mật bẩm sinh.

Tiêu chuẩn loại trừ

- Bệnh nhân đã có dự kiến ghép gan nếu phẫu thuật Kasai thất bại hoặc đã phẫu thuật trước khi tham gia nghiên cứu.

- Bệnh nhân có tim bẩm sinh, thận đa nang, bệnh lý huyết học, bất thường hệ thần kinh

trung ương hoặc các bệnh lý di truyền, rối loạn chuyển hóa.

- Tiền sử nuôi dưỡng tĩnh mạch 2 tuần trước phẫu thuật.

- Tình trạng tắc ruột hoặc các bất thường về tiêu hóa, nhiễm trùng nặng.

- Ban xuất huyết hoặc huyết khối mạch máu không rõ nguyên nhân.

- Quan sát đại thể và/hoặc chụp đường mật trong phẫu thuật không khẳng định teo đường mật bẩm sinh.

- Bệnh nhân không theo dõi và tuân thủ đúng chế độ điều trị.

2. Phương pháp

Thiết kế nghiên cứu

Nghiên cứu mô tả tiến cứu một loạt ca bệnh.

Cỡ mẫu và chọn mẫu

Chọn mẫu thuận tiện, tất cả bệnh nhân đáp ứng tiêu chuẩn được thu tuyển vào nghiên cứu. Thực tế thu tuyển được 30 bệnh nhân.

Quy trình tiến hành nghiên cứu và chỉ số nghiên cứu

- Thu tuyển vào nghiên cứu những bệnh nhân đáp ứng đủ tiêu chuẩn.

- Bệnh nhân được gây mê nội khí quản trong phòng mổ. Tiến hành thu hoạch dịch tủy xương tại vị trí gai chậu sau trên với thể tích dự kiến 10 mL/kg cân nặng trước phẫu thuật.

- Phân lập Tế bào gốc tủy xương bằng phương pháp ly tâm phân lớp theo tỷ trọng.

- Mô tả đặc điểm của Dịch tủy xương và khối Tế bào gốc dựa trên các chỉ số thành phần sau:

+ Thể tích khối Tế bào gốc.

+ Đặc điểm huyết học: Tổng số và mật độ tế bào có nhân (TNC - Total Nucleated Cell), tế bào đơn nhân (MNC - Mono Nuclear Cell) được xác định bằng máy huyết học tự động.

+ Số lượng và tỷ lệ Tế bào gốc tạo

máu CD34+, Tế bào gốc trung mô (MSC - Mesenchymal Stem Cell) được xác định bằng phương pháp phân tích tế bào dòng chảy (máy FACS Canto/Cantoll).

+ Liều truyền Tế bào gốc.

- Tiến hành phẫu thuật Kasai. Truyền khối Tế bào gốc tủy xương tự thân sau phân lập qua đường động mạch gan hoặc tĩnh mạch cửa.

III. KẾT QUẢ

Qua nghiên cứu trên 30 bệnh nhân Teo mật bẩm sinh có sử dụng khối tế bào gốc tủy xương tự thân, chúng tôi thu được những kết quả như sau:

1. Đặc điểm chung của nhóm nghiên cứu

Trong 30 bệnh nhân nghiên cứu, có 16 trẻ

3. Xử lý số liệu

Số liệu được thu thập theo mẫu bệnh án nghiên cứu. Xử lý số liệu theo các thuật toán thống kê trên phần mềm SPSS 26.0.

4. Đạo đức nghiên cứu

Đề tài đã được phê duyệt bởi Hội đồng đạo đức trong nghiên cứu Y sinh học của Bệnh viện Nhi Trung ương tại quyết định số 1408/BVNTU'-HĐĐĐ ngày 25/08/2021.

nam chiếm 53,3% và 14 trẻ nữ chiếm 46,6%. Tuổi trung bình của các bệnh nhân tại thời điểm phẫu thuật Kasai là 77,4 ngày với cân nặng trung bình là 5,13 kg.

2. Đặc điểm chất lượng khối tế bào gốc sau phân lập

Bảng 1. Thể tích, số lượng tế bào có nhân và tế bào đơn nhân của khối Tế bào gốc sau phân lập (n = 30)

Chỉ số	Đơn vị	Giá trị nhỏ nhất	Giá trị lớn nhất	$\bar{X} \pm SD$	
Thể tích khối Tế bào gốc	mL	10	15,8	13,40 ± 1,40	
Tế bào có nhân (TNC)	Tổng	10 ⁹ tế bào	0,39	1,70	0,88 ± 0,28
	Mật độ	G/L	27,10	170,32	67,47 ± 26,72
Tế bào đơn nhân (MNC)	Tổng	10 ⁹ tế bào	0,17	0,89	0,51 ± 0,16
	Mật độ	G/L	11,79	75,05	38,74 ± 13,66

Thể tích khối Tế bào gốc phân lập được là 13,4 ± 1,4 (mL). Số lượng tế bào có nhân trung bình là 0,88 ± 0,28 × 10⁹ tế bào với mật độ trung

bình là 67,47 ± 26,72 G/L, số lượng tế bào đơn nhân là 0,51 ± 0,16 × 10⁹ tế bào với mật độ trung bình 38,74 ± 13,66 G/L.

Bảng 2. Số lượng tế bào gốc tạo máu (CD34+) và số lượng tế bào gốc trung mô thu được (n = 30)

Chỉ số	Đơn vị	Giá trị nhỏ nhất	Giá trị lớn nhất	$\bar{X} \pm SD$	
Tế bào gốc CD34+	Tổng	10 ⁶ tế bào	4,38	84,45	40,32 ± 17,63
	Mật độ	tế bào/μL	301,86	6649,38	3081,58 ± 1444,34
	Tỉ lệ sống	%	85,16	99,47	97,73 ± 2,70
Tế bào gốc trung mô	Tổng	10 ³ tế bào	0,58	68,40	18,20 ± 17,71
	Mật độ	tế bào/μL	0,04	5,50	1,40 ± 1,41

Trong khối tế bào gốc sau phân lập, số lượng tế bào gốc tạo máu CD34+ là $40,32 \pm 17,63 \times 10^6$ tế bào với tỉ lệ sống đạt $97,73 \pm 2,7\%$. Số lượng

Tế bào gốc trung mô trung bình là $18,2 \pm 17,71 \times 10^3$ tế bào với mật độ trung bình $1,40 \pm 1,41$ tế bào/ μL .

Bảng 3. So sánh thành phần tế bào trong Dịch tủy xương và khối Tế bào gốc (n = 30)

Chỉ số	Đơn vị	$\bar{X} \pm \text{SD}$		Hiệu suất thu hồi
		Dịch tủy xương	Khối Tế bào gốc	
Tế bào có nhân (TNC)	10^9 tế bào	$1,20 \pm 0,35$	$0,88 \pm 0,28$	73,12 %
Tế bào đơn nhân (MNC)	10^9 tế bào	$0,69 \pm 0,20$	$0,51 \pm 0,16$	73,18 %
Tế bào gốc CD34+	10^6 tế bào	$53,09 \pm 21,79$	$40,32 \pm 17,63$	75,36 %

Hiệu suất thu hồi tế bào có nhân là 73,12%, tế bào đơn nhân là 73,18% và của tế bào gốc CD34+ là 75,36%.

Bảng 4. Liều tế bào truyền cho bệnh nhân teo mật bẩm sinh (n = 30)

Chỉ số	Đơn vị	Giá trị nhỏ nhất	Giá trị lớn nhất	$\bar{X} \pm \text{SD}$
Liều MNC	10^6 tế bào/kg	30	180	100 ± 30
Liều CD34+	10^6 tế bào/kg	0,78	16,22	$7,38 \pm 3,31$
Liều MSC	10^3 tế bào/kg	0,14	11,03	$3,13 \pm 2,77$

Liều tế bào đơn nhân, Tế bào gốc tạo máu CD34+ và Tế bào gốc trung mô trung bình lần lượt là 100×10^6 , $7,38 \times 10^6$ và $3,13 \times 10^3$ tế bào/kg cân nặng.

IV. BÀN LUẬN

Nghiên cứu được thực hiện trên 30 bệnh nhân với tỉ lệ nam : nữ là 1,14 : 1. Các bệnh nhân có tuổi trung bình khi phẫu thuật Kasai là 77,4 ngày tuổi và cân nặng 5,13 kg. Nhiều nghiên cứu trên thế giới đã chứng minh tế bào gốc có khả năng di chuyển, cư trú, biệt hóa và điều hòa miễn dịch nhằm ức chế quá trình xơ gan, chống viêm và ngăn chặn tổn thương tế bào gan. Tế bào gốc trung mô có thể biệt hóa thành tế bào gan để thúc đẩy quá trình tái tạo gan trong những điều kiện bệnh lý nhất định.^{6,7} Sharma S. và cộng sự (2011) tiến hành nghiên cứu trên 26 bệnh nhân teo mật bẩm sinh được chia thành 2 nhóm. Nhóm A gồm 11 bệnh nhân được phẫu thuật Kasai kết hợp truyền tế bào

đơn nhân tủy xương và nhóm B gồm 15 bệnh nhân chỉ được phẫu thuật Kasai. Tuổi trung bình tại thời điểm phẫu thuật Kasai ở nhóm A và B lần lượt là 94 và 87 ngày, muộn hơn so với nghiên cứu của chúng tôi.⁷ Nghiên cứu của Nguyen TL và cộng sự (2022) trên 19 trẻ xơ gan do Teo mật bẩm sinh cho kết quả tỉ lệ nam : nữ là 7 : 12, tuổi trung bình khi phẫu thuật là 77 ngày.⁸ Bệnh nhân Teo mật bẩm sinh nên được phẫu thuật Kasai trước 90 ngày tuổi, đặc biệt trước 60 ngày tuổi sẽ có tiên lượng tốt hơn sau này.⁴

Chúng tôi lấy dịch tủy xương với thể tích ước lượng là 10 mL/kg cân nặng bệnh nhân và thu được 74 mL dịch tủy xương (bao gồm Heparin và Albumin 5%). Khối Tế bào gốc được

xử lý và phân lập theo phương pháp ly tâm phân lớp theo tỷ trọng, thu được thể tích là 13,4 mL. Bảng 1 cho thấy trong khối Tế bào gốc, số lượng tế bào có nhân là $0,88 \pm 0,28 \times 10^9$ tế bào với mật độ tương ứng là $67,47 \pm 26,72$ G/L, thấp hơn so với tác giả Nguyễn Thanh Liêm (2017) là $73,95 \times 10^8$ tế bào và tác giả Nguyễn Thanh Bình (2012) nghiên cứu trên người trưởng thành với số lượng tế bào có nhân thu được là $1,45 \pm 0,9 \times 10^9$ tế bào (mật độ $47,36 \pm 30,12$ G/l).^{9,10} Số lượng tế bào đơn nhân chúng tôi thu được là $0,51 \pm 0,16 \times 10^9$ tế bào với mật độ trung bình là $38,74 \pm 13,66$ G/L. Kết quả này tương đồng với nghiên cứu của tác giả Nguyễn Thanh Liêm (2017) thực hiện trên 27 trẻ có di chứng bại não do thiếu oxy được truyền khối Tế bào gốc tủy xương tự thân được thu hoạch tại vị trí gai chậu sau trên. Dịch tủy xương thu hoạch được với thể tích trung bình là $139,7 \pm 40,63$ mL, và thể tích khối Tế bào gốc tương ứng là 6 mL. Trong khối Tế bào gốc thu được, số lượng tế bào đơn nhân là $483,56 \pm 193,78 \times 10^6$ tế bào, tương ứng với mật độ $79,92 \pm 32,50$ G/L.⁹ Số lượng tế bào đơn nhân (MNC) trong khối Tế bào gốc của chúng tôi cao hơn của tác giả Sharma S. (2011). Trong nghiên cứu này, thể tích Dịch tủy xương thu hoạch được là 15 mL, và số lượng tế bào đơn nhân là $44,4 \pm 20,3 \times 10^6$ được truyền qua động mạch gan hoặc tĩnh mạch cửa. Sự chênh lệch này có thể do thể tích Dịch tủy xương chúng tôi thu hoạch được là 74 mL cao hơn so với 15 mL.⁷

Phương pháp ly tâm phân lớp theo tỷ trọng để loại bỏ huyết tương và hồng cầu nhằm thu hoạch tối đa lớp buffycoat có chứa các Tế bào gốc tạo máu và Tế bào gốc trung mô. Tỷ lệ tế bào sống là một trong những tiêu chuẩn quan trọng để đánh giá chất lượng của khối Tế bào gốc trước truyền, phản ánh khả năng sống của Tế bào gốc sau các bước xử lý và cần đạt > 70%. Theo kết quả từ Bảng 2 và Bảng 3, trong khối Tế bào gốc sau phân lập, số lượng Tế bào

gốc tạo máu CD34+ là $40,32 \pm 17,63 \times 10^6$ tế bào với tỉ lệ sống cao là 97,73%. Tỉ lệ tế bào sống tương đương với tác giả Sharma (2011) là 98%.⁷ Mỗi loại tế bào gốc có các dấu ấn đặc trưng trên màng sinh chất. Dựa vào đặc điểm này có thể xác định được thành phần các loại tế bào khác nhau như Tế bào gốc tạo máu hay trung mô trong khối tế bào nhờ phương pháp phân tích tế bào dòng chảy. Số lượng Tế bào gốc trung mô chúng tôi thu được trung bình là $18,20 \pm 17,71 \times 10^3$ tế bào. Kết quả cho thấy số lượng Tế bào gốc tạo máu CD34+ gần tương đương nhưng Tế bào gốc trung mô thấp hơn so với với kết quả của tác giả Nguyễn Thanh Liêm (với kết quả lần lượt là $38,38 \times 10^6$ tế bào và $16,09 \times 10^4$ tế bào).⁹ Một số nghiên cứu khác trên người trưởng thành đều thu hoạch từ tủy xương tự thân như của của tác giả Vi Quỳnh Hoa (bệnh nhân chấn thương cột sống cổ - ngực, số lượng CD34+ là $19,35 \times 10^6$ tế bào, MSC là $7,26 \times 10^4$ tế bào)¹¹ và tác giả Nguyễn Thanh Bình (bệnh nhân tổn thương xương khớp, số lượng CD34+ là $15,57 \times 10^6$ tế bào, MSC là $5,82 \times 10^4$ tế bào, tỉ lệ sống 95,78%).¹⁰

Hiệu suất thu hồi các loại tế bào của chúng tôi đều đạt trên 70%. Kết quả này cũng tương đồng hoặc cao hơn so với một số nghiên cứu trên trẻ em và người lớn như Vi Quỳnh Hoa (2020) (hiệu suất thu hồi MNC đạt 36,4%, hiệu suất thu hồi CD34+ là 78,27%, tỉ lệ sống 82,73%)¹¹ và Nguyễn Thanh Liêm (sử dụng dung dịch Ficoll, hiệu suất thu hồi 69,76%, tỉ lệ sống 97,78%).⁹ Điều này cho thấy quy trình phân lập Tế bào gốc tủy xương của chúng tôi đảm bảo tốt khả năng sống của các loại tế bào trong khối sản phẩm với hiệu suất thu hồi tương đối cao.

Liều Tế bào gốc sử dụng cũng là yếu tố cần quan tâm vì có liên quan trực tiếp đến hiệu quả điều trị. Nhiều nghiên cứu cho thấy có mối tương quan thuận giữa số lượng Tế bào gốc truyền cho bệnh nhân và mức độ cải thiện bệnh.^{10,11} Trong nghiên cứu của chúng tôi, liều

tế bào đơn nhân, Tế bào gốc tạo máu CD34+ và Tế bào gốc trung mô trung bình lần lượt là 100×10^6 , $7,38 \times 10^6$ và $3,13 \times 10^3$ tế bào/kg cân nặng. Nguyễn Thanh Liêm và cộng sự (2021) thực hiện nghiên cứu trên 30 trẻ chẩn đoán phổ tự kỷ được truyền liệu pháp tế bào đơn nhân tủy xương kết hợp can thiệp giáo dục.¹² Khối Tế bào gốc sau phân lập được chia làm hai lần sử dụng cho bệnh nhi. Trong lần đầu tiên, liều tế bào đơn nhân và tế bào CD34+ truyền lần lượt là $42,3 \times 10^6/kg$ và $2,6 \times 10^6/kg$ cân nặng, tỉ lệ sống 97,6%. Trong lần truyền thứ 2, liều tế bào đơn nhân và CD34+ lần lượt là $40,9 \times 10^6/kg$ và $2,1 \times 10^6/kg$ cân nặng, tỉ lệ sống 98,7%. Liều tế bào trong nghiên cứu này thấp hơn không đáng kể so với chúng tôi do thể

tích dịch tủy xương thu hoạch ít hơn là 8 mL/kg so với 10 mL/kg cân nặng. Một nghiên cứu khác khảo sát trên 19 trẻ xơ gan do teo đường mật bẩm sinh được truyền tế bào đơn nhân tủy xương qua động mạch gan hai lần cách nhau 6 tháng cho kết quả liều tế bào thấp hơn chúng tôi.⁸ Nghiên cứu của Esmaeilzadeh (2019) trên 20 bệnh nhân trưởng thành mắc xơ gan do các nguyên nhân khác nhau như viêm gan virus B, C, viêm gan tự miễn, được truyền tế bào đơn nhân tủy xương.⁵ Tác giả báo cáo thể tích dịch tủy xương thu hoạch được từ 140 - 200 mL, thể tích khối Tế bào gốc là 20 mL, liều tế bào đơn nhân truyền là $8,06 \times 10^6/kg$ cân nặng. Liều Tế bào gốc này thấp hơn liều trong nghiên cứu của chúng tôi.

Bảng 5. Liều tế bào đơn nhân tủy xương tự thân trong một số nghiên cứu trên trẻ em

Tác giả	Bệnh lý	Thể tích Tế bào gốc	Liều MNC (tế bào/kg)	Liều CD34+ (tế bào/kg)
Liem et al (2021) ¹²	Phổ tự kỷ	6mL	Lần 1: $42,3 \times 10^6$ Lần 2: $40,9 \times 10^6$	Lần 1: $2,6 \times 10^6$ Lần 2: $2,1 \times 10^6$
Liem et al (2022) ⁸	Teo mật bẩm sinh	10 mL	Lần 1: $50,1 \times 10^6$ Lần 2: $57,1 \times 10^6$	Lần 1: $3,5 \times 10^6$ Lần 2: $3,7 \times 10^6$
Sharma (2011) ⁷	Teo mật bẩm sinh	5 mL	Liều MNC: $44,4 \times 10^6$	-
Nghiên cứu của chúng tôi (2022)	Teo mật bẩm sinh	13,4 mL	100×10^6	$7,38 \times 10^6$

V. KẾT LUẬN

Qua kết quả nghiên cứu trên 30 trẻ chẩn đoán teo đường mật bẩm sinh được chỉ định điều trị liệu pháp tế bào gốc tủy xương tự thân kết hợp với phẫu thuật Kasai tại Bệnh viện Nhi Trung ương chúng tôi thấy rằng: Quy trình phân lập khối tế bào gốc từ dịch tủy xương bằng phương pháp ly tâm phân lớp theo tỷ trọng đạt hiệu suất cao. Khối tế bào gốc tự thân sau phân lập từ tủy xương đảm bảo về số lượng, mật độ các loại tế bào và liều truyền sử dụng trong liệu pháp tế bào gốc hỗ trợ điều trị bệnh nhân teo đường mật bẩm sinh.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

- Hartley JL, Davenport M, Kelly DA. Biliary atresia. *Lancet*. Nov 14 2009; 374(9702): 1704-13. doi:10.1016/s0140-6736(09)60946-6.
- Sokol RJ, Mack C, Narkewicz MR, Karrer FM. Pathogenesis and outcome of biliary atresia: current concepts. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. Jul 2003; 37(1): 4-21. doi:10.1097/00005176-200307000-00003.
- Lakshminarayanan B, Davenport M. Biliary atresia: A comprehensive review. *J Autoimmun*. Sep 2016; 73: 1-9. doi:10.1016/j.jaut.2016.06.005.

4. Wildhaber BE. Biliary atresia: 50 years after the first kasai. *ISRN Surg.* 2012; 2012: 132089. doi:10.5402/2012/132089
5. Esmaeilzadeh A, Ommati H, Kooshyar MM, et al. Autologous Bone Marrow Stem Cell Transplantation in Liver Cirrhosis after Correcting Nutritional Anomalies, A Controlled Clinical Study. *Cell J.* Oct 2019; 21(3): 268-273. doi:10.22074/cellj.2019.6108.
6. Yang X, Meng Y, Han Z, Ye F, Wei L, Zong C. Mesenchymal stem cell therapy for liver disease: full of chances and challenges. *Cell Biosci.* 2020; 10:123. doi:10.1186/s13578-020-00480-6.
7. Sharma S, Kumar L, Mohanty S, Kumar R, Datta Gupta S, Gupta DK. Bone marrow mononuclear stem cell infusion improves biochemical parameters and scintigraphy in infants with biliary atresia. *Pediatric surgery international.* Jan 2011; 27(1): 81-9. doi:10.1007/s00383-010-2712-4.
8. Nguyen TL, Nguyen HP, Ngo DM, et al. Autologous bone marrow mononuclear cell infusion for liver cirrhosis after the Kasai operation in children with biliary atresia. *Stem Cell Res Ther.* Mar 14 2022; 13(1): 108. doi:10.1186/s13287-022-02762-x.
9. Nguyễn Thanh Liêm. Nghiên cứu đặc điểm chất lượng khối tế bào gốc phân lập từ tủy xương trong điều trị bại não ở trẻ em tại Bệnh viện đa khoa quốc tế Vinmec. *Tạp chí Y học Việt Nam.* 2017; 453: 289-297.
10. Vi Quỳnh Hoa. *Nghiên cứu đặc điểm và hiệu quả của khối tế bào gốc tự thân từ tủy xương trong điều trị chấn thương cột sống có liệt tủy hoàn toàn.* Luận án Tiến sĩ Y học. Trường Đại học Y Hà Nội; 2020.
11. Nguyễn Thanh Bình. *Nghiên cứu đặc tính và hiệu quả của khối tế bào gốc tự thân từ tủy xương trong điều trị một số tổn thương xương, khớp.* Luận án Tiến sĩ Y học. Trường Đại học Y Hà Nội; 2012.
12. Nguyen Thanh L, Nguyen HP, Ngo MD, et al. Outcomes of bone marrow mononuclear cell transplantation combined with interventional education for autism spectrum disorder. *Stem Cells Transl Med.* Jan 2021; 10(1): 14-26. doi:10.1002/sctm.20-0102.

Summary

CHARACTERISTICS OF AUTOLOGOUS BONE MARROW STEM CELL UNIT DERIVED FROM BONE MARROW SAMPLE FOR SUPPORTIVE TREATMENT OF BILIARY ATRESIA AT VIETNAM NATIONAL CHILDREN'S HOSPITAL

Biliary atresia is one of the most common causes of persistent jaundice in the neonatal period. Treatment of this condition still remains challenging with poor prognosis. This study was carried out to describe characteristics of autologous bone marrow stem cell unit derived from bone marrow samples for supportive treatment of biliary atresia. We conducted a case series of 30 patients diagnosed with biliary atresia and undergone Kasai surgery combined with stem cell therapy at Vietnam National Children's Hospital. The results showed that in bone marrow stem cell units, the average number of total nucleated and mononuclear cells was $0.88 \pm 0.28 \times 10^9$ cells and $0.51 \pm 0.16 \times 10^9$ cells, respectively. The average number of hematopoietic stem cells and mesenchymal stem cells was $40.32 \pm 17.63 \times 10^6$ cells and $118.2 \pm 17.71 \times 10^3$ cells. The dose of mononuclear cells, hematopoietic stem cells and mesenchymal stem cells injected to patients was 0.1×10^9 , 7.38×10^6 and 3.13×10^3 cells/kg body weight, respectively. All bone marrow stem cell units have the standard criteria for supportive treatment of biliary atresia patients.

Keywords: Biliary atresia, Autologous bone marrow cell therapy, Vietnam National Children's Hospital.