

TỔNG QUAN MỘT PHƯƠNG PHÁP ĐIỀU TRỊ VẾT THƯƠNG MỚI: SỬ DỤNG CỤC MÁU ĐÔNG TỰ THÂN TOÀN PHẦN

Nguyễn Ngọc Tuấn

Bệnh viện Bông quốc gia Lê Hữu Trác

1. ĐẶT VẤN ĐỀ

Vết thương mạn tính (VTMT) hoặc không liền được định nghĩa là vết thương (VT) tiến triển chậm qua các giai đoạn liền vết thương (LVT), hoặc bị gián đoạn hoặc chậm liền do các yếu tố bên trong và bên ngoài tác động lên VT hoặc yếu tố cá thể (Sibbald et al, 2015; Woo et al, 2015; Woo et al, 2018) [1-3]. Vết thương không liền có thể cho thấy sự hiện diện của màng sinh học. VTMT hay gặp bao gồm loét tiểu đường, loét mạch máu (loét tĩnh mạch và động mạch), loét do tỳ đè và khối u ác tính. Quản lý, chăm sóc theo dõi và điều trị VTMT và các bệnh lý tiềm ẩn là điều cần thiết.

VTMT (VT chậm liền/khó liền) là VT chưa liền 40 - 50% sau 4 tuần chăm sóc và điều trị tiêu chuẩn, cần cân nhắc các liệu pháp thay thế, và đa ngành (Aitken và cộng sự, 2019) [4]. VTMT tạo ra gánh nặng đáng kể cho hệ thống y tế, bệnh nhân (BN) và gia đình họ, cũng như vòng chăm sóc của họ (Zhao, 2016; Woo, 2018 [3, 5]). Chúng gây nhiễm trùng, đau đớn, mất chức năng, chi phí tài chính cao và chúng thường dẫn đến cắt cụt chi hoặc nhiễm trùng huyết. Tỷ

lệ VTMT ngày càng gia tăng và là một bệnh dịch thầm lặng, ảnh hưởng đến chất lượng cuộc sống của hơn 40 triệu người trên thế giới [5].

2. ĐẠI CƯƠNG SINH LÝ LIỀN VẾT THƯƠNG

Liên vết thương da là quá trình phức tạp và về cơ bản phụ thuộc vào một 'bản giao hưởng' được phối hợp rất tốt của các sự kiện mà cuối cùng dẫn đến việc phục hồi tình trạng thiếu hụt mô (Sibbald et al, 2011; Han và Ceilley, 2017) [6, 7]. Khi chuỗi sự kiện bình thường bị gián đoạn do các yếu tố bên trong hoặc bên ngoài, có thể dẫn đến VTMT (Boersema et al, 2021) [8]. Quá trình sửa chữa sau VT được bắt đầu bằng quá trình cầm máu, tiếp theo là các quá trình phối hợp sinh lý bao gồm viêm, tăng sinh và sửa chữa (Young và McNaught, 2014) [9]. Đây là quá trình liên quan đến sự cân bằng phức tạp giữa các sự kiện mạch máu và tế bào, được bắt đầu bởi các trung gian hóa học, các tế bào và các yếu tố tăng trưởng (GF). Giai đoạn ban đầu nhằm mục đích ngăn ngừa mất máu và ngăn ngừa nhiễm trùng, để VT chuyển sang giai đoạn tăng sinh hoặc LVT, và cuối cùng là quá trình biểu mô để vết sẹo tái tạo và trưởng thành (Han và Ceilley, 2017) [10].

Một số rào cản tồn tại có thể ảnh hưởng/ngăn cản đến LVT như nhiễm trùng, thiếu oxy, các bệnh tiềm ẩn, chẳng

Chịu trách nhiệm: Nguyễn Ngọc Tuấn, Bệnh viện
Bông quốc gia Lê Hữu Trác,
Email: ngoctuan64@gmail.com;

Ngày gửi bài: 01/4/2023; Ngày nhận xét: 10/5/2023;
Ngày duyệt bài: 15/5/2023

<https://doi.org/10.54804/yhthvb.2.2023.227>

hạn như tiểu đường và một số hiện tượng sinh lý bệnh khác, dẫn đến tình trạng viêm kéo dài, nhiễm trùng mạn tính, lão hóa tế bào... (Han và Ceilley, 2017) [10]. Các rào cản khác bao gồm các thách thức của hệ thống y tế, chẳng hạn như thiếu kỹ năng và chuyên môn về nguồn lực (Boersema et al, 2021) [8]. Liên vết thương phức tạp chịu ảnh hưởng của nhiều yếu tố như tuổi, cân nặng, sức khỏe và tình trạng dinh dưỡng của bệnh nhân, thói quen lối sống (hút thuốc lá tác động tiêu cực LVT). Loại VT, kích thước, độ sâu, sự hiện diện của nhiễm trùng và thiếu nguồn cung cấp máu đầy đủ trong VT cũng có thể làm chậm LVT. VTMT được đặc trưng bởi một giai đoạn viêm kéo dài, liên quan đến sự phá hủy liên tục các protein nền và các GF [11].

3. SO SÁNH MỘT SỐ CÔNG NGHỆ TIÊN TIẾN ĐIỀU TRỊ VTMT HIỆN NAY

Sự phát triển của các công nghệ và thiết bị VT tiên tiến ngày càng tăng, cung cấp cho các bác sĩ lâm sàng nhiều lựa chọn điều trị cho các VTMT.

a) *Huyết tương giàu tiểu cầu tự thân* (PRP) được sử dụng rộng rãi trong các lĩnh vực y học khác nhau để cải thiện khả năng tái tạo mô. Một trong những ứng dụng chính của nó trong vài năm gần đây là điều trị LVT. PRP chứa tiểu cầu ở nồng độ cao hơn so với máu toàn phần và do đó nồng độ cao một nhóm GF có tác dụng thúc đẩy quá trình di chuyển, tăng sinh và biệt hóa tế bào rất cần thiết LVT. Sử dụng PRP tự thân điều trị VTMT trên lâm sàng cho thấy liệu pháp có hiệu quả và an toàn [11].

b) *Màng ối/màng đệm* (Amnion/chorion membrane- AM): Các GF, cytokine và tế bào gốc, giúp thúc đẩy quá trình LVT, ức chế nhiễm trùng và kích thích tái tạo có rất

nhieu trong màng ối lấy từ nhau thai người (Haugh et al, 2017)[12]. AM thúc đẩy biểu mô hóa trong loét tỳ đè, loét tĩnh mạch cẳng chân (venous leg ulcers (VLUs), loét bàn chân do đái đường (diabetic foot ulcers, DFUs), [12-15]

c) *Liệu pháp oxy cao áp* (HBOT): Được sử dụng điều trị VTMT do bỏng, do DFU. Các nghiên cứu về loét tỳ đè, loét động mạch còn hạn chế (Kranke và cộng sự, 2015 [16]. Một nghiên cứu đa trung tâm gần đây trên bệnh nhân DFU bị thiếu máu cục bộ chi đã kết luận HBOT không cải thiện khả năng chữa LVT khi so sánh HBOT với điều trị chuẩn (standard wound care, SWC) (Santema et al, 2018 [17]).

d) *Yếu tố tăng trưởng* (GF): Áp dụng GF trên VLU có thể làm giảm đáng kể diện tích vết thương, nhưng không chắc chắn trong việc chữa liên hoàn toàn (Lee, 2018; Carvalho, 2019) [18, 19]; nghiên cứu đa trung tâm: áp dụng cho DFU có thể làm tăng khả năng LVT hoàn toàn nhưng độ an toàn của GF vẫn chưa rõ ràng (Martí-Carvajal, 2015)[20].

e) *Liệu pháp hút áp lực âm* (Negative pressure wound therapy - NPWT) tăng tạo mô hạt, kiểm soát dịch tiết, tác động tưới máu và giảm lượng vi khuẩn (Lalezari, 2017; Andonegi, 2020; Olaiya (2020) [21 - 23].

f) *Liệu pháp sử dụng cục máu đông toàn phần* (Whole blood clot - WBC therapy)

Không giống như các sản phẩm có nguồn gốc từ máu khác nhau, chẳng hạn như PRP, đại thực bào, GF và những sản phẩm khác, WBC chứa tất cả thành phần tế bào máu và không trải qua quá trình phân tách, thao tác hoặc tăng cường. Tuy nhiên, nó giống như cục máu đông tự nhiên (Serena et al, 2019 [14]; Wahab et

al, 2020 [24]). Với WBC, máu được trộn với cao lạnh để đẩy nhanh quá trình hình thành cục máu đông (Serena và cộng sự, 2019 [14]; Kitchens BP và cộng sự, 2020 [25]). Liệu pháp này được sử dụng để bảo vệ và tạo điều kiện thuận lợi cho quá trình LVT (Serena et al, 2019 [14]).

4. LIỆU PHÁP WBC

a) Quy trình tạo WBC để ứng dụng tại các vết thương ngoài da.

Chuẩn bị: Sử dụng bộ dụng cụ lấy máu toàn phần vô trùng, dùng một lần. Hút máu vào các ống chân không vô trùng chứa Acid Citrate Dextrose adenine (ACDA). Máu sau đó được trộn nhẹ nhàng với huyền phù calci gluconat và bột kaolin để tái tạo dòng thác đông máu và cao lạnh, một silicat nhôm không hòa tan phân lớp được sử dụng trong băng cầm máu để cho phép kiểm soát về thời gian đông máu và độ đồng nhất cuối cùng của cục máu đông.

Cục máu đông được đặt trong một hộp/ống nghiệm vô trùng tạo khuôn đông máu, có chứa gạc cotton, để đông lại trong 8 - 10 phút. Gạc y tế căng ngang dưới

cùng của mỗi hộp/khay đông máu. Gạc được nhúng vào cục máu đông trong quá trình đông máu để thúc đẩy đông máu và cho phép chuyển an toàn cục máu đông vào VT, để cắt và cố định sản phẩm vào VT theo yêu cầu. Với mỗi kích thước hộp/khay đều có quy cách cụ thể hướng dẫn về lượng citrat, máu được chiết xuất, lượng calci hỗn hợp gluconat + cao lạnh). Các bộ lấy máu toàn bộ là loại dùng một lần (hình 1, hình 2, hình 3).



Hình 1. Khay đông máu đặt trên mặt phẳng, bề mặt ngang. Sau khi được trộn với cao lạnh + hỗn dịch calci gluconate, máu đông được bơm từ xylanh vào khay đông máu



Hình 2. (A) Sau 10 phút trong khay đông máu, toàn bộ cục máu đông được hình thành; (B) sử dụng găng tay vô trùng, lấy cục máu đông ra khỏi khay và đặt lên VT.



Hình 3. Băng sơ cấp và thứ cấp VT

b) Một số lưu ý khi sử dụng: Xác định kích thước VT để lựa chọn cỡ bộ tạo cục máu đông bảo đảm ma trận (matrix) cục máu đông sẽ che phủ toàn bộ vùng VT và

ra ngoài vùng da lành ít nhất 0,5cm. VT được thay băng theo quy trình bằng nước muối sinh lý. Sau đó, cục máu đông được đặt lên VT và che phủ bằng gạc không

dính vô trùng. Thay băng được tiến hành 2 ngày một lần, giữ lại toàn bộ cục máu đông ở lại trên vết thương. Đánh giá bao gồm kiểm tra trực quan bề mặt bên ngoài lộ ra của sản phẩm, sự dính chặt của cục máu đông vào vết thương, ngoại vi vết thương cho các sự kiện bất lợi chẳng hạn như nhiễm trùng. Sau 6 đến 9 ngày có thể áp dụng lại liệu pháp tùy theo diễn biến. Trong trường hợp dính, sản phẩm cục máu đông đã được làm ướt trước khi gỡ bỏ. Sau khi gỡ bỏ toàn bộ ma trận cục máu đông, đánh giá VT, làm sạch nền VT và chuẩn bị cho việc áp dụng lại cục máu đông bằng gạc và nước muối. Toàn bộ quy trình và ứng dụng cục máu đông được thực hiện như trước [26, 27].

c) Cơ sở sinh lý ứng dụng cục máu đông toàn phần:

Da người khi bị thương có khả năng tự phục hồi để khôi phục tính toàn vẹn của mô. LVT bao gồm 4 quá trình chéo chéo, bắt đầu ngay sau tổn thương với cầm máu và chuyển sang viêm, tăng sinh và tái tạo. Trong một VT hở, tiểu cầu bắt đầu quá trình LVT với sự kích hoạt dòng thác đông máu, dẫn đến sự hình thành cục máu đông fibrin cầm các mạch máu bị đứt và lấp đầy sự gián đoạn mô tại VT.

Cục máu đông bên cạnh việc tái lập cầm máu đồng thời cũng rất cần thiết cho quá trình viêm, với khung fibrin đóng vai trò như một ma trận ngoại bào tạm thời (ECM) bảo vệ chứa các cytokine và các yếu tố tăng trưởng (ví dụ: interleukin, TGF- β , PDGF và VEGF...) được giải phóng do sự thoái hóa của tiểu cầu đã hoạt hóa. Cục máu đông cũng tuyển dụng các tế bào nội mô và nguyên bào sợi, bắt đầu tổng hợp ECM vĩnh viễn tại nền VT, gây ra sự di tản

của bạch cầu trung tính, và đại thực bào VT. Khi cục máu đông khô lại trở thành một lớp vảy bảo vệ, phía dưới là quá trình tái tạo và chữa mô diễn ra không bị xáo trộn, fibrin được thay thế bằng fibronectin và hyaluronan. Lớp vảy bong ra để lộ sẹo collagen. LVT cấp tính đều có nguy cơ trở thành mạn tính nếu quá trình chữa liền bị đình trệ trong một thời gian dài. Trị liệu làm ấm VT được thực hiện bởi George D. từ 1962. Băng VT bảo vệ VT khỏi nhiễm trùng bằng cách cung cấp một môi trường ấm, tạo thuận lợi cho quá trình tái tạo biểu mô và di chuyển của các tế bào ở rìa VT vào trung tâm VT.

Khi mô bị thương, mạch máu bị vỡ và các thành phần máu thoát ra ngoài. Việc không thể thiết lập lại nguồn cung cấp máu cho VT có thể làm trì hoãn chữa lành và dẫn đến VTMT. Toàn bộ máu ma trận cục máu đông giải quyết nhu cầu cấp thiết để thiết lập lại quá trình cầm máu và khởi động các giai đoạn LVT khác thông qua việc tạo ra một cục máu đông trong ống nghiệm. Cục máu đông là chất tự nhiên tốt nhất với vai trò thiết yếu và chức năng trong mọi giai đoạn của quá trình LVT. Liệu pháp WBC làm thay đổi bản chất mạn tính của VT khó lành, VT thành một quỹ đạo LVT cấp tính nhanh hơn (Boersema et al, 2021) [8].

Sử dụng cục máu đông toàn phần với mục đích tạo một giàn giáo tự phân hủy sinh học của khung fibrin với nguy cơ đào thải miễn dịch tối thiểu, để tái tạo môi trường sinh lý LVT. Sau khi bôi lên vết thương, WBC sẽ bắt đầu cơ chế chữa LVT cấp tính bằng cách giải phóng các tín hiệu sinh học vào mô. Trong giai đoạn viêm, bạch cầu và đại thực bào xâm nhập vào VT để tiêu diệt vi khuẩn và lấy đi các mảnh hoại tử, dị vật. WBC tạo ra một khung fibrin

là một ma trận ngoại bào tạm thời (ECM) bảo vệ có chứa các cytokine và GF tạo điều kiện sửa chữa mô, thúc đẩy sự hình thành mạch, chuyển đổi quá trình LVT từ viêm và tăng sinh để sửa chữa. Ma trận tự thân kích thích sự biểu hiện của các chất trung gian cần thiết trong việc điều chỉnh các con đường viêm, cũng như như những yếu tố cần thiết để bảo vệ tạm thời trong khi cơ thể tạo ra một ma trận ngoại bào (ECM) mới và điều chỉnh lại VT.

Trong giai đoạn tăng sinh, WBC tuyển dụng các tế bào nội mô và nguyên bào sợi để tổng hợp ECM vĩnh viễn. Ở giai đoạn này, trọng tâm là làm đầy và che phủ VT. Cuối cùng, trong giai đoạn sửa chữa, cục máu đông khô lại và trở thành vảy bảo vệ. Dưới lớp vảy, quá trình tái tạo mô diễn ra không bị xáo trộn. Fibrin sau đó được thay thế bằng fibronectin và hyaluronan. Lớp vảy sau đó bong ra để lộ nền tổn thương khô [8,14,24,26].

Bộ ma trận cục máu đông toàn phần tạm thời cung cấp một công cụ thiết thực để tạo cục máu đông trong ống nghiệm một cách an toàn, nhất quán và có kiểm soát. Các vật liệu được sử dụng trong bộ này là citrate, calci và cao lanh đều là chất điều hòa đã biết của thời gian đông máu.

Hiện nay, sản phẩm cục máu đông toàn thân đã được ứng dụng ở một số nước như Hoa Kỳ, Nam Phi, Israel, các nước EU để điều trị các loại VT [26]

5. MỘT SỐ NGHIÊN CỨU TIÊU BIỂU VỀ LIỆU PHÁP WBC TỰ THÂN

a) Nghiên cứu thực nghiệm

Thử nghiệm an toàn tiền lâm sàng của bộ dụng cụ lấy máu toàn phần được thực hiện để đáp ứng lo ngại của Cơ quan quản

lý Thực phẩm và Dược phẩm Hoa Kỳ (FDA) sau các báo cáo rằng cao lanh có thể gây độc cho các tế bào nội mô trong ống nghiệm, có đặc tính tiền viêm và xơ hóa khi dùng đường tiêm dưới da hoặc qua màng bụng, và ở dạng thuốc bôi hoặc dạng hạt có thể xâm nhập vào máu và dẫn đến các biến chứng [14].

Thomas E Serena 2019 [14] nghiên cứu tác dụng của WBC trên mô hình VT ở lợn. Nghiên cứu trong 18 ngày trên 4 con lợn cái khỏe mạnh, chưa từng được nghiên cứu, không mang thai, tuổi từ 7 - 8 tháng, nặng 35 - 40kg. Tạo 6 VT toàn bộ da trên lưng mỗi con lợn (tổng cộng 24 VT). VT hình tròn, đường kính 4 cm và sâu 8 - 10mm, ở 3 vị trí bên trái và bên phải của mỗi lưng lợn. Các vị trí VT cách nhau 1cm da xung quanh. WBC được tạo từ lấy 10ml máu tĩnh mạch cảnh lợn mỗi lần ứng dụng (nhóm đối chứng vẫn hút ra lượng máu tương tự).

Nhóm can thiệp gồm 3 con lợn (18 VT); nhóm đối chứng: 1 con (6 VT, được điều trị bằng nước muối sinh lý). Ứng dụng WBC lặp lại xảy ra vào ngày 6 và 12. Tiến hành đánh giá: Tỷ lệ % diện tích giảm và các tác dụng phụ liên quan đến toàn bộ sản phẩm cục máu đông; Đánh giá mô học để phát hiện sự hiện diện của cao lanh.

Kết quả: Đánh giá bằng kính hiển vi cho thấy toàn bộ sản phẩm của cục máu đông liên quan với tái tạo biểu mô VT một phần đến hoàn toàn, trong khi tái tạo biểu mô tối thiểu là ở nhóm chứng. Điểm tái tạo biểu mô trung bình cho các VT đối chứng là 1,0; thấp hơn 2,3 lần so với điểm trung bình của nhóm can thiệp. Đến ngày 18, giá trị trung bình giảm diện tích VT là 41% (SD: 3,8) đối với VT đối chứng so với

66% (SD: 6,4) đối với VT được xử lý bằng sản phẩm máu đông toàn phần ($p < 0,0001$). Nghiên cứu cho thấy không có sự di chuyển của các hạt cao lạnh từ cục máu đông đến mô. Không có sự kiện bất lợi xảy ra có liên quan đến sản phẩm. Số lượng bạch cầu dao động, tăng cao được quan sát thấy ở cả hai nhóm sau khi tạo VT được coi là phản ứng viêm bình thường liên quan LVT.

b) Điều trị vết thương mạn tính

Kushnir I (2016, [27]) đánh giá hiệu quả và an toàn của phương pháp sử dụng cục máu đông toàn phần tự thân trong điều trị 9 VTMT do nguyên nhân khác nhau trên 7 BN (tuổi từ 21 - 99) có nhiều bệnh lý nền (với 35 lần sử dụng ma trận cục máu đông, chỉ 1 BN đi lại hoàn toàn bình thường). Lựa chọn VT: VT cấp tính hoặc khó lành (không liền sau hơn 1 tháng, loét tì đè độ III hoặc IV và rách da loại 3).

Tiêu chí thu nhận: Bệnh nhân 21 - 99 tuổi, VTMT trên 6 tháng và có 1 vết loét (tĩnh mạch, loét tì đè, VT rách, hoặc vị trí cắt cụt) đã đồng ý nghiên cứu. Tiêu chuẩn loại trừ: VT có diện tích $> 100\text{cm}^2$, VT ung thư, tuổi VT < 6 tháng, nhiễm trùng huyết được chứng minh bằng xét nghiệm máu 2 tuần trước nghiên cứu, bệnh đông máu hoặc đang tiêm heparin tĩnh mạch, thiếu máu ($< 8\text{g/dL}$), BN mà việc rút 30mL máu không được khuyến nghị về mặt lâm sàng hoặc về mặt kỹ thuật không thể được thực hiện. Đánh giá VT: tỷ lệ % tạo mô hạt, biểu mô hóa, hoại tử và bong vảy; các loại và lượng dịch tiết; dấu hiệu trực quan của nhiễm trùng (màu sắc, nhiệt, mùi, sưng và đau); độ sâu và kích thước VT (dựa trên hình ảnh kỹ thuật số, phần mềm ImageJ).

Ngừng nghiên cứu: VT đóng kín hoặc VT không thể cải thiện hơn nếu không có các thủ tục xâm lấn bổ sung hoặc VT xấu đi: Nhiễm trùng VT, tăng kích thước VT $> 30\%$. Kết quả: Lượng máu trung bình được rút trong mỗi đợt điều trị là 13,1mL. Máu được rút ra từ tất cả các BN mà không bị gián đoạn, và không có nỗ lực lấy máu tĩnh mạch quá mức có thể dẫn đến trong một lượng lớn rút máu. 31 BN chỉ cần lấy máu từ 1 tĩnh mạch; 4 BN còn lại yêu cầu 2 lần. Thời gian hình thành cục máu đông 7 - 9 phút. 35 lần đều hình thành cục máu đông để được đặt đầy đủ trên VT. Liệu pháp hiệu quả và an toàn, 7 trong số 9 VT (78%) liền hoàn toàn, có 4 VT chỉ áp dụng 1 lần; không có sự khác biệt về kết quả điều trị giữa các BN bị/không bị đái tháo đường. Trong mọi trường hợp, cục máu đông vẫn còn dính vào VT ở vị trí ban đầu và không mùi. Không có dấu hiệu của bất kỳ phản ứng bất lợi nào tại VT và khu vực lân cận. 7 trong số 9 VT có dịch tiết từ trung bình đến nặng được quan sát thấy trong lần đầu tiên áp dụng cục máu đông.

Liezl Naude 2021 [26] nghiên cứu quan sát đa trung tâm (10 địa điểm ở Nam Phi và Israel) đánh giá việc sử dụng liệu pháp WBC trên VTMT ở 29 BN (tuổi từ 61 - 80, mắc bệnh lý mạn tính như tiểu đường tuýp 1 và 2 hoặc suy tĩnh mạch hoặc suy động mạch). VTMT là loét tiểu đường, loét mạch máu, loét tỳ đè, nhiễm trùng vết mổ; 55% BN có thời gian tồn tại VT tới 24 tháng; trước đó đã được chăm sóc VT chuẩn và tiên tiến ở 48% BN trong hơn 12 tháng (như ghép da, vật lý trị liệu, hồng ngoại, VAC, mật ong...) mà VT không liền. 3 BN có số lần áp dụng nhiều nhất là 17 lần. Kết quả cho thấy liệu pháp

WBC kích thích LVT: Kích thước VT giảm trung bình 65% trong 4 tuần; 16 BN (55%) đóng VT hoàn toàn; tránh được cắt cụt chi theo dự kiến; không có tác dụng phụ nào quan sát được cho thấy sự an toàn của WBC tại VTMT [26].

c) Điều trị vết thương mất da

Sản phẩm cục máu đông toàn phần được chứng minh là an toàn và hiệu quả trong lâm sàng điều trị vết thương mất da (Kushnir I 2016; Snyder RJ 2020 [27, 28]), trong đó đặc biệt hữu ích với vết thương bàn tay.

Richard D Curtis 2021 [29] báo cáo khả năng kích thích LVT và tái tạo mô mềm VT bàn tay của WBC. Tái tạo lớp che phủ mô mềm của bàn tay là một nhiệm vụ khó khăn do khả năng bảo tồn các yếu tố phức tạp nhưng cần thiết duy trì các nhiệm vụ như vận động thô và tinh, xúc giác và tri giác. Tổn khuyết nghiêm trọng bàn tay có thể xảy ra dễ dàng do thiếu da, mỡ và cơ, tổn thương gân, khớp, mạch máu và thần kinh. Khi tái tạo vùng da thiếu hụt của bàn tay dẫn tới nguy cơ tạo sẹo. Sẹo ảnh hưởng đến LVT do gây co kéo, hạn chế và trì hoãn đóng VT. Đây là một quá trình vẫn khó điều trị và ngăn chặn mặc dù đã có nhiều cố gắng để hạn chế sự tiến triển của sẹo. Trong quá trình LVT, khi kết thúc giai đoạn tăng sinh chuyển sang giai đoạn sửa chữa, sự thiếu hụt mô được bổ sung bằng các tế bào khác nhau, chủ yếu là nguyên bào sợi và một ma trận ngoại bào giàu collagen. Sự kết hợp này dẫn đến một vết sẹo. Sẹo ngoài da gây căng thẳng tâm lý và sinh lý đáng kể cho BN. Ước tính chi hàng năm cho điều trị sẹo ở Mỹ là khoảng 12 tỷ USD [29].

Một bệnh nhân bị VT bàn tay do đạn bắn, sau 2 lần phẫu thuật, VT còn để lại thiếu hụt mô mềm sâu đáng kể 8,2 x 5,3cm với tổn thương còn hoại tử, vảy và mô xơ sẹo, không áp dụng được vật da che phủ vào ngày thứ 10. ActiGraft -sản phẩm WBC được sử dụng hàng tuần. Kết quả ghi nhận sau một lần đắp WBC, VT giảm 73% về kích thước. VT tiếp tục liền, không còn biểu hiện bất kỳ mô xơ hoặc mô hoại tử nào, cũng như không có sự hiện diện của bong tróc. Nền VT là mô hạt đẹp, sau đó được đóng kín bằng phẫu thuật vào tuần thứ 10 với hình thành sẹo tối thiểu.

ActiGraft đã thay đổi tiến trình của VT, từ trạng thái chậm liền sang trạng thái tiến triển sinh lý để liền. Nó cung cấp một môi trường phù hợp (trong đó có việc cung cấp một môi trường ẩm) để kích thích biểu mô và LVT, tái tạo mô mềm bằng thúc đẩy sự phát triển của mô hạt khỏe mạnh; đồng thời sửa chữa các mô mềm bị thương và thâm hụt da dẫn đến làm giảm nhẹ mô sẹo phì đại. Do đó, WBC đã ngăn không cho mô sẹo ảnh hưởng tới chức năng của các cấu trúc quan trọng như gân và thần kinh liên quan đến khả năng vận động của bàn tay. ActiGraft cũng là một phương pháp điều trị tiết kiệm. Trong khi phương thức điều trị khác dao động từ \$1,060 đến \$4,840 trong 4 tuần, điều trị ActiGraft giảm hơn 50% chi phí (từ 1.000 đến 2.000 đô la cho thời gian tương đương)

d) Điều trị vết loét do đái đường

Có tới 4% bệnh nhân đái tháo đường phát triển loét chân do tiểu đường (diabetic foot ulcers, DFU) mỗi năm, dẫn đến 80.000 ca cắt cụt chi dưới hàng năm. Gánh nặng kinh tế của DFUs là rất cao, hàng năm điều trị một bệnh nhân với một DFU có giá trung

bình \$31.419 ở Hoa Kỳ. Chất nền ngoại bào (ECM) rất quan trọng đối với toàn bộ quá trình LVT bằng cách cho phép tế bào bám dính, hóa hướng động và di chuyển. Hiện trên thị trường có các sản phẩm dựa trên ECM và tế bào để điều trị DFU như PRP, collagen hoặc tế bào người hoặc mô để tạo thành toàn bộ hoặc một phần ECM tạm thời hoặc tạo một giá đỡ bằng vật liệu sinh học và tổng hợp. Tuy nhiên, có những nghi ngờ về hiệu quả lâu dài, và sản phẩm này bao gồm các vật liệu có nguồn gốc ngoại lai có nguy cơ đào thải [31].

Robert J. Snyder (2018, [31]) nghiên cứu tiến cứu, đa trung tâm (Prospective, Multicenter, Open Label Pilot Study) đánh giá tính an toàn và hiệu quả của sử dụng cục máu đông trong điều trị loét bàn chân do bệnh thần kinh do tiểu đường 1A hoặc 2A.

Tính an toàn: dựa trên xuất hiện các biến cố bất lợi (adverse events, AE) bao gồm cả AE nghiêm trọng (serious AE-SAE: Biến cố dẫn đến tử vong, đe dọa đến tính mạng); AE liên quan đến thiết bị (device related AE- DRAE: Biến chứng liên quan đến lấy ven, nhiễm trùng trong vòng 2 - 4 ngày, chảy máu tại VT không liên quan đến cắt lọc, phản ứng dị ứng, và đau mạnh liên quan sản phẩm). Xác định công thức máu toàn bộ, thời gian prothrombin, thời gian thromboplastin và huyết sắc tố (khi khô) trước mỗi lần lấy máu. Tiêu chí nhiễm trùng không liên quan đến ứng dụng thiết bị: Tăng điểm tổn thương thần kinh bàn chân của VT, đột ngột tăng kích thước vết loét, phù ngoại biên hoặc sưng tấy cục bộ, vết loét mới, sốt toàn thân hoặc phản ứng dị ứng.

Tính hiệu quả: Chỉ tiêu là liền hoàn toàn (được định nghĩa là tái tạo biểu mô da

mà không cần dẫn lưu hoặc băng bó được xác nhận tại 2 lần thăm khám nghiên cứu liên tiếp cách nhau 2 tuần), tỷ lệ % thu hẹp diện tích (PAR) so với ban đầu. Sản phẩm cục máu đông áp dụng cho 20 BN có DFU do bệnh thần kinh mạn tính do tiểu đường tồn tại >1 năm (loại trừ DFU có lộ xương, khớp hoặc gân). Tuổi trung bình 58,6. Số bệnh nặng kèm theo trung bình/BN là 8,8 (SD: 3,7). 10BN (50%) được điều trị thuốc chống đông máu, 40% (n = 8) đã sử dụng thuốc ức chế bơm proton, và 45% BN (n = 9) dùng chất giải phóng chọn lọc serotonin hoặc chất ức chế tái hấp thu chọn lọc serotonin.

Trước nghiên cứu: Vết thương được chăm sóc tiêu chuẩn kéo dài 2 tuần và đánh giá tình trạng nhiễm trùng (sử dụng phương pháp STONEES), sử dụng khung tập đi giảm tải chủ động (ủng và/hoặc giày), và để được tưới máu đầy đủ. Bất kỳ bệnh nhân nào có diện tích DFU giảm hoặc tăng ít nhất 30% trong giai đoạn này đều bị loại khỏi giai đoạn điều trị. Tiến hành lấy tối đa 10 mL máu của bệnh nhân, sau đó được tiêm vào khay đông máu. Trong vòng 12 phút, cục máu đông được hình thành. Bệnh nhân được sử dụng tối đa 12 sản phẩm đông máu cứ sau 5 đến 9 ngày.

Kết quả: Không có biến chứng nào liên quan đến việc lấy máu tĩnh mạch, không có sự kéo dài quá trình đông máu. Tổng số sản phẩm cục máu đông chuẩn bị là 153, với số lượng trung bình trong số 7,6 ứng dụng (SD, 2,91) trên mỗi BN. Gặp 32 AE (Tỷ lệ AE trung bình là 1,6); đa số (n = 21; 65,6%) nhẹ và 93,8% (n = 30) là không liên quan đến sản phẩm cục máu đông. Tỷ lệ LVT là 13 trên 20 (65%), Tỷ lệ % giảm diện tích sau 4 và 12 tuần lần lượt là 61,6% và

67,1%; Thời gian trung bình để VT liền là 59 ngày .

e) Điều trị VT khó liền sau phẫu thuật

Đối với VT sau phẫu thuật, không bám dính mép VT và nhiễm dẫn đến tăng nguy cơ biến chứng và tử vong. Một VT phẫu thuật khó lành sẽ làm giảm mức độ GF cùng với tăng hoại tử và tăng nồng độ enzym matrix metalloproteinase, dẫn đến sự phá hủy ECM. Maxim Gurevich 2023 đã đánh giá tác dụng của WBC tại chỗ 14 VT phẫu thuật khó liền. Kết quả: Điều trị bằng WBC giúp giảm % diện tích VT trung bình là 72,33% sau 4 tuần, với 33,33% VT đóng hoàn toàn vào tuần thứ 4. Ở tuần 12, 78,54% VT đóng hoàn toàn. Điều trị WBC giảm nguy cơ nhiễm trùng và thúc đẩy quá trình tạo hạt của tế bào, dẫn đến đóng VT [32].

5. HIỆU QUẢ KINH TẾ

L Naude 2022 [33] so sánh hiệu quả điều trị DPU và kinh tế bằng liệu pháp WBC tự thân (94 BN) so với NPWT (53 BN) ở Nam Phi. Kết quả: Cả hai phương pháp đều an toàn và hiệu quả trong điều trị các vết thương khó lành ở chi dưới. WBC tự thân luôn thể hiện kết quả tốt hơn NPWT về cả tỷ lệ chữa bệnh và hiệu quả chi phí, cũng như có một số lợi thế về mặt xã hội. Ở nhóm VT có dịch tiết ít: Chi phí vật tư mỗi tuần là 250 ZAR đối với WBC và 804 ZAR đối với NPWT; nhóm VT có dịch nhiều: chi phí tương ứng là 332 và 612. Tỷ lệ VT liền hoàn toàn sau 4 tuần là 19% đối với WBC (10 % đối với NPWT) và tiết kiệm được >9%-10% so với sử dụng NPWT. Sau 12 tuần, tỷ lệ LVT tương ứng 2 nhóm là 75 % và 43%; tiết kiệm chi phí của WBC tới 43% - 46%. Một trong những cân nhắc

về mặt xã hội được xác định là NPWT cần một nguồn cung cấp điện đáng tin cậy để sạc lại máy bơm, trong khi WBC thì không.

6. KẾT LUẬN VÀ KIẾN NGHỊ [8, 14, 26]

- WBC như một liệu pháp nâng cao được chứng minh là an toàn và hiệu quả để áp dụng trong nhiều loại VTMT, như DFUs, loét mạch máu, loét tì đè và nhiễm trùng vết mổ không lành.

- Các hệ thống chăm sóc sức khỏe và các công ty bảo hiểm nên sử dụng WBC trong các VTMT để đạt được sự chữa lành hoàn toàn và do đó, giảm gánh nặng liên tục cho bệnh nhân và các chi phí liên quan.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. **Fridman and Dino RechSibbald RG, Elliott JA, Ayello EA, Somayaji R (2015)**; Optimizing the moisture management tightrope with wound bed preparation. *Adv Skin Wound Care* ;28(10): 466-76.
2. **Woo KY, Krasner DL, Kennedy B et al (2015)**; Palliative wound care management strategies for palliative patients and their circles of care. *Adv Skin Wound Care* 28(3): 130-40, quiz 140-2
3. **Woo K, de Gouveia Santos VLC, Alam T (2018)**; Optimising quality of life for people with non-healing wounds. *Wounds International* 9(3): 6-14
4. **Aitken SJ, Choy OS, Monaro S (2019)**, A qualitative study exploring patient concerns and values in chronic limb-threatening ischemia. *J Surg Res* 243: 289-300
5. **Zhao R, Liang H, Clarke E, et al (2016)**; Inflammation in chronic wounds. *Int J Mol Sci* 17(12): 2085
6. **Sibbald RG, Goodman L, Woo KY, et al (2011)**, Special considerations in wound bed preparation 2011: an update. *Adv Skin Wound Care* 24(9): 415-36; quiz 437-8
7. **Han G, Ceilley R (2017)** Chronic wound healing: a review of current management and treatments. *Adv Ther* 34(3): 599-610

8. **Boersema GC, Smart H, Giaquinto-Cilliers MG, et al (2021)**; Management of unhealable and maintenance wounds: a systematic integrative review and referral pathway. *Adv Skin Wound Care* 34(1): 11-22
9. **Young A, McNaught C-E (2011)** The physiology of wound healing. *Surgery (Oxford)* 29(10): 475-79
10. **Han G, Ceilley R (2017)** Chronic wound healing: a review of current management and treatments. *Adv Ther* 34(3): 599-610
11. **Conde-Montero E, de la Cueva Dobao P, Martínez González JM (2017)** Platelet-rich plasma for the treatment of chronic wounds: evidence to date *Chronic Wound Care Management and Research* » Volume 4, p.107-120
12. **Haugh AM, Witt JG, Hauch A, et al (2017)** Amnion membrane in diabetic foot wounds: a meta-analysis. *Plast Reconstr Surg Glob Open* 5(4): e1302
13. **Dehghani M, Azarpira N, Karimi VM, et al (2017)** Grafting with cryopreserved amniotic membrane versus conservative wound care in treatment of pressure ulcers: a randomized clinical trial. *Bull Emerg Trauma* 5(4): 249-58.
14. **Serena TE, Kushnir I, Kushnir A, et al (2019)** The safety of an autologous whole blood clot product applied to full-thickness dermal wounds in a porcine model for up to 18 days. *Chronic Wound Care Management and Research* 6: 39-49.
15. **Su YN, Zhao DY, Li YH et al (2020)** Human amniotic membrane allograft, a novel treatment for chronic diabetic foot ulcers: A systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials. *Int Wound J* 17(3): 753-64.
16. **Kranke P, Bennett MH, Martyn Saint-James, et al (2015)** Hyperbaric oxygen therapy for chronic wounds. *Cochrane Database Syst Rev* 2015(6): CD004123.
17. **Santema KT, Stoekenbroek RM, Koelemay MJ, et al (2018)** Hyperbaric oxygen therapy in the treatment of ischemic lower-extremity ulcers in patients with diabetes: results of the DAMO2LES multicenter randomized clinical trial. *diabetes care* 41(1): 112-9.
18. **Lee Y, Phillips SA, Stacey MC (2018)** The use of growth factors for the treatment of chronic venous leg ulcers: a systematic review and meta-analysis. *J Vasc Surg* 68(3): e88-e89.
19. **Carvalho MRD, Silveira IA, de Oliveira BGBR (2019)** Treatment of venous ulcers with growth factors: systematic review and meta-analysis. *Rev Bras Enferm* 72(1): 200-10.
20. **Martí-Carvajal AJ, Gluud C, Nicola S, et al (2015)** Growth factors for treating diabetic foot ulcers. *Cochrane Database Syst Rev* (10): CD008548.
21. **Lalezari S, Lee CJ, Borovikova AA, et al (2017)** Deconstructing negative pressure wound therapy. *Int Wound J* 14(4): 649-57.
22. **Andonegi M, Las Heras K, Santos-Vizcaino E, et al (2020)** Structure-properties relationship of chitosan/collagen films with potential for biomedical applications. *Carbohydr Polym* 237: 116159.
23. **Olaiya OR, Huynh M, McRae MH (2020)** Comment on: "Negative pressure wound therapy reduces wound breakdown and implant loss in pre pectoral breast reconstruction. *Plast Reconstr Surg Glob Open* 8(6): e2908.
24. **Wahab N, Lapucha M, Chauhan C, Abellera J (2020)** Initial experience using autologous blood clot to promote closure in chronic pressure ulceration. Poster Presentation: Symposium on Advanced Wound Care, 2020. Available at: <https://bit.ly/3uF3RFY> (accessed 11.05.2021).
25. **Kitchens BP, Synder RJ, Cuffy CA (2020)** A literature review of pharmacological agents to improve venous leg ulcer healing. *Wounds* 32(7): 195-207.
26. **Liezl Naude, Patricia Idensohn, Febe Bruwer et al 2021.** An observational pilot study to collect safety and efficacy data on wound care using whole blood clot technology on hard-to-heal wounds; *Wounds International* 2021 Vol 12 Issue 2.
27. **Kushnir I, Kushnir A, Garfinkel D, Serena TE (2016)** Efficacy and Safety of a Novel Autologous Wound Matrix in the Management of Complicated, Chronic Wounds: A Pilot Study. *Wounds Research* 28(9): 317-327.

28. **Snyder RJ, Schultz G, Wachuku C, Rashid AM, Ead JK (2020)** Proposed Mechanism of Action of Topically Applied Autologous Blood Clot Tissue: A Quintessential Cellular and Tissue-Based Therapy. *J Am Podiatr Med Assoc* pp. 20-140.
29. **Kwon SH, Padmanabhan J, Henn D, Chen K, Gurtner GC (2020) New Won SH, Padmanabhan J, Henn D, Chen K, Gurtner GC (2020)** New Drugs for Scar Treatment. *Textbook on Scar Management* pp. 457-463.
30. **Richard D Curtis, and Chinenye D Wachuku; 2021** Utilization of ActiGraft, an Autologous (Blood Clot) Graft in the Reconstruction of Soft Tissue Deficit from Hand Trauma - A Case Study; *Annals of Reviews and Research*; Volume 6 Issue 4 - May 2021,001-006.
31. **Robert J. Snyder, Maria A. Kasper, Keyur Patel, Marissa J. Carter, Igal Kushnir, Alon Kushnir, and Thomas E. Serena 2018;** Safety and Efficacy of an Autologous Blood Clot Product in the Management of Texas 1A or 2A Neuropathic Diabetic Foot Ulcers: A Prospective, Multicenter, Open-Label Pilot Study; *Wounds* 2018;30(7):205-212. Epub 2018 April 20.
32. **Maxim Gurevich, Stephen M Heinz, Ruhama Fridman, Jessie Hawkins, Chinenye D Wachuku.** Use of autologous whole blood clot in the treatment of complex surgical wounds: a case series; February 2023; *Journal of Wound Care* 32(Sup2): S4-S9.
33. **L Naude; G Balenda; A Lombaard;** Autologous whole blood clot and negative-pressure wound therapy in South Africa: A comparison of the cost and social considerations; *S Afr Med J* 2022;112(10):800-805