

BỘ GIÁO DỤC VÀ ĐÀO TẠO

BỘ Y TẾ

TRƯỜNG ĐẠI HỌC Y HÀ NỘI



LƯU PHƯƠNG LAN

**ĐẶC ĐIỂM LÂM SÀNG, CẬN LÂM SÀNG VÀ
CHỨC NĂNG THÔNG KHÍ PHỔI
TRÊN BỆNH NHÂN XƠ CỨNG BÌ HỆ THỐNG**

LUẬN ÁN TIẾN SĨ Y HỌC

HÀ NỘI - 2016

BỘ GIÁO DỤC VÀ ĐÀO TẠO

BỘ Y TẾ

TRƯỜNG ĐẠI HỌC Y HÀ NỘI



LƯU PHƯƠNG LAN

**ĐẶC ĐIỂM LÂM SÀNG, CẬN LÂM SÀNG VÀ
CHỨC NĂNG THÔNG KHÍ PHỔI
TRÊN BỆNH NHÂN XƠ CỨNG BÌ HỆ THỐNG**

Chuyên ngành: Dị ứng và Miễn dịch

Mã số: 62720109

LUẬN ÁN TIẾN SĨ Y HỌC

Người hướng dẫn khoa học: PGS.TS Nguyễn Văn Đoàn

HÀ NỘI – 2016

LỜI CAM ĐOAN

Tôi là Lưu Phương Lan, nghiên cứu sinh khóa 31, Trường Đại học Y Hà Nội, chuyên ngành Dị ứng và Miễn dịch, xin cam đoan:

1. Đây là luận án do bản thân tôi trực tiếp thực hiện dưới sự hướng dẫn của Thầy Nguyễn Văn Đoàn.
 2. Công trình này không trùng lặp với bất kỳ nghiên cứu nào khác đã được công bố tại Việt Nam.
 3. Các số liệu và thông tin trong nghiên cứu là hoàn toàn chính xác, trung thực và khách quan, đã được xác nhận và chấp thuận của cơ sở nơi nghiên cứu.
- Tôi xin hoàn toàn chịu trách nhiệm trước pháp luật về những cam kết này.

Hà Nội, ngày 8 tháng 12 năm 2015.

Nghiên cứu sinh

Lưu Phương Lan

MỤC LỤC

Lời cam đoan

Các chữ viết tắt

Danh mục các bảng

Danh mục các hình, biểu đồ

Đặt vấn đề 1

Nội dung

Chương 1: Tổng quan 4

1.1. Tổng quan về bệnh xơ cứng bì hệ thống..... 4

1.1.1. Lịch sử bệnh..... 4

1.1.2. Dịch tễ học 5

1.2. Nguyên nhân và cơ chế bệnh sinh 7

1.2.1. Nguyên nhân 7

1.2.1.1. Yếu tố gen 7

1.2.1.2. Ảnh hưởng của môi trường và nhiễm trùng 8

1.2.2. Cơ chế bệnh sinh..... 9

1.2.2.2. Tổn thương mạch máu 10

1.2.2.3. Xơ hóa..... 14

1.2.2.4. Rối loạn về miễn dịch 15

1.3. Các biểu hiện lâm sàng 24

1.3.1. Biểu hiện ở da, đầu chi..... 25

1.3.1. Tổn thương nội tạng..... 27

1.4. Các biểu hiện tổn thương phổi và rối loạn thông khí phổi28

1.4.1. Tăng áp động mạch phổi..... 29

1.4.2. Tổn thương phổi kẽ..... 34

1.4.3. Rối loạn thông khí phổi ở bệnh nhân xơ cứng bì..... 37

1.5. Các nghiên cứu tổn thương phổi ở bệnh nhân XCBHT 39

Chương 2: Đối tượng và phương pháp nghiên cứu 43

2.1. Đối tượng	43
2.2. Phương pháp nghiên cứu.....	45
2.3. Phương pháp tiến hành.....	46
2.3.1. Đánh giá các biểu hiện toàn thân	46
2.3.2. Đánh giá tổn thương da, đầu chi	47
2.3.3. Tổn thương cơ, xương, khớp.....	48
2.3.4. Tổn thương tiêu hóa	48
2.3.5. Tổn thương thận	49
2.3.6. Tổn thương huyết học	50
2.3.7. Đánh giá rối loạn chuyển hóa và nội tiết	50
2.3.8. Rối loạn miễn dịch	51
2.3.9. Tổn thương tim.....	53
2.3.10. Tổn thương phổi.....	57
2.3.11. Thăm dò chức năng thông khí phổi	58
2.3.12. Đánh giá mức độ hoạt động của bệnh.....	65
2.3.13. Đánh giá kết quả.....	66
2.4. Xử lý số liệu	66
2.5. Đạo đức của nghiên cứu.....	67
Chương 3: Kết quả nghiên cứu.....	70
3.1. Đặc điểm chung của đối tượng nghiên cứu	70
3.1.1. Đặc điểm về tuổi, giới	70
3.1.2. Thời gian mắc bệnh.....	71
3.1.3. Các bệnh đồng mắc và một số yếu tố nguy cơ.....	71
3.2. Đặc điểm lâm sàng và cận lâm sàng	72
3.2.1. Biểu hiện toàn thân.....	72
3.2.2. Tổn thương da	73
3.2.3. Tổn thương đầu chi	74
3.2.4. Tổn thương cơ, xương khớp.....	75

3.2.5. Tổn thương tiêu hóa	76
3.2.6. Tổn thương thận	77
3.2.7. Tổn thương huyết học	77
3.2.8. Rối loạn miễn dịch	77
3.2.9. Tổn thương tim.....	79
3.2.10 Tổn thương phổi.....	80
3.3. Kết quả thăm dò chức năng thông khí phổi	82
3.4. Đánh giá mức độ nặng của bệnh và mối tương quan giữa các chỉ số.....	85
3.4.1. Đánh giá mức độ nặng của bệnh.....	85
3.4.2. Tương quan giữa chức năng thông khí phổi và mức độ nặng của bệnh, mức độ dày da	86
3.4.3. Tương quan giữa RLTKHC và các chỉ số	91
3.4.4. Tương quan giữa kháng thể kháng Scl-70 và các chỉ số	91
3.4.5. Tương quan của áp lực động mạch phổi.....	92
Chương 4: Bàn luận	97
4.1. Đặc điểm chung của đối tượng nghiên cứu	97
4.1.1. Đặc điểm về tuổi, giới, thời gian mắc bệnh	97
4.1.2. Các bệnh đồng mắc và một số yếu tố nguy cơ.....	100
4.2. Đặc điểm lâm sàng và cận lâm sàng	103
4.2.1. Biểu hiện toàn thân.....	103
4.2.2. Tổn thương da	107
4.2.3. Tổn thương đầu chi	109
4.2.4. Tổn thương cơ, xương khớp.....	112
4.2.5. Tổn thương tiêu hóa	113
4.2.6. Tổn thương thận	116
4.2.7. Tổn thương huyết học	118
4.2.8. Các rối loạn miễn dịch	120
4.2.9. Tổn thương tim.....	123

4.2.10. Tổn thương phổi.....	127
4.3. Đánh giá kết quả chức năng thông khí phổi.....	130
4.3.1. Đánh giá chức năng thông khí phổi ở bệnh nhân có TTPK.....	134
4.3.2. Đánh giá chức năng thông khí phổi ở bệnh nhân có TAĐMP.....	135
4.3.3. Rối loạn chức năng thông khí phổi và mức độ nặng của bệnh, mức độ dày da	139
Kết luận	140
Kiến nghị	142
Các công trình khoa học liên quan đến luận án	
Tài liệu tham khảo	
Phụ lục 1: Mẫu bệnh án nghiên cứu	
Phụ lục 2: Một số hình ảnh của bệnh nhân	
Phụ lục 3: Danh sách bệnh nhân	

CÁC CHỮ VIẾT TẮT

Chữ viết tắt	Tiếng Anh	Tiếng Việt
ACA	Anti-centromere antibodies	Kháng thể kháng centromere
AFA	Antifibrillar/anti-U3-RNP	Kháng thể kháng fibrillar
ALĐMP		Áp lực động mạch phổi
ANA	Anti-nuclear antibodies	Kháng thể kháng nhân
ANoA	Anti-nucleolar antibodies	Kháng thể kháng thành phần của nhân
Anti-RNAP	Anti-RNA-polymerase antibodies	Kháng thể kháng chuỗi RNA
ATA	Anti topoisomerase I antibodies	Kháng thể kháng topoisomerase I
BMI	Body mass index	Chỉ số khối cơ thể
CK	Creatine Kinase	Men cơ
CREST	Cacinosi, Raynaud phenomenon, Esophageal dysmotility, Sclerodactyly, Telangiectasia	Calci hóa, hiện tượng Raynaud, rối loạn nhu động thực quản, xơ cứng đầu chi, giãn mạch dưới da
CRP	C-reactive protein	Protein C phản ứng
CT	Computer tomography	Chụp cắt lớp vi tính theo tỷ trọng
DLCO	Diffusing capacity for carbon monoxide	Khả năng khuếch tán của khí CO
dsDNA	The anti-double stranded DNA	
EF	Ejection fraction	Phân số tổng máu
ERV	Expiratory Reseve Volume	Thể tích khí dự trữ thở ra
ET	Endothelin	Tế bào nội mô
AECA	Anti- endothelial cell antibodies	Kháng thể kháng tế bào nội

FEV ₁	Forced expiratory volume in the first second	mô Thể tích thở ra tối đa ở giây đầu tiên
FEF ₂₅₋₇₅	Forced Expiratory Flow between 25-75%	Lưu lượng thở ra quãng giữa
FEV ₁ /FVC		Chỉ số Gaensler
FRC	Functional Residual Capacity	Dung tích cặn chức năng
FVC	Forced vital capacity	Dung tích sống thở mạnh
HDL-C	High Density Lipoprotein Cholesterol	Cholesterol tỷ trọng cao
HLA	Human leukocyte antigen	Kháng nguyên bạch cầu người
IC	Inspiratory Capacity	Dung tích hít vào
LDL-C	Low Density Lipoprotein Cholesterol	Cholesterol tỷ trọng thấp
MHC	Major histocompatibility complex	Phức hợp hòa hợp mô chủ yếu
MLCT		Mức lọc cầu thận
NT-proBNP	N-terminal prohormone brain natriuretic peptide	NT-proBNP
NYHA	New York heart association	Hội tim mạch Hoa Kỳ
OR	Odds Ratio	Nguy cơ tương đối
PaO ₂	Partial pressure of oxygen	Áp lực riêng phần oxy máu
PaCO ₂	Partial pressure of carbon dioxide	Áp lực riêng phần khí carbonic
PEF	Peak Expiratory Flow	Lưu lượng đỉnh
RLTKHC		Rối loạn thông khí hạn chế
RNA	Ribonucleic acid	axit ribonucleic
RNP	Ribonucleoprotein	

RV	Residual volume	Thể tích khí cặn
SaO ₂	Arterial oxygen saturation	Độ bão hòa oxy máu
SVC	Slow vital capacity	Dung tích sống thở chậm
TLC	Total lung capacity	Dung tích toàn phổi
TADMP		Tăng áp động mạch phổi
TTPK		Tổn thương phổi kẽ
VA	Ventilation Alveolar	Thông khí phế nang
VC	Vital capacity	Dung tích sống
XCBHT		Xơ cứng bì hệ thống

DANH MỤC CÁC BẢNG

Bảng 2.1: Tiêu chuẩn chẩn đoán XCBHT	43
Bảng 2.2: Định nghĩa các triệu chứng.....	44
Bảng 2.3: Tổng hợp tổn thương tim.....	57
Bảng 2.4: Các lỗi kỹ thuật và nguyên nhân thường gặp khi đo FVC	62
Bảng 2.5: Đánh giá mức độ hoạt động của bệnh	65
Bảng 3.1: Một số yếu tố nguy cơ của bệnh.....	72
Bảng 3.2: Đánh giá các yếu tố gây viêm.....	73
Bảng 3.3: Điểm dày da theo Rodnan sửa đổi.....	74
Bảng 3.4: Giá trị của men cơ Creatine Kinase.....	75
Bảng 3.5: Tổn thương đường tiêu hóa qua soi dạ dày	76
Bảng 3.6: Các biểu hiện tổn thương thận.....	77
Bảng 3.7: Đánh giá về đông máu cơ bản	78
Bảng 3.8: Giá trị của các tự kháng thể và bổ thể	78
Bảng 3.9: Các bất thường trên điện tim, siêu âm tim	79
Bảng 3.10: Tổng hợp các biểu hiện tổn thương tim	79
Bảng 3.11: Các biểu hiện tổn thương phổi	80
Bảng 3.12: Tổn thương phổi trên chụp cắt lớp vi tính lồng ngực.....	80
Bảng 3.13: Tổn thương phổi trên chụp Xquang tim phổi.....	81
Bảng 3.14: Đánh giá tăng áp động mạch phổi trên siêu âm tim	81
Bảng 3.15: Phân độ TADMP theo Tổ chức y tế thế giới.....	81
Bảng 3.16: Kết quả thăm dò thông khí phổi bằng phế dung kế.....	82
Bảng 3.17: Kết quả thăm dò thông khí phổi toàn thân	82
Bảng 3.18: Đo khả năng khuếch tán của khí CO.....	83
Bảng 3.19: Đánh giá mức độ rối loạn thông khí hạn chế theo FVC.....	84
Bảng 3.20: Đánh giá về khí máu động mạch	85
Bảng 3.21: Đánh giá mức độ hoạt động của bệnh qua chỉ số Medsger.....	85
Bảng 3.22: So sánh điểm Medsger, điểm Rodnan ở bệnh nhân có FVC, TLC giảm.....	90

Bảng 3.23: Tương quan giữa RLTKHC và các chỉ số.....	91
Bảng 3.24: Tương quan giữa kháng thể Scl-70 và các chỉ số.....	91
Bảng 3.25: Tổng các chỉ số giữa bệnh nhân TADMP	93
Bảng 3.26: Tổng hợp các chỉ số giữa bệnh nhân TTPK.....	94
Bảng 3.27: Tổng hợp các tổn thương phổi ở bệnh nhân XCBHT	95
Bảng 4.1: Tổng hợp các nghiên cứu về tuổi, giới, thời gian mắc bệnh	98
Bảng 4.2: Tổng hợp các nghiên cứu về tổn thương phổi ở bệnh nhân XCBHT.130	
Bảng 4.3: Tổng hợp các nghiên cứu về thăm dò chức năng thông khí phổi ở bệnh nhân XCBHT.....	133

DANH MỤC CÁC BIỂU ĐỒ, HÌNH

Hình 1.1: Cơ chế bệnh sinh của XCBHT.....	10
Hình 1.2: Các biểu hiện của tổn thương mạch máu.....	13
Hình 1.3: Soi mao mạch đầu chi.....	14
Hình 1.4: Kháng thể kháng nhân.....	17
Hình 1.5: Kháng thể kháng Scl-70.....	19
Hình 1.6: Kháng thể centromere.....	21
Hình 1.7: Hiện tượng Raynaud, loét, hoại tử đầu chi.....	25
Hình 1.8: Sẹo lõm đầu chi.....	26
Hình 1.9: Cơ chế gây TADMP ở bệnh nhân XCBHT.....	30
Hình 1.10: Tổn thương của tế bào nội mô.....	31
Hình 1.11: Sơ đồ chẩn đoán TADMP dựa vào siêu âm tim.....	33
Hình 1.12: Chụp CLVT lồng ngực và thăm dò CN phổi để theo dõi TTPK..	37
Hình 2.1: Điểm dày da theo Rodnan sửa đổi.....	47
Hình 2.2: Cách xác định trục điện tim.....	53
Hình 2.3: Máy thăm dò dung tích phổi HDpft 4000.....	64
Biểu đồ 3.1: Đặc điểm về tuổi, giới.....	70
Biểu đồ 3.2: Thời gian mắc bệnh.....	71
Biểu đồ 3.3: Các bệnh đồng mắc của bệnh nhân.....	71
Biểu đồ 3.4: Biểu hiện toàn thân.....	72
Biểu đồ 3.5: Các biểu hiện tổn thương da.....	73
Biểu đồ 3.6: Các dạng tổn thương đầu chi.....	74
Biểu đồ 3.7: Tổn thương cơ xương khớp.....	75
Biểu đồ 3.8: Các biểu hiện tổn thương đường tiêu hóa.....	76
Biểu đồ 3.9: Phân loại tổn thương theo các dòng tế bào máu ngoại vi.....	77
Biểu đồ 3.10: Đánh giá các mức độ của DLCO.....	83
Biểu đồ 3.11: Các hội chứng rối loạn thông khí.....	84
Biểu đồ 3.12: Tương quan giữa DLCO và điểm Medsger.....	86
Biểu đồ 3.13: Tương quan giữa DLCO và điểm Rodnan.....	87

Biểu đồ 3.14: Tương quan giữa TLC và điểm Medsger.....	87
Biểu đồ 3.15: Tương quan giữa TLC và điểm Rodnan.....	88
Biểu đồ 3.16: Tương quan giữa FVC và điểm Medsger.....	89
Biểu đồ 3.17: Tương quan giữa FVC và điểm Rodnan	90
Biểu đồ 3.18: Tương quan giữa ALĐMP và tỷ số FVC/DLCO	92
Biểu đồ 3.19: Tương quan giữa NT-proBNP và điểm tổn thương tim.....	92

ĐẶT VẤN ĐỀ

Xơ cứng bì hệ thống (XCBHT) là bệnh mô liên kết không rõ nguyên nhân, với 3 đặc trưng: bệnh lý các mạch máu nhỏ, tăng sản xuất tự kháng thể, rối loạn chức năng của nguyên bào sợi và lắng đọng quá mức ở tổ chức ngoại bào [1],[2].

Các biểu hiện lâm sàng của bệnh không đồng nhất, thường có dày da, hiện tượng Raynaud, loét đầu chi, trào ngược dạ dày thực quản, bệnh phổi kẽ và rối loạn chức năng của tim [3].

Nguyên nhân gây bệnh còn chưa rõ ràng, nhưng hầu hết các nghiên cứu đã tìm ra mối liên hệ giữa khuynh hướng di truyền và các yếu tố môi trường. Tỷ lệ hiện mắc của XCBHT là 7 - 489/triệu dân và tỷ lệ mới mắc là 0,6 – 122/triệu dân/năm, tỷ lệ này khác nhau theo dân tộc, vùng địa lý và phương pháp nghiên cứu. Bệnh chủ yếu gặp ở phụ nữ trong độ tuổi từ 30 đến 50 [3],[4], gây ra tình trạng tàn tật đáng kể, gia tăng tỷ lệ tử vong và gánh nặng về mặt kinh tế, xã hội [5].

Theo mức độ tổn thương của da, XCBHT thường được phân thành hai nhóm riêng biệt: XCBHT khu trú và XCBHT lan tỏa. Hai loại khác nhau chủ yếu về mức độ tổn thương da, tự kháng thể và tổn thương của các cơ quan. Ở bệnh nhân XCBHT khu trú tổn thương da không vượt quá khuỷu tay và đầu gối. Có thể có tổn thương ở mặt, nhưng ít gặp ở thân mình, bệnh liên quan tới kháng thể kháng centromere và thường gặp tăng áp động mạch phổi. Ngược lại, ở bệnh nhân XCBHT lan tỏa, tổn thương da lan tỏa ở đùi, cánh tay và thân mình, thường gặp xơ hóa phổi và gắn liền với kháng thể kháng topoisomerase I (Scl-70). Bệnh nhân XCBHT lan tỏa thường tiến triển nhanh chóng và có nguy cơ cao tổn thương tim, thận và tổn thương phổi kẽ nghiêm trọng hơn XCBHT khu trú [6].

Tổn thương phổi trong XCBHT rất thường gặp và là biểu hiện lâm sàng quan trọng, liên quan đến tiên lượng của bệnh. Những tiến bộ về chẩn đoán, điều

trị bệnh xơ cứng bì đã hạn chế được tỷ lệ tử vong do tổn thương thận, nhưng chưa khống chế tốt tổn thương ở phổi, vì vậy tổn thương phổi trở thành nguyên nhân hàng đầu gây tử vong ở bệnh nhân XCBHT vượt qua nguyên nhân tử vong do thận. Xơ hóa phổi và tăng áp phổi là nguyên nhân tử vong của hơn một nửa các trường hợp tử vong của XCBHT. Khám nghiệm tử thi một số bệnh nhân XCBHT cho thấy, 100% có tổn thương phổi [7],[8].

Hai biểu hiện chính của tổn thương phổi là tổn thương phổi kẽ (TTPK) và tăng áp động mạch phổi (TAĐMP). TAĐMP có thể xảy ra đơn độc, không kèm theo tổn thương phổi kẽ. Trường hợp này xuất hiện khoảng 12-16% bệnh nhân và liên quan đến tiến triển của hội chứng Raynaud, tổn thương da khu trú và kháng thể kháng centromere dương tính. Bệnh nhân XCBHT có TAĐMP nếu không được điều trị, thời gian sống sau 1 năm là 50%, còn ở bệnh nhân không có TAĐMP là trên 90% [9]. Khi TAĐMP kết hợp với tổn thương phổi kẽ thì thời gian sống của bệnh nhân giảm đi đáng kể [10],[11].

Chụp cắt lớp vi tính nhu mô phổi độ phân giải cao cho thấy trên 90% bệnh nhân XCBHT có TTPK và thăm dò chức năng phổi có khoảng 40-75% bệnh nhân có biểu hiện bất thường. Các dấu hiệu lâm sàng của tổn thương phổi thường xuất hiện sớm, 25% bệnh nhân có tổn thương phổi trong vòng 3 năm sau chẩn đoán, được xác định bởi bất thường về sinh lý, chức năng phổi, chẩn đoán hình ảnh và rửa phế quản [12]. Tổn thương phổi có liên quan đến chủng tộc (người Mỹ gốc Phi gặp tỷ lệ cao), mức độ tổn thương da, nồng độ creatinin và creatinine phosphokinase huyết thanh, suy tuyến giáp và tổn thương tim. Ngoài ra còn có yếu tố di truyền, tự kháng thể và loại hình XCBHT [12],[13].

Có thể phát hiện các tổn thương phổi qua thăm dò thông khí phổi, chụp cắt lớp vi tính lồng ngực, siêu âm tim để ước lượng áp lực động mạch phổi từ đó có thái độ điều trị đúng đắn. Thăm dò chức năng phổi là một xét nghiệm không xâm nhập, đơn giản và rất quan trọng để đánh giá mức độ tổn thương phổi ở bệnh nhân XCBHT. Hầu hết bệnh nhân TTPK có rối loạn thông khí hạn chế

(RLTKHC) với giảm TLC, dung tích cận chức năng, thể tích khí cận. FVC, FEV₁ cũng giảm, nhưng sự thay đổi này muộn hơn so với giảm TLC. Tỷ số FEV₁/FVC bình thường hoặc tăng [14]. Thăm dò thông khí phổi còn dùng để đánh giá mức độ đáp ứng với điều trị [15]. Ở Việt Nam, hiện nay chưa có nghiên cứu nào đi sâu vào việc đánh giá chức năng phổi nhằm phát hiện sớm những tổn thương phổi ở bệnh nhân XCBHT.

Do đó chúng tôi tiến hành đề tài **“Đặc điểm lâm sàng, cận lâm sàng và chức năng thông khí phổi trên bệnh nhân xơ cứng bì hệ thống”** với mục tiêu:

1. Nghiên cứu đặc điểm lâm sàng, cận lâm sàng trên bệnh nhân xơ cứng bì hệ thống.
2. Đánh giá chức năng thông khí phổi trên bệnh nhân xơ cứng bì hệ thống.

Chương 1

TỔNG QUAN

1.1. Tổng quan về bệnh xơ cứng bì hệ thống

1.1.1. Lịch sử bệnh

Xơ cứng bì có nguồn gốc từ tiếng Hy Lạp là Skleros (cứng hoặc bị cứng) và derma (da), được sử dụng để mô tả một bệnh đặc trưng bởi da bị xơ cứng tiến triển tăng dần [16]. Hippocrates (460- 370 trước Công nguyên) là người đầu tiên mô tả một trường hợp giống XCBHT với tình trạng da bị dày lên [17].

Carlo Curzio năm 1752 lần đầu tiên mô tả chi tiết bệnh nhân xơ cứng bì, đó là một bệnh nhân nữ, 17 tuổi, ở Naples (Italy) có biểu hiện căng cứng quá mức da trên toàn cơ thể, giống như gỗ dẫn đến khó vận động và di chuyển chân tay [16],[17].

Năm 1836, Giovambattista Fantonetti lần đầu tiên sử dụng thuật ngữ "Skleroderma generale" để mô tả một bệnh nhân có da tối màu và mất tầm vận động của khớp, do da bị xơ cứng [16]. Vào năm 1847, Gintrac đã giới thiệu thuật ngữ "Scleroderma" và những tổn thương nội tạng của bệnh [18].

Trong một thời gian dài, những rối loạn của bệnh chủ yếu được mô tả là những tổn thương ở da. Sang thập kỷ 20, 30 của thế kỷ XX, nhiều kỹ thuật phát triển cho phép phát hiện các tổn thương giải phẫu bệnh của bệnh XCBHT. Năm 1941, Klemperer và Tuffanelli D đưa ra khái niệm "Bệnh Collagen" để chỉ nhóm bệnh có những biểu hiện chung mà trong đó XCBHT là một trong những bệnh tiêu biểu [17].

Robert H. Goetz đưa ra khái niệm xơ cứng bì là một bệnh hệ thống vào năm 1945 và đặt ra thuật ngữ xơ cứng bì hệ thống tiến triển để nhấn mạnh tính chất hệ thống và thường tiến triển tăng dần của bệnh xơ cứng bì. Ngày nay, bệnh xơ cứng bì hệ thống được mô tả là một bệnh tự miễn toàn thân, không rõ căn nguyên, đặc trưng bởi lắng đọng quá mức collagen và các đại phân tử khác trong

mô liên kết da và nhiều cơ quan nội tạng, tăng sinh xơ hóa nổi bật, thường ở mạch máu nhỏ và vô số những bất thường về miễn dịch dịch thể, miễn dịch tế bào. Mặc dù XCBHT không có tính chất thừa kế, nhưng yếu tố di truyền đóng vai trò quan trọng trong sự phát triển của bệnh [17].

Năm 1948, kỹ nguyên mới về nghiên cứu các bệnh chất tạo keo (Collagenose) được đánh dấu bằng sự phát hiện kháng thể kháng nhân, Miescher và cộng sự đã chứng minh vai trò của cơ chế miễn dịch trong bệnh XCBHT. Đến năm 1954, quan niệm hiện đại về vai trò sinh bệnh học của XCBHT mới xuất hiện. Tiếp theo là những phát hiện về vai trò của các kháng thể kháng nhân, kháng thể kháng collagen, các immunoglobulin, phản ứng miễn dịch tế bào ở bệnh XCBHT [19],[20].

Ngày nay, việc phát hiện ra các dấu ấn miễn dịch mới kháng thể kháng receptor endothelin – 1 typ A và tự kháng thể với receptor angiotensin II typ 1 làm cho việc chẩn đoán XCBHT có thể sớm hơn [21].

1.1.2. Dịch tễ học

XCBHT là bệnh ít gặp ở nhiều nước trên thế giới và cả ở Việt Nam. Theo Gilliland và Geravid, bệnh ít gặp ở châu Á đặc biệt là ở Ấn Độ, Trung Quốc, nhưng bệnh hay gặp ở châu Phi. Tỷ lệ mắc bệnh cao ở Mỹ, Úc, Đông Âu, thấp ở Bắc Âu và Nhật Bản [22]. Ở Mỹ ước tính khoảng 300.000 bệnh nhân XCBHT [18],[19]. Tỷ lệ mới mắc hàng năm 2,6 –28/triệu dân/năm, tỷ lệ hiện mắc là 13-140/triệu dân ở Bắc Mỹ, Úc và Châu Âu còn ở Nam Carolina là 290/triệu dân/năm. Tỷ lệ hiện mắc 30-450/triệu dân, ở Pháp là 158/triệu dân, ở Mỹ 21/triệu dân [23]. Ở Canada, tỷ lệ mắc bệnh 74,4/100000 phụ nữ và 13,3/100000 nam giới [18],[24]. Nghiên cứu ở phía Bắc Italia thấy tỷ lệ mới mắc là 3,2/100000 dân/năm và tỷ lệ hiện mắc 25,4/100000 dân [25]. Người da đen có tỷ lệ mắc cao hơn, hay gặp dạng lan tỏa hơn dạng khu trú do đó bệnh thường nặng hơn người da trắng [19],[26]. Hiện nay bệnh có xu hướng ngày càng tăng, là bệnh đứng thứ hai trong nhóm bệnh chất tạo keo.

Tỷ lệ nữ/nam dao động từ 3/1 đến 8/1 [19], trung bình là 5/1 [27], nhưng cũng có tài liệu ghi là 9,7/1. Ở Anh là 6/1, ở Mỹ là 8/1 [18]. Bệnh có thể xuất hiện ở bất kỳ tuổi nào nhưng thường gặp nhất từ 30 đến 50 tuổi, rất hiếm gặp ở trẻ em dưới 16 tuổi. Các nhà khoa học cho biết chỉ gặp khoảng 5% (thường dưới 10%) XCBHT dưới 20 tuổi [26]. Tuy nhiên, tần suất của yếu tố dạng thấp và kháng thể kháng phospholipid tương tự như nhau ở trẻ em và người lớn bị XCBHT [28].

XCBHT là bệnh nặng, tỷ lệ tử vong phụ thuộc vào mức độ tổn thương nội tạng. Thời gian sống ở bệnh nhân nam và những bệnh nhân lớn tuổi ngắn hơn ở phụ nữ và những bệnh nhân trẻ tuổi, tỷ lệ tử vong cũng khác nhau giữa người da đen và người da trắng. Tỷ lệ tử vong trung bình ghi nhận 0,9 – 3,8/triệu dân/năm, ở Úc là 4,1. Tỷ lệ sống sau 5 năm là 86%, sau 10 năm là 69%. Tỷ lệ tử vong cao gấp 4,6 lần so với dân cư chung [18],[29]. Khoảng 50% bệnh nhân tử vong trong vòng 5 năm nếu không được điều trị, nếu được điều trị 80% sống sau 5 năm [19]. Phần lớn bệnh nhân tử vong vì bệnh lý tim mạch, tổn thương phổi, tổn thương thận [30], tỷ lệ chết vì ung thư thường gặp nhất là ung thư phổi [18]. Nếu kết hợp cả 3 yếu tố: protein niệu, máu lắng tăng cao và khả năng khuếch tán của khí monoxide carbon (DLCO) giảm thì dự đoán nguy cơ tử vong chính xác đến 80%, còn không có 3 yếu tố này thì tỷ lệ sống 93%. Các yếu tố dự báo nguy cơ tử vong: khởi phát bệnh khi trên 60 tuổi, nam giới, viêm cầu thận, xơ phổi, TADMP, ung thư, thiếu máu, tốc độ máu lắng cao, tổn thương da lan tỏa, có kháng thể kháng Scl-70, kháng U1-RNP dương tính và tổn thương tim [29],[30],[31].

Khoảng 19% tử vong vì xơ phổi, 14% vì tăng áp động mạch phổi, 14% do nguyên nhân tim mạch, nguyên nhân từ thận là 4%, 3% bệnh nhân tử vong do tổn thương tiêu hóa, ngoài ra còn các nguyên nhân tử vong khác: nhiễm trùng 13%, sinh đẻ 13%, bệnh lý tim mạch khác 12% [31].

Mức độ tổn thương da (điểm xơ cứng da) là yếu tố vừa để chẩn đoán, vừa để đánh giá mức độ nặng của bệnh. Chỉ có xơ cứng đầu chi đơn độc thì tỷ lệ sống sau 5 năm là 79 – 84% và sau 10 năm là 47 – 75%. Xơ cứng da thân mình thì thời gian sống sau 5 năm là 48 – 50%, sau 10 năm là 22 – 26% [18].

1.2. Nguyên nhân và cơ chế bệnh sinh

1.2.1. Nguyên nhân

Nguyên nhân chính xác gây bệnh chưa rõ ràng, nhưng người ta nhận thấy các yếu tố di truyền, nhiễm trùng và môi trường đã được chứng minh có liên quan đến tổn thương mạch máu, xơ hóa và kích hoạt hệ miễn dịch, là các biến đổi quan trọng trong sinh bệnh học của bệnh XCBHT [32].

1.2.1.1. Yếu tố gen

Mặc dù một số trường hợp XCBHT có liên quan đến yếu tố gia đình, nhưng tính chất di truyền vẫn chưa được khẳng định. Người ta nhận thấy nhiều người trong một gia đình cùng mắc bệnh hoặc có bệnh lý tự miễn khác, nhưng vẫn chưa thấy có sự liên quan chặt chẽ giữa XCBHT và phức hợp hòa hợp mô chủ yếu, mặc dù thường gặp một số alen của hệ HLA với tần số cao ở bệnh nhân XCBHT. Nghiên cứu ở những cặp sinh đôi cùng trứng nhận thấy tỷ lệ mắc XCBHT có thể là 6% [19], có tài liệu nghiên cứu là 4,7% [24], cao hơn nhiều so với tỷ lệ mắc trong quần thể dân cư là 0,026%. Điều đó có thể nhận thấy vai trò của yếu tố di truyền khá quan trọng trong cơ chế bệnh sinh của XCBHT. Tỷ lệ mắc bệnh trong gia đình là 1 – 2%, nhất là trong gia đình có người mắc các bệnh tự miễn: viêm khớp dạng thấp, lupus ban đỏ hệ thống, bệnh Grave. Nghiên cứu thuần tập lớn gần đây ở Úc và Mỹ đã báo cáo nguy cơ mắc bệnh XCBHT xuất hiện ở người thân thể hệ thứ nhất của người bệnh (bố, mẹ, con) là 1,4% - 1,6%, so với tỷ lệ mắc bệnh ở Mỹ là 0,026% [33],[34].

Thường gặp mối liên quan giữa bệnh XCBHT với các HLA B8, DR3, A2, Bw46, Bw35, DR1, DR2, DR5, DRw8, DRw6, DRw15, DRw52, DR3 DQw1, C4. Có mối liên quan giữa các alen của kháng nguyên bạch cầu người HLA với

các tự kháng thể như: HLA-DRB1-01, DQB1-0501, thường gặp ở bệnh nhân XCBHT có kháng thể kháng centromere dương tính, trong khi đó HLA-DRB1-11, DQB1-0301 thường gặp ở bệnh nhân có kháng thể kháng topoisomerase I dương tính [35]. Một số nghiên cứu nhận thấy có sự kết hợp của một vài allel của phức hợp hòa hợp mô chủ yếu với TTPK, TAĐMP, viêm cầu thận xơ cứng bì [32],[36]. Bệnh nhân có HLA-DRB1-0407 và HLADRB1-1304 thường có tổn thương da lan tỏa, có kháng thể kháng RNA polymerase III và tăng nguy cơ viêm cầu thận [31]. Bệnh phổi có thể xảy ra nếu có sự hiện diện của DR52a và kháng thể kháng Scl-70 [27]. Gen PTPN22 ở bệnh nhân XCBHT làm tăng nguy cơ mắc đái tháo đường typ 1 hoặc kết hợp với viêm khớp dạng thấp hoặc lupus ban đỏ hệ thống [32]. Người ta đã chứng minh 20,9% bệnh nhân XCBHT có rối loạn nhiễm sắc thể, nhưng ý nghĩa của các bất thường về nhiễm sắc thể còn chưa được biết rõ [18].

Ảnh hưởng của hocmon giới tính, đặc biệt là nội tiết tố nữ có liên quan tới quá trình phát sinh của bệnh. Bệnh hay gặp ở phụ nữ và thường tiến triển nặng lên sau quá trình sinh đẻ, thai nghén, sảy thai liên tiếp, tiền mãn kinh, rối loạn kinh nguyệt. Một số nghiên cứu cho thấy giảm nội tiết tố nam có liên quan tới sinh bệnh học của XCBHT [18].

1.2.1.2. Ảnh hưởng của môi trường và nhiễm trùng

Yếu tố môi trường, nghề nghiệp, dị ứng có liên quan đến bệnh sinh của bệnh XCBHT. Người ta thấy tần số mắc bệnh cao trong số các công nhân mỏ vàng, mỏ than, công nhân tiếp xúc với nhiều bụi silic. XCBHT cũng hay gặp hơn ở những người mới được tiêm vacxin đậu mùa, thương hàn... hoặc sau chiếu tia X. Vai trò của các yếu tố nhiễm trùng: cúm, viêm phổi cũng được ghi nhận. Nồng độ kháng thể kháng cytomegalovirus đo được ở bệnh nhân XCBHT tương tự như những bệnh nhân bị bệnh mạch máu do cytomegalovirus [37]. Một vài virus khác cũng có liên quan đến bệnh như: parvovirus B19, human cytomegalovirus, virus viêm gan B, retroviruses, Helicobacter pylori, Chlamydia

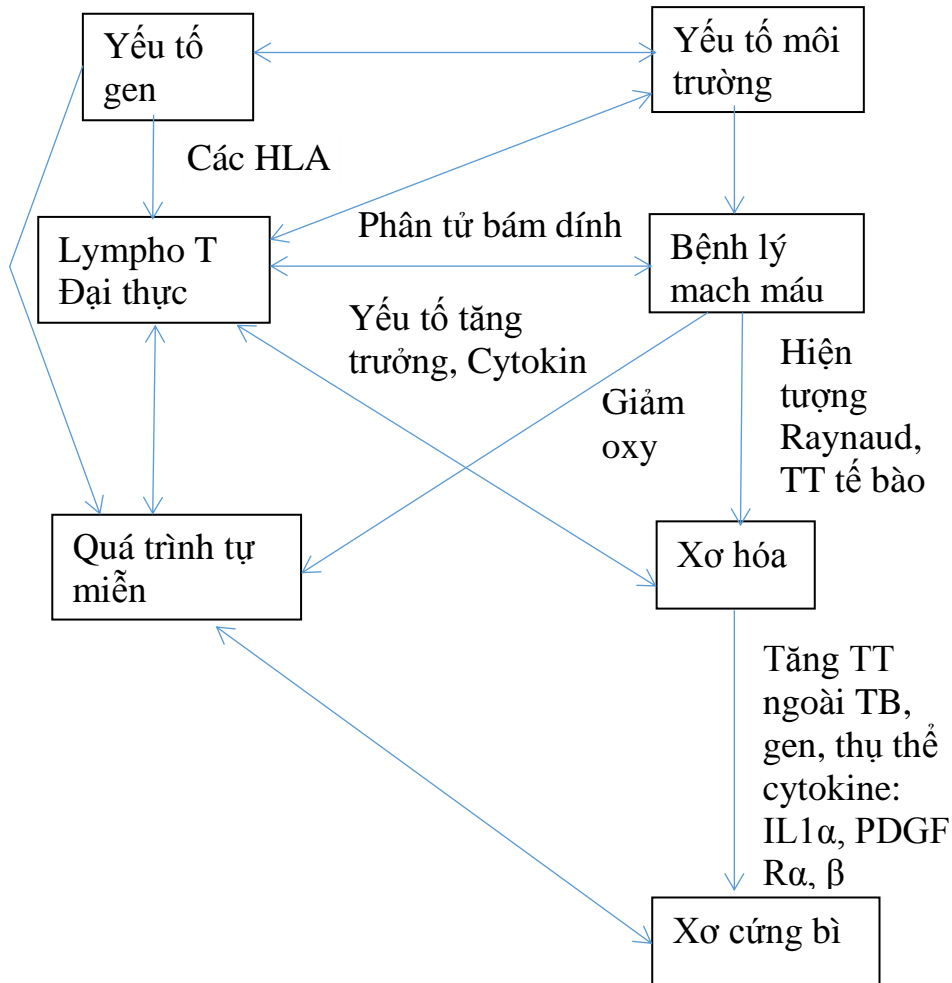
[32]. Một số yếu tố có liên quan đến khởi phát bệnh: tiếp xúc nhiều với plastic, các dung môi (chlorinated), thuốc trừ sâu, paraffin và thuốc như: Bleomycin, pentazocine... [31].

Chấn thương có thể là yếu tố khởi phát bệnh. Năm 1996, có 5 trường hợp mắc bệnh sau sang chấn đã được mô tả và Vancheeswaran nhận thấy có liên quan giữa sang chấn và XCBHT ở trẻ em. Thêm vào đó quá sức có thể khởi phát bệnh ở bệnh nhân có nhiều yếu tố nguy cơ [18].

1.2.2. Cơ chế bệnh sinh

Sinh bệnh học của XCBHT rất phức tạp và vẫn chưa được hiểu rõ ràng. Các quá trình kích hoạt hệ miễn dịch, tổn thương mạch máu và tăng tổng hợp collagen quá mức ở ngoại bào dẫn tới lắng đọng và thay thế cấu trúc bình thường là những yếu tố quan trọng về cơ chế bệnh sinh của bệnh đã được biết đến. Những biến đổi này là kết quả của sự tương tác giữa tế bào - tế bào, tế bào - cytokine và tế bào - ngoại bào [38].

Tình trạng xơ cứng da và các cơ quan nội tạng khác nhau là do sự tăng sinh quá mức collagen và những thành phần tổ chức liên kết khác bởi nguyên bào sợi tại chỗ. Nguyên bào sợi trong bệnh XCBHT tăng khả năng liên kết với collagen typ I, IV, VI, tăng fibronectin và laminin ở bệnh nhân XCBHT. Chất collagen được tổng hợp bởi nguyên bào sợi tăng quá nhiều so với người bình thường, collagen typ IV đóng vai trò trong xơ cứng và xơ hóa da. Suy giảm chức năng màng tế bào xuất hiện ở các vùng da và mạch máu bị tổn thương. Yếu tố sinh bệnh học quan trọng là tổn thương tế bào nội mô của các động mạch nhỏ và mao mạch. Trong các tiểu động mạch việc mất tình trạng liên kết chặt chẽ giữa các tế bào dẫn đến ngưng kết tiểu cầu, tăng sinh tế bào trong lòng lớp nội mạc và xơ hóa. Các quá trình này làm mất tính đàn hồi và dẫn đến lấp tắc mạch. Vì vậy, giai đoạn đầu tổn thương của bệnh là phù nề cơ quan đích, dẫn đến tiến triển xơ hóa là đặc điểm chủ yếu. Tổn thương vi mạch của bệnh XCBHT thường biểu hiện bằng hội chứng Raynaud, gặp 95% các trường hợp [39].



Hình 1.1: Cơ chế bệnh sinh của XCBHT [18]

1.2.2.1. Tổn thương mạch máu

Sinh bệnh học của XCBHT liên quan đến bệnh lý tắc nghẽn mạch máu ở nhiều giường mao mạch, viêm tự miễn và tiến triển xơ hóa [34]. Tổn thương mạch máu và tăng hoạt hóa là những biến đổi đầu tiên và có vai trò chính trong cơ chế bệnh sinh của XCBHT. Viêm mạch có thể xảy ra ở mạch lớn, mạch vừa, nhỏ và mao mạch, do đó có thể gây tổn thương tất cả các cơ quan [40],[41].

Bằng chứng của tổn thương mạch máu đã được công bố từ năm 1925, từ đó đến nay các nhà khoa học đã phát hiện thêm nhiều tổn thương ở hệ thống mao mạch. Giảm tính thấm thành mạch và trương lực mạch máu là dấu hiệu sớm nhất của rối loạn chức năng mạch máu [34]. Bệnh lý mạch máu trong XCBHT không nhất thiết phải là quá trình viêm và được mô tả như bệnh lý

trong trường hợp không viêm mạch. Bên cạnh chấn thương mạch máu, mất cân bằng của chất co mạch Endothelin và chất giãn mạch nitric oxide có vai trò quan trọng trong rối loạn chức năng của mạch máu. Kích hoạt tiểu cầu và tăng cường đông máu với giảm quá trình phân hủy fibrin cũng góp phần gây tổn thương mạch máu trong XCBHT [38],[42].

Các yếu tố nguy cơ gây tổn thương mạch máu ở bệnh nhân XCBHT hiện vẫn chưa biết rõ, nhưng các yếu tố nhiễm trùng, gây độc tế bào lympho T, nitric oxide (NO) liên kết với các gốc tự do và tự kháng thể kháng các tế bào nội mô đã được phát hiện [43]. Rối loạn chức năng tế bào nội mô, bất thường về thần kinh và khiếm khuyết mạch có thể ảnh hưởng đến sự lưu thông máu. Các bất thường mạch máu trong XCBHT được tóm tắt dưới đây [42],[44]:

1. Thay đổi các mạch máu nhỏ

A. Cắt cụt các mao mạch và thay đổi cấu trúc

B. Sung phòng tế bào nội mô

C. Tái cấu trúc màng đáy mao mạch

D. Giãn rộng khoảng cách giữa các tế bào nội mô

E. Tạo không bào trong tế bào chất của tế bào nội mô

F. Mất màng túi dự trữ giữa các tế bào nội mô

G. Giãn mao mạch

H. Tăng sinh nội mạc và tích lũy các proteoglycan trong các tiểu động mạch và động mạch

2. Nội mạc mạch máu

A. Tổn thương tế bào nội mạc phản ánh bằng tăng yếu tố von Willebrand trong huyết thanh, tăng nồng độ Endothelin-1 và tăng nồng độ các yếu tố hữu hình, mất bám dính nội mô mạch máu và mất tín hiệu interferon- α .

Kết dính tiểu cầu vào nội mạc bị tổn thương sẽ khởi động quá trình lắng đọng fibrin và tạo huyết khối

B. Bằng chứng chống lại quá trình chết theo chương trình của tế bào nội mô

Tác nhân gây chấn thương nội mô bao gồm các nhóm virus, lympho T gây độc tế bào, kháng thể gây độc tế bào và tổn thương quá trình tái tưới máu cục bộ

C. Tín hiệu co mạch mãn tính từ các tế bào nội mô

- Tăng Endothelin -1 và tăng receptor Endothelin -1

- Giảm endothelial nitric oxide synthase và giảm nitric oxide

3. Tổ chức quanh tế bào

A. Tăng điều chỉnh thụ thể β của yếu tố tăng trưởng tiểu cầu và kháng nguyên u có trọng lượng phân tử cao

B. Tăng sinh và biệt hóa thành các tế bào cơ trơn mạch máu, nguyên bào sợi, xơ hóa cơ và góp phần vào dày thành mạch máu

4. Phá hủy mạch máu

A. Yếu tố tiền tạo mạch thấp

B. Yếu tố chống tạo mạch cao

5. Phá hủy tạo mạch máu

Giảm tế bào tiền thân nội mô về số lượng hoặc khả năng tạo mạch giảm

6. Kích hoạt tiểu cầu mãn tính và tăng ngưng tập tiểu cầu

Giải phóng các chất trung gian vận mạch có tác dụng:

- Gây co mạch

- Thúc đẩy sự phát triển của các tế bào cơ trơn mạch máu

- Thúc đẩy việc hình thành nội mạc mới

- Thúc đẩy xơ hóa

- Có thể góp phần tăng huyết áp (thông qua tạo ra acid lysophosphatidic)

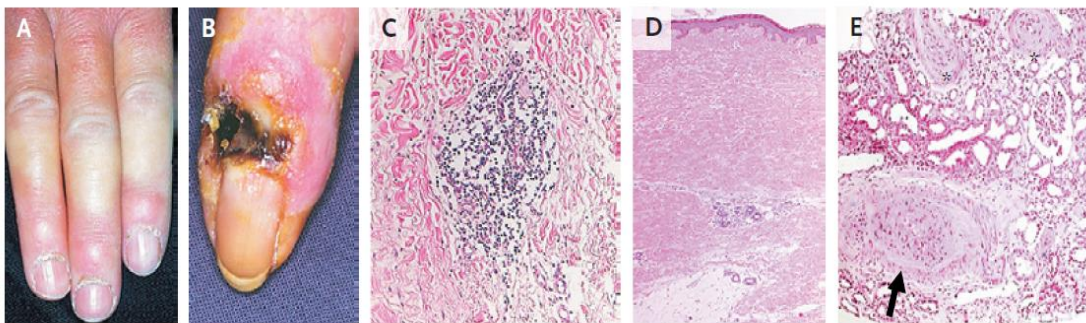
Những thay đổi bệnh lý sớm nhất của mạch máu có thể xuất hiện trước các biểu hiện lâm sàng của da, tăng khoảng trống giữa các tế bào nội mô, hóc bào trong tế bào chất của tế bào nội mô và mất màng túi dự trữ là một số thay đổi sớm nhất ở tế bào nội mô có thể phát hiện được [34]. Biến đổi mao mạch thấy ở tất cả các cơ quan có liên quan (phổi, tim, thận và cơ), thể hiện tổn

thương lan tỏa của mao mạch trong XCBHT. Thường gặp tăng sinh nội mạc và tích lũy các proteoglycan trong các mao mạch và động mạch nhỏ [45].

Tổn thương tế bào nội mô là sự kiện khởi đầu và đóng vai trò quan trọng trong sinh bệnh học của tổn thương mạch máu trong XCBHT [46]. Bằng chứng chính của chấn thương nội mô là tăng nồng độ yếu tố von Willebrand trong huyết thanh, tăng nồng độ Endothelin-1 trong máu và dịch rửa phế quản [43]. Sau chấn thương nội mô, kết dính các tiểu cầu lưu thông vào tế bào mô và bắt đầu lắng đọng fibrin và tạo huyết khối trong lòng mạch. Giảm đáng kể các mao mạch và mạch máu nhỏ trong XCBHT cho thấy có khiếm khuyết trong quá trình tạo mạch, mặc dù mật độ mao mạch giảm nhưng không có phản ứng tạo mạch trong XCBHT [47].

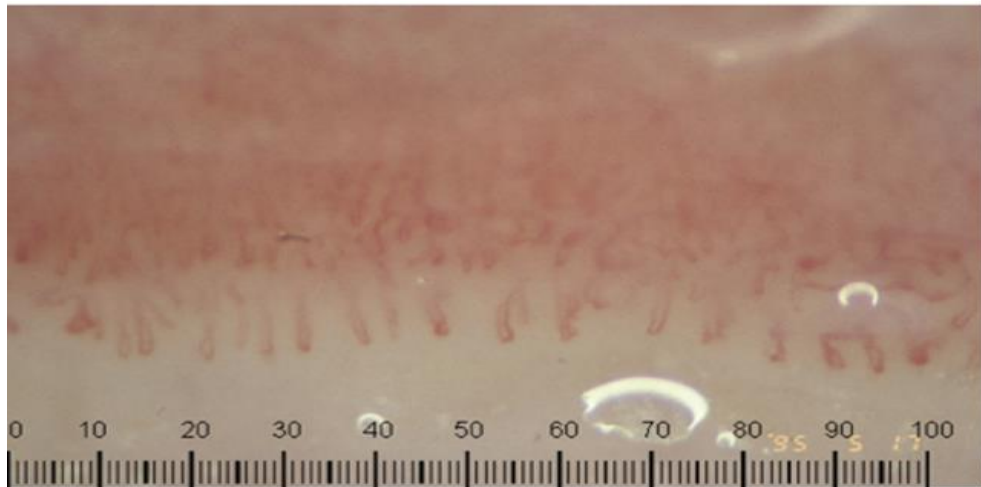
Bất thường tiểu cầu được tìm thấy ở bệnh nhân XCBHT và đóng vai trò quan trọng trong cơ chế bệnh sinh của bệnh lý mạch máu. Tiểu cầu ở trạng thái hoạt hóa mạn tính sẽ tăng cường kích hoạt các yếu tố khác như collagen typ I, adenosine diphosphates, 5-hydroxy tryptamine. Endothelin-1 gây ra co mạch bằng cách gắn vào receptor sphingosine 1-phosphate typ 2 và 3. Acid lysophosphatidic gây ra kết tập tiểu cầu, tăng huyết áp và thúc đẩy tăng sinh các tế bào cơ thành mạch để hình thành mạch máu mới và có thể gây ra co mạch, hiện tượng Raynaud [48],[49].

Kết quả của tổn thương mạch máu là hiện tượng Raynaud, loét đầu chi, giãn mao mạch dưới da, viêm cầu thận và TADMP [50].



Hình 1.2: Các biểu hiện của tổn thương mạch máu [40]

- A: Tăng sừng của những nếp gấp móng tay của bệnh nhân trong giai đoạn phù nề ở xơ cứng bì khu trú.
- B: Loét ngón tay ở bệnh nhân xơ cứng bì khu trú
- C: Xâm nhập lympho xung quanh các mạch máu ở da.
- D: Sinh thiết da thấy lắng đọng quá mức collagen ở ngoại bào lớp hạ bì, lan vào lớp mỡ dưới da.
- E: Dày nội mạc



Hình 1.3: Soi mao mạch đầu chi [51]

1.2.2.2. Xơ hóa

Xơ hóa là dấu hiệu bệnh lý chủ yếu của XCBHT. Quá trình xơ nổi bật nhất ở da, phổi, đường tiêu hóa, tim, gân và dây chằng. Xơ hóa có thể thứ phát do lắng đọng quá mức ở lớp nguyên sinh chất tế bào, cũng có thể do tăng sản xuất collagen và glycoprotein (fibronectin và fibrillin) [52].

Trong các mô xơ, cấu trúc bình thường được thay thế bằng không bào, giàu collagen dẫn đến mô liên kết cứng và mất chức năng. Ở da, hạ bì mở rộng thay thế lớp mỡ dưới da và các tổ chức phụ dưới da. Các phân tích sinh hóa cho thấy sự lắng đọng quá mức collagen sợi nhỏ (type I và type III), type V, type VII collagen, sợi elastin và thay đổi nồng độ của các enzym xúc tác lysyl hydroxylase và lysyl oxidase. Hơn nữa, có sự sắp xếp các phân tử collagen bởi các liên kết chéo, bình thường chỉ thấy trong xương, sụn. Tăng tích lũy nguyên

bào sợi cơ trơn α -actin trong tình trạng giảm cung cấp bạch huyết và mạch máu, dẫn đến thiếu oxy ở mô, gây ra sản xuất yếu tố tăng trưởng nội mô mạch máu và yếu tố tạo mạch tại chỗ. Giảm oxy máu trực tiếp và gián tiếp làm tăng tổng hợp collagen và dẫn tới xơ hóa [52],[53].

1.2.2.3. Rối loạn hệ miễn dịch

◆ Bất thường về tế bào miễn dịch

➤ **Tế bào lympho T:** Biểu hiện thâm nhiễm viêm chủ yếu là các tế bào TCD4 xung quanh các mạch máu tại các vị trí có sự hình thành mô liên kết, cho thấy vai trò sinh bệnh của các tế bào lympho T [54]. Phần lớn các tế bào lympho T có HLA DR dương tính, ngoài ra còn có các tế bào khác: TCD4, TCD8, tế bào nhớ, tế bào diệt tự nhiên. Chức năng của tế bào lympho T phải thay đổi để đáp ứng với sự phân bào hoặc kết quả của các phản ứng tự thân trong cơ thể. Tổ chức da và collagen của bệnh nhân XCBHT đóng vai trò là các kháng nguyên của tế bào T. Tế bào T-V δ 1 và T- γ/δ tăng ở máu và phổi là bằng chứng của biểu hiện tự miễn, rõ ràng việc ức chế, điều tiết các tế bào T bị suy giảm [24]. Tế bào lympho giống như các tế bào bạch cầu đơn nhân giải phóng ra các cytokin: Interleukin (IL) IL-1, IL-2, IL-4, IL-6, các receptor của CD4, IL-2R tăng trong hệ thống tuần hoàn [55]. Phần lớn IL-2 do lympho T tiết ra, Interleukin-2 có thể tăng gấp 40 lần và tế bào bạch cầu đơn nhân tăng tiết yếu tố tăng trưởng chuyên dạng β hoạt hóa, trong khi đó tế bào bạch cầu đơn nhân, đại thực bào lại có ái lực cao với receptor của IL-2 và đáp ứng với IL-2 ngoại sinh. IL-2 có thể làm cho bạch cầu đơn nhân tiết ra rất nhiều TGF β (transforming growth factor: yếu tố tăng trưởng chuyên dạng), sẽ hoạt hóa các nguyên bào sợi tăng tiết và tổ chức lại các chất cơ bản trong tế bào. Người ta thấy các cytokin typ2, sản phẩm của tế bào lympho TCD4, TCD8 cũng có vai trò quan trọng trong sinh bệnh học của XCBHT nhất là ở giai đoạn sớm [24], [56].

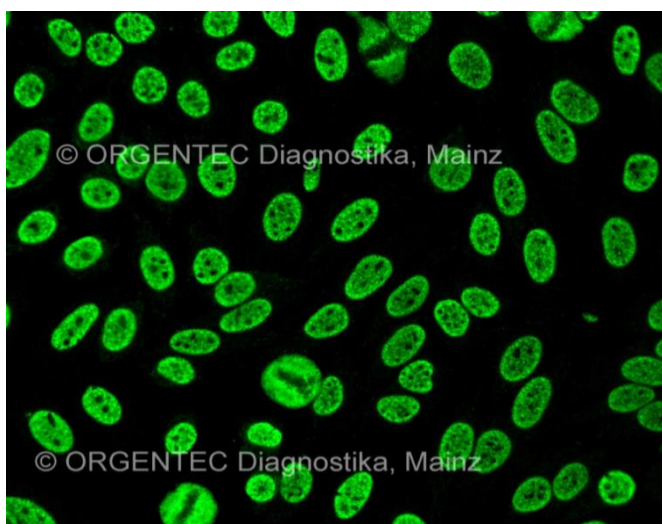
➤ **Tế bào Lympho B:** Tế bào B là nguồn gốc của tự kháng thể trong XCBHT. Bên cạnh đó, tế bào B tiết ra yếu tố hoạt hóa tế bào B (baff), nồng độ của các yếu tố này tăng lên trong huyết thanh có tương quan đến mức độ nặng của xơ hóa da. CD19 là một phân tử truyền tín hiệu quan trọng tương đối đặc hiệu ở bề mặt tế bào lympho B nhớ ở bệnh nhân XCBHT, cho thấy bất thường của chức năng điều chỉnh, quy định và có thể dẫn đến mất khả năng dung nạp và tự miễn dịch. Ngoài ra, điều này có thể được hiểu là có mối liên kết chặt chẽ giữa các yếu tố tự miễn dịch và quá trình xơ hóa [24],[57].

◆ **Tự kháng thể ở bệnh nhân xơ cứng bì hệ thống.**

Hơn 95% bệnh nhân XCBHT có các tự kháng thể là dấu ấn sinh học hữu ích cho chẩn đoán và tiên lượng bệnh [58]. Năm 2013, một số tự kháng thể đã được Hội khớp học Mỹ và Hội khớp học Châu Âu đưa vào tiêu chuẩn chẩn đoán bệnh. Độ nhạy và độ đặc hiệu của mỗi tự kháng thể khác nhau tùy thuộc vào chủng tộc, vùng địa lý, dấu ấn gen tự miễn, cũng như các tự kháng nguyên và phương pháp xét nghiệm miễn dịch được sử dụng [59]. Tự kháng thể đặc hiệu có liên quan đến hoạt động và mức độ nghiêm trọng của bệnh cũng như tỷ lệ tử vong [21]. Các nhà khoa học cho biết, sự hiện diện của kháng thể kháng RNA polymerase I/III gắn liền với tổn thương thận, nhưng lại không có biểu hiện xơ phổi. Ngược lại, kháng thể kháng topoisomerase I không liên quan đến viêm cầu thận nhưng có liên quan chặt chẽ với xơ hóa phổi hoặc hội chứng rối loạn thông khí hạn chế. Thêm vào đó, TAĐMP là biến chứng thường gặp ở bệnh nhân có kháng thể kháng centromere và kháng thể kháng Th/To dương tính [60]. Trong XCBHT, có những kháng thể ít khi xuất hiện đồng thời trên cùng một bệnh nhân, ví dụ kháng thể kháng centromere và kháng thể kháng Scl-70 chỉ xuất hiện đồng thời khoảng 0,5% bệnh nhân XCBHT, tuy nhiên có loại kháng thể tồn tại trong suốt quá trình bệnh. Ba tự kháng thể thường gặp nhất là: kháng thể kháng centromere (ACA), kháng thể kháng topoisomerase I (ATA) và kháng thể

kháng RNA polymerase (RNAP), đây là những kháng thể có liên quan chặt chẽ với XCBHT và biến chứng nội tạng [60],[61].

- **Kháng thể kháng nhân:** Kháng thể kháng nhân (Anti nuclear antibodies: ANA): là tự kháng thể trực tiếp chống lại tự kháng nguyên ở nhân tế bào [24]. Kể từ đầu những năm 1960, người ta đã biết rằng ANA rất thường gặp trong huyết thanh của bệnh nhân XCBHT. ANA được phát hiện bằng phản ứng miễn dịch huỳnh quang gián tiếp sử dụng tế bào Hep-2. Một số phòng xét nghiệm sử dụng kỹ thuật ELISA (enzyme – linked immunosorbent assays) tuy đơn giản nhưng tỷ lệ dương tính giả hoặc âm tính giả cao hơn so với xét nghiệm miễn dịch huỳnh quang gián tiếp.



Hình 1.4: Kháng thể kháng nhân [62]

- ANA dương tính ở 75% - 95% bệnh nhân XCBHT với độ nhạy là 85% và độ đặc hiệu là 54%. Trong một vài nghiên cứu ở giai đoạn tiến triển của bệnh có thể dương tính gần 98% [24],[62].

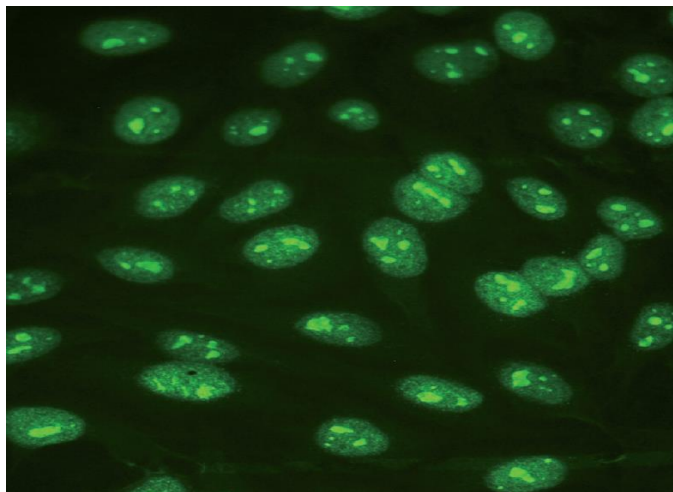
➤ **Kháng thể kháng Scl-70 (anti topoisomerase I, ATA)**

Được phát hiện năm 1979, là một protein non histone có trọng lượng 70kDa nên gọi là Scl-70 [63], tuy nhiên sau đó người ta phát hiện đây chỉ là sản phẩm phân hủy của protein còn trọng lượng phân tử đầy đủ của kháng thể là 100kDa [59]. Trước đây kháng thể kháng Scl-70 được xác định bằng kỹ thuật

miễn dịch khuếch tán kép từ tinh chất tuyến ức của thỏ hoặc bê. Tuy nhiên, việc xác định kháng thể kháng Scl-70 bởi kỹ thuật này thường đòi hỏi 2-3 ngày và rất khó để tự động hoá. Ngày nay miễn dịch thấm giấy và ELISA đã được áp dụng. Độ đặc hiệu của kháng thể kháng Scl-70 từ 90-100%, hầu như không bao giờ thấy kháng thể này ở người khỏe mạnh hoặc những người thân trong gia đình bệnh nhân XCBHT mà không bị bệnh, cũng không thấy ở những bệnh nhân mắc bệnh collagen khác hoặc hiện tượng Raynaud tiên phát [59]. Sự hiện diện của kháng thể kháng Scl-70 ở bệnh nhân Raynaud có thể gia tăng nguy cơ phát triển bệnh XCBHT trong tương lai [24],[63].

- Kháng thể kháng Scl-70 dương tính trên khoảng 40% bệnh nhân XCBHT lan tỏa và 10% bệnh nhân XCBHT khu trú. Tần số kháng thể kháng Scl-70 ở bệnh nhân XCBHT bị xơ phổi là 45% và có liên quan đến sự hiện diện và mức độ nghiêm trọng của xơ phổi kẽ. Kháng thể kháng Scl-70 cũng được tìm thấy trong mối tương quan với bệnh phổi hạn chế thông qua đo chức năng phổi. Kháng thể kháng Scl-70 có liên quan đến tăng tỷ lệ tử vong, xơ phổi và xuất hiện bệnh mạch máu thận, được phát hiện bằng siêu âm Doppler mạch, hoặc tổn thương tim mạch [64]. Hội khớp học Châu Âu đã so sánh tần suất tổn thương các cơ quan và sự hiện diện của kháng thể kháng topoisomerase I và kháng thể kháng centromere trên 2000 bệnh nhân có ANA dương tính, nhận thấy những bệnh nhân có kháng thể kháng topoisomerase I dương tính thì tăng tần suất tổn thương cơ xương, bất thường về tim và protein niệu. Việc sử dụng kháng thể kháng topoisomerase I để đánh giá mức độ hoạt động của bệnh còn gây tranh cãi, tuy nhiên không thể phủ nhận vai trò của kháng thể kháng topoisomerase I trong sinh bệnh học của XCBHT, vì đó là tự kháng thể trực tiếp chống lại những kháng nguyên trong tế bào và là nguyên nhân gây tổn thương tế bào. Những nghiên cứu trong ống nghiệm gần đây đã chứng minh kháng thể kháng topoisomerase I có thể được giải phóng từ tế bào nội mô và bám trực tiếp trên bề mặt nguyên bào sợi [32].

Tần suất kháng thể kháng Scl-70 đã được chứng minh không phụ thuộc bởi yếu tố chủng tộc. Các alen trên kháng nguyên bạch cầu người phối hợp với tần suất xuất hiện kháng thể kháng Scl-70 mới có liên quan đến yếu tố chủng tộc, như gen HLA-DRB1 và DQB1, gặp chủ yếu ở bệnh nhân XCBHT người da trắng và Nhật Bản. HLA-DRB1- 11 có liên quan đến kháng thể kháng Scl-70 trong tất cả các nhóm dân tộc, trong khi đó HLA-DRB1-1101 và HLA-DRB1-1104 được tìm thấy ở bệnh nhân XCBHT có kháng thể kháng Scl-70 dương tính là người da trắng và người Mỹ gốc Phi, HLA-DRB1-1104 tìm thấy ở người gốc Tây Ban Nha. Người ta cũng thấy rằng alen HLA-DPB1 có liên quan đến các phản ứng của kháng thể kháng Scl-70 ở bệnh nhân XCBHT, cụ thể HLA-DPB1-1301 ở người da trắng và DPB1-0901 ở người Nhật Bản [54],[63].



Hình 1.5: Kháng thể kháng Scl-70 [62]

➤ **Kháng thể kháng centromere**

- Anticentromere antibodies (ACA, hay anti – CENPs): được tìm ra bởi Moroi năm 1980, khi sử dụng tế bào Hep-2 là chất nền cho ANA. ACA thường được xác định bởi mẫu nhuộm đặc trưng về miễn dịch huỳnh quang, dẫn đến sự xuất hiện vệt lốm đốm trên tế bào Hep-2 [65]. Cho đến nay, sáu nucleoproteins centromeric được tìm thấy trong huyết thanh của bệnh nhân XCBHT từ CENP-A đến CENP-F [66]. Phân tích phân tử đã chỉ ra rằng, CENP-A trọng lượng phân tử 17kDa là centromere đặc hiệu với protein giống histone H3. CENP-B

trọng lượng phân tử 80kDa gắn với protein DNA chuỗi đơn. Người ta đã chứng minh CENP-B gắn trên bề mặt tế bào cơ trơn của động mạch phổi, không gắn vào nguyên bào sợi và tế bào nội mô do đó ACA liên kết chặt chẽ với TADMP [67]. CENP-C trọng lượng phân tử 140kDa là một thành phần nhiễm sắc thể cần thiết cho quá trình lắp ráp kinetochore. CENP-D là một kháng nguyên centromere không biết rõ chức năng với trọng lượng phân tử 50kDa. CENP-E trọng lượng phân tử 312kDa giống như yếu tố thúc đẩy hoạt hóa protein. CENP-F là một phức hợp protein nhân được tích lũy trong phản ứng nhân trong giai đoạn S, lắp ráp vào tâm động ở cuối G2 trong quá trình phân bào. ACA là tự kháng thể gặp ở 28% bệnh nhân xơ cứng bì, trong đó xơ cứng bì khu trú 48% và xơ cứng bì lan tỏa 10% [54],[63]. Kháng thể này thay đổi tùy thuộc vào chủng tộc của bệnh nhân và dường như ACA dương tính ở bệnh nhân XCBHT nam giới nhiều hơn [62]. Khi sử dụng phương pháp miễn dịch huỳnh quang gián tiếp, ACA rất đặc hiệu cho việc chẩn đoán XCBHT. Kháng thể này hiếm khi tìm thấy ở những người khỏe mạnh, cũng hiếm khi dương tính ở những bệnh nhân mắc bệnh mô liên kết khác. Nếu kháng thể này dương tính ở những bệnh nhân có hiện tượng Raynaud nó có thể dự đoán sự phát triển XCBHT trong tương lai [21],[24].

Sự có mặt của ACA từ lâu đã gắn liền với hội chứng CREST một biến thể của XCBHT bao gồm các biểu hiện: calci hóa, hiện tượng Raynaud, rối loạn nhu động thực quản, xơ cứng mạch đầu chi và giãn mạch da ở mặt. Xét nghiệm ACA trong huyết thanh của bệnh nhân có thể phân biệt hội chứng CREST với các dạng khác của XCBHT, cũng như với các bệnh mô liên kết khác đặc biệt bệnh nhân có hiện tượng Raynaud tiên phát [63].

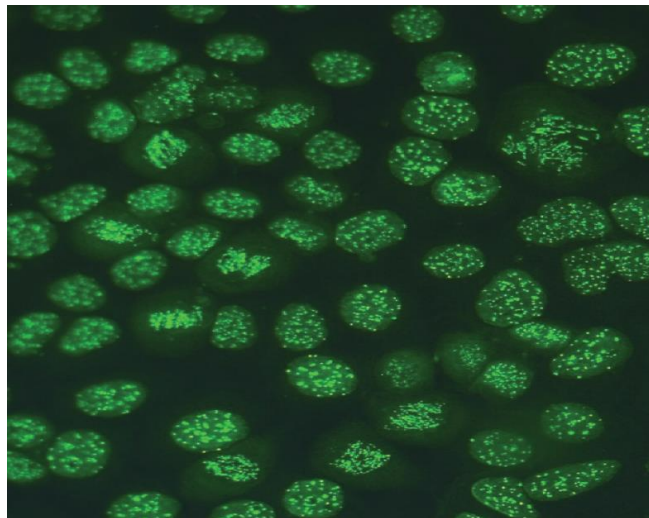
Sự hiện diện của ACA thường có tiên lượng tốt hơn so với các tự kháng thể khác. ACA thường kết hợp với tổn thương da khu trú, liên quan đến biểu hiện calci hóa, thiếu máu cục bộ đầu chi và TADMP, nhưng không có xơ phổi [62]. Một số bệnh nhân XCBHT có ACA dương tính, nhiều khả năng có bất

thường về DLCO nhưng X quang ngực và FVC bình thường, nhấn mạnh rằng TADMP trong trường hợp không có tình trạng thiếu oxy của xơ hoá phổi là một biểu hiện phổ biến ở bệnh nhân XCBHT có ACA dương tính [68]

Nghiên cứu gần đây trên hai nhóm bệnh nhân gồm 1321 người, nhận thấy tỷ lệ tử vong ở những bệnh nhân có ACA dương tính thấp hơn so với bệnh nhân có Scl-70 hoặc kháng thể kháng các thành phần của nhân dương tính. Trong thời gian 10 năm sau chẩn đoán, bệnh nhân có ACA dương tính nhưng Scl-70 hay kháng thể kháng các thành phần của nhân âm tính có tỷ lệ sống cao hơn đáng kể [63].

Theo dõi nồng độ ACA ở bệnh nhân XCBHT không có giá trị lâm sàng trong việc đánh giá tiến triển của bệnh và không có mối tương quan giữa nồng độ kháng thể với bất kỳ tổn thương cơ quan nào bằng phương pháp ELISA [63].

Tần suất ACA thay đổi tùy theo chủng tộc, cao nhất ở người da trắng khoảng 1/3 số bệnh nhân, ngược lại tần suất thấp hơn đáng kể ở bệnh nhân Tây Ban Nha, người Mỹ gốc Phi và Thái Lan. *HLA-DRB1 01*, *HLA-DRB1 04*, và *HLA-DQB1 05* có liên quan đến sự xuất hiện của ACA [6],[69].



Hình 1.6: Kháng thể kháng centromere [62]

➤ **Kháng thể kháng nucleolar** (ANoA: Kháng thể kháng các thành phần của nhân). Bao gồm kháng PM-Scl, kháng Th/To, kháng U3-RNP (Anti-

fibrillarin AFA) và kháng thể kháng RNA polymerase (RNAP) RNAP I, kháng RNAP II và kháng RNAP III [10].

Kháng thể kháng PM-Scl là kháng thể đầu tiên của nhóm kháng thể kháng các thành phần của nhân, được tìm ra năm 1977. Ban đầu phát hiện ở bệnh nhân có hội chứng phổi hợp viêm đa cơ/xơ cứng bì với việc sử dụng các kỹ thuật miễn dịch khuếch tán Ouchterlony, ngày nay kháng PM-Scl thường được xác định bằng kỹ thuật miễn dịch kết tủa [69]. Tần số kháng PM-Scl thay đổi giữa các nhóm dân tộc khác nhau, dao động từ 3% bệnh nhân XCBHT và 8% bệnh nhân viêm cơ ở người da trắng, không thấy xuất hiện trong một nghiên cứu 275 bệnh nhân Nhật Bản bị XCBHT [10]. Kháng thể kháng PM-Scl dự đoán tổn thương da khu trú, liên kết chặt chẽ với HLA-DQA1-0501 và HLA-DRB1- 0301 [65].

Kháng thể kháng Th/To

Kháng thể kháng Th/To được phát hiện năm 1983. Kháng thể kháng Th/To gắn với hai protein: mitochondrial RNA processing (MRP) và phức hợp ribonuclease P [59]. Anti-Th/To có mặt trong khoảng 1-13% bệnh nhân XCBHT, có lẽ phổ biến hơn ở người Nhật Bản, trước đây hầu như không bao giờ tìm thấy ở người khỏe mạnh (dưới 1%). Kháng thể kháng Th/To gần như không bao giờ xuất hiện cùng ACA [10]. Bệnh nhân XCBHT khu trú có kháng thể kháng Th/To dương tính có tiên lượng xấu hơn với tổn thương khớp, sưng phồng ngón tay, tổn thương ruột non, suy giáp, xơ phổi, viêm cầu thận và có nguy cơ giảm thời gian sống 10 năm thấp hơn so với TAĐMP tiên phát [59]. Sự hiện diện của kháng thể anti-Th/To có liên quan với HLA-DRB1-11 [3].

Kháng thể kháng RNA polymerase (RNAP)

Kháng RNAP I, kháng RNAP II và kháng RNAP III được phát hiện năm 1987 và 1993 [63]. Kháng thể kháng RNAP I và RNAP III hầu như luôn tồn tại song song và đặc hiệu cao ở bệnh nhân XCBHT với tần suất 5% - 31% [59]. Kháng thể kháng RNAP liên quan đến tổn thương da lan tỏa, nguy cơ viêm cầu

thận, tổn thương cơ xương khớp và nguy cơ ung thư [59]. Sự hiện diện của kháng thể kháng RNAP II cho thấy mối liên quan độc lập về dự đoán giảm chức năng của phổi, ngay cả khi dân tộc, tuổi tác, tiền sử hút thuốc và thời gian mắc bệnh được coi như nhau [10]. Tuy nhiên, tiên lượng về nguy cơ của tổn thương thận và thời gian sống của bệnh nhân có RNAP dương tính khả quan hơn bệnh nhân có Scl-70 hoặc U3RNP dương tính [59]. Kháng RNAP I, kháng RNAP II và kháng RNAP III có liên quan với HLA-DQB1-0201 [10].

Kháng thể kháng U3-RNP (AFA: Anti-fibrillarin)

Năm 1985, kháng thể kháng U3-RNP được tách ra bằng kỹ thuật miễn dịch kết tủa. AFA dương tính khoảng 4% -10% bệnh nhân XCBHT và không tồn tại cùng ACA, kháng Scl-70 và kháng RNAP [59]. AFA thường gặp ở bệnh nhân người Mỹ gốc Phi và được báo cáo là 16-22% so với chỉ 4% ở bệnh nhân da trắng hoặc người châu Á. AFA rất đặc hiệu cho XCBHT và hầu như luôn gắn liền với XCBHT lan tỏa ở bệnh nhân người Mỹ gốc Phi, còn ở bệnh nhân người da trắng mối tương quan không rõ ràng. Bệnh nhân có AFA dương tính liên quan đến tổn thương nội tạng: viêm cơ, tăng áp phổi và bệnh thận, tổn thương đường tiêu hóa [59]. U3-RNP có liên quan với HLA-DQB1-0604 [10].

➤ Kháng thể kháng tế bào nội mô

Đóng vai trò quan trọng trong bệnh sinh của XCBHT là tế bào nội mô, đặc biệt là endothelin 1 (ET-1). Có 3 loại endothelins là ET-1, ET-2 và ET-3 với 2 thụ thể ET-A và ET-B [70]. Thụ thể ET-A có ái lực cao với ET-1, tập trung nhiều ở tế bào cơ trơn mạch máu và điều hòa sự co mạch. Thụ thể ET-B có 2 tác dụng ngược nhau nếu kích hoạt ET-B của tế bào nội mô gây ra giãn mạch, ngược lại nếu kích hoạt ET-B của tế bào cơ trơn gây ra co mạch, tuy nhiên ET-B chủ yếu ở tế bào nội mô [70],[71]. ET-1 là một chất co mạch nội sinh mạnh chủ yếu được tổng hợp ở các tế bào nội mô với hiệu ứng tự tiết và cận tiết. Ở bệnh nhân XCBHT, các thụ thể ET-B bị suy giảm làm mất cân bằng về phía co mạch và xơ hóa [71]. Tự kháng thể chống lại tế bào nội mô (anti- endothelial cell

antibodies: AECA) được mô tả ở bệnh nhân XCBHT, hỗ trợ cho giả thuyết rối loạn chức năng tế bào nội mô và tổn thương mạch máu là cơ chế sinh bệnh của xơ cứng bì [72]. Đã tìm thấy mối liên quan giữa kháng thể kháng tế bào nội mô với chứng xơ hoá phổi ở bệnh nhân XCBHT trong một số nghiên cứu [73]. Kháng thể kháng tế bào nội mô cũng được tìm thấy ở mao mạch phế nang bị tổn thương, TADMP, loét đầu chi và thiếu máu cục bộ, hiện tượng Raynaud nặng và bất thường khi soi mao mạch đầu chi [54],[68].

Tỷ lệ AECA dương tính ở bệnh nhân XCBHT, thay đổi 28-85% tùy vào số mẫu được xét nghiệm, phương pháp nghiên cứu và nguồn gốc tế bào [74].

Về mặt lâm sàng, AECA có tương quan với mức độ tổn thương mạch máu và các biến chứng: 23% mẫu huyết thanh xét nghiệm AECA dương tính ở hiện tượng Raynaud tiên phát, 44% dương tính ở XCBHT khu trú và 84% dương tính ở XCBHT lan tỏa. Gần đây, AECA được xác nhận là một dấu hiệu quan trọng để đánh giá mức độ nghiêm trọng của XCBHT với tỷ lệ thiếu máu, hoại tử đầu chi và TADMP cao hơn đáng kể của so với bệnh nhân AECA âm tính [21].

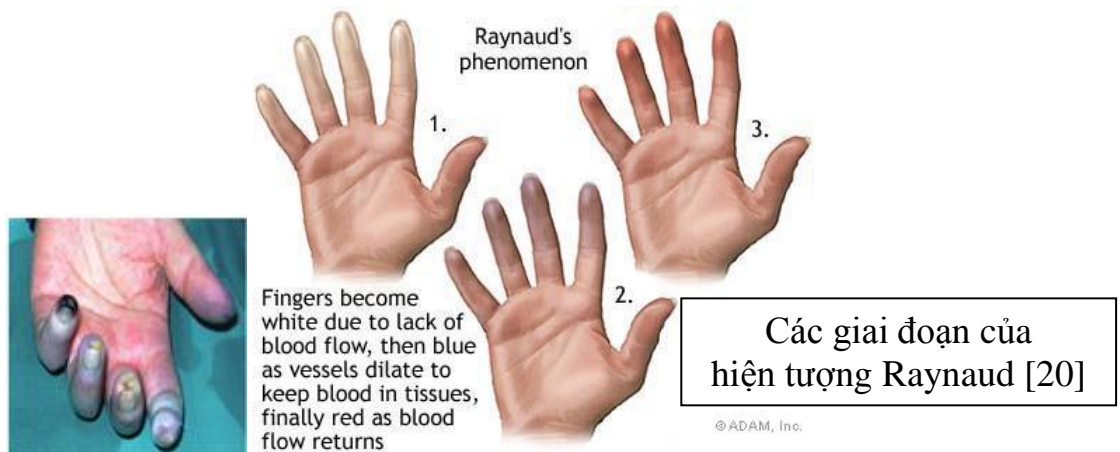
Tăng nồng độ yếu tố von Willebrand, thrombomodulin, plasminogen hoạt hóa ở mô cũng như giảm hoạt động của men chuyển angiotensin, phản ánh tổn thương tế bào nội mô [74].

1.3. Các biểu hiện lâm sàng

Biểu hiện lâm sàng trong bệnh XCBHT rất phong phú đa dạng, các triệu chứng và biểu hiện của bệnh không đơn độc mà liên hệ mật thiết với nhau [4],[6]. Tổn thương da, dây chằng, gân, khớp, tổn thương mạch dẫn đến tình trạng khuyết tật, tàn tật và giảm chất lượng cuộc sống của người bệnh [75]. Một nghiên cứu trên 1000 bệnh nhân XCBHT lan tỏa, nhận thấy tổn thương các cơ quan quan trọng của cơ thể như: da, thận, tim, phổi, tiêu hóa thường xảy ra sớm trong vòng 3 năm sau khi khởi phát bệnh. Thời gian sống của những bệnh nhân có tổn thương nội tạng nặng và sớm giảm rõ rệt (50% ở thời điểm 5 năm) [5].

1.3.1. Biểu hiện ở da, đầu chi

- Hiện tượng Raynaud: Cơ chế bệnh sinh của hiện tượng Raynaud rất phức tạp và chưa được hiểu rõ, tuy nhiên một số chất trung gian quan trọng được công nhận đóng vai trò trong việc duy trì cân bằng bình thường giữa co mạch và giãn mạch [24]. Hiện tượng Raynaud là do co thắt mạch máu đầu chi dẫn tới nhợt, tím da hoặc đỏ hồng [47]. Các nhà khoa học nhận thấy triệu chứng đầu tiên của bệnh XCBHT thường là hiện tượng Raynaud, triệu chứng này thường đi trước khi xuất hiện bệnh XCBHT 2-3 năm. Mặc dù vậy, có 3 -5% dân số nhất là phụ nữ có hiện tượng Raynaud mà không phải là xơ cứng bì. Hiện tượng Raynaud thường phối hợp với các tổn thương da khác như loét, đau đầu ngón tay khi nhúng vào nước lạnh, da xanh tím [77].



Hình 1.7: Hiện tượng Raynaud, loét, hoại tử đầu chi [23]

- Loét đầu chi: là một biến chứng thường gặp và hay tái phát ở bệnh nhân XCBHT làm cho bệnh nhân vô cùng đau đớn đặc biệt khi bị nhiễm trùng [24],[77]. Khoảng 50% bệnh nhân có loét đầu chi và 75% trường hợp loét xảy ra trong vòng 5 năm đầu tiên của bệnh [78]. Bệnh lý mạch máu đầu chi gặp ở 27,5% bệnh nhân XCBHT lan tỏa so với 13% bệnh nhân XCBHT hạn chế. Một nghiên cứu hồi cứu đánh giá tình trạng lâm sàng trên 98 bệnh nhân XCBHT cho thấy, cắt cụt 1 hoặc nhiều ngón tay do thiếu máu cục bộ xảy ra ở 20,4% bệnh nhân, trong khi có 9,2% bị cắt cụt nhiều ngón [79]. Nhồi máu và loét đầu ngón

tay có thể dẫn đến biến dạng, méo mó đầu chi, nhiễm trùng, hoại tử, viêm xương tủy và có thể phải cắt cụt chi [80].

XCBHT là bệnh rối loạn ở da chiếm ưu thế. Ban đầu là mô mềm dưới da bị căng và ngứa, đây là biểu hiện sớm của hiện tượng viêm phù của xơ cứng bì. Tiếp theo là các triệu chứng căng da, phù ở bàn tay, cánh tay, bàn chân, cẳng chân. Có thể có ban đỏ hoặc giãn mao mạch ở mặt [79]. Da ở chân tay rồi đến thân mình trở nên dày cứng, khô mất sắc tố. Giai đoạn sau có thể có teo da. Loét do mất mô đệm dưới da, đầu xương nhô lên ở khuỷu tay, mắt cá, co các khớp gian đốt làm cho các ngón tay bị hạn chế cử động, biến dạng dần dần dẫn đến tàn phế [22].

- Rối loạn sắc tố da: tăng sắc tố da, kèm theo giảm sắc tố da: xuất hiện bạch biến (thâm nhiễm muối tiêu).

Rụng tóc, mất lớp dầu và các tuyến mồ hôi làm cho da, tóc trở nên khô, thô

Calci hóa tổ chức da: quanh các khớp, đầu ngón tay, mòm khuỷu, xương bánh chè

- Tổn thương ở vùng mặt làm cho mắt nếp nhăn ở mắt, mỏng môi, miệng khó há (hẹp, méo miệng).

- Giãn mạch có thể thấy ở ngón tay, mặt, môi, lưỡi, niêm mạc má, ít thấy hơn ở các vùng da khác. Đây là các biểu hiện thường gặp của xơ cứng bì khu trú.

- Thay đổi cấu trúc giường mao mạch đầu chi, có thể quan sát thấy qua soi mao mạch [51].



Hình 1.8: Sẹo lõm đầu chi [81]

1.3.2. Tổn thương nội tạng

- Tổn thương xương khớp: rất thường gặp ở bệnh nhân XCBHT, khoảng 50 – 60% bệnh nhân XCBHT có biểu hiện khớp, bệnh nhân đau nhiều các khớp lớn, ít khi kèm biến dạng khớp [81]. Đau khớp thường mất đi sau 6 đến 24 tháng và không để lại di chứng. Chụp Xquang có thể thấy hình ảnh viêm bao hoạt dịch, một số trường hợp XCBHT có thể phối hợp với bệnh viêm khớp dạng thấp. Tổn thương xương thường gặp là tiêu xương khu trú tại những chỗ có tổn thương mạch máu đầu chi. Tiêu xương có thể dẫn đến cụt các ngón tay, sự dày lên của màng dây chằng ổ răng có thể dẫn tới rụng răng [24].

- Biểu hiện tổn thương cơ được đánh giá bằng các dấu hiệu lâm sàng: cứng, teo cơ, giảm cơ lực thường xuất hiện khi có tổn thương da nặng. Các dấu hiệu có thể chia thành 2 giai đoạn: giai đoạn đầu: viêm và đau cơ, giai đoạn sau muộn hơn khi cơ đã bị xơ hóa.

- Tổn thương đường tiêu hóa gặp ở 50 – 60% thậm chí có thể lên tới 90% bệnh nhân XCBHT. Đây là một trong những triệu chứng hàng đầu làm giảm chất lượng cuộc sống của người bệnh [23],[82]. Có 2 giả thiết được đưa ra về sinh bệnh học của tổn thương tiêu hóa ở XCBHT là do bệnh lý mạch máu và tự miễn [83]. Tất cả các thành phần của cơ quan tiêu hóa đều có thể bị ảnh hưởng: thực quản, dạ dày, ruột non, đại tràng, gan, tụy [84]. Giảm nhu động thực quản (90% bệnh nhân có giảm nhu động ở 1/3 dưới thực quản), hội chứng trào ngược dạ dày thực quản gặp 50% với các triệu chứng ợ nóng, khó nuốt, loạn sản Barrett, xơ hóa, giảm hấp thu dẫn đến suy dinh dưỡng [23],[85]. Hiện tượng viêm loét thực quản cũng hay gặp [10].

- Tổn thương tim biểu hiện bằng nhịp tim nhanh, ngoại tâm thu thất, rối loạn dẫn truyền, viêm ngoại tâm mạc cấp và mãn, có thể gặp tràn dịch màng ngoài tim, suy tim. Tổn thương tim mạch là một trong các nguyên nhân chủ yếu gây tử vong ở bệnh nhân XCBHT [49]. Tổn thương tim trong XCBHT được chia thành 2 loại: tổn thương tiên phát và tổn thương thứ phát (hậu quả của tổn

thương thận, phổi) [86]. Ở bệnh nhân XCBHT, tất cả các cấu trúc của tim có thể ảnh hưởng như: tràn dịch màng ngoài tim, loạn nhịp tim, rối loạn dẫn truyền, bệnh van tim, bệnh cơ tim thiếu máu, cơ tim phì đại và suy tim. 75% bệnh nhân xuất hiện tổn thương tim trong khoảng 3 năm, kể từ khi bị dày da [87],[88].

- Biểu hiện tại thận: gặp 6% ở bệnh nhân XCBHT, 10-15% XCBHT lan tỏa, còn XCBHT khu trú chỉ 1-2%, 40% bệnh nhân phải lọc máu và tỷ lệ tử vong trong vòng 5 năm là 30-40% [23],[24]. Khoảng 60-80% có bằng chứng tổn thương thận qua một nghiên cứu khám nghiệm tử thi [89],[90]. Viêm cầu thận biểu hiện bằng các triệu chứng đột ngột tăng huyết áp, suy thận cấp tính. Sốt, đau đầu, mệt mỏi, bệnh lý võng mạc tăng sinh, phù não, phù phổi [23].

- Ngoài ra còn một số triệu chứng khác: mệt mỏi, rối loạn giấc ngủ, sụt cân, khô mắt, khô miệng, suy giáp, xơ hóa tuyến giáp, rối loạn sinh dục, xơ đường mật tiên phát [24].

- Ung thư lưỡi, vú, phổi cũng xuất hiện nhiều hơn so với những người bình thường [18].

1.4. Các biểu hiện tổn thương phổi và rối loạn thông khí phổi ở bệnh nhân xơ cứng bì hệ thống.

Tổn thương phổi là một biểu hiện rất quan trọng và thường gặp của XCBHT. Người ta ước tính, 80% bệnh nhân XCBHT có một số bằng chứng của tổn thương phổi, đây là tổn thương nội tạng thường gặp nhất [91]. Các thành phần của hệ hô hấp đều có thể bị tổn thương bao gồm: hệ mạch máu ở phổi, đường hô hấp, màng phổi, nhu mô phổi, cơ phế quản [92]. Có nhiều biểu hiện tổn thương phổi trong XCBHT: Bệnh phổi kẽ (viêm phổi kẽ không đặc hiệu, viêm phổi kẽ thông thường, tổn thương phế nang lan tỏa, viêm tổ chức phổi Cryptogenic), TADMP, viêm màng phổi gây tràn dịch màng phổi, giãn phế quản, u phổi, viêm phổi do sặc và viêm phổi do thuốc gây ra, xuất huyết phế nang, bệnh lý đường hô hấp nhỏ, tràn khí màng phổi tự phát, yếu cơ hô hấp [92]. Tổn thương phổi thường gặp nhất là TADMP và TTPK. Đây là những nguyên

nhân hàng đầu gây tử vong ở bệnh nhân XCBHT, với ước tính khoảng 33% [93]. Tăng áp động mạch phổi và tổn thương phổi kể được Hội Khớp học Mỹ và Hội Khớp học Châu Âu đưa vào tiêu chuẩn chẩn đoán XCBHT, năm 2013 [94]. Tổn thương phổi đặc trưng bởi rối loạn thông khí hạn chế và giảm khả năng khuếch tán của khí carbon monoxide (DLCO). Giảm thể tích phổi gặp 5-90% bệnh nhân XCBHT [8].

1.4.1. Tăng áp động mạch phổi

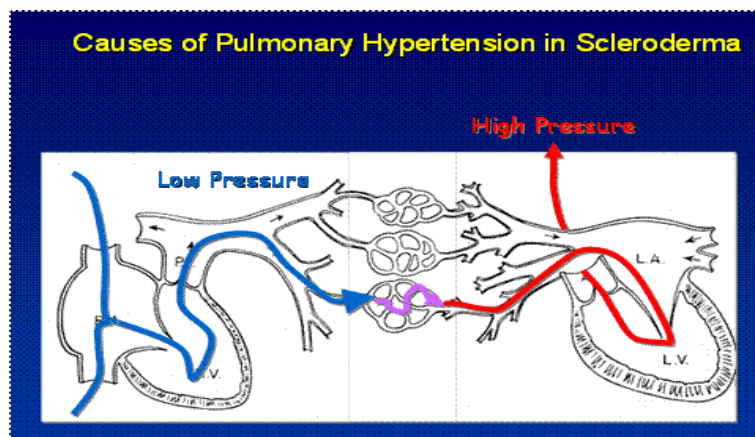
Hội nghị thế giới lần thứ 4 (2008) về chuyên đề tăng áp phổi được tổ chức tại Dana Point (California, USA), đưa ra định nghĩa TAĐMP: áp lực trung bình của động mạch phổi khi nghỉ ngơi trên 25mmHg và áp lực mao mạch phổi hít \leq 15mmHg thu được khi thông tim phải. Chẩn đoán được thực hiện sau khi loại trừ bệnh phổi kẽ, bệnh tim trái và bệnh huyết khối tắc mạch mạn tính [95],[96],[97].

Tuần hoàn phổi bình thường có dung lượng cao nhưng sức cản hệ thống thấp. Các mạch máu phổi có thể chứa gấp 6 lần cung lượng tim với mức tăng tương đối nhỏ về áp lực phổi - động mạch phổi bởi khả năng đóng và mở căng các mạch máu. Mặc dù lưu lượng máu đến phổi lớn hơn lưu lượng máu đến các cơ quan khác, nhưng bình thường áp lực động mạch phổi trung bình chỉ bằng 1/6 áp lực mạch trung bình của hệ thống [98].

Sinh bệnh học của TAĐMP không hoàn toàn sáng tỏ, nhưng những tiến bộ quan trọng gần đây về di truyền và phân tử, cơ chế bệnh lý của TAĐMP đã xác định được các con đường tham gia vào sự phát triển của TAĐMP. Ban đầu, người ta nghĩ rằng TAĐMP là thứ phát do co các động mạch phổi nhỏ. Tuy nhiên, đặc trưng mô bệnh học của TAĐMP là sự xuất hiện tắc nghẽn của động mạch phổi nhỏ được mô tả như tổn thương đám rối. Sự tắc nghẽn này là kết quả của rối loạn chức năng tế bào nội mô, tế bào cơ trơn và xơ hóa gây ra. Co mạch, tái tạo thành mạch và huyết khối tại chỗ cũng có thể dẫn đến rối loạn chức năng của các tế bào này [11].

Trương lực mạch máu phổi được điều tiết bình thường bởi cân bằng hoạt động của chất trung gian giãn mạch có nguồn gốc từ tế bào nội mạc, chủ yếu là oxit nitric và prostacyclin (tác dụng giãn mạch mạnh và chống tăng sinh) và chất co mạch: endothelin-1 và thromboxane A2. Tế bào nội mô động mạch phổi bị rối loạn chức năng sản xuất nitric oxide nội sinh và prostacyclin, dẫn đến tăng sản xuất endothelin -1 và thromboxane A2. Các tổn thương này không phải là tắc mạch và có thể do nội mô hoạt động bất thường kích, hoạt tiêu cầu và dẫn tới tình trạng tăng đông [94].

Tổn thương đặc trưng của TADMP là tổn thương đám rối, đó là động mạch phổi bị giãn, trong đó cấu trúc bình thường được thay thế bằng một đám rối nổi tế bào nội mô mạch máu và các kênh dọc. Các tổn thương này được tìm thấy trong tất cả các hình thức của TADMP [95].

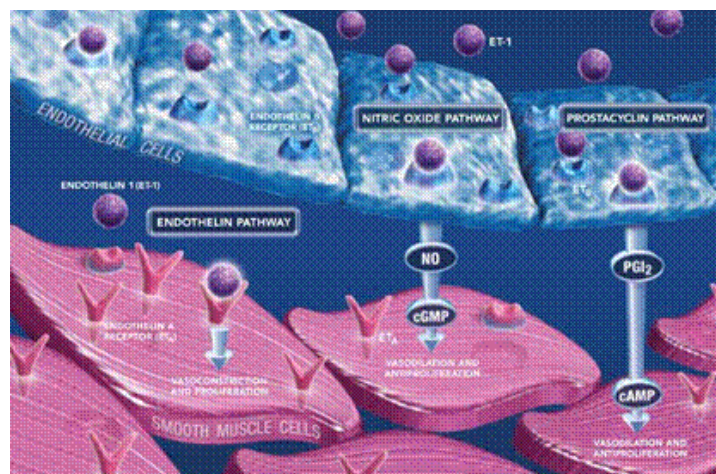


Hình 1.9: Cơ chế gây TADMP ở bệnh nhân XCBHT [93]

Tổn thương nội mô được cho là sự kiện tiên đề dẫn đến các bệnh lý mạch máu trong xơ cứng bì, đóng vai trò thiết yếu trong sinh bệnh học của TADMP, đó là tổn thương mạch máu được đặc trưng bởi tăng sinh nội mạc, lớp trung gian và xơ hóa lớp vỏ của mạch máu nhỏ ở phổi [99],[100]. Ngoài ra, còn có hoạt động quá mức của hệ giao cảm và thay đổi hấp thu serotonin tại các tế bào cơ trơn mạch máu. Theo thời gian, quá trình tăng sinh và ảnh hưởng tái tạo tế bào nội mô cùng với các cytokine tiền xơ hóa, như yếu tố tăng trưởng chuyển dạng $\beta 1$, dẫn đến thay đổi cấu trúc và tắc nghẽn mạch máu phổi, hậu quả cuối cùng là

xơ hóa mạch máu. Tình trạng thiếu oxy ở mô sẽ kích thích mạnh sản xuất yếu tố tăng trưởng chuyển dạng $\beta 1$ và kích hoạt nguyên bào sợi tăng cường quá trình xơ hóa. Tăng kích hoạt tiểu cầu, dẫn đến tình trạng huyết khối tại chỗ và kích hoạt các phản ứng oxy đặc hiệu, dẫn tới thiếu máu cục bộ và giảm tái tưới máu [95]. Ngoài tổn thương mạch máu nhỏ của phổi như mô tả ở trên, xơ hóa cũng tồn tại ở nhu mô (bệnh phổi kẽ) với các mức độ khác nhau dẫn đến tổn thương và thậm chí phá hủy các tiểu động mạch nhỏ trong mô xơ góp phần vào bệnh sinh của TADMP [93]. Áp lực mạch phổi tăng dai dẳng là nguyên nhân làm tăng sức cản mạch máu phổi, cũng như hậu quả của tăng áp phổi không hồi phục bất kể là nguyên nhân gì, dẫn đến tăng dần áp lực tâm thu và tình trạng quá tải của tâm thất phải, cuối cùng dẫn đến suy tim phải, cung lượng tim và chỉ số tim giảm (bệnh tim phổi) [99].

Về mặt huyết động, TADMP là sự kết hợp của tăng áp lực động mạch phổi và giảm cung lượng của tim với một áp lực nền bình thường. Khi bệnh tiến triển, cung lượng tim dần dần giảm khi tâm thất phải bắt đầu suy. Các triệu chứng bắt đầu xuất hiện khi gắng sức, khi cung lượng tim không thể tăng lên để đáp ứng với nhu cầu của cơ thể [98],[101].



Hình 1.10. Tổn thương của tế bào nội mô [101]

Sự hiện diện của kháng thể kháng centromere không dự đoán được sự phát triển của TADMP ở bệnh nhân xơ cứng bì khu trú. Mặt khác, sự hiện diện của kháng thể U3RNP có liên quan với tăng nguy cơ phát triển TADMP [11].

Triệu chứng sớm của TADMP có thể không đặc hiệu, vì vậy sàng lọc hàng năm nhóm bệnh nhân XCBHT có nguy cơ cao là điều cần thiết. Diễn hình là bệnh nhân XCBHT khu trú bị bệnh trong nhiều năm, người bệnh phàn nàn về khó thở tiến triển tăng dần khi gắng sức, mệt mỏi và đánh trống ngực. Tuy nhiên, nếu không được hỏi, bệnh nhân có thể không tự kể ra các biểu hiện của khó thở khi gắng sức, nhưng triệu chứng có thể bắt đầu ngấm ngấm và dần dần có xu hướng thay đổi lối sống của họ để thích nghi, mà không nhận ra rằng có những thay đổi cốt lõi của bệnh. Những dấu hiệu của suy tim phải như: chóng mặt, đau ngực và những cơn ngất là những biểu hiện tiến triển của bệnh. Khám bệnh có thể thấy tiếng tim T2 mạnh, tách đôi ở đáy, tiếng rung miu của trào ngược van động mạch phổi (Graham Steell) và rung miu toàn tâm thu của trào ngược qua van ba lá. Cuối cùng là các triệu chứng và dấu hiệu của suy tim phải như: phù, tĩnh mạch cổ nổi, cổ trướng và dẫn tới tử vong [98],[100].

Các yếu tố nguy cơ TADMP ở bệnh nhân XCBHT [10],[101],[102]

- XCBHT khu trú
- Khởi phát bệnh muộn
- Khởi phát bệnh sau mãn kinh
- Có hiện tượng Raynaud
- Loét đầu ngón tay
- Giãn mạch dưới da nhiều
- Giảm mật độ của giường mao mạch đầu chi
- Giảm DLCO
- Tỷ lệ FVC%/DLCO% >1,6
- Tăng NT-proBNP huyết thanh

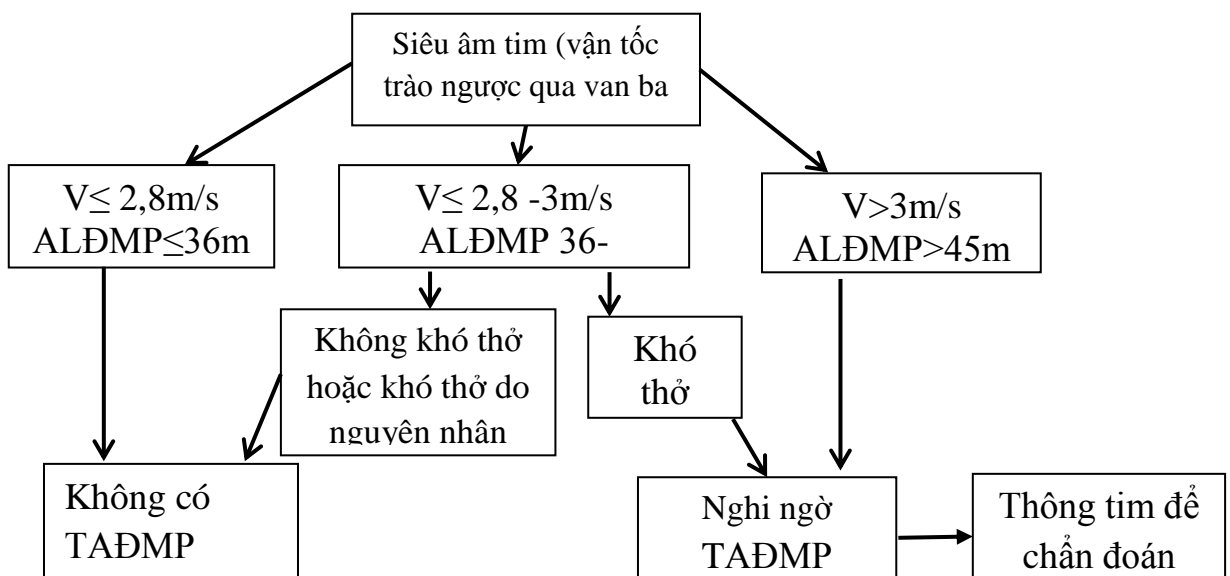
- Có các tự kháng thể như kháng thể kháng U3 RNP

Bệnh nhân XCBHT có HLA-DRw52 và DRw6, áp lực động mạch phổi trên 60mmHg, có thời gian sống giảm đáng kể [103].

Chẩn đoán TADMP dựa vào các xét nghiệm: thăm dò chức năng phổi bao gồm đo DLCO, FVC, chụp X quang phổi, chụp động mạch phổi hoặc chụp CLVT thông khí/tưới máu phổi, CLVT nhu mô phổi độ phân giải cao, các xét nghiệm cơ bản và điện tâm đồ giúp cho chẩn đoán bệnh và chẩn đoán nguyên nhân. Bệnh nhân XCBHT cần phải khuyến khích tầm soát hàng năm cả TTPK và tăng áp phổi [93],[104],[105].

Thông tim, đặt catheter vào tim phải là tiêu chuẩn vàng để chẩn đoán TADMP, nhưng đây là một thủ thuật xâm lấn và phức tạp, tốn kém đòi hỏi phải thực hiện ở trung tâm chuyên khoa sâu [11],[106].

Siêu âm tim hiện là công cụ sàng lọc hiệu quả nhất ở những bệnh nhân nghi ngờ TADMP. Siêu âm Doppler tim chỉ giúp ước tính áp lực tâm thu thất phải lúc nghỉ ngơi, nhưng có những thay đổi về cấu trúc và chức năng có thể chỉ ra sự cần thiết để thông tim, như đánh giá dày tâm nhĩ, tâm thất phải và đánh giá các dấu hiệu của suy tim, phát hiện shunt giữa 2 tâm nhĩ và bằng chứng về rối loạn chức năng tâm thu, tâm trương thất trái [105],[107],[108],[109].



Hình 1.11: Sơ đồ chẩn đoán TADMP dựa vào siêu âm tim [107],[110]

Nồng độ N-terminal pro-brain natriuretic peptide (NT- proBNP) cũng có tương quan đáng kể với huyết động, ngay cả khi siêu âm tim bình thường. Nồng độ NT-proBNP tăng trên 3 lần giới hạn trên của mức bình thường có thể nghĩ đến TADMP [111]. Nồng độ NT-proBNP có thể tiên đoán sự phát triển TADMP ở bệnh nhân XCBHT và đây là xét nghiệm đơn giản, không xâm lấn và có thể là một công cụ sàng lọc hấp dẫn cùng với các thông số khác [112].

Nghi ngờ có TADMP khi chức năng phổi có giảm DLCO dưới 60% giá trị lý thuyết trong trường hợp không có TTPK lan tỏa và nếu DLCO bình thường (> 80% giá trị lý thuyết) có thể loại trừ TADMP. Có ý kiến cho rằng, theo thời gian, giảm DLCO là yếu tố tin cậy dự đoán sự phát triển tiếp theo của TADMP. Tỷ lệ FVC/DLCO $\geq 1,4$ có thể dự đoán chính xác TADMP [11]. Vì vậy, hội khớp học Mỹ (ACR) đề nghị sàng lọc có hệ thống TADMP bằng siêu âm tim và thăm dò chức năng phổi được thực hiện ít nhất hàng năm trên tất cả các bệnh nhân XCBHT như một phương pháp phát hiện sớm TADMP [110].

Tăng áp động mạch phổi sẽ tiến triển tăng dần với tiên lượng rất xấu. Ở bệnh nhân XCBHT, nguyên nhân tử vong do TADMP chiếm 30% các ca tử vong và nếu không được điều trị, thời gian sống trung bình có thể chỉ 1 năm sau chẩn đoán. Những tiến bộ mới trong kỹ thuật chẩn đoán và sự xuất hiện các phương pháp điều trị dựa trên bằng chứng giúp phát hiện bệnh sớm hơn, do đó điều trị hiệu quả hơn. Phần lớn bệnh nhân XCBHT được chẩn đoán TADMP muộn, với hơn 2/3 số bệnh nhân ở giai đoạn III hoặc IV (theo phân loại suy tim của hội tim mạch Hoa Kỳ và phân loại của tổ chức y tế thế giới), tại thời điểm chẩn đoán [11].

1.4.2. Tổn thương phổi kẽ

Tỷ lệ tổn thương phổi kẽ ở bệnh nhân XCBHT là 25-90%, tùy theo từng dân tộc và phương pháp nghiên cứu [92].

Sinh bệnh học của TTPK trong XCBHT liên quan đến một loạt các bất thường bao gồm miễn dịch, kích hoạt viêm và tổn thương mạch máu. Sự tương

tác giữa các quá trình này dẫn đến rối loạn hoạt hóa nguyên bào sợi và không kiểm soát được quá trình tu sửa của chất cơ bản ngoại bào, dẫn tới tăng lắng đọng xơ ở lưới protein ngoại bào do tương tác giữa tế bào nội mô, tế bào đơn nhân (lymphocyte và monocyte), nguyên bào sợi trong tình trạng mạch máu bị hoạt hóa quá mức và mô thiếu oxy [7], [113].

Mặc dù trình tự chính xác của các triệu chứng là không rõ ràng, viêm mạn tính có thể là phản ứng từ một chấn thương không rõ, được cho là đóng vai trò quan trọng trong quá trình xơ hóa [113]. Nghiên cứu dịch rửa phế quản cho thấy có dấu ấn gen phù hợp với sự gia tăng của chemokine và thụ thể của chemokine liên quan đến việc tập hợp các tế bào lympho T và kích hoạt đại thực bào mạn tính, tương tác với tế bào TCD8+ chủ yếu ủng hộ quá trình tiền xơ thông qua cytokine của Th2 là IL-4 và IL-5. Phân tích protein đã khẳng định cytokine Th2 chiếm ưu thế trong dịch rửa phế quản của bệnh nhân XCBHT. Tổn thương vi mạch máu và tế bào nội mô được xem là các yếu tố khởi đầu dẫn đến tăng sản xuất thrombin, endothelin-1, yếu tố tăng trưởng nội mô mạch máu và phân tử kết dính, do đó gây viêm [8]. Một nghiên cứu về mô phổi qua khám nghiệm tử thi, cho thấy sự hình thành quá mức các mao mạch phế nang hình dạng không đều với sự gia tăng số lượng các tế bào nội mô trong giai đoạn đầu của xơ hóa phổi. Tuy nhiên, phân tích hồi quy thấy có hiện tượng phân phối lại mạch máu từ các khoảng trống khí ở các vùng có xơ hóa phổi. Mặc dù tổn thương mạch máu gần như chắc chắn có trước xơ, nhưng chuỗi các sự kiện và tương tác với tự miễn dịch không rõ ràng. Có ý kiến cho rằng, tổn thương vi mạch máu gây ra viêm và tự miễn dịch, do đó nó có vai trò trực tiếp và gián tiếp trong kích hoạt nguyên bào sợi, đây chính là chìa khóa cho sự phát triển xơ hóa [7].

Nguyên bào sợi ở phổi có vai trò chính khi chúng được kích hoạt và sản xuất các trung gian ở lưới ngoại bào gây ra viêm, xơ hóa. Nguyên bào sợi có thể biệt hóa thành các tế bào với tính năng trung gian giữa nguyên bào sợi và tế bào cơ trơn, gọi là cơ xơ hóa (myofibroblast) [8]. Đây là kết quả của tăng tổng hợp

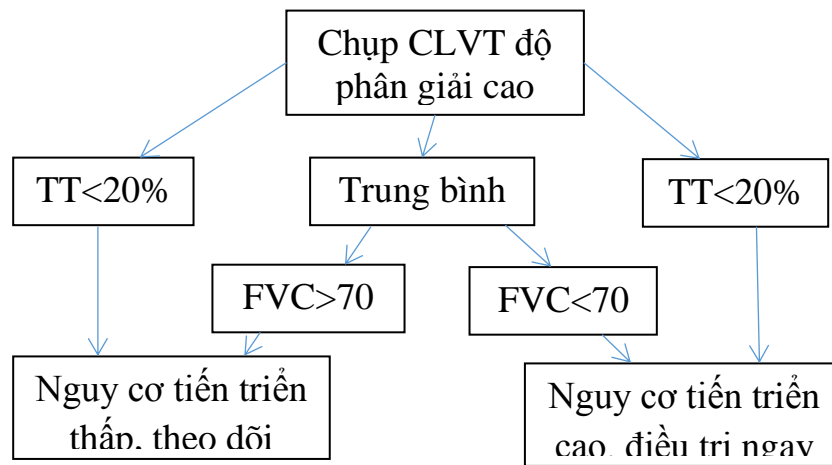
collagen quá mức của sợi actin - α của cơ trơn. Các nhà khoa học đã chứng minh nguyên bào sợi ở phổi của bệnh nhân XCBHT sản xuất protein ngoại bào nhiều hơn, bao gồm cả collagen I, co bóp nhiều hơn và tăng đáp ứng với các kích thích chết theo chương trình so với nguyên bào sợi bình thường [7],[12].

Hiện chưa rõ các yếu tố môi trường và di truyền có thể đóng góp vào sự phát triển của TTPK trong XCBHT. Bằng chứng cho thấy trào ngược dạ dày thực quản có thể đóng góp vào việc khởi phát hoặc tiến triển của bệnh, mặc dù vai trò chính xác của trào ngược vẫn chưa được hiểu rõ [8],[12].

Tự kháng thể cổ điển được gặp nhiều nhất ở XCBHT là kháng thể kháng Scl-70, được chứng minh luôn gắn liền với xơ hóa phổi. Gần một nửa bệnh nhân XCBHT bị xơ hóa phổi có kháng thể Scl-70 dương tính, ngược lại, hầu hết bệnh nhân (>85%) với Scl -70 dương tính có xơ hóa phổi [7],[111]. Một nghiên cứu gần đây về các dưới nhóm của yếu tố dạng thấp trong XCBHT, phát hiện rằng kháng thể IgA -RF cao hơn đáng kể ở những bệnh nhân có TTPK (56% so với 26% bệnh nhân không có TTPK) [114].

Chẩn đoán hình ảnh: Chụp CLVT nhu mô phổi độ phân giải cao là nhạy nhất và đặc hiệu cho chẩn đoán và đánh giá đặc điểm của từng loại TTPK trong XCBHT. CLVT nhu mô phổi độ phân giải cao phát hiện bất thường ở 90% bệnh nhân XCBHT [115],[116],[117]. Trên hình ảnh CLVT thấy một trong hai tổn thương chiếm ưu thế: tổn thương dạng kính mờ hoặc phối hợp giữa tổn thương dạng kính mờ và dạng lưới nốt. Ở giai đoạn sớm của bệnh, dấu hiệu kính mờ nổi bật ở vùng đáy ngoại vi và sau đó tiến triển dần đến tổn thương dạng lưới. Xơ hóa dạng tổ ong thường gặp ở bệnh nhân XCBHT lan tỏa hơn bệnh nhân XCBHT hạn chế và CLVT nhu mô phổi độ phân giải cao là cần thiết để chẩn đoán phân biệt. Tổn thương kính mờ trên CLVT phổi có thể đại diện cho một trong hai thay đổi viêm hoặc xơ hóa. Mặc dù không thể phân biệt xơ hoặc viêm một cách chắc chắn trên CLVT, nhưng gợi ý thành lập xơ bao gồm tổn thương

hỗn hợp lưới, kính mờ và sự hiện diện của giãn phế quản. Chụp CLVT còn được sử dụng để dự đoán và đánh giá đáp ứng điều trị [92].



Hình 1.12: Chụp CLVT lồng ngực và thăm dò CN phổi để theo dõi TTPK [116]

Các loại tổn thương trên chụp CLVT nhu mô phổi độ phân giải cao [92]:

- Tổn thương dạng kính mờ vùng đáy phổi được cho là có liên quan chặt chẽ với quá trình viêm.
- Xơ phổi, dày tổ chức kẽ, lưới, co kéo giãn phế quản thường ở cả 2 bên phổi và tập trung ở vùng đáy phổi.
- Tổn thương nang dạng tổ ong (nang chứa đầy khí và dày vách nang), tổn thương thường ở cả 2 bên phổi, không đồng nhất, hay gặp ở vùng ngoại vi, dưới màng phổi và vùng đáy phổi.

1.4.3. Rối loạn thông khí phổi ở bệnh nhân xơ cứng bì.

Thăm dò chức năng phổi là một phần quan trọng trong việc đánh giá khó thở và phát hiện tổn thương phổi ở bệnh nhân XCBHT. Khi có tổn thương phổi

kẽ thường có rối loạn thông khí hạn chế, tuy nhiên chức năng phổi có thể bình thường ở bệnh nhẹ [8].

Trên thăm dò chức năng phổi, tổn thương phổi được xác định khi TLC và/hoặc FVC <80% lý thuyết và/hoặc DLCO <75%. Những biến đổi trên chức năng phổi có thể xuất hiện trước khi xuất hiện các triệu chứng, do đó phải định kỳ thăm dò chức năng phổi 3-6 tháng tùy thuộc vào mức độ của bệnh [92]. Rối loạn chức năng phổi thường là rối loạn kiểu hạn chế do tổn thương của mạch máu và màng mao mạch – phế nang biểu hiện bằng thiếu oxy máu khi gắng sức [10].

Luôn tồn tại một số nguyên nhân gây suy giảm chức năng phổi trong bệnh XCBHT và có bệnh nhân có thể mức độ tổn thương rất nặng. Khả năng khuếch tán của khí CO (DLCO) đánh giá sự trao đổi giữa khí hít vào phế nang với các tế bào hồng cầu trong hệ tuần hoàn. DLCO kết hợp với độ bão hòa oxy là một trong những biện pháp có giá trị nhất trong việc đánh giá tổn thương phổi ở bệnh nhân XCBHT, giá trị này giảm là tín hiệu sớm nhất của tổn thương phổi trong XCBHT và DLCO giảm gấp ở 70% bệnh nhân XCBHT. Đánh giá DLCO cần được phối hợp cùng với các thể tích phổi. Hơn nữa, có sự tương quan chặt chẽ giữa DLCO với mức độ của bệnh trên CLVT phổi độ phân giải cao. DLCO giảm ở cả TAĐMP và TTPK [118].

Tổn thương phổi kẽ đơn thuần được đặc trưng bởi rối loạn thông khí hạn chế với giảm FVC, TLC và tăng tỷ số FEV₁/FVC có liên quan đến giảm DLCO, mà thường giảm sớm hơn so với các chỉ số của dung tích phổi. Tuy nhiên, giảm cả DLCO và thể tích phổi thể hiện ở giảm tỷ số DLCO/thông khí phế nang cho thấy sự tham gia đồng thời của các mạch máu, nhu mô phổi, đặc biệt khi có thiếu oxy máu lúc nghỉ ngơi hoặc gắng sức tối thiểu. Tăng chênh lệch về độ bão hòa giữa oxy phế nang - động mạch khi gắng sức và khi nghỉ ngơi là một chỉ số tương đối nhạy để đánh giá bệnh lý mạch máu phổi của TTPK ở XCBHT [94]. Dung tích toàn phổi khi đo thể tích phổi toàn thân là chỉ số tin cậy để đánh giá rối loạn thông khí hạn chế và sẽ khẳng định thực sự có hạn chế phổi hay không.

Tuy nhiên, đo phế dung kế thường được sử dụng nhiều hơn trong thực hành lâm sàng, cho phép ước lượng rối loạn thông khí hạn chế bằng đo FVC và FEV₁. Trong bệnh phổi hạn chế FVC giảm và tỷ số FEV₁/FVC bình thường. FVC giảm sớm là một yếu tố nguy cơ tiến triển dẫn đến tổn thương phổi kẽ. Người ta ước tính khoảng 40% bệnh nhân XCBHT có FVC <75% giá trị lý thuyết, đánh dấu sự hiện diện của TTPK [12].

Trong tổn thương mạch máu phổi đơn độc DLCO và DLCO/thông khí phế nang giảm, trong khi thể tích phổi không bị ảnh hưởng. Có thể có biểu hiện đồng thời của tổn thương phổi kẽ và khí phế thũng, dẫn đến hồi phục giả thể tích phổi, nhưng có giảm đáng kể DLCO và DLCO/thông khí phế nang. Để phân biệt dựa vào tiền sử hút thuốc và chụp CLVT phổi phát hiện khí phế thũng nên ít bị nhầm lẫn. Tốc độ giảm của cả FVC và DLCO rất quan trọng trong việc tiên lượng thời gian sống của người bệnh. FVC suy giảm nhanh nhất xảy ra trong khoảng 3-5 năm đầu tiên khởi phát bệnh. Điều này có ý nghĩa rằng, tổn thương phổi là một trong những biểu hiện sớm và theo dõi thường xuyên chức năng phổi trong giai đoạn đầu của bệnh là rất quan trọng [113].

Ở những bệnh nhân với tổn thương da lan tỏa nghiêm trọng có thể là một yếu tố ngoài phổi đánh giá rối loạn thông khí hạn chế. Thông thường, tổn thương da lan tỏa là một yếu tố góp phần dẫn đến giảm rõ rệt FVC và TLC trên cơ sở giảm DLCO. Ngoại trừ bệnh nhân có tiền sử hút thuốc lá và bệnh khí phế thũng kèm theo, rối loạn thông khí tắc nghẽn hiếm khi gặp, thường không thấy trong XCBHT [119].

1.5. Các nghiên cứu tổn thương phổi ở bệnh nhân XCBHT

Ở Việt Nam, hiện tại có rất ít công trình trong nước nghiên cứu về XCBHT và chỉ dừng lại ở mức đo các chỉ số cơ bản (FVC, FEV₁), thêm vào đó chưa có so sánh, đánh giá tương quan giữa rối loạn thông khí phổi và các tổn thương da, nội tạng, rối loạn miễn dịch. Máy thăm dò dung tích toàn phổi

plethysmography để đo dung tích toàn phổi (TLC) và DLCO mới xuất hiện ở Việt Nam trong vòng 5 năm trở lại đây, tuy nhiên giá thành còn đắt nên không thể thực hiện thường xuyên để đánh giá chức năng phổi ở bệnh nhân có tổn thương phổi, đặc biệt trên đối tượng bệnh nhân XCBHT. Ở nước ngoài, việc thăm dò dung tích phổi ngoài đo các chỉ số thông thường, đo TLC và DLCO được thực hiện từ những năm 60 của thế kỷ trước và bệnh nhân được đo thường quy hàng năm để tầm soát sớm các tổn thương phổi.

1.5.1. Nghiên cứu trong nước

- Tác giả Trần Thúy Hạnh (1995) nghiên cứu về đặc điểm lâm sàng và đi sâu về rối loạn miễn dịch ở bệnh nhân XCBHT [120].

- Năm 1997 tác giả Nguyễn Xuân Thủy nghiên cứu thăm dò chức năng thông khí phổi trên 30 bệnh nhân XCBHT dựa vào các thông số VC, FVC, FEV₁, nhưng chỉ mô tả các loại rối loạn thông khí mà chưa đưa ra mối liên quan với các tổn thương nội tạng [121].

1.5.2. Nghiên cứu ở nước ngoài

- Năm 1964, tác giả Ritchie nghiên cứu trên 22 bệnh nhân XCBHT, đánh giá chức năng thông khí phổi dựa vào các thông số VC, FEV₁, TLC, FRC, RV, DLCO, sức bền của phổi nhận thấy 50% bệnh nhân giảm VC [122].

- Năm 2005, Santis nghiên cứu trên 100 bệnh nhân xơ cứng bì (76 bệnh nhân xơ cứng bì khu trú, 24 bệnh nhân xơ cứng bì lan tỏa) thu được kết quả: 90% bệnh nhân có bất thường về chức năng phổi với FVC<80% hoặc DLCO<80%. Trong đó, 16% có cả FVC và DLCO <80%, 74% bệnh nhân có FVC≥80% nhưng DLCO<80%, 10% bệnh nhân có FVC và DLCO bình thường (≥80% so với giá trị lý thuyết). Tăng áp động mạch phổi 11,8%, tổn thương phổi trên CT phổi độ phân giải cao là 93,5% [123].

- Tác giả Lopes theo dõi 35 bệnh nhân xơ cứng bì có tổn thương phổi kẽ trong vòng 5 năm nhận thấy FVC trung bình giảm từ 81,3% xuống 72,1%, FEV₁ trung bình giảm từ 79,9% xuống 72,5% và DLCO trung bình giảm 74% xuống 60,7% do đó tỷ số FEV₁/FVC tăng từ 98,5% lên 101,9% chứng tỏ có giảm chức năng phổi trong vòng 5 năm đầu tiên sau chẩn đoán nhất là ở bệnh nhân có tổn thương tổ ong trên CLVT lồng ngực. Đây là những dấu hiệu báo trước tiên lượng xấu ở bệnh nhân xơ cứng bì hệ thống [91].

- Tác giả Gladue (2013) đánh giá độ nhạy của việc phát hiện tăng áp động mạch phổi qua phổi hợp siêu âm tim và đánh giá chức năng hô hấp, đưa ra kết luận việc phổi hợp thăm dò chức năng phổi và ước lượng áp lực tâm thu thất phải trên siêu âm tim, cải thiện chẩn đoán tăng áp động mạch phổi và cần phải sàng lọc thường xuyên ở bệnh nhân XCBHT [124].

- Hassan theo dõi 25 bệnh nhân trong 3 năm từ 2009 – 2011 nhận thấy, 20 bệnh nhân (80%) có tổn thương phổi trên CLVT nhu mô phổi độ phân giải cao, trong đó 16 bệnh nhân có các dấu hiệu lâm sàng của tổn thương phổi và 15 bệnh nhân có bất thường FVC khi thăm dò dung tích phổi [125].

- Năm 2011, Meier và cộng sự tổng kết 7655 bệnh nhân từ 174 trung tâm, chủ yếu ở Châu Âu thu được kết quả: 2838 bệnh nhân XCBHT lan tỏa và 4481 bệnh nhân XCBHT khu trú. Hiện tượng Raynaud 96,3%, soi mao mạch đầu chi có bất thường ở 90,9% bệnh nhân. Loét đầu chi 42,4%, yếu cơ 33,5%, teo cơ 18%, cứng khớp 48,7%. Điểm Rodnan 16, Scl-70 dương tính 59,8%, kháng thể kháng nhân dương tính 93,4%, tăng CRP 34,1%, tăng CK 13,4%, giảm bổ thể 8,8%. Khó thở 40,5%, TAĐMP 22,1%. Xơ hóa phổi trên Xquang 52%, trên CLVT ngực 64,1%, tổn thương kính mờ 40,3%. RLTKHC 45,9%, DLCO 63,9 ± 20,6, FVC 84 ± 20,3, FEV₁ 84,1 ± 18,6, TLC 83,8 ± 20,6. Rối loạn chức năng tâm trương 18%, tràn dịch màng tim 11,9%. Viêm cầu thận 4% [126].

- Walker và cộng sự (2007) nghiên cứu 3656 bệnh nhân XCBHT (1349 XCBHT lan tỏa và 2101 XCBHT khu trú) từ 102 trung tâm/30 nước: Raynaud 96,1%, loét đầu chi 42,7%, cứng khớp 47,1%, yếu cơ 37,1%, teo cơ 21,1%, tăng men cơ 11,3%, tổn thương thực quản 68,2%, dạ dày 26,6%, đường tiêu hóa dưới 22,5%, kháng thể kháng nhân dương tính 92,1%, Scl-70 dương tính 60,8%, điểm Rodnan 19 ± 10 . Xơ hóa phổi 53,4%, RLTKHC 49,3%, DLCO $64 \pm 20,7$, TADMP 22,3%, TADMP kèm TTPK 15,8%, khó thở 44,9%, hội hộp trống ngực 27,3%, rối loạn dẫn truyền 12,7%, rối loạn chức năng tâm trương 16,6%, tăng huyết áp 19,3%, viêm cầu thận 4,2%, protein niệu 9,2% [22].

- Gatta và cộng sự (2013) nghiên cứu hồi cứu 42 bệnh nhân XCBHT qua chụp Xquang lồng ngực, chụp CLVT nhu mô phổi độ phân giải cao, đo phế dung kế, DLCO và DLCO/VA thu được kết quả: 85,7% bệnh nhân có TTPK. Kết quả thăm dò chức năng phổi: 35,7% có RLTKHC, 28,5% bệnh nhân có FVC<80%, 35,7% có TLC<80% và DLCO<80% là 90,4%, DLCO/VA<80% là 50%. Có mối tương quan giữa điểm tổn thương phổi kẽ và TLC, FVC, DLCO [127].

Chương 2

ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

2.1. Đối tượng

- Bao gồm 91 bệnh nhân xơ cứng bì hệ thống lan tỏa điều trị tại Trung tâm Dị ứng – MDLS, Bệnh viện Bạch Mai

- Và 15 bệnh nhân xơ cứng bì hệ thống lan tỏa khám và điều trị tại Khoa Khám bệnh – Bệnh viện Bạch Mai.

- Thời gian: 10/2012 đến 10/2015

Tiêu chuẩn chọn bệnh nhân: Bệnh nhân được chẩn đoán XCBHT theo tiêu chuẩn của Hội khớp học Mỹ của hội Khớp học Mỹ và hội khớp học Châu Âu 2013 với độ nhạy 91% và độ đặc hiệu 92% [1]. Những bệnh nhân được chọn năm 2012 theo tiêu chuẩn của Hội khớp học Mỹ 1980 và được cập nhật lại.

Bảng 2.1: Tiêu chuẩn chẩn đoán XCBHT [1]

Nhóm tiêu chuẩn	Dưới nhóm	Điểm
Dày da các ngón tay của cả 2 bàn tay lan rộng đến khớp bàn ngón tay (đủ tiêu chuẩn chẩn đoán)		9
Dày da các ngón tay (chỉ tính điểm số cao nhất)	Sưng phồng các ngón tay	2
	Xơ cứng da đầu ngón tay (chưa đến khớp bàn ngón, nhưng gần đến khớp ngón gần)	4
Tổn thương đầu ngón tay (chỉ tính điểm số cao nhất)	Loét đầu ngón tay	2
	Sẹo lõm teo da đầu ngón tay	3
Giãn mạch dưới da		2
Bất thường khi soi mao mạch nền móng		2
Tăng áp động mạch phổi và/hoặc tổn thương phổi kẽ (tối đa 2 điểm)	Tăng áp động mạch phổi	2
	Tổn thương phổi kẽ	2
Hiện tượng Raynaud		3
Các tự kháng thể liên quan đến XCBHT (kháng thể kháng centromere, kháng thể kháng topoisomerase I, kháng thể kháng RNA polymerase III) tối đa 3 điểm	kháng thể kháng centromere kháng thể kháng topoisomerase I kháng thể kháng RNA polymerase III	3
Bệnh nhân được chẩn đoán XCBHT khi có tổng điểm từ 9 trở lên		

Định nghĩa các triệu chứng:**Bảng 2.2: Định nghĩa các triệu chứng [1]**

Dày da	Dày bị dày hoặc bị cứng mà không phải do sẹo sau sang chấn hoặc chấn thương
Sưng phồng ngón tay	Là do tổ chức dưới da vùng đầu ngón tay sưng phồng lan rộng vượt qua ranh giới của bao khớp.
Loét đầu chi hoặc sẹo lõm	Loét hoặc sẹo ở ngón xa hoặc khớp gian đốt ngón gần không phải do nguyên nhân chấn thương Sẹo rỗ đầu chi là vùng da bị lõm xuống ở đầu ngón tay do hậu quả của thiếu máu cục bộ không phải do chấn thương hoặc các yếu tố ngoại lai khác.
Giãn mạch dưới da	Giãn mạch dưới da: có thể nhìn thấy các dát giãn mạch ở các mạch máu nông, nó biến mất khi căng, ấn da và trở về chậm sau khi bỏ tay ra. Giãn mạch giống kiểu xơ cứng bì là các vòng giãn mạch có ranh giới rõ thấy ở bàn tay, môi, trong miệng. Phân biệt bằng cách sau khi ấn da mạng nhện mao mạch nhanh chóng xuất hiện trở lại với điểm mạch ở vùng trung tâm và có giãn mạch nông dưới da ở xung quanh.
Bất thường khi soi mao mạch nền móng	Mao mạch mở rộng và/hoặc mất mao mạch có hoặc không có xuất huyết xung quanh mạch ở vùng nền móng tay. Có thể thấy tổn thương trên lớp biểu bì.
Tăng áp động mạch phổi	Tăng áp động mạch phổi được chẩn đoán bằng thông tim phải theo tiêu chuẩn chẩn đoán.
Bệnh phổi kẽ	Xơ hóa phổi trên chụp cắt lớp vi tính nhu mô phổi độ phân giải cao hoặc chụp X quang ngực, phần lớn xuất hiện ở vùng đáy phổi hay tiếng “crackles” ở vùng đáy khi nghe tim, không phải do nguyên nhân khác như suy tim sung huyết.
Raynaud	Tự bệnh nhân nhận thấy hoặc do thầy thuốc thăm khám thấy ít nhất 2 giai đoạn biến đổi màu sắc ở ngón tay hoặc ngón chân. Gồm xanh nhợt, tím tái, hoặc phản ứng sung huyết khi tiếp xúc

với lạnh hoặc xúc động.

Tiêu chuẩn loại trừ bệnh nhân ra khỏi nghiên cứu:

- Bệnh nhân <18 tuổi
- Bệnh nhân bị xơ cứng bì hệ thống khu trú
- Bệnh tự miễn khác: viêm khớp dạng thấp, lupus ban đỏ hệ thống...
- Viêm tổ chức dưới da, suy tim, tăng áp động mạch phổi do các nguyên nhân khác (lupus ban đỏ).
- Bệnh nhân bị rối loạn tâm thần, không có khả năng nhin thở hoặc miệng quá cứng, nhỏ không thể ngậm ống thở để thăm dò chức năng phổi.
- Bệnh nhân không đồng ý tham gia nghiên cứu.

2.2. Phương pháp nghiên cứu

- Phương pháp nghiên cứu: Nghiên cứu mô tả cắt ngang
- Phương pháp chọn mẫu: các đối tượng đủ tiêu chuẩn chẩn đoán được chọn vào nghiên cứu không phân biệt tuổi, giới, mức độ nặng, nhẹ, tổn thương các cơ quan của người bệnh
- Công thức tính cỡ mẫu

Dựa vào công thức tính cỡ mẫu cho một tỷ lệ của nghiên cứu mô tả cắt ngang theo Tổ chức y tế thế giới

Trong đó: n là cỡ mẫu tối thiểu

$$n = Z_{1-\alpha/2}^2 \frac{p(1-p)}{d^2}$$

α : độ tin cậy 0,05 thì $Z = 1,96$

p: tỷ lệ tổn thương phổi trong xơ cứng bì khoảng 90% (nghiên cứu của Santis trên 100 bệnh nhân XCBHT [123])

d: là khoảng sai lệch giữa tỷ lệ thu được từ mẫu và tỷ lệ quần thể (5-10%), chọn $d = 0,06$

Áp dụng vào công thức tính ra $n = 96$

Vậy cỡ mẫu tối thiểu là 96

Nghiên cứu của chúng tôi có 106 bệnh nhân.

2.3. Phương pháp tiến hành

Thu thập số liệu và đánh giá các triệu chứng

Bệnh nhân đủ tiêu chuẩn chẩn đoán sẽ được đưa vào nghiên cứu sau khi đồng ý tham gia. Mẫu bệnh án được thiết kế sẵn để ghi lại các thông tin của bệnh nhân.

Bệnh nhân được thăm khám lâm sàng khai thác tiền sử:

- Tiền sử cá nhân: nghề nghiệp, tiếp xúc với hóa chất, hút thuốc lá lào, tiền sử kinh nguyệt, thai nghén. Các bệnh lý phối hợp: tăng huyết áp, đái tháo đường, bệnh lý tuyến giáp, bệnh lý về máu (xuất huyết giảm tiểu cầu, suy tủy...). Tuổi bệnh nhân xuất hiện hiện tượng Raynaud và tuổi chẩn đoán bệnh.

- Tiền sử gia đình: trong gia đình có người thân mắc các bệnh tự miễn: viêm khớp dạng thấp, lupus ban đỏ hệ thống, xơ cứng bì hệ thống...

2.3.1. Đánh giá các biểu hiện toàn thân

- Đo chiều cao, cân nặng tính ra chỉ số BMI = cân nặng (kg)/(chiều cao)²(m) so sánh theo tiêu chuẩn phân loại thừa cân béo phì dành cho người Châu Á [128]: bình thường BMI 18,5-22,9 (kg/m²), nhẹ cân độ I: 17-18,4, nhẹ cân độ II: 16-16,9, nhẹ cân độ III <16, tiền béo phì: 23-24,9, béo phì độ I: 25-29,9, béo phì độ II: 30-34,9, béo phì độ III: ≥35.

- Rụng tóc: tóc khô, rụng từng mảng kiểu rụng thưa

- Phù: phù mềm, ấn lõm thường ở chi dưới

- Ngứa: biểu hiện da khô, ngứa có thể có dát đỏ mà không phải do bệnh lý dị ứng như mày đay, viêm da dị ứng

- Hội chứng khô: Khô mắt, khô miệng: giảm tiết nước mắt, nước bọt làm cho người bệnh có cảm giác khô và thường xuyên phải uống nước hoặc nhỏ mắt.

- Độ mở miệng: bệnh nhân há miệng hết sức và dùng thước đo khoảng cách từ điểm giữa môi trên đến điểm giữa môi dưới.

- Đánh giá các yếu tố viêm:

- ✓ Máu lắng được đo theo phương pháp Westergren bình thường sau 1 giờ <10mm, sau 2 giờ <20mm.
- ✓ Protein C phản ứng (CRP) (bình thường < 0,5 mg/dl)
- ✓ Ferritin: bình thường 30-400(ng/ml)
- ✓ Procalcitonin: bình thường <0,05(ng/ml)

2.3.2. Đánh giá tổn thương da, đầu chi

✚ Đánh giá mức độ dày da theo điểm Rodnan sửa đổi [129]: 17 vùng trên cơ thể được đánh giá: mặt, ngực, bụng, 2 cánh tay, 2 cẳng tay, 2 mu bàn tay, 2 vùng ngón tay, 2 bên đùi, 2 cẳng chân, 2 mu bàn chân theo thang điểm như sau:

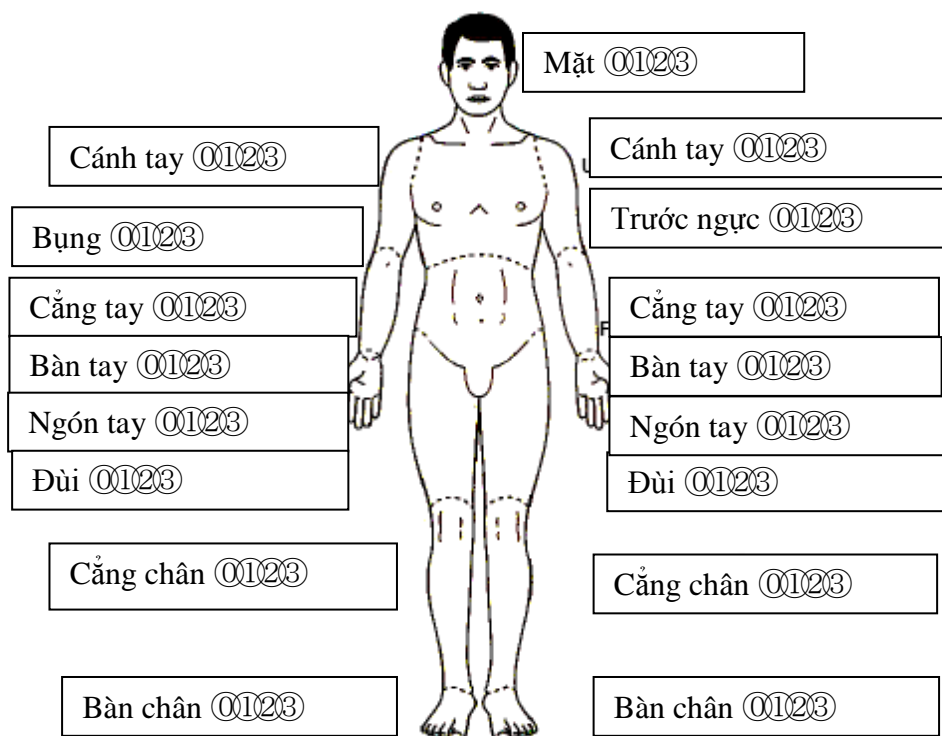
0 điểm: Da bình thường

1 điểm: Dày da nhẹ

2 điểm: Dày da trung bình không thể véo da lên được

3 điểm: Dày da nặng không thể di chuyển da được

Điểm tối đa: 51 điểm.



Hình 2.1: Điểm dày da theo Rodnan sửa đổi [129]

✚ Đánh giá các giai đoạn của hiện tượng Raynaud: bao gồm chu kỳ màu sắc da thay đổi: [24]

- Giai đoạn 1: bắt đầu bằng xanh nhợt hoặc màu trắng của da khi tiếp xúc với lạnh và sự tê cứng do co thắt mạch máu.

- Giai đoạn 2: màu xanh tím do giảm cung cấp oxy

- Giai đoạn 3: màu đỏ do sự tái tưới máu

✚ Một số trường hợp hiện tượng Raynaud nặng có thể tiến triển dẫn đến loét, hoại tử, thối rữa đầu ngón tay, ngón chân dẫn đến cắt cụt hoặc các vết sẹo lõm teo da ở đầu chi.

✚ Sạm da: vùng da sẫm màu so với xung quanh

✚ Mất sắc tố da: da nhạt màu có thể xen kẽ với vùng da sạm lõm đốm giống như hiện tượng muối và tiêu.

✚ Calci hóa là vôi hóa ở phần mềm lan rộng hoặc tổn thương thứ phát ở các vùng bị teo cơ, co kéo khớp hoặc loét da

2.3.3. Tổn thương cơ, xương, khớp

❖ Tổn thương gân, khớp được xác định bởi: sưng khớp, hội chứng ống cổ tay, sờ thấy gân bị mài mòn, co rút khớp ngón tay thể hiện bằng khoảng cách từ đầu ngón tay đến bàn tay khi nắm lại $>1,9\text{cm}$, viêm khớp (xói mòn và thu hẹp khe khớp)

❖ Tổn thương cơ: xác định bởi yếu cơ gốc chi: người bệnh không thể tự đứng lên khi ngồi mà phải vịn, chống tay, đau cơ hoặc tăng nồng độ creatine kinase (CK) máu, bệnh lý cơ trên điện cơ đồ hoặc bằng chứng của viêm cơ trên sinh thiết cơ.

2.3.4. Tổn thương tiêu hóa

- Tổn thương của đường tiêu hóa: Bao gồm bất kỳ tổn thương nào sau đây: tổn thương thực quản, khi giảm nhu động thực quản ở 2/3 dưới thực quản, tổn thương của dạ dày: viêm loét dạ dày, tổn thương đường tiêu hóa dưới: táo bón, tiêu chảy kéo dài, rối loạn về phân, viêm gan, hội chứng kém hấp thu.

- Trào ngược dạ dày, thực quản được định nghĩa là sự chuyển động ngược của dịch dạ dày qua cơ vòng thực quản dưới vào thực quản. Triệu chứng trào ngược được xác định là sự hiện diện của chứng ợ nóng và/hoặc nôn mửa. Ợ nóng được đánh giá chủ quan như lửa đốt phía sau xương ức và đau sau xương ức, ợ được đánh giá là có vị axit trong miệng hoặc có sự di chuyển của các chất trong dạ dày lên trên [130].

- Soi thực quản, dạ dày được thực hiện tại Khoa Thăm dò chức năng và Khoa Tiêu hóa, Bệnh viện Bạch Mai.

2.3.5. Tổn thương thận

- Đánh giá tổn thương thận: có bằng chứng lâm sàng của viêm cầu thận xơ cứng bì được định nghĩa là khởi phát đột ngột tăng huyết áp nhanh chóng, protein niệu $\geq 0,5\text{g}/24$ giờ, hồng cầu niệu >10 tế bào/vi trường, bạch cầu niệu >10 tế bào/vi trường (loại trừ nguyên nhân nhiễm khuẩn), có trụ niệu, suy thận với thiếu niệu tăng dần hoặc tử vong do suy thận [131].

- Hội chứng thận hư: protein niệu $\geq 3,5\text{g}/24\text{h}$, albumin máu $< 30\text{g}/\text{lít}$, protein máu $< 60\text{g}/\text{lít}$ có phù và rối loạn lipid máu.

- Mức lọc cầu thận được ước lượng dựa vào phần mềm tính online trên trang Web của Hội thận học quốc gia Mỹ đưa vào sử dụng năm 2009. Bệnh thận mạn tính được phân chia như sau: giai đoạn 1 mức lọc cầu thận bình thường $\geq 90\text{ml}/\text{phút}$, giai đoạn 2 khi mức lọc cầu thận từ 60-89 ml/phút, giai đoạn 3 khi mức lọc cầu thận từ 30-59 ml/phút, giai đoạn 4 khi mức lọc cầu thận từ 15-29 ml/phút và bệnh thận giai đoạn cuối khi mức lọc cầu thận <15 ml/phút hoặc cần phải lọc máu thường xuyên [132].

Xét nghiệm sinh hoá máu, tổng phân tích và tế bào nước tiểu để xác định chỉ số protein niệu, hồng cầu niệu, bạch cầu niệu, trụ niệu được làm tại khoa Sinh hoá, Bệnh viện Bạch Mai.

2.3.6. Tổn thương huyết học

- Bệnh nhân có tổn thương máu ngoại vi khi có giảm về số lượng ít nhất một trong ba dòng hồng cầu, bạch cầu và tiểu cầu theo giá trị sinh học bình thường của người Việt Nam

- Xét nghiệm công thức máu xác định số lượng hồng cầu, bạch cầu và tiểu cầu, chỉ số hemoglobin, hematocrit, máu lắng, đông máu cơ bản được làm tại Khoa Huyết học, bệnh viện Bạch Mai.

2.3.7. Đánh giá rối loạn chuyển hóa

- Bệnh nhân được làm các chỉ số glucose, protein, albumin, SGOT, SGPT, ure, creatinin, cholesterol, triglyceride, HDL-C, LDL-C

- Bệnh nhân có rối loạn lipid máu khi có một hoặc nhiều các rối loạn sau [133]:

✓ Tăng Cholesterol huyết tương:

+ Bình thường: Cholesterol trong máu $< 5,2$ mmol/l (< 200 mg/dl)

+ Tăng giới hạn: Cholesterol trong máu từ $5,2$ đến $6,2$ mmol/l ($200 - 239$ mg/dl)

+ Tăng cholesterol máu khi $>6,2$ mmol/l (>240 mg/dl)

✓ Tăng Triglycerid trong máu

+ Bình thường: Triglycerid máu $<2,26$ mmol/l (<200 mg/dl).

+ Tăng giới hạn: Triglycerid từ $2,26-4,5$ mmol/l ($200-400$ mg/dl).

+ Tăng Triglycerid: Triglycerid từ $4,5-11,3$ mmol/l ($400-1000$ mg/dl).

+ Rất tăng: Triglycerid máu $> 11,3$ mmol/l (> 1000 mg/dl).

✓ Giảm HDL-C (High Density Lipoprotein Cholesterol)

+ Bình thường HDL-C trong máu $> 0,9$ mmol/l.

+ Khi HDL-C máu $< 0,9$ mmol/l (<35 mg/dl) là giảm.

✓ Tăng LDL-C (Low Density Lipoprotein Cholesterol)

+ Bình thường: LDL-C trong máu $<3,4$ mmol/l (<130 mg/dl).

+ Tăng giới hạn: 3,4 – 4,1 mmol/l (130-159 mg/dl).

+ Tăng nhiều khi: > 4,1 mmol/l (>160 mg/dl).

✓ Rối loạn lipid máu kiểu hỗn hợp: Khi Cholesterol > 6,2 mmol/l và Triglycerid trong khoảng 2,26 – 4,5 mmol/l.

2.3.8. Rối loạn miễn dịch

- Xét nghiệm ANA được thực hiện trên máy ELISA DE7020, ds-DNA trên máy DE7370 và Scl-70 trên máy ELISA DE7510, RNP 70 trên máy DE7490 của hãng Demeditec của Đức đặt tại Trung tâm Dị ứng –MDLS, bệnh viện Bạch Mai

2.3.8.1. Xét nghiệm Scl-70

- Nguyên lý chẩn đoán tìm kháng thể kháng Scl-70: Kháng nguyên Scl-70 tinh khiết gắn trên các giếng của bản nhựa. Nếu có kháng thể kháng kháng nguyên trong mẫu huyết thanh bệnh nhân pha loãng sẽ gắn với kháng nguyên tương ứng. Rửa sạch các giếng để loại bỏ các thành phần huyết thanh và huyết tương không liên quan. Chất cộng hợp Horseradish peroxidase (HRP) kết hợp kháng thể IgG người sẽ gắn với kháng thể của người bệnh hình thành một liên hợp chất cộng hợp/kháng thể/phức hợp kháng nguyên. Rửa sạch giếng để loại bỏ những chất cộng hợp không gắn thêm. Thêm cơ chất enzyme hiện màu gắn với cơ chất bằng phản ứng thủy phân để tạo thành màu xanh. Bổ sung các acid dừng phản ứng tạo thành một sản phẩm cuối cùng màu vàng. Cường độ của màu vàng được đo tại bước sóng 450nm. Độ đậm của màu sắc tỷ lệ thuận với nồng độ kháng thể có trong mẫu xét nghiệm.

QUY TRÌNH THỰC HIỆN

- Dùng Pipette chuẩn lấy 100µl chủng và mẫu huyết thanh bệnh nhân đã pha loãng vào giếng.
- Ủ trong 30 phút ở nhiệt độ phòng (20-28⁰C).
- Loại bỏ các thành phần của huyết thanh không tham gia phản ứng bằng rửa 3 lần với 300µl dung dịch rửa.

- Cho 100µl enzyme kết hợp vào mỗi giếng.
- Ủ trong 15 phút ở nhiệt độ phòng.
- Loại bỏ các enzyme thừa không gắn kết đặc hiệu bằng cách rửa 3 lần với 300µl dung dịch rửa.
- Cho 100 µl dung dịch cơ chất hiện màu bao gồm TMB vào mỗi giếng.
- Ủ trong 15 phút ở nhiệt độ phòng
- Thêm 100 µl dung dịch ngừng phản ứng vào mỗi giếng
- Ủ trong 5 phút ở nhiệt độ phòng.
- Đọc ở bước sóng 450nm (tham khảo 600-690 nm) và tính toán kết quả. Các màu phát triển ổn định, ít nhất là 30 phút. Đọc kết quả ở thời điểm này
- Phiên giải kết quả:
 - + Âm tính: <15 U/ml
 - + Nghi ngờ: 15-25 U/ml
 - + Dương tính:> 25 U/ml

2.3.8.2. Kháng thể kháng nhân, kháng thể kháng dsDNA, kháng thể kháng RNP70

- Kháng thể kháng nhân: Đơn vị tính mật độ quang (OD). Âm tính <1, nghi ngờ 1,0 - 1,2, dương tính: >1,2.

- Kháng thể kháng dsDNA: Âm tính <25 U/ml, nghi ngờ 25 - 60 U/ml, dương tính: >60 U/ml.

- Kháng thể kháng RNP-70: Âm tính <25 U/ml, nghi ngờ = 25 U/ml, dương tính: >25 U/ml.

2.3.8.3. Xét nghiệm C3, C4

- Bằng phương pháp đo độ đục miễn dịch (Immuno-turbidimetric assay) để định lượng nồng độ C3, C4 trong huyết tương trên dàn máy phân tích hóa sinh tự động của hãng Roche. Kháng thể trong chất gắn phản ứng với kháng nguyên trong mẫu (máu bệnh nhân) để tạo ra phức hợp kháng nguyên-kháng thể, sau đó kết dính và được xác định nồng độ bằng cách đo độ đục.

- Giá trị xét nghiệm:

Đối với C3: Ngưỡng phát hiện: 0,04-3 g/l

Giá trị bình thường: 0,9-1,8 g/l

Đối với C4: Ngưỡng phát hiện: 0,15-0,9 g/l

Giá trị bình thường: 0,1-0,4 g/l

2.3.9. Tổn thương tim

- *Tổn thương tim*: Được xác định bởi 1 hoặc nhiều yếu tố: viêm màng ngoài tim (tiếng cọ màng ngoài tim, tràn dịch màng ngoài tim hoặc bằng chứng trên điện tâm đồ của viêm màng ngoài tim), bệnh cơ tim thiếu máu cục bộ không rõ nguyên nhân, có bất kỳ tổn thương trên siêu âm tim Doppler màu, bất thường trên điện tâm đồ mà không phải do các nguyên nhân khác, suy tim sung huyết (dựa vào lâm sàng hoặc phân suất tống máu thất trái $EF < 50\%$). Rối loạn nhịp tim cần điều trị (bloc nhĩ thất, bloc nhánh hoàn toàn) hoặc tử vong có liên quan đến nguyên nhân tim mạch [134]

- *Tăng huyết áp*: Bệnh nhân được coi là tăng huyết áp nếu huyết áp tâm thu $>140\text{mmHg}$ và/hoặc huyết áp tâm trương $>90\text{ mmHg}$ trên cơ sở tính trung bình của 2 lần đo.

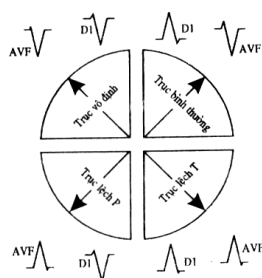
2.3.9.1. Điện tâm đồ

Được làm trên máy điện tim NIHON KOHDEN 6 cân-Nhật. Đánh giá các thông số trên điện tâm đồ [135]:

+ Xác định tần số tim dựa vào thước đo 2 khoảng R ở D2

+ Trục điện tim: trục bình thường, trục trái, trục phải hoặc trục vô định.

Dựa D1 và aVF



Hình 2.2: Cách xác định trục điện tim

+ Dày nhĩ trái:

- ✓ Sóng P rộng $>0,12$ giây, P 2 đỉnh hoặc có móc ở D1, D2, D3, aVF, V5, V6
- ✓ Sóng P 2 pha với pha âm sâu, rộng ở V1, V2.

+ Dày nhĩ phải:

- ✓ Sóng P cao, nhọn đối xứng $>2,5$ mm ở D2, aVF
- ✓ P dạng 2 pha với pha dương chiếm ưu thế ở V1

+ Dày thất phải:

- ✓ Trục phải với SD1 và RD3
- ✓ Các chuyển đạo trước tim phải V1, V2: Dạng qR, R, Rs hoặc RS. Tỷ lệ $R/S \geq 1$ và $R \geq 7$ mm. Thời gian nhánh nội điện từ 0,03 đến 0,05 giây
- ✓ Chỉ số $RV1 + SV5 \geq 10,5$ mm
- ✓ Sóng T âm từ V1 đến V3
- ✓ Chuyển đạo trước tim trái V5: dạng rS hoặc RS, tỷ lệ $R/S < 1$ và $S \geq 7$ mm

+ Dày thất trái:

- ✓ Các chuyển đạo trước tim trái V5, V6: $RV5 \geq 25$ mm
- ✓ Chỉ số Sokolow - Lyon: $SV2 + RV5 \geq 35$ mm
- ✓ Chỉ số Scott: $SV1 + RV5$ hoặc $V6 \geq 35$ mm
- ✓ Thời gian nhánh nội điện từ 0,04 đến 0,06 giây
- ✓ Chuyển đạo ngoại biên trục trái với RD1 và SD3 (giai đoạn muộn)

+ Block nhĩ thất: khoảng PQ kéo dài

+ Block nhánh phải: Hình ảnh trực tiếp ở các chuyển đạo trước tim phải V1, V2: dạng chữ “M” với rsR hoặc rsRs hoặc R có móc RR’ với T âm. Thời gian phức bộ QRS từ 0,1 đến 0,11 giây trong block nhánh phải không hoàn toàn và $\geq 0,12$ giây trong block nhánh phải hoàn toàn. Hình ảnh gián tiếp ở các chuyển đạo trước tim trái V5, V6 sóng S giãn rộng có móc

+ Block nhánh trái: Hình ảnh trực tiếp ở các chuyển đạo trước tim trái V5, V6: sóng R rộng, có móc hoặc đầu tù, không có sóng q, s kèm theo ST chênh xuống và T âm. Thời gian phức bộ QRS từ 0,1 đến 0,11 giây trong block nhánh trái không hoàn toàn và $\geq 0,12$ giây trong block nhánh trái hoàn toàn. Hình ảnh gián tiếp ở các chuyển đạo trước tim phải V1, V2 sóng S giãn rộng có móc. Chuyển đạo ngoại biên hình ảnh sóng R giãn, có móc ở D1, aVL

+ Ngoại tâm thu: nhát bóp đến sớm và có khoảng nghỉ bù dài, hình dáng nhĩ đồ, thất đồ của nhát đến sớm khác hoàn toàn với nhát cơ bản.

2.3.9.2. Siêu âm tim

Bảng máy ALOKA 5000-Nhật tại Viện Tim mạch, Bệnh viện Bạch Mai

Cách làm siêu âm tim: bệnh nhân nằm nghiêng trái, hai tay ôm trên đầu, bác sỹ ngồi bên phải bệnh nhân, tay phải cầm đầu dò, tay trái điều chỉnh máy.

+ Áp lực động mạch phổi trung bình được ước tính theo phương pháp đo qua phễu hở van ba lá: $ALT\ddot{T}DMP = 4 (V_{max}TR)^2 + \text{Áp lực nhĩ phải}$

Trong đó $V_{max}TR$ là tốc độ tối đa của dòng phụt ngược qua hở van ba lá.

Áp lực nhĩ phải: là 5mmHg (nếu không suy tim), 10mmHg (suy tim nhẹ) và 15mmHg (suy tim nhiều).

+ Chẩn đoán TAĐMP khi áp lực trung bình của động mạch phổi ước lượng trên siêu âm Doppler tim >40 mmHg có độ nhạy 72,7% và độ đặc hiệu 88,2% [136].

+ Đo kích thước buồng thất trái theo thiết đồ cạnh ức trái trực dọc, đo trên siêu âm TM theo phương pháp của Hội siêu âm Tim mạch Hoa Kỳ.

+ Các kích thước tâm trương đo ở vị trí buồng thất trái lớn nhất (điểm khởi đầu của sóng R) gồm: bề dày vách liên thất, thành sau thất trái cuối tâm trương, đường kính thất trái cuối tâm trương D_d . Các kích thước tâm thu đo ở vị trí buồng thất trái bé nhất (thành tim đạt độ dày tối đa) gồm: đường kính thất trái cuối tâm thu D_s .

+ Chức năng tâm thu thất trái bao gồm:

✓ Chỉ số co ngắn sợi cơ: $\%D = (Dd - Ds/Dd) \times 100 (\%)$.

✓ Phân suất tổng máu: $EF = (Vd - Vs/Vd) \times 100 (\%)$

2.3.9.3. Xét nghiệm NT-proBNP

Xét nghiệm bằng máy xét nghiệm miễn dịch E411 của Roche, đơn vị đo pmol/l

❖ Hóa chất:

- Hóa chất, huyết thanh chuẩn, huyết thanh kiểm tra do hãng Roche cung cấp.

- Trước khi xét nghiệm mẫu được kiểm tra chất lượng bằng huyết thanh kiểm tra do hãng Roche cung cấp.

❖ Cách lấy mẫu và bảo quản:

+ Máu được lấy từ tĩnh mạch khuỷu tay vào buổi sáng trước khi ăn 8 đến 12h

+ Số lượng 3ml, chống đông bằng heparin

+ Ly tâm 3000 vòng/10 phút, tách huyết tương

❖ **Xác định nồng độ NTproBNP (theo phương pháp hóa sinh miễn dịch điện hóa phát quang).**

+ Nguyên tắc phản ứng gồm 4 giai đoạn:

- Giai đoạn 1: 30µl mẫu thử được ủ ở 37⁰C trong Cuvet, proBNP phản ứng với một kháng thể đơn dòng đặc hiệu kháng NT- proBNP (N-terminal proB-type natriuretic peptide) được gắn với Biotin và một kháng thể đơn dòng đặc hiệu kháng NT- proBNP được đánh dấu bởi Ruthenium để tạo thành phức hợp bất cặp.

- Giai đoạn 2: Sau khi thêm các vi hạt phủ Streptavidin (pha rắn), phức hợp này gắn vào pha rắn do sự tương tác của Biotin và Streptavidin.

- Sau khi ủ, hỗn hợp phản ứng gắn với pha rắn bị hút vào bề mặt điện cực, các cơ chất không gắn được loại bỏ.

- Tạo một điện thế trên điện cực, phức hợp Ruthenium được kích hoạt, hình thành tín hiệu phát quang và được đo bằng bộ phận nhận quang.

Bảng 2.3: Tổng hợp tổn thương tim [137]

TT	Biểu hiện		Điểm
1	Tim to trên Xquang ngực hoặc tràn dịch màng tim từ trung bình đến nhiều trên siêu âm tim		1,5
2	Suy tim sung huyết có triệu chứng		2
3	Các biểu hiện rối loạn nhịp tim (nhịp tim nhanh, ngắt, xui do nhịp nhanh thất hoặc >5 nhịp thất co bóp sớm)		1,5
4	Siêu âm tim	Giãn thất phải hoặc phì đại	1
		Giãn thất trái hoặc phì đại	1
5	Đánh giá tim phải Tối đa 6 điểm	Tiếng T2 tách đôi ở ổ van động mạch phổi	2
		Phì đại thất phải, trục phải hoặc phì đại tâm nhĩ phải trên điện tâm đồ	2
		Bloc nhánh phải trên điện tâm đồ	2
6	Đánh giá tim trái Tối đa 8 điểm	Phì đại thất trái, trục trái hoặc phì đại tâm nhĩ trái trên điện tâm đồ	2
		Bloc nhánh trái trên điện tâm đồ	2
		Chậm dẫn truyền thất trên điện tâm đồ	2
		Tiền sử có nhồi máu cơ tim hoặc hiện tại trên ĐTĐ	2
Tổng			

2.3.10. Tổn thương phổi

Đánh giá tổn thương phổi

Chụp Xquang tim phổi, cắt lớp vi tính nhu mô phổi độ phân giải cao trên máy Somatoma Spirit của hãng Siemens tại Khoa chẩn đoán hình ảnh, Bệnh viện Bạch Mai.

Tổn thương phổi: được xác định bởi sự hiện diện của TTPK và/hoặc TADMP.

- **Chụp CLVT nhu mô phổi độ phân giải cao:** ghi nhận tổn thương dạng kính mờ đơn thuần (được định nghĩa là tăng độ mờ của phổi và không có dày tổ chức lưới, kẽ hoặc biến đổi cấu trúc nhu mô phổi), xơ hóa phổi (được định nghĩa xuất hiện tổ chức lưới trong tiểu thùy, dày tổ chức kẽ, co kéo giãn phế quản, giãn phế quản hoặc bất kỳ sự kết hợp giữa các tổn thương trên) và nang dạng tổ ong (định nghĩa là nhóm nang chứa đầy không khí) [138].

TTPK được xác định bởi hiện diện của ít nhất một trong các dấu hiệu: kính mờ vùng đáy phổi, dưới màng phổi và/hoặc tổn thương dạng lưới có kèm theo giãn phế quản hoặc không và/hoặc dạng tổ ong [139].

- **Xquang tim phổi:** Bóng tim to: chỉ số tim ngực $\geq 55\%$; giãn thất trái: mỏm tim chực xuống dưới, bờ tim trái lùi ra sau; giãn thất phải: mỏm tim chệch lên trên nhiều; giãn nhĩ trái và nhĩ phải: rộng góc phế quản gốc, phế quản gốc trái lên cao, bờ trái có 4 cung, dấu hiệu bờ đôi ở cung dưới phải.

- **Phân độ tăng áp động mạch phổi theo tổ chức y tế thế giới [105]:**

✚ Độ I: Bệnh nhân có tăng áp động mạch phổi nhưng không có hạn chế của hoạt động thể chất.

✚ Độ II: Bệnh nhân có tăng áp động mạch phổi ảnh hưởng nhỏ đến hoạt động thể chất.

✚ Độ III: Bệnh nhân có tăng áp động mạch phổi hoạt động thể chất bị giới hạn.

✚ Độ IV: Bệnh nhân có tăng áp động mạch phổi không có khả năng thực hiện bất kỳ hoạt động thể chất mà không có triệu chứng. Những bệnh nhân này thường kèm theo dấu hiệu của suy tim phải.

2.3.11. Thăm dò chức năng thông khí phổi

- Thăm dò chức năng thông khí phổi thực hiện tại trung tâm Hô hấp và trung tâm Dị ứng – MDLS. Đo phế dung kế được thực hiện trên máy HI – 801. Đo khả năng khuếch tán của khí CO và đo biến đổi thể tích toàn thân trên máy HDpft 4000 của hãng nSpire của Mỹ.

➤ Kết quả thăm dò chức năng phổi đo phế dung kế bao gồm các chỉ số: dung tích sống gắng sức (FVC), dung tích sống thở chậm (SVC), thể tích khí thở ra tối đa giây đầu tiên (FEV_1), chỉ số Gaensler (FEV_1/FVC), lưu lượng đỉnh (PEF).

➤ Thăm dò thông khí phổi toàn thân (plethysmography) đo các chỉ số: Dung tích toàn phổi (TLC), thể tích khí cặn (RV), thể tích khí cặn/dung tích toàn phổi (RV/TLC), dung tích cặn chức năng (FRC), thể tích khí dự trữ thở ra (ERV), dung tích sống (VC), dung tích hít vào (IC).

➤ Đo khả năng khuếch tán của khí CO: DLCO, thể tích phế nang (VA), DLCO/VA.

Các kết quả được tính theo phần trăm so với giá trị lý thuyết (dựa vào tuổi, giới, chiều cao của người bệnh).

Chuẩn bị bệnh nhân

- Không hút thuốc trong 2 giờ
- Không uống rượu trong vòng 4 giờ trước test
- Không gắng sức mạnh 30 phút trước test
- Không mặc quần áo chật
- Không ăn quá no trong vòng 2 giờ
- Giải thích rõ mục đích và quy trình thực hiện
- Xem lại các chống chỉ định, khả năng phối hợp thực hiện.

2.3.11.1. Quy trình đo DLCO

DLCO được đo bằng phương pháp thở đơn, không khí trong phòng là 21% O_2 và hít một hỗn hợp khí bao gồm: 0,3% CO, 0,3% methane (CH_4) và 21% oxy cân bằng với nitơ.

- Thu thập các thông tin của bệnh nhân trước khi đo: Tuổi, chiều cao, cân nặng, thuốc đang dùng.
- Thời gian để thực hiện test tối đa 30 phút
- Tạo trường bệnh nhân mới trên máy

- Nhấn “Go to” rồi chọn “Difusion Capacity”
- Nhấn “Start test” sau đó chọn “DLCO only”
- Xuất hiện màn hình “Corection factor” với các thông số điều chỉnh: Hemoglobin, Carboxyhemoglobin, Filter dead space => Điền Hemoglobin (nếu có) => nhấn Ok.
- Xuất hiện màn hình “Start test” cho bệnh nhân ngậm kín ống, hít thở bình thường, chọn Start và bắt đầu đo
- Trên màn hình xuất hiện biểu đồ hình Sin thì yêu cầu bệnh nhân hít vào chậm rồi thở ra chậm hết sức.
- Nhấn “Space Bar” yêu cầu bệnh nhân hít vào hết sức (xuất hiện trực thứ nhất) sau đó nín thở trong vòng 10 giây cho đến khi xuất hiện trực thứ hai thì yêu cầu bệnh nhân thở ra hết.
- Nhấn “Space Bar” để kết thúc phép đo
- Thực hiện đo 3 lần, mỗi lần nghỉ 5 phút
- Phép đo đạt khi: SOT (+), MP (+), DRP (+), BHT (+)
- Kết quả của 3 lần đo chênh lệch nhau không quá 5%
- Chọn và in kết quả tốt nhất

2.3.11.2. Quy trình đo Plethysmography

Hướng dẫn bệnh nhân 2 tay ép má, thở ra, hít vào đều đặn với tần số 30 – 60 lần/phút, tiếp tục hít thở như trước khi luồng khí thở bị chặn lại bởi van.

- Thời gian để thực hiện test tối đa 30 phút
- Tạo trường bệnh nhân mới trên máy
- Nhấn “Go to” rồi chọn “Plethysmography”
- Nhấn “Start test” sau đó chọn “Lung volumes”
- Xuất hiện màn hình với thông báo “Pneumotach Offset” nhấn Ok
- Đóng cửa buồng Body Box
- Yêu cầu bệnh nhân ngậm kín ống thổi
- Nhấn “Start” rồi tiến hành đo

- Yêu cầu bệnh nhân hít thở đều khi trên màn hình xuất hiện biểu đồ hình Sin. Tiếp tục thở đều cho đến khi xuất hiện trục hoành thứ nhất nhì nhấn “Space Bar”. Yêu cầu bệnh nhân tiếp tục thở đều cho đến khi xuất hiện trục hoành thứ 2 thì nhắc bệnh nhân hít vào chậm và hết sức. Sau đó thở ra chậm và hết sức.
- Nhắc bệnh nhân hít vào rồi bấm “Space Bar” và kết thúc phép đo.
- Thực hiện đo 3 lần, mỗi lần nghỉ 5 phút
- Phép đo đạt khi: FRC (+), VTG (+), SVC (+).
- Kết quả của 3 lần đo chênh lệch nhau không quá 5%
- Chọn và in kết quả tốt nhất

2.3.11.3. Quy trình đo FVC.

Chuẩn máy đo chức năng thông khí

Định chuẩn hàng ngày bằng syringe 1 lít hoặc 3 lít.

- Khuyến cáo dùng syringe 3 lít.
- Chuẩn máy theo hướng dẫn của từng máy

Tiến hành đo FVC:

Bệnh nhân thở bình thường một vài lần (thường 3 lần) sau đó hít vào tối đa và thở ra thật nhanh tối đa. Sau đó hít vào nhanh nhất có thể.

- Nhấn phím FVC hiển thị màn hình đo FVC
- Kết nối ống thổi vào đầu cảm biến, bịt mũi bệnh nhân lại
- Nhấn phím START, xuất hiện dòng chữ: “Flow zero adjustment Hold the sensor still”. (Khi đó phải giữ yên đầu dò cảm biến và ống bơm)
- Sau khi dòng chữ biến mất, hướng dẫn bệnh nhân cách ngậm ống thổi sao cho không khí từ miệng không lọt ra ngoài
- Sau đó hướng dẫn bệnh nhân như sau :
 - + Thở bình thường một vài lần (thường 3 lần)
 - + Sau đó hít thật sâu vào tối đa

- + Sau đó thở ra thật nhanh tối đa sao cho toàn bộ không khí trong phổi đều thoát ra ngoài
- + Sau đó hít vào nhanh nhất có thể
- + Thở lại bình thường
- Nhấn STOP để kết thúc quá trình đo
- Xem kết quả đo trên màn hình, nếu không tốt có thể tiến hành đo lại
- Để chọn kết quả tốt nhất trong 3 lần đo để in ra

Bảng 2.4: Các lỗi kỹ thuật và nguyên nhân thường gặp khi đo FVC

Lỗi kỹ thuật	Nguyên nhân thường gặp
Biểu đồ lưu lượng – thể tích gấp khúc thay vì trơn tru	Ho trong thì thở ra Gắng sức gián đoạn thì thở ra
Biểu đồ thể tích – thời gian gấp góc và đi ngang	Đóng nắp thanh môn
Biểu đồ thể tích – thời gian gấp góc và đi lên	Ống ngậm bị tắc thì thở ra do cắn hoặc đưa lưỡi vào ống ngậm
Biểu đồ thể tích – thời gian gấp góc và đi xuống	Hở khí qua miệng do ngậm hở Hở khí qua mũi do không kẹp mũi
Biểu đồ thể tích – thời gian chưa đạt được bình nguyên > 1 giây	Kết thúc thở ra sớm

Các yếu tố ảnh hưởng đến kết quả chức năng thông khí:

- Lỗi sai khi định chuẩn hô hấp ký
- Tư thế không đúng
- Hít không đủ khí
- Chưa thở ra hết
- Ngậm ngừng/lưỡng lự trước khi thở ra
- Ống ngậm không kín xung quanh

- Ho hoặc nói khi đang đo
- Dùng sai kẹp mũi

Yêu cầu:

- Xem có đúng kỹ thuật không? (phải đảm bảo 7 tiêu chuẩn và 3 yếu tố lặp lại)
- Đánh giá kết quả có bình thường không?
- Chẩn đoán rối loạn thông khí thuộc loại nào?

Xem đường nét đường cong lưu lượng -thể tích

Đạt 7 tiêu chuẩn:

- Đối tượng hiểu được các chỉ dẫn thực hiện
- Hít vào: được thực hiện với gắng sức cao nhất
- Thở ra: trôi chảy và liên tục
- Khi thở ra có gắng sức cao nhất (có peak)
- Thời gian thở ra kéo dài tối thiểu 6 giây (trẻ em tối thiểu 3 giây)
- Tiêu chuẩn kết thúc đo: đường cong lưu lượng thở ra có bình nguyên kéo dài 1 giây
- Việc bắt đầu đo có thỏa đáng không

Đạt 3 yếu tố lặp lại:

- Sự chênh lệch giữa FVC lớn nhất và thứ hai nhỏ hơn 150ml (hoặc 100ml khi $FVC < 1.0L$)
- Sự chênh lệch giữa FEV1 lớn nhất và thứ hai nhỏ hơn 150ml (hoặc 100ml khi $FEV1 < 1.0L$)
- Có bằng chứng giải thích cho việc thiếu khả năng có thể lặp lại



Hình 2.3: Máy thăm dò dung tích phổi HDpft 4000

2.3.11.4. Đánh giá kết quả [123]

- Rối loạn thông khí hạn chế (RLTKHC): FVC <80%, TLC <80%, FEV₁/FVC bình thường hoặc tăng, FEV₁ bình thường, tăng hoặc giảm, VC giảm, RV, IC, ERV, FRC giảm hoặc bình thường.

Đánh giá mức độ của RLTKHC:

✓ Mức độ nhẹ: FVC 70–79%, TLC: 70-79%, DLCO 60–79%,

✓ Mức độ vừa FVC 50–69%, TLC: 60-69%, DLCO 40–59%

✓ Mức độ nặng FVC < 50%, TLC < 60%, DLCO < 40%

- Rối loạn thông khí hỗn hợp: FVC, FEV₁, FEV₁/FVC đều giảm.

- Rối loạn thông khí tắc nghẽn: FEV₁, FEV₁/FVC giảm, FVC bình thường hoặc giảm

2.3.12. Đánh giá mức độ nặng của bệnh theo chỉ số Medsger [140]

Bảng 2.5: Đánh giá mức độ nặng của bệnh

TT	Cơ quan	0 Bình thường	1 Nhẹ	2 Vừa	3 Nặng	4 Rất nặng
1	Toàn thân	Sút cân <5% TLCT Hct≥37% Hb≥12,3g/l	Sút cân 5-9,9% TLCT Hct 33-36,9% Hb 11-12,2g/l	Sút cân 10-14,9% TLCT Hct 29-32,9% Hb9,7-10,9g/l	Sút cân 15-19,9% TLCT Hct 25-28,9% Hb 8,3-9,6g/l	Sút cân >20% Hct <25% Hb < 8,3g/l
2	TT mạch máu	Không có Raynaud, Raynaud nhưng không có giãn mạch	Raynaud có giãn mạch	Sẹo lõm đầu chi	Loét đầu chi	Hoại tử đầu chi
3	Da	Điểm dày da 0	Điểm dày da 1-14	Điểm dày da 15-29	Điểm dày da 30-39	Điểm dày da >40
4	Khớp gân	Khoảng cách từ đốt xa ngón tay đến lòng bàn tay khi nắm tay 0-0,99cm	Khoảng cách từ đốt xa ngón tay đến lòng bàn tay khi nắm tay 1-1,9cm	Khoảng cách từ đốt xa ngón tay đến lòng bàn tay khi nắm tay 2-3,9cm	Khoảng cách từ đốt xa ngón tay đến lòng bàn tay khi nắm tay 4-4,9cm	Khoảng cách từ đốt xa đến bàn tay khi nắm tay >5cm
5	Cơ	Không yếu cơ gốc chi	Yếu nhẹ cơ gốc chi	Yếu vừa cơ gốc chi	Yếu nặng cơ gốc chi	Cần thiết phải hỗ trợ đi lại
6	Tiêu hóa	Thực quản, ruột non bình thường	Giảm nhu động thực quản đoạn xa, bất thường về ruột non	Dùng kháng sinh để điều trị nhiễm khuẩn	Hội chứng kém hấp thu, có từng đợt giả tắc ruột	Cần phải hỗ trợ dinh dưỡng
7	Phổi	DLCO≥80% FVC≥80% không có xơ hóa trên Xq phổi, ALĐMP ước lượng <35mmHg	DLCO 70-79%, FVC 70-79%, rale đáy phổi, có xơ hóa trên Xq phổi, ALĐMP ước lượng: 35-49mmHg	DLCO 50-69%, FVC 50-69%, ALĐMP ước lượng: 50-64mmHg	DLCO <50%, FVC <50%, ALĐMP ước lượng >64mmHg	Phải thở oxy hỗ trợ
8	Tim	Điện tâm đồ bình thường, EF≥50%	Điện tâm đồ có rối loạn dẫn truyền, EF 45-49%	Điện tâm đồ có rối nhịp tim, EF 40-44%	Điện tâm đồ có rối nhịp tim cần phải điều trị, EF 30-40%	Suy tim sung huyết, EF<30%
9	Thận	Tiền sử không có VCT, Creatinin <115μmol/l	Tiền sử có viêm cầu thận, Creatinin <133μmol/l	Tiền sử có viêm cầu thận, Creatinin 133-212μmol/l	Tiền sử có viêm cầu thận, Creatinin 212-442μmol/l	Tiền sử có VCT, Creatinin >442μmol/l lọc máu

2.3.13. *Đánh giá kết quả thu được*

- Tỷ lệ tổn thương của mỗi cơ quan được xác định bằng số lượng bệnh nhân bị tổn thương cơ quan đó trên tổng số bệnh nhân nghiên cứu

- Đánh giá các kết quả xét nghiệm dựa vào các giá trị sinh học người Việt Nam bình thường thập kỷ 90 thế kỷ XX [141]

- Hồng cầu: $4,63 \pm 0,34$ (T/l), Hemoglobin 141 ± 8 (g/l), Hematocrit $0,41 \pm 0,03$ (l/l)

- Bạch cầu: $7,1 \pm 1,5$ (G/l), bạch cầu trung tính $60,3 \pm 7,6$ (%), bạch cầu lympho $33,4 \pm 7,2$ (%).

- Tiểu cầu 260 ± 59 (G/l)

- Máu lắng sau 1 giờ $4,585 \pm 3,755$ (mm), sau 2 giờ $17,46 \pm 12$ (mm)

- Men cơ Creatine Kinase $26,73 \pm 66,33$ (U/l)

- GOT $25,1 \pm 8,5$ (U/l), GPT $11,24 \pm 4,2$ (U/l), Creatinin máu $74,14 \pm 20,15$ ($\mu\text{mol/l}$), Albumin máu $55,2 \pm 4,77$ (g/l), Glucose $4,95 \pm 0,63$ (mmol/l), Cholesterol $4,24 \pm 0,71$ (mmol/l), Triglycerid $1,37 \pm 0,59$ (mmol/l), HDL-C $1,33 \pm 0,26$ (mmol/l), LDL-C $2,6 \pm 0,61$ (mmol/l), acid uric $245,25 \pm 47,75$ ($\mu\text{mol/l}$).
MLCT: $110,4 \pm 24,1$ ml/phút/ $1,73\text{m}^2$

- Mạch 76 ± 7 (nhịp/phút), huyết áp tâm thu 117 ± 10 (mmHg), huyết áp tâm trương 73 ± 7 (mmHg)

2.4. *Xử lý số liệu*

- Các số liệu nghiên cứu được xử lý bằng phương pháp toán thống kê y học, sử dụng chương trình SPSS 20.0 (tổ chức Y tế Thế giới) để tính: trung bình, phương sai, độ lệch chuẩn, khi so sánh dùng test " χ^2 ", T- test.

* **Tính hệ số tương quan (r) giữa hai dãy đại lượng x và y:**

$$r = \frac{\sum_{i=1}^n (x_i - \bar{x})(y_i - \bar{y})}{\sqrt{\sum_{i=1}^n (x_i - \bar{x})^2 \sum_{i=1}^n (y_i - \bar{y})^2}}$$

- Nếu $|r| \geq 0,25$ thì tồn tại tương quan tuyến tính giữa x và y.
 - Nếu $r > 0$ thì x và y tương quan tuyến tính đồng biến và ngược lại $r < 0$ thì x và y tương quan tuyến tính nghịch.

- Nếu $0,25 \leq |r| \leq 0,50$: x và y tương quan tuyến tính không chặt.

- Nếu $0,50 < |r| < 0,75$: x và y tương quan tuyến tính khá chặt chẽ.

- Nếu $|r| \geq 0,75$: x và y tương quan tuyến tính rất chặt chẽ.

* **Tính tỷ suất chênh hay nguy cơ tương đối, OR (Odds Ratio)**: đo mối liên quan giữa hai biến nhị phân và định tính; đánh giá mối liên quan giữa yếu tố phơi nhiễm và bệnh, theo công thức: $OR = ad/bc$.

Trong đó: a, b, c và d là các giá trị hay tỷ lệ phần trăm được xác định theo bảng 2x2 như sau:

Phơi nhiễm	Tình trạng bệnh	
	Có	Không
Có	a	b
Không	c	d

Khoảng tin cậy của OR được xác định là 95%CI (Confident Interval). Khi khoảng tin cậy không chứa giá trị 1 hoặc khi giá trị p của test " χ^2 " nhỏ hơn mức ý nghĩa thống kê ($p < 0,05$), ta có thể kết luận là giá trị OR thu được có ý nghĩa thống kê.

* **Sử dụng T- test** để so sánh trung bình giữa 2 nhóm và so sánh với trung bình mẫu

Sự khác biệt có ý nghĩa thống kê khi $p < 0,05$.

2.5. Khía cạnh đạo đức của nghiên cứu

- Chúng tôi chỉ tiến hành nghiên cứu khi được sự đồng ý tự nguyện hợp tác của các bệnh nhân trong diện nghiên cứu. Đây là nghiên cứu mô tả, không có can thiệp do đó không thực hiện bất kỳ một thủ thuật nào gây ra các tai biến

nặng nề, gây nguy hiểm cho tính mạng bệnh nhân, hoặc ảnh hưởng đến tiến độ điều trị. Mặc dù vậy, các đối tượng tham gia nghiên cứu sẽ được giải thích về kỹ thuật cũng như tai biến có thể xảy ra. Bệnh nhân toàn quyền từ chối tham gia nghiên cứu mà không cần giải thích lý do. Nhân viên y tế sẽ tư vấn đầy đủ về hiện tượng bệnh tật cho người bệnh, nếu có bất thường về kết quả chức năng hô hấp. Trong quá trình xử lý số liệu hoặc đăng báo, các thông tin về người bệnh được mã hóa, nên không ai biết bất cứ thông tin nào về người bệnh, kể cả nhóm nghiên cứu.

- Chúng tôi tiến hành nghiên cứu tại Trung tâm Dị ứng – MDLS, Khoa Khám bệnh với sự đồng ý của Khoa và Bệnh viện. Chúng tôi cam kết tiến hành nghiên cứu với tinh thần trung thực, giữ bí mật thông tin về bệnh nhân.

- Đạo đức nghiên cứu được thông qua tại Hội đồng khoa học của Trường đại học Y Hà Nội trong quá trình thông qua đề cương nghiên cứu.

Sơ đồ thiết kế nghiên cứu

Bệnh nhân đủ tiêu chuẩn chẩn đoán

- Khai thác tiền sử, bệnh sử, triệu chứng lâm sàng
- Xét nghiệm: huyết học, sinh hóa máu, nước tiểu, khí máu...
- Soi dạ dày.
- Điện tâm đồ, siêu âm tim
- Chụp Xq, cắt lớp vi tính nhu mô phổi độ phân giải cao
- Xét nghiệm miễn dịch: ANA, dsDNA, Scl-70, RNP-70, C3, C4.
- Thăm dò chức năng phổi: đo FVC, FEV₁, FEV₁/FVC, SVC, TLC, RV, DLCO, VA, DLCO/VA.

ĐÁNH GIÁ KẾT QUẢ

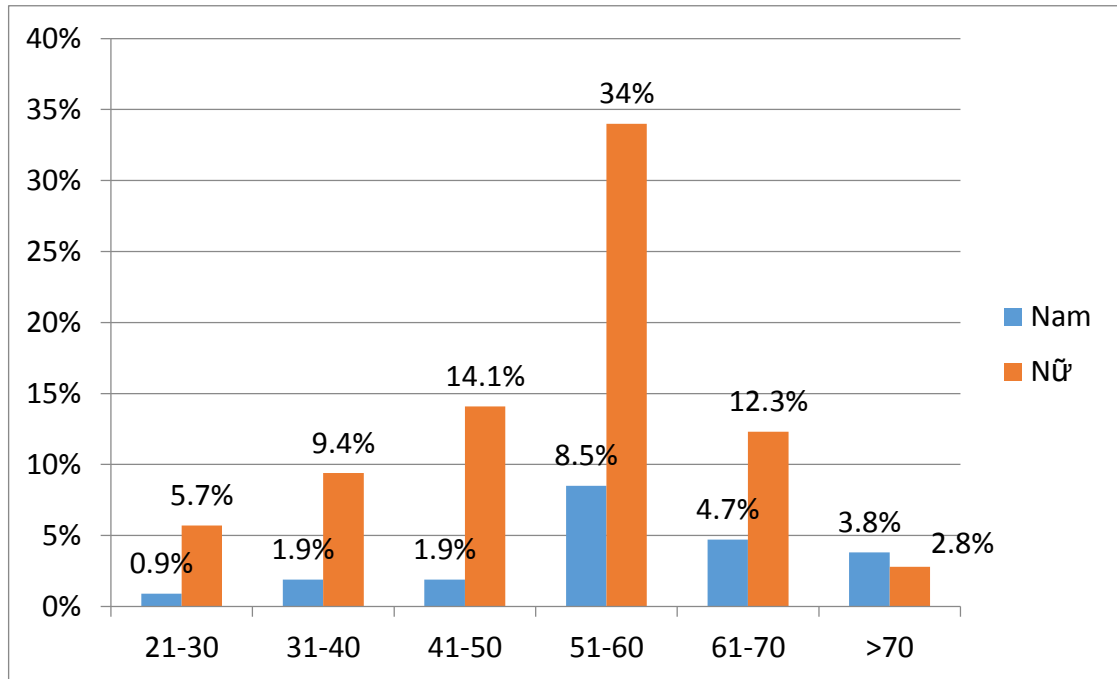
KẾT LUẬN

Chương 3

KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU

3.1. Đặc điểm chung của đối tượng nghiên cứu.

3.1.1. Đặc điểm về tuổi, giới.



Biểu đồ 3.1: Đặc điểm về tuổi, giới

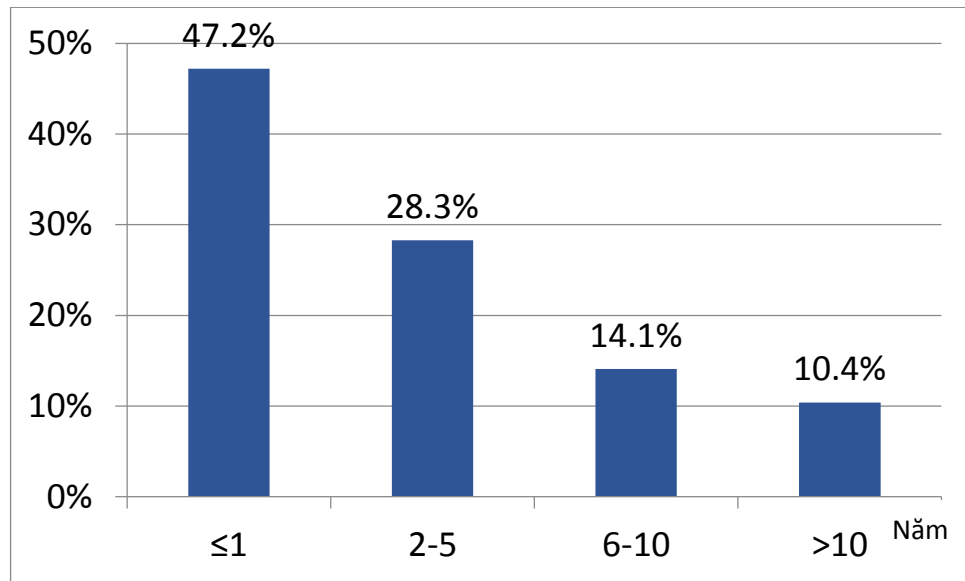
Nhận xét: Độ tuổi 51-60 tuổi cả nam và nữ đều có tỷ lệ cao nhất: 42,5%.

Tuổi trung bình $52,5 \pm 12,3$.

Tỷ lệ nữ/nam = 3,6/1

Bệnh thường khởi phát ở độ tuổi trung niên 48,6 tuổi và hiện tượng Raynaud xuất hiện trước khi chẩn đoán bệnh 0,7 năm

3.1.2. Thời gian mắc bệnh

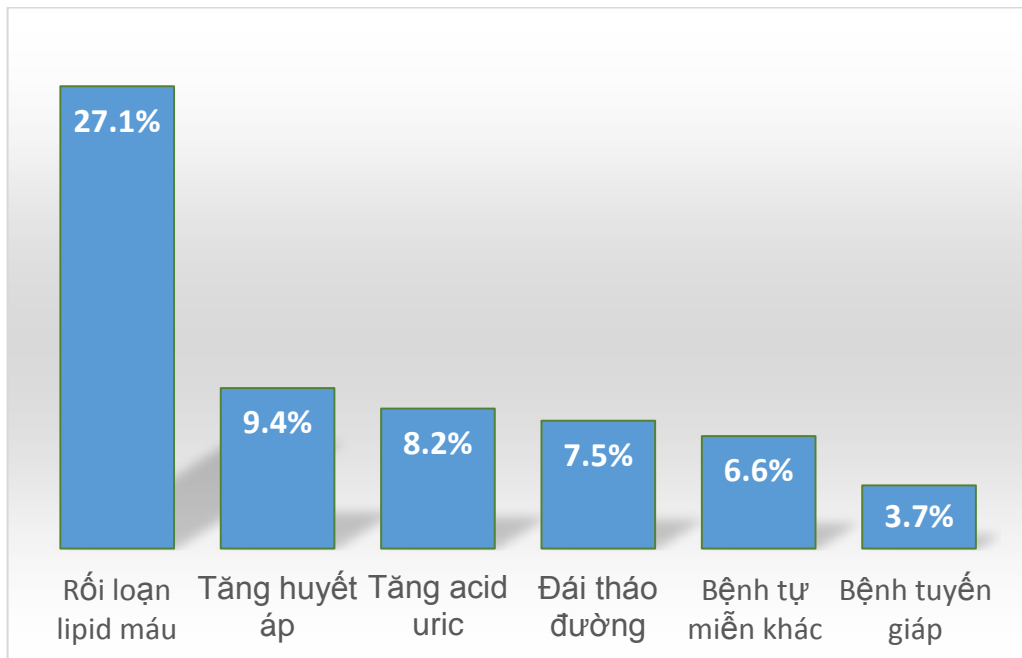


Biểu đồ 3.2: Thời gian mắc bệnh

Nhận xét: Bệnh nhân mắc bệnh dưới 1 năm có tỷ lệ cao nhất: 47,2%.

Thời gian mắc bệnh trung bình: $4 \pm 5,2$ năm

3.1.3. Các bệnh đồng mắc và một số yếu tố nguy cơ.



Biểu đồ 3.3: Các bệnh đồng mắc của bệnh nhân

Nhận xét: Bệnh nhân thường kèm theo các bệnh phối hợp khác: tăng huyết áp, đái tháo đường, bệnh tự miễn khác.

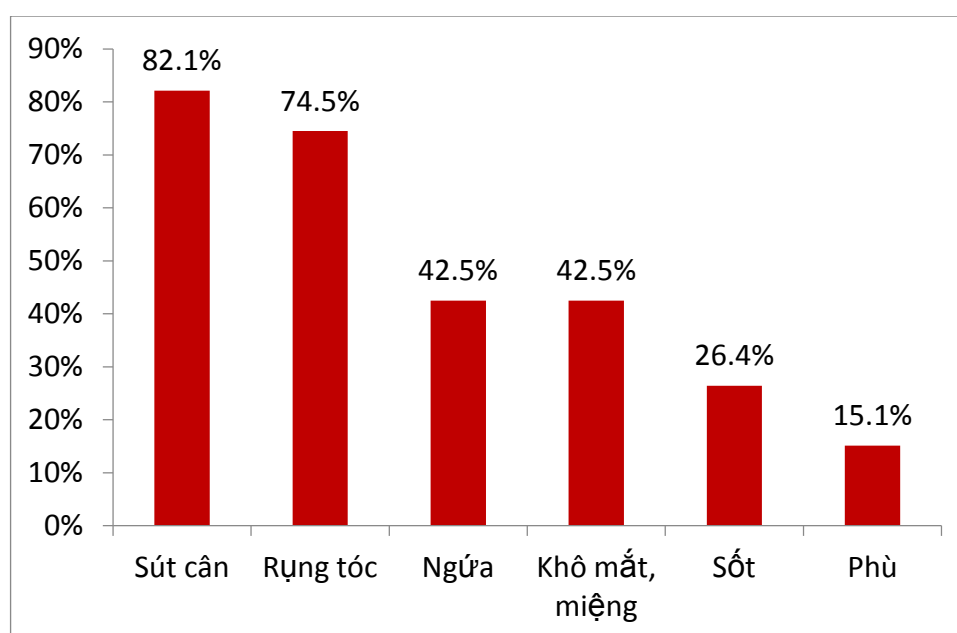
Bảng 3.1: Một số yếu tố nguy cơ của bệnh.

TT	Nội dung	n =106	%
1	Gia đình có người mắc bệnh tự miễn	7	6,6
2	Tiếp xúc với hóa chất	17	16,1
3	Hút thuốc lá, lào	6	5,7
4	Khởi phát bệnh sau mãn kinh	39	36,8

Nhận xét: Tiền sử tiếp xúc với hóa chất tương đối cao 16,1%, có người trong gia đình mắc bệnh tự miễn 6,6%, hút thuốc lá, lào 5,7%.

3.2. Đặc điểm lâm sàng và cận lâm sàng

3.2.1. Biểu hiện toàn thân

**Biểu đồ 3.4: Biểu hiện toàn thân**

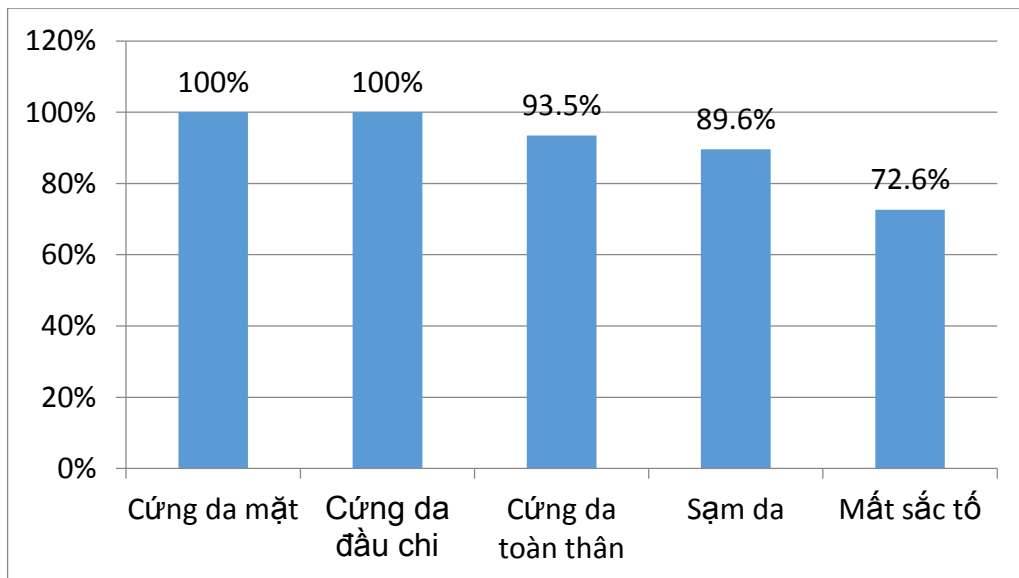
Nhận xét: Bệnh nhân thường bị sút cân khi mắc bệnh 82,1%, trong đó 70,8% ở mức độ nhẹ <5% trọng lượng cơ thể, mức độ vừa: 10,4%, mức độ nặng từ 15-20% trọng lượng cơ thể: 0,9%, tỷ lệ nhẹ cân (BMI<18,5) là 40,6%, béo phì (BMI>23) là 6,6%, trung bình $19,3 \pm 2,5$. Ngoài ra còn các biểu hiện khác như rụng tóc, ngứa da, hội chứng khô, sốt, phù.

Bảng 3.2: Đánh giá các chỉ số viêm

TT	Chỉ số	Tăng	$\bar{x} \pm SD$	Người BT	p
1	Máu lắng sau 1 giờ (mm) n=55	87,2%	38,67 ± 24,5	4,585 ± 3,755	<0,001
2	Máu lắng sau 2 giờ (mm) n=55	91%	63,12 ± 32,6	17,46 ± 12	<0,001
3	CRP (mg/dl) n=70	60%	2,01 ± 2,78	<0,5	<0,001
4	Ferritin (ng/ml) n=58	53%	809,26 ± 1215,56	<400	<0,05
5	Procalcitonin (ng/ml) n=30	67%	0,162 ± 0,25	<0,05	<0,05

Nhận xét: Tỷ lệ bệnh nhân có tăng các yếu tố viêm tương đối cao. Các chỉ số đánh giá quá trình viêm đều tăng có ý nghĩa thống kê so với người bình thường.

3.2.2. Tổn thương da



Biểu đồ 3.5: Các biểu hiện tổn thương da

Nhận xét: Tất cả 106 bệnh nhân đều bị cứng da ở mặt, đầu chi, ngoài ra còn các biểu hiện khác như sạm da, mất sắc tố. Không gặp bệnh nhân nào có calci hóa dưới da.

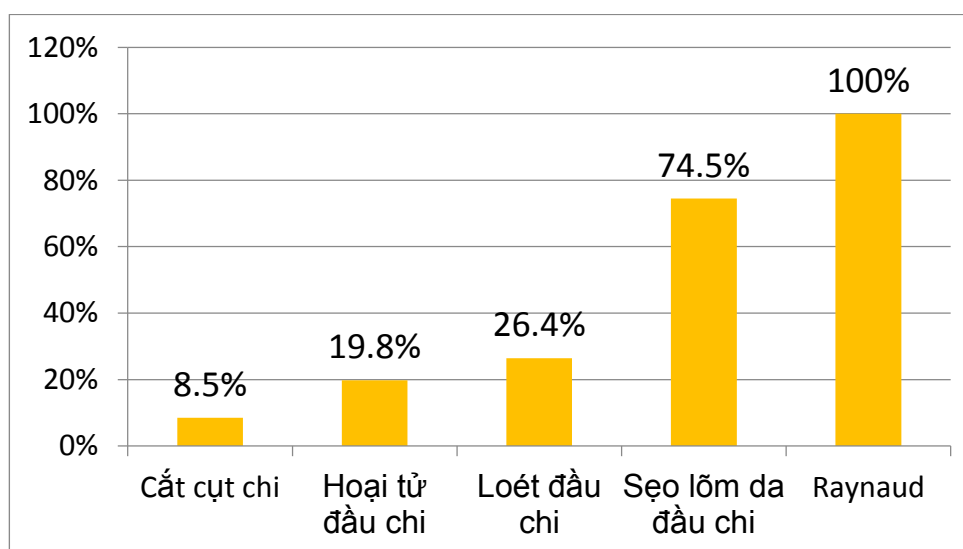
Bảng 3.3: Điểm dày da theo Rodnan sửa đổi

TT	Vùng cơ thể	$\bar{x} \pm SD$
1	Mặt	1,7 ± 0,5
2	Ngực	1,0 ± 0,6
3	Bụng	0,4 ± 0,6
4	Cánh tay	0,6 ± 1,1
5	Cẳng tay	2,3 ± 1,1
6	Bàn tay	3,7 ± 1,3
7	Ngón tay	4,9 ± 1,3
8	Đùi	0,4 ± 0,9
9	Cẳng chân	1,8 ± 1,2
10	Bàn chân	3 ± 1,3
11	Tổng	20 ± 6,6

Nhận xét: Biểu hiện dày da nặng nhất ở bàn ngón tay với điểm dày da trung bình của ngón tay 4,9 điểm, bàn tay 3,7 điểm, vùng đùi bụng da bị dày ít nhất (0,4 điểm). Có 78,3% bệnh nhân điểm Rodnan trên 14 điểm.

Khi đánh giá độ nắm của ngón tay: bình thường: 80,1%, 19,9% bệnh nhân khó nắm tay trong đó: độ 1: 11,4%, độ 2: 5,7%, độ 3: 1,9%, độ 4: 0,9%.

3.2.3. Tổn thương đầu chi

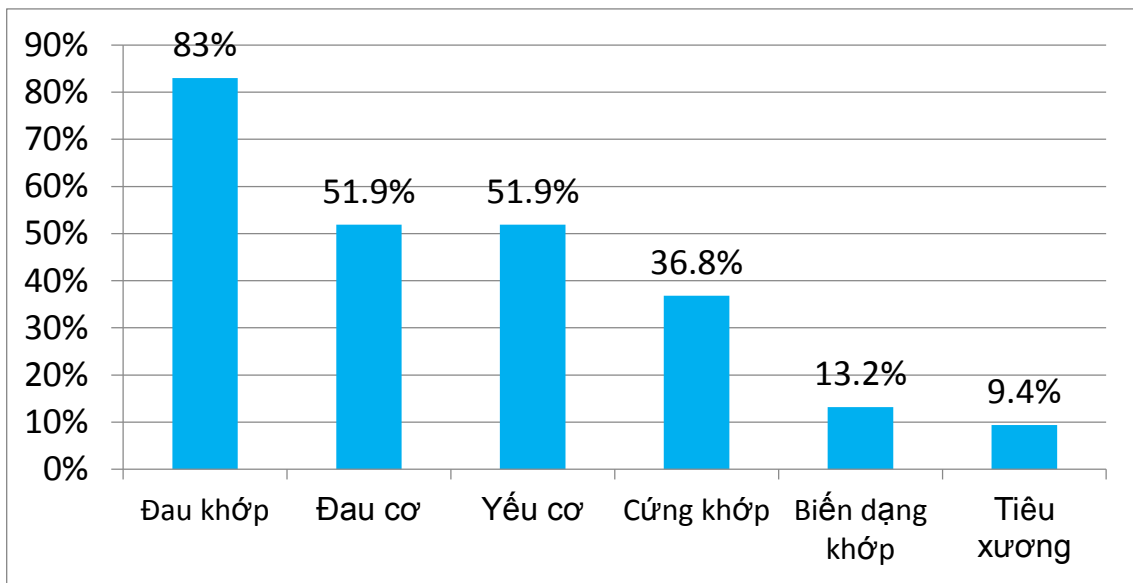
**Biểu đồ 3.6: Các dạng tổn thương đầu chi**

Nhận xét: Tổn thương đầu chi rất đa dạng: 100% bệnh nhân có hiện tượng Raynaud trong đó 86,8% bệnh nhân biểu hiện Raynaud ở giai đoạn 3, giai

đoạn 1 là 13,2%, không có bệnh nhân nào Raynaud giai đoạn 2. 74,5% có sọ lõm đầu chi, loét và hoại tử đầu chi là 46,2%, đáng chú ý là có 8,5% bệnh nhân bị cắt cụt chi.

3.2.4. Tổn thương cơ, xương khớp

87,7% bệnh nhân có tổn thương cơ, xương khớp



Biểu đồ 3.7: Tổn thương cơ xương khớp

Nhận xét: Biểu hiện đau khớp chiếm tỷ lệ cao 83%, cứng khớp, biến dạng khớp chiếm 50%, đặc biệt 9,4% bệnh nhân bị tiêu xương, biểu hiện tổn thương cơ 51,9%.

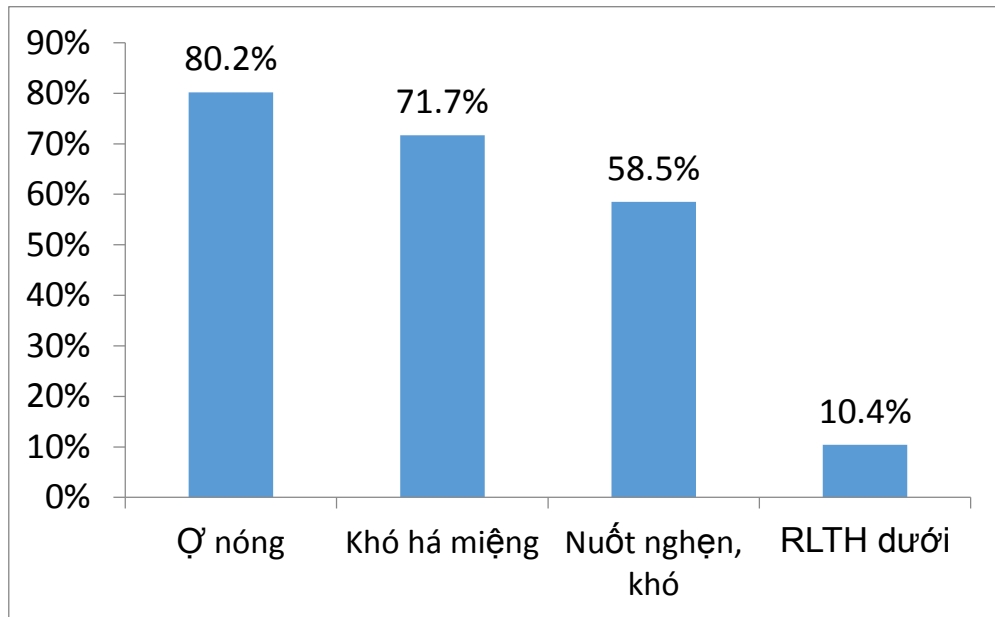
Bảng 3.4: Giá trị của men cơ Creatine Kinase

TT	Mức độ	n	%	$\bar{x} \pm SD$ (U/l)	Người BT (U/l)	p
1	Bình thường	50	70,4	$69,7 \pm 31,8$	$26,73 \pm 66,33$	<0,05
2	Tăng	21	29,6	$1201,2 \pm 2431,6$		
3	Tổng	71	100	$404,4 \pm 1400,2$		

Nhận xét: Có 29,6% có biểu hiện tăng men cơ Creatine Kinase (CK) với giá trị trung bình của CK 404,4U/l, mức độ tăng có ý nghĩa thống kê so với người bình thường.

3.2.5. Tổn thương tiêu hóa

87,7% bệnh nhân có biểu hiện tổn thương tiêu hóa.



Biểu đồ 3.8: Các biểu hiện tổn thương đường tiêu hóa

Nhận xét: Có 80,2% bệnh nhân có biểu hiện ợ nóng, nuốt nghẹn, nuốt khó có tỷ lệ 58,5% và tổn thương đường tiêu hóa dưới là 10,4%. 71,7% bệnh nhân bị khó há miệng với mức độ há miệng trung bình là $4,2 \pm 0,78\text{cm}$.

Bảng 3.5: Tổn thương đường tiêu hóa qua soi dạ dày

TT	Loại tổn thương	n = 40	%
1	Bình thường	2	5
2	Viêm dạ dày	36	90
3	Loét dạ dày, thực quản, hành tá tràng	3	7,5
4	Trào ngược dạ dày, thực quản	8	20
5	Nấm thực quản	3	7,5

Nhận xét: Có 40 bệnh nhân được soi dạ dày kết quả là viêm dạ dày có tỷ lệ rất cao 90%, ngoài ra còn có các tổn thương khác: loét, trào ngược dạ dày thực quản, có 7,5% bệnh nhân bị nấm thực quản.

3.2.6. Tổn thương thận

Có 12 bệnh nhân với tỷ lệ 11,3% có tổn thương thận

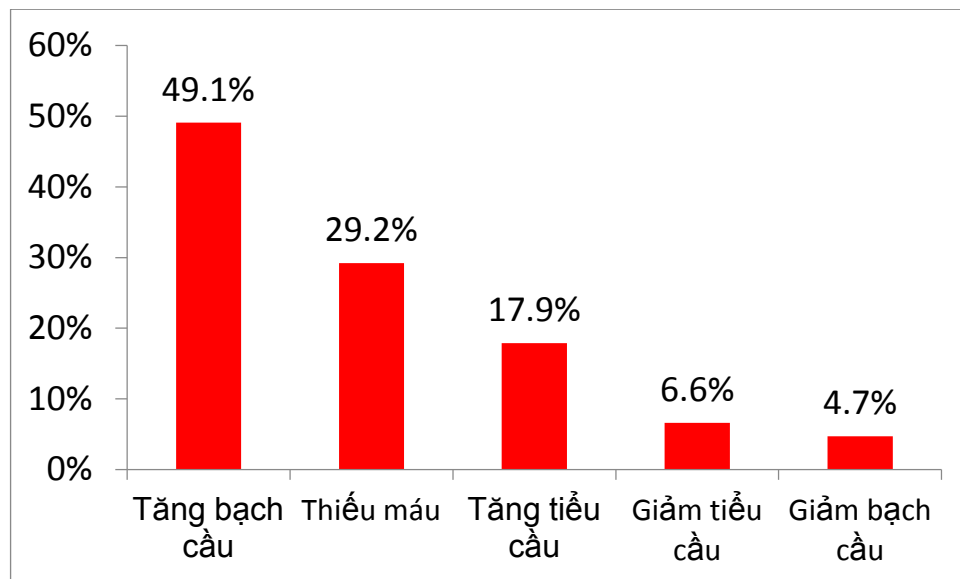
Bảng 3.6: Các biểu hiện tổn thương thận

TT	Loại tổn thương	n =106	%	$\bar{x} \pm SD$
1	Viêm cầu thận	12	11,3	
2	Hội chứng thận hư	0	0	
3	Creatinin máu >106 $\mu\text{mol/l}$	4	3,8	76,9 \pm 59,4
4	Giảm mức lọc cầu thận	54	50,9	90,5 \pm 23,9

Nhận xét: Có 11,3% bệnh nhân bị viêm cầu thận với protein niệu 24 giờ trung bình $0,14 \pm 0,41$ mg/24h. Mức lọc cầu thận giảm ở 50,9% bệnh nhân.

3.2.7. Tổn thương huyết học

69,8% bệnh nhân có bất thường về các dòng tế bào máu ngoại vi.



Biểu đồ 3.9: Phân loại tổn thương theo các dòng tế bào máu ngoại vi

Nhận xét: Có 29,2% bệnh nhân bị thiếu máu, 49,1% bệnh nhân có biểu hiện tăng bạch cầu, tỷ lệ tăng tiểu cầu là 17,9%.

Bảng 3.7: Đánh giá về đông máu cơ bản

TT	Chỉ số		n	%	$\bar{x} \pm SD$
1	PT (%) n=64	BT	60	93,7	96,6 ± 12,3
		Giảm	4	6,3	
2	APTT bệnh/chúng n=64	BT	44	68,8	1,04 ± 0,4
		Tăng	7	10,9	
		Giảm	13	20,3	
3	Fibrinogen (g/l) n=64	BT	38	59,4	3,6 ± 1,1
		Tăng	22	34,3	
		Giảm	4	6,3	
4	D- dimer (mg/l)n=30	BT	8	26,7	1,4 ± 1,5
		Tăng	22	73,3	

Nhận xét: Có 64 bệnh nhân được xét nghiệm đông máu cơ bản trong đó 6,3% giảm prothrombin, 31,2% có bất thường về APTT, 40,6% có tăng hoặc giảm fibrinogen và 73,3% có tăng D-dimer.

3.2.8. Các rối loạn miễn dịch

Bảng 3.8: Giá trị của các tự kháng thể và bổ thể

TT	Chỉ số	Dương tính		Âm tính		$\bar{x} \pm SD$
		n	%	n	%	
1	ANA (n=80)	70	87,5	10	12,5	2,4 ± 1,1
2	dsDNA (n=80)	9	11,3	71	88,7	28,4 ± 49,1
3	Scl-70 (n=106)	48	45,3	58	54,7	95 ± 157,2
4	U1RNP(n=68)	22	32,3	46	67,7	131,9 ± 252,4
5	C3(n=63)g/l					1,1 ± 0,4
6	C4(n=63)g/l					0,3 ± 0,2

Nhận xét: Kháng thể kháng nhân dương tính ở 87,5% bệnh nhân, kháng thể kháng dsDNA là 11,3%, kháng thể kháng Scl-70 là 45,3%, kháng U1-RNP là 32,3%.

3.2.9. Tổn thương tim

52 bệnh nhân chiếm 49,1% có tổn thương tim

Bảng 3.9: Một số bất thường trên điện tim và siêu âm tim

TT	Biểu hiện	n = 106	%
1	Rối loạn dẫn truyền trên điện tim	26	24,5
2	Thay đổi trục điện tim (trái, phải, vô định)	25	23,6
3	Dày thất trên siêu âm tim	20	18,9
4	Tràn dịch màng tim trên siêu âm tim	31	29,2%
5	EF<56%. X ± SD: 67,9 ± 7,8 (%)	4	3,7%

Nhận xét: Bệnh nhân có những biến đổi về điện tâm đồ như: rối loạn dẫn truyền (ngoại tâm thu, bloc nhánh, bloc nhĩ thất) 24,5%, thay đổi trục điện tim 23,6%, tràn dịch màng ngoài tim qua siêu âm tim 29,2%, tỷ lệ nhỏ bệnh nhân có giảm phân suất tổng máu EF trên siêu âm tim (3,7%).

Bảng 3.10: Tổng hợp các biểu hiện tổn thương tim.

TT	Biểu hiện	Điểm	$\bar{x} \pm SD$
1	Tim to trên Xquang ngực hoặc tràn dịch màng tim từ trung bình đến nhiều trên siêu âm tim	1,5	0,43 ± 0,68
2	Suy tim sung huyết có triệu chứng	2	0,09 ± 0,43
3	Các biểu hiện rối loạn nhịp tim (nhịp tim nhanh, ngắt, xui do nhịp nhanh thất hoặc >5 nhịp thất co bóp sớm)	1,5	0,14 ± 0,44
4	Siêu âm tim	2	0,18 ± 0,49
	Giãn thất phải hoặc phì đại Giãn thất trái hoặc phì đại		
5	Đánh giá tim phải	6	0,28 ± 0,7
	Tiếng T2 tách đôi ở ổ van động mạch phổi		
	Phì đại thất phải, trục phải hoặc phì đại tâm nhĩ phải trên điện tâm đồ Bloc nhánh phải trên điện tâm đồ		
6	Đánh giá tim trái	8	0,7 ± 1,24
	Phì đại thất trái, trục trái hoặc phì đại tâm nhĩ trái trên điện tâm đồ		
	Bloc nhánh trái trên điện tâm đồ		
	Chậm dẫn truyền thất trên điện tâm đồ TS có nhồi máu cơ tim hoặc hiện tại trên điện tâm đồ		
	Tổng	21	1,79 ± 2,43

Nhận xét: Những biểu hiện thường gặp của tổn thương tim là bóng tim to trên Xquang ngực, phì đại thất phải, thất trái, thay đổi trục điện tim trên điện tâm đồ.

3.2.10. Tổn thương phổi

Bảng 3.11: Các biểu hiện tổn thương phổi.

TT	Biểu hiện	n = 106	%
1	Tổn thương phổi kẽ	81	76,4
2	Tăng áp động mạch phổi	28	26,4
3	Phối hợp TTPK và TAĐMP	22	20,8

Nhận xét: Trong số 106 bệnh nhân XCBHT có 81 bệnh nhân (76,4%) bị TTPK, 28 bệnh nhân (26,4%) bị TAĐMP, 22 bệnh nhân (20,8%) phối hợp cả TAĐMP và TTPK.

Bảng 3.12: Các dạng tổn thương phổi trên chụp CLVT lồng ngực

TT	Biểu hiện	n = 75	%
1	Hình kính mờ	44	58,7
2	Hình lưới, nốt	14	18,7
3	Xơ hóa dạng dải	10	13,3
4	Xơ hóa tổ ong	6	8
5	Đông đặc	8	10,7
6	Tràn dịch MP, màng tim	9	12
7	Giãn phế quản	12	13,6
8	Giãn phế nang	10	13,3

Nhận xét: Trên phim cắt lớp vi tính lồng ngực thì tổn thương dạng kính mờ là tổn thương thường gặp nhất 58,7%, sau đó là tổn thương dạng lưới nốt và xơ hóa dạng dải. 8% có biểu hiện xơ hóa tổ ong. Ngoài ra còn gặp các tổn thương khác như: đông đặc, giãn phế quản, giãn phế nang, tràn dịch màng tim, màng phổi.

Bảng 3.13: Tổn thương phổi trên chụp Xquang tim phổi

TT	Biểu hiện	n = 96	%
1	Dày tổ chức kẽ	30	31,3
2	Mờ tổ chức kẽ	27	28,1
3	Xơ hóa phổi	20	20,8
4	Bóng tim to	25	26

Nhận xét: Trên Xquang tim phổi dày và mờ tổ chức kẽ 59,4%, biểu hiện xơ hóa 20,8%.

Bảng 3.14: Đánh giá áp lực động mạch phổi trên siêu âm tim

TT	Áp lực ĐM phổi	n = 106	%	$\bar{x} \pm SD$
1	Có TADMP	28	26,4	54,1 ± 15,5
2	Không có TADMP	78	73,6	33,3 ± 4,9
Trung bình				38,8 ± 12,8

Nhận xét: Có 26,4% bệnh nhân biểu hiện tăng áp động mạch phổi dựa trên siêu âm Doppler tim, 73,6% có áp lực động mạch phổi bình thường.

Bảng 3.15: Phân độ TADMP theo Tổ chức y tế thế giới

TT	Mức độ	n = 28	%
1	Độ I	3	10,8
2	Độ II	17	60,7
3	Độ III	6	21,4
4	Độ IV	2	7,1

Nhận xét: Đa số bệnh nhân bị tăng áp động mạch phổi ở mức độ I, II: 71,5%.

3.3. Kết quả thăm dò chức năng thông khí phổi

Bảng 3.16: Kết quả thăm dò thông khí phổi bằng phế dung kế

TT	Chỉ số	$\bar{x} \pm SD$	< 80%	
			n = 106	%
1	FVC (%)	71,4 ± 18,8	69	65,1
2	SVC (%)	72,9 ± 18,4	65	61,3
3	FEV ₁ (%)	73,8 ± 19,5	64	60,4
4	FEV ₁ /FVC (%)	102,3 ± 10	2	1,9
5	FEF ₂₅₋₇₅ (%)	83,9 ± 35,5	56	52,8
6	PEF (%)	71,6 ± 26,4	70	66

Nhận xét: Giá trị trung bình của các chỉ số khi thăm dò chức năng thông khí phổi bằng phế dung kế như FVC, SVC, FEV₁, PEF đều giảm.

Bảng 3.17: Kết quả thăm dò thông khí phổi toàn thân (plethysmography)

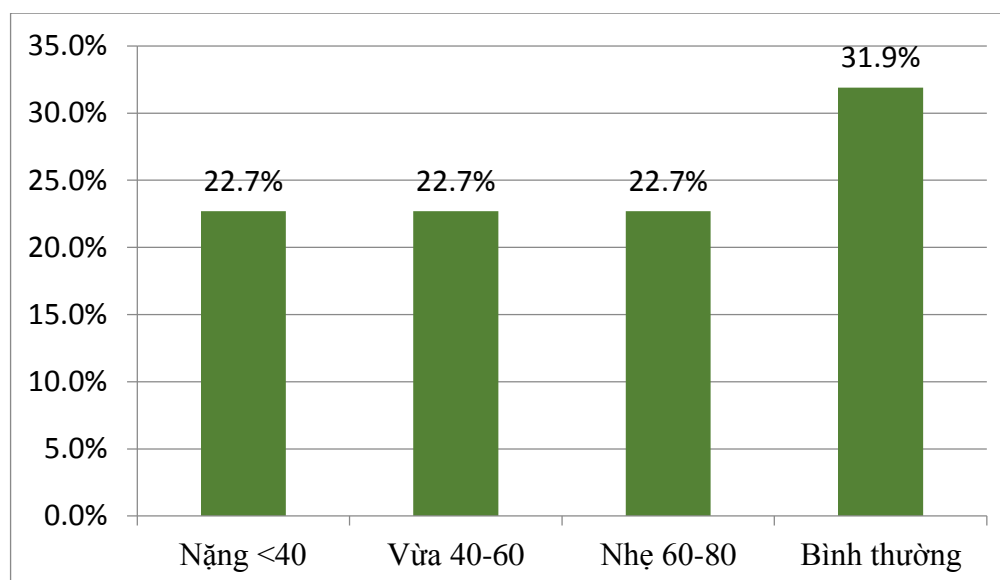
TT	Chỉ số	< 80%		$\bar{x} \pm SD$
		n = 39	%	
1	TLC (%)	19	48,7	75 ± 19,2
2	RV (%)	14	35,9	94,4 ± 35,7
3	RV/TLC (%)	3	7,7	126,9 ± 38,9
4	FRC (%)	15	38,5	91,3 ± 34
5	ERV (%)	15	38,5	86,9 ± 67,5
6	IC (%)	30	76,9	57,4 ± 32,9
7	VC (%)	24	61,5	69,2 ± 26,3

Nhận xét: 39 bệnh nhân được đo thông khí phổi toàn thân thu được 48,7% có TLC <80% và giá trị trung bình là 75%.

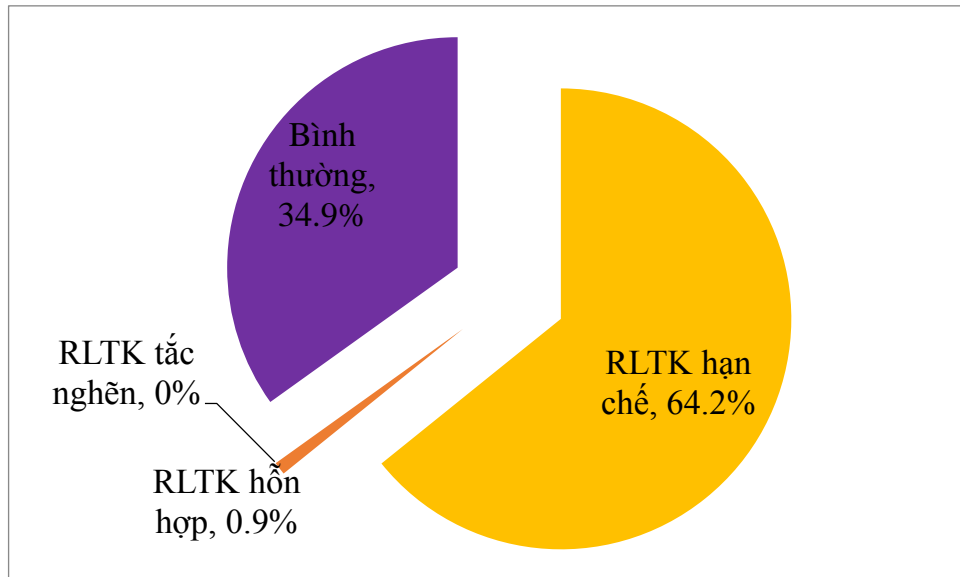
Bảng 3.18: Đo khả năng khuếch tán của khí CO (DLCO, n=22)

TT	Chỉ số	$\bar{x} \pm SD$
1	DLCO (%)	61,9 ± 29,5
2	VA (%)	86,9 ± 29,7
3	DLCO/VA (%)	69,1 ± 28,6

Nhận xét: 22 bệnh nhân được đo khả năng khuếch tán của khí CO nhận thấy DLCO giảm rõ rệt với giá trị trung bình 61,9%. Tỷ số FVC/DLCO= 1,8

**Biểu đồ 3.10: Đánh giá các mức độ của DLCO**

Nhận xét: Trong số 22 bệnh nhân được đo DLCO có 31,9% DLCO bình thường ($\geq 80\%$), 68,1% có DLCO $< 80\%$ trong đó: 22,7% giảm nhẹ (60-79%), giảm vừa 22,7% (40-59%) và giảm nặng 22,7% ($< 40\%$).



Biểu đồ 3.11: Các hội chứng rối loạn thông khí

Nhận xét: Đa số bệnh nhân có rối loạn thông khí hạn chế đơn thuần 64,2%, 0,9% có rối loạn thông khí hỗn hợp, không có bệnh nhân nào bị rối loạn thông khí tắc nghẽn và 34,9% có chức năng thông khí phổi bình thường.

Bảng 3.19: Đánh giá mức độ rối loạn thông khí hạn chế theo FVC

TT	Mức độ %FVC	n = 69	%	$\bar{x} \pm SD$
1	Nhẹ (70-79%)	22	20,7	70,1 ± 3,2
2	Vừa (50-69%)	30	28,3	60,5 ± 5,6
3	Nặng <50%	17	16,1	43,4 ± 5,4
4	Tổng	69	65,1	60,3 ± 12,4

Nhận xét: Trong số 69 bệnh nhân bị rối loạn thông khí hạn chế (68 bệnh nhân RLTKHC đơn thuần, 1 bệnh nhân rối loạn thông khí hỗn hợp) thì rối loạn mức độ nhẹ, vừa có tỷ lệ cao 48%, rối loạn mức độ nặng 16,1%.

Bảng 3.20: Đánh giá về khí máu động mạch

TT	Kiểu rối loạn	n = 56	%
1	Toan chuyển hóa	12	21,4
2	Toan hô hấp	3	5,4
3	Kiềm chuyển hóa	2	3,6
4	Kiềm hô hấp	2	3,6
5	Bình thường	37	66
2	PaO ₂ (mmHg)	$\bar{x} \pm SD: 83,8 \pm 12,4$	
3	PaCO ₂ (mmHg)	$\bar{x} \pm SD: 42,1 \pm 5,2$	
5	SaO ₂ (%): $95,5 \pm 2,23$, <95%: 28,5%		

Nhận xét: Trong số 56 bệnh nhân được làm khí máu có 21,4% toan chuyển hóa, 5,4% toan hô hấp. Kiềm chuyển hóa và kiềm hô hấp là 3,6%. Phân áp oxy và độ bão hòa oxy máu đều giảm.

3.4. Đánh giá mức độ nặng của bệnh và mối tương quan giữa các chỉ số

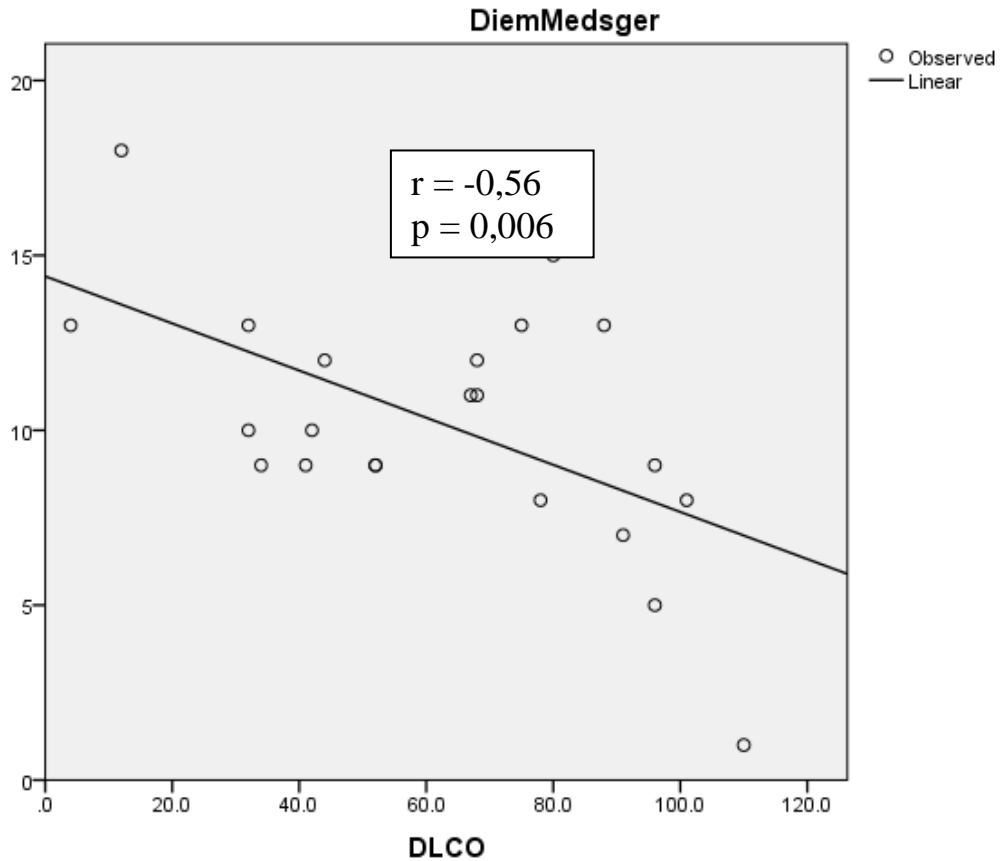
3.4.1. Đánh giá mức độ nặng của bệnh

Bảng 3.21: Đánh giá mức độ nặng của bệnh qua chỉ số Medsger

Chỉ số	Toàn thân	TT mạch	TT da	TT khớp	TT cơ	TT T.hóa	TT phổi	TT tim	TT thận
X ± SD	1,2 ± 0,9	2,2 ± 1,1	1,9 ± 0,6	0,7 ± 0,8	0,9 ± 0,7	1,1 ± 0,6	1,5 ± 1	0,4 ± 0,7	0,3 ± 0,6
Tổng: 10,2 ± 3,6									

Nhận xét: Tổn thương mạch máu là tổn thương thường gặp nhất, biểu hiện nặng nhất tiếp đó là tổn thương da, tổn thương phổi, tổn thương tiêu hóa và tình trạng toàn thân.

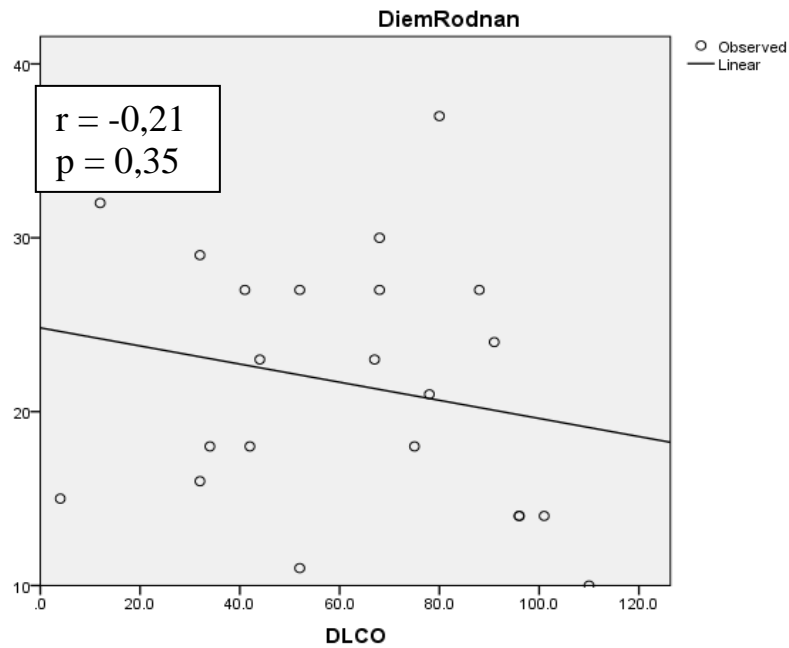
3.4.2. Tương quan giữa chức năng thông khí phổi và mức độ nặng của bệnh, mức độ dày da.



Biểu đồ 3.12: Tương quan giữa DLCO và điểm Medsger

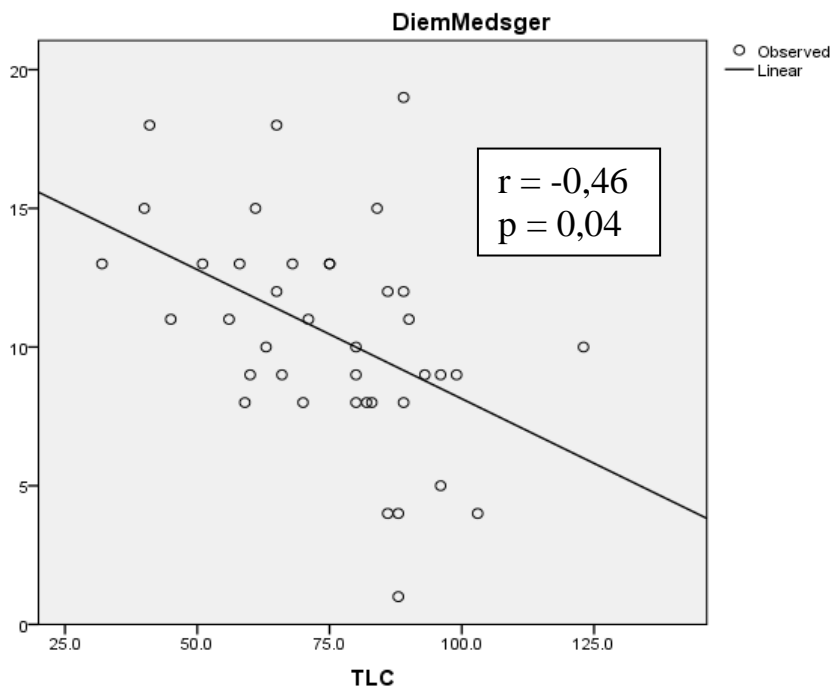
Nhận xét: Có mối tương quan nghịch chặt chẽ giữa DLCO và điểm đánh giá mức độ nặng của bệnh

Phương trình tương quan: $y = -0,067x + 14,4$



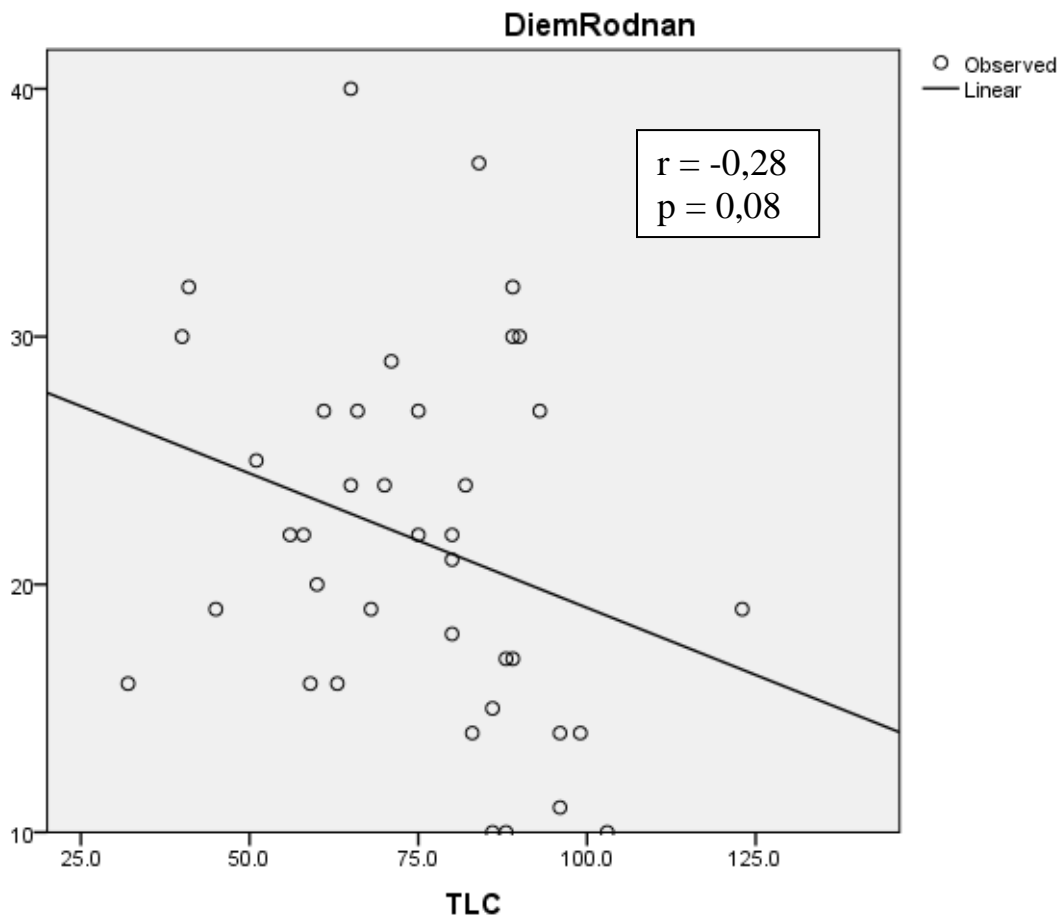
Biểu đồ 3.13: Tương quan giữa DLCO và điểm Rodnan

Nhận xét: Không thấy có mối tương quan tuyến tính giữa DLCO và điểm Rodnan.



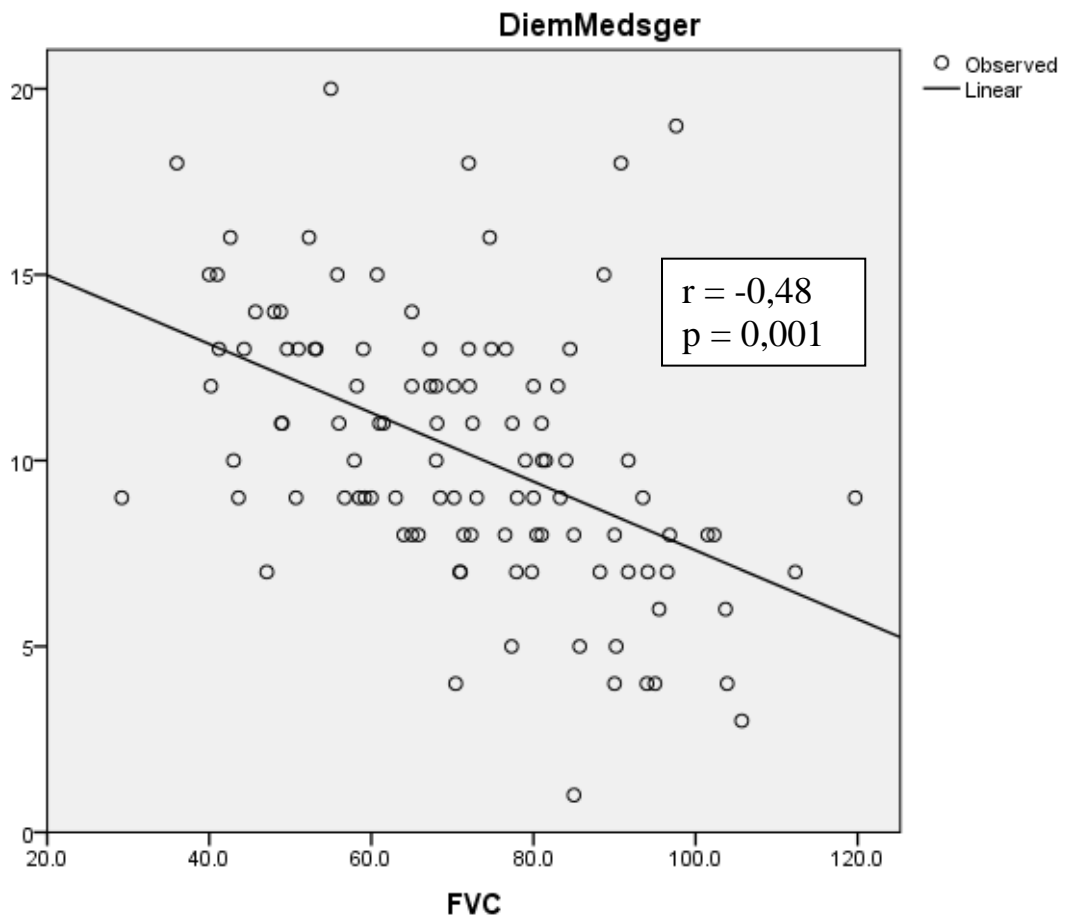
Biểu đồ 3.14: Tương quan giữa TLC và điểm Medsgger

Nhận xét: Có mối tương quan nghịch giữa TLC và điểm đánh giá mức độ nặng của bệnh. Phương trình tương quan: $y = -0,093x + 17,4$



Biểu đồ 3.15: Tương quan giữa TLC và điểm Rodnan

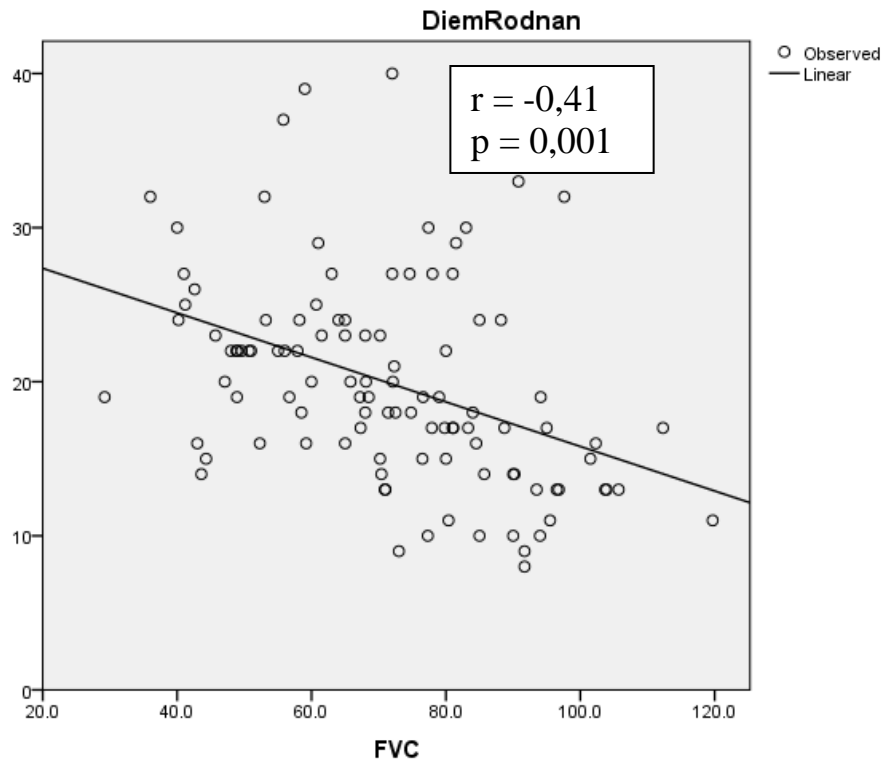
Nhận xét: Không thấy có tương quan tuyến tính giữa TLC và điểm Rodnan



Biểu đồ 3.16: Tương quan giữa FVC và điểm Medsger

Nhận xét: Có mối tương quan nghịch giữa FVC và điểm đánh giá mức độ nặng của bệnh.

$$\text{Phương trình tương quan: } y = -0,093x + 16,8$$



Biểu đồ 3.17: Tương quan giữa FVC và điểm Rodnan

Nhận xét: Có mối tương quan nghịch giữa FVC và điểm Rodnan

Phương trình tương quan: $y = -0,144x + 30,2$

Bảng 3.22: So sánh điểm Medsger, điểm Rodnan ở bệnh nhân có FVC, TLC giảm

Chỉ số		Điểm Medsger	p	Điểm Rodnan	p
FVC	≥ 80	$8,35 \pm 3,8$	0,001	$16,81 \pm 6,57$	0,001
	< 80	$11,23 \pm 3,14$		$21,59 \pm 6,09$	
TLC	≥ 80	$8,75 \pm 4,09$	0,004	$19,6 \pm 8,07$	0,06
	< 80	$12,26 \pm 2,9$		$24,05 \pm 6,14$	

Nhận xét: Ở bệnh nhân có FVC, TLC giảm thì chỉ số Medsger tăng có ý nghĩa thống kê so với bệnh nhân có FVC và TLC bình thường. Giá trị trung bình của chỉ số Rodnan không có sự khác biệt ở bệnh nhân TLC bình thường và TLC giảm.

3.4.3. Tương quan giữa RLTKHC và các chỉ số.

Bảng 3.23: Tương quan giữa RLTKHC và các chỉ số.

Chỉ số		RLTKHC		OR	95%CI	p
		Có	Không			
Scl-70	Dương tính	36	12	2,273	0,986 - 5,237	0,04
	Âm tính	33	25			
TTPK	Có	59	22	4,023	1,574 – 10,278	0,004
	Không	10	15			
Điểm Rodnan	≤ 14 điểm	6	17	8,925	3,098 - 25,708	0,001
	> 14 điểm	63	20			
TADMP	Có	22	6	2,418	0,881 – 6,641	0,08
	Không	47	31			

Nhận xét: Có mối liên quan rất rõ ràng có ý nghĩa thống kê giữa rối loạn thông khí hạn chế và tổn thương phổi kẽ cũng như kháng thể kháng Scl-70 dương tính, điểm Rodnan trên 14. Giữa tăng áp động mạch phổi và rối loạn thông khí hạn chế nhận thấy mối liên quan không có ý nghĩa.

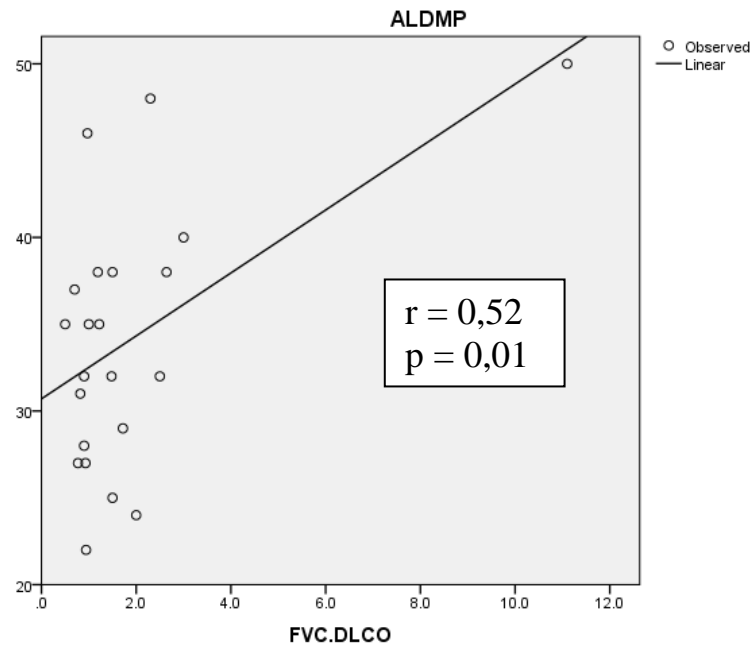
3.4.4. Tương quan giữa kháng thể kháng Scl-70

Bảng 3.24: Tương quan giữa kháng thể Scl-70 và các chỉ số

Chỉ số	Kháng thể Scl-70		95%CI	p
	Dương tính n = 48	Âm tính n = 58		
Điểm Medsger	11,3 ± 3,5	9,3 ± 3,5	0,58-3,31	0,006
Điểm Rodnan	22,1 ± 7,5	18,1 ± 5,2	1,48-6,41	0,002
FVC	67,2 ± 18	74,9 ± 18,8	-14,93- -0,66	0,03

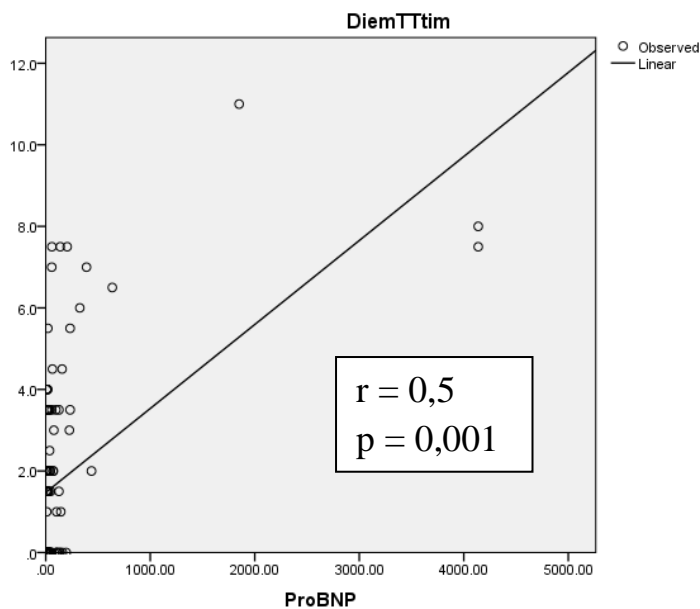
Nhận xét: Ở bệnh nhân có kháng thể kháng Scl-70 dương tính thì mức độ nặng của bệnh và mức độ dày da cao hơn so với bệnh nhân có kháng thể Scl-70 âm tính. Còn bệnh nhân có kháng thể dương tính thì FVC lại giảm có ý nghĩa thống kê.

3.4.5. Tương quan giữa áp lực động mạch phổi.



Biểu đồ 3.18: Tương quan giữa ALĐMP và tỷ số FVC/DLCO

Nhận xét: Có mối tương quan tuyến tính thuận chặt chẽ giữa áp lực động mạch phổi và tỷ số FVC/DLCO.



Biểu đồ 3.19: Tương quan giữa NT-proBNP và điểm tổn thương tim

Nhận xét: Có mối tương quan thuận giữa NT-proBNP và điểm đánh giá tổn thương tim. Phương trình tương quan: $y = 0,002x + 1,472$

Bảng 3.25: Tổng các chỉ số giữa bệnh nhân TADMP

TT	Chỉ số	Có TADMP n = 28	Không TADMP n = 78	p
1	Tuổi khi chẩn đoán	48,4 ± 12,9	48,5 ± 14,2	0,96
2	Tuổi xuất hiện Raynaud	47,6 ± 12,9	47,9 ± 14,2	0,93
3	Giới nữ/nam	19/9	64/14	0,16
4	Thời gian mắc bệnh	3,8 ± 4,6	4 ± 5,4	0,8
5	BMI	19,1 ± 2,7	19,3 ± 2,5	0,8
6	Hút thuốc lá	2/28	5/78	0,8
7	Loét, hoại tử đầu chi	8/28	21/78	0,8
8	Thiếu máu	10/28	21/78	0,4
9	Tổn thương tiêu hóa	26/28	67/78	0,5
10	Viêm cầu thận	4/28	8/78	0,7
11	Máu lắng: sau 1 giờ	63 ± 40,7	32,6 ± 22,8	0,03
	 sau 2 giờ	84,4 ± 37	57,8 ± 29,5	0,04
12	CRP	2,5 ± 3,7	1,8 ± 2,4	0,4
13	Procalcitonin	0,2 ± 0,2	0,15 ± 0,27	0,6
14	Ferritin	542,3 ± 556,9	893,9 ± 1397,2	0,1
15	CK	114,7 ± 100	502,8 ± 1611,5	0,08
16	Nồng độ C3	1,03 ± 0,39	1,06 ± 0,34	0,7
17	Nồng độ C4	0,25 ± 1,09	0,25 ± 1,63	0,9
18	Kháng thể Scl-70	112,9 ± 175,9	88,5 ± 150,6	0,4
19	ANA	2,6 ± 1	2,3 ± 1,2	0,2
20	Đường kính thất phải	22,2 ± 3,8	19,5 ± 2,2	0,001
21	TD màng ngoài tim	13/28	18/78	0,02
22	FVC	67 ± 21,5	73 ± 17,5	0,14
23	FEV ₁	69,7 ± 22,8	75,2 ± 18,1	0,25
24	TLC	71,3 ± 17,2	76,1 ± 19,9	0,5
25	DLCO	49 ± 43,6	64 ± 27,8	0,6
26	FVC/DLCO	4,79 ± 5,5	1,38 ± 0,71	0,008
27	PaO ₂	81,9 ± 12,5	84,4 ± 12,4	0,5
28	PaCO ₂	40,2 ± 6,7	42,7 ± 4,5	0,2
29	SaO ₂	95,6 ± 2,6	95,5 ± 2,1	0,9
30	NT-ProBNP	289,2 ± 829,1	107,3 ± 473,2	0,03
31	Điểm Medsger	11,8 ± 3,1	9,6 ± 3,7	0,005
32	Điểm Rodnan	20,7 ± 5,7	19,6 ± 6,9	0,4
33	Điểm Rodnan >14	26/28	57/78	0,03
34	Điểm tổn thương tim	2,5 ± 2,9	1,5 ± 2,1	0,02

Nhận xét: Có sự khác biệt về các chỉ số máu lắng, đường kính thất phải, tràn dịch màng ngoài tim, FVC/DLCO, nồng độ NT-proBNP, điểm Medsger, điểm Rodnan trên 14, điểm tổn thương tim giữa bệnh nhân có và không có TADMP.

Bảng 3.26: Tổng hợp các chỉ số giữa bệnh nhân TTPK

TT	Chỉ số	Có TTPK n = 81	Không TTPK n = 25	p
1	Tuổi khi chẩn đoán	50 ± 14,1	43,6 ± 12,1	0,04
2	Tuổi xuất hiện Raynaud	49,3 ± 13,9	42,8 ± 12,5	0,04
3	Giới nữ/nam	59/22	24/1	0,03
4	Thời gian mắc bệnh	4,1 ± 5,4	3,7 ± 4,5	0,7
5	BMI	18,9 ± 2,4	20,4 ± 2,6	0,01
6	Hút thuốc lá	7/81	0/25	0,1
7	Loét, hoại tử đầu chi	23/81	6/25	0,8
8	Tổn thương tiêu hóa	72/81	21/25	0,5
9	Viêm cầu thận	7/81	5/25	0,7
10	Tổn thương tim	41/81	11/25	0,6
11	TAĐMP	22/81	6/25	1
12	Thiếu máu	27/81	4/25	0,1
13	Máu lắng: sau 1 giờ sau 2 giờ	42,3 ± 31,2 67,2 ± 31,2	27,9 ± 21,1 51,1 ± 31,7	0,1 0,1
14	CRP	2,4 ± 3,0	0,55 ± 0,58	0,01
15	Procalcitonin	0,11 ± 0,1	0,25 ± 0,38	0,1
16	Ferritin	916,5 ± 1405,1	501,8 ± 563,7	0,2
17	CK	470,6 ± 1570,2	157,1 ± 184,4	0,4
18	Nồng độ C3	1,1 ± 0,3	0,9 ± 0,4	0,03
19	Nồng độ C4	0,27 ± 0,16	0,2 ± 0,1	0,1
20	Kháng thể Scl-70	113,9 ± 173,4	33,7 ± 52,4	0,02
21	ANA	2,3 ± 1,1	2,5 ± 1,2	0,5
22	FVC	68,6 ± 18,5	80,5 ± 16,7	0,005
23	FEV ₁	71,4 ± 19,3	81,5 ± 18,7	0,02
24	SVC	70,4 ± 17,9	81,5 ± 17,4	0,007
25	TLC	71,9 ± 19,7	86,9 ± 11,8	0,04
26	DLCO	58,2 ± 28,9	78,7 ± 30,3	0,2
27	FVC/DLCO	1,99 ± 2,38	1,15 ± 0,57	0,4
28	PaO ₂	81,9 ± 12,4	90,2 ± 10,6	0,03
29	PaCO ₂	42,6 ± 5,1	40,6 ± 5,2	0,2
30	SaO ₂	95,1 ± 2,3	96,7 ± 1,2	0,02
31	NT-ProBNP	159,6 ± 643,7	141,5 ± 372	0,8
32	Điểm Medsger	10,7 ± 3,4	8,7 ± 4,1	0,01
33	Điểm Rodnan	20,9 ± 6,5	16,8 ± 6,0	0,007
34	Điểm Rodnan >14	70/81	13/25	0,01

Nhận xét: Có sự khác biệt về các chỉ số CRP, kháng thể kháng Scl-70, FVC, FEV₁, SVC, TLC, PaO₂, SaO₂, điểm Medsger, điểm Rodnan, điểm Rodnan trên 14, giữa bệnh nhân có TTPK và không có TTPK.

Bảng 3.27: Tổng hợp các tổn thương phổi ở bệnh nhân XCBHT

TT	Chỉ số	Không TADMP, TTPK n = 19	TADMP n = 6	TTPK n = 59	Có TADMP, TTPK n = 22	p
1	Tuổi khi chẩn đoán	43,8 ± 11,9	42,8 ± 14,1	50,1 ± 14,7	49,9 ± 12,5	0,24
2	Tuổi xuất hiện Raynaud	43,3 ± 12,3	41,5 ± 14,2	49,4 ± 14,6	49,3 ± 12,4	0,23
3	Tuổi hiện tại	46,5 ± 10,9	49,8 ± 10,4	54,4 ± 12,7	52,8 ± 11,6	0,09
4	Giới nữ/nam	18/1	6/0	46/13	13/9	
5	Thời gian mắc bệnh	2,6 ± 3,2	7 ± 6,4	4,5 ± 5,9	3,6 ± 3,8	0,19
6	Thời gian bị Raynaud	3,3 ± 3,8	8,3 ± 6,6	5,2 ± 5,9	3,6 ± 3,8	0,13
7	BMI	20,5 ± 2,7	20,1 ± 2,5	18,9 ± 2,3	18,9 ± 2,7	0,52
8	Hút thuốc lá	0	0	5	2	
9	Loét, hoại tử đầu chi	4	2	17	6	
10	Độ nắm ngón tay	0,4 ± 0,6	1,2 ± 0,7	0,9 ± 0,9	0,9 ± 0,8	0,1
11	Tổn thương cơ, khớp	15	6	52	20	
12	Tổn thương tiêu hóa	16	5	51	21	
13	Viêm cầu thận	3	2	5	2	
14	Tổn thương tim	6	5	30	11	
15	Tổn thương huyết học	8	3	45	18	
16	Máu lắng: sau 1 giờ	21,7 ± 13,7	65 ± 22,6	36,6 ± 24,3	62,5 ± 44,7	0,006
	 sau 2 giờ	41,7 ± 21,3	107 ± 28,3	63,8 ± 30,1	79,4 ± 38,2	0,008
17	CRP	0,5 ± 0,6	0,8 ± 0,5	2,3 ± 2,6	2,9 ± 3,9	0,09
18	Procalcitonin	0,22 ± 0,46	0,3 ± 0,24	0,11 ± 0,11	0,11 ± 0,09	0,5

19	Ferritin	429,4 ± 354,3	791,5 ± 1173,2	1068,1 ± 1596,4	475,6 ± 323,2	0,36
20	CK	153,2 ± 199,7	167,7 ± 159,9	594,3 ± 1800,7	99,6 ± 77,9	0,6
21	Nồng độ C3	0,93 ± 0,4	0,67 ± 0,59	1,12 ± 0,31	1,09 ± 0,36	0,1
22	Nồng độ C4	0,22 ± 0,09	0,12 ± 0,13	0,27 ± 0,18	0,27 ± 0,09	0,4
23	Kháng thể Scl-70 (+) Nồng độ (U/ml)	6 32,89 ± 50,71	2 36,18 ± 62,55	27 106,44 ± 167,26	13 133,85 ± 191,66	0,1
24	ANA	2,45 ± 1,39	2,68 ± 0,52	2,22 ± 1,11	2,6 ± 1,12	0,6
25	Áp lực ĐM phổi	30,9 ± 5,3	65,7 ± 21	34,1 ± 4,6	50,6 ± 12,4	0,001
26	FVC	84,4 ± 13,4	68,2 ± 21,2	69,4 ± 17,2	66,6 ± 22,1	0,008
27	FEV₁	85,4 ± 16,7	69,4 ± 20,9	71,9 ± 15,5	69,8 ± 23,7	0,03
28	SVC	83,3 ± 16,7	75,8 ± 20,1	70,5 ± 13,3	70,2 ± 19,6	0,04
29	TLC	91,4 ± 8,6	79,3 ± 14,2	73 ± 20,2	67,3 ± 18,4	0,1
30	DLCO	78,7 ± 30,3	0	60,1 ± 26,8	49 ± 43,6	0,4
31	FVC/DLCO	1,2 ± 0,5		1,5 ± 0,7	4,8 ± 5,5	0,04
32	PaO ₂	89,6 ± 11	91,5 ± 10,9	83 ± 12,5	77,7 ± 11,2	0,1
33	PaCO ₂	41,8 ± 5,1	37,9 ± 4,7	43 ± 4,4	41,2 ± 7,4	0,2
34	SaO ₂	96,5 ± 1,3	97,3 ± 1,2	95,2 ± 2,3	94,8 ± 2,7	0,1
35	NT-ProBNP	57,2 ± 106,4	408,5 ± 714,8	123,5 ± 541	256,7 ± 870	0,4
36	Điểm Medsger	7,5 ± 3,4	12,7 ± 4,1	10,3 ± 3,5	11,6 ± 2,8	0,001
37	Điểm Rodnan	15,4 ± 5,3	21,2 ± 6,5	21 ± 6,9	20,6 ± 5,7	0,01
38	Điểm Rodnan >14	7	6	50	20	
39	Điểm tổn thương tim	1 ± 1,9	4,8 ± 4,1	1,7 ± 2,2	1,9 ± 2,3	0,008

Chương 4

BÀN LUẬN

4.1. Đặc điểm chung của đối tượng nghiên cứu

4.1.1. Đặc điểm về tuổi, giới, thời gian mắc bệnh

Kết quả ở biểu đồ 3.1 cho thấy: nghiên cứu 106 bệnh nhân xơ cứng bì hệ thống thu được kết quả độ tuổi từ 41 đến 60 ở cả nam giới và nữ giới đều chiếm tỷ lệ cao nhất 58,5%, dưới 40 tuổi: 17,9%, trên 60 tuổi là 23,6%, tuổi trung bình của nhóm nghiên cứu 52,5. Nữ chiếm 83,8%, tỷ lệ nữ/nam = 3,6/1. Tuổi khi chẩn đoán bệnh là 48,6 và hiện tượng Raynaud xuất hiện trước khi chẩn đoán bệnh 0,7 năm. Ở biểu đồ 3.2: bệnh nhân mắc bệnh dưới 1 năm có tỷ lệ cao 47,2%. Thời gian mắc bệnh trung bình $4 \pm 5,2$ năm.

Kết quả nghiên cứu của chúng tôi về độ tuổi trung bình của bệnh nhân và tỷ lệ nữ/nam cũng tương tự như các nghiên cứu đa trung tâm trên số lượng lớn bệnh nhân, còn một vài nghiên cứu nhỏ, số lượng bệnh nhân ít và chỉ tập trung vào nghiên cứu một số tổn thương nhất định của XCBHT nên tuổi trung bình của bệnh nhân thấp hơn.

XCBHT là bệnh tự miễn thường gặp ở độ tuổi trung niên từ 40 đến 60 tuổi, chỉ có một tỷ lệ nhỏ bệnh nhân mắc bệnh ở tuổi thiếu niên hoặc quá già [26], trong nghiên cứu của chúng tôi chỉ có 6,6% bệnh nhân dưới 30 tuổi thấp hơn nghiên cứu của Trần Thúy Hạnh 15,5% [120].

Cũng giống như các bệnh tự miễn khác tỷ lệ nữ giới mắc bệnh nhiều hơn nam giới. Nguy cơ mắc bệnh ở phụ nữ cao hơn so với nam giới 4-9 lần [16], tỷ lệ nữ/nam dao động từ 3/1 đến 6/1 [24]. Tuy nhiên, cơ chế về sự khác biệt này còn chưa rõ ràng có thể ảnh hưởng bởi hóc môn giới tính. Tác giả Karassa nhận thấy nam giới có nguy cơ tử vong cao hơn nữ giới, tuy nhiên tỷ lệ nhập viện ở phụ nữ cao gấp 4,5 lần so với nam giới nhưng tỷ lệ tử vong trong bệnh viện thấp hơn 25% [29]. Một nghiên cứu nhận thấy creatinine,

hematocrit và creatine phosphokinase trung bình trong máu của bệnh nhân nam giới cao hơn nữ giới. Ngược lại, chất lượng cuộc sống của nam giới lại thấp hơn rất nhiều so với phụ nữ (theo bảng câu hỏi đánh giá về sức khỏe và tàn tật) [31].

Bảng 4.1: Tổng hợp các nghiên cứu về tuổi, giới, thời gian mắc bệnh

TT	Tác giả	Kết quả
1	Alhajeri (2015) n=724 [2]	Tuổi: 55,8 ± 12,2, nữ/nam: 6/1, thời gian mắc bệnh trung bình 10,9 ± 9 năm
2	Walker (2007) n=3656 [22]	Tuổi trung bình: 52,3 ± 13,7, nữ 81,1% thời gian mắc bệnh 7,4 ± 6,9 năm
3	Monaco (2011) n=118 [25]	Tuổi trung bình: 59,7
4	Schneeberger(2013)n=5390 [76]	Tuổi trung bình: 58,7
5	Assassi (2010) n=266 [94]	Tuổi: 48,63 ± 13,5, nữ/nam: 4,9/1
6	Trần Thúy Hạnh n=103 [120]	tuổi từ 40-60: 50,5%, nữ/nam: 3,9/1
7	Nguyễn Xuân Thủy n=30 [121]	Tuổi từ 40-60: 56,66%, nữ 86,67%
8	Santis (2005) n=100 [123]	Tuổi: 55,4 ± 11,9, nữ/nam: 11/1 thời gian mắc bệnh 6 năm
9	Meier (2011) n=7566 [126]	Tuổi trung bình: 54,3, nữ 86,1%
10	Gupta (2007) n=87 [132]	Tuổi : 36,88±12,51, nữ/nam: 7,7/1 Thời gian mắc bệnh 62,70 ± 53,13 tháng
11	Alba (2014) n= 1037 [134]	Tuổi trung bình: 51 ± 15, nữ 87,4% thời gian mắc bệnh 7,4 ± 6,9 năm
12	Assous (2005) n=108 [142]	Tuổi trung bình: 59 ± 13
13	Dimitroulas (2010) n=52 [143]	Tuổi trung bình: 55,7 ± 10,1
14	Khanna (2005) n=138 [144]	Tuổi trung bình: 47,7 ± 12,6
15	Coral (2008) (n=349) [145]	Tuổi trung bình: 54,5 ± 12,9 thời gian mắc bệnh 6,2 ± 5,9 năm
16	Gottschalk (2014) n=26 [146]	Tuổi trung bình: 32,6 ± 15, nữ/nam: 2,7/1 68% bệnh nhân trên 40 tuổi
17	Pope (2005) n=539 [147]	Tuổi trung bình: 56 ± 13 thời gian mắc bệnh 9 ± 7 năm
18	Diab (2014) n=1417 [148]	Tuổi trung bình: 53 ± 11,7, nữ/nam: 3,7/1 thời gian mắc bệnh 9 ± 8,5 năm
19	NC của chúng tôi: n=106	Tuổi trung bình 52,5 ± 12,3, nữ 83,8%, nữ/nam: 3,6/1 Thời gian mắc bệnh: 4 ± 5,2 năm

Sự khởi đầu của bệnh thường âm ỉ, các triệu chứng không đặc hiệu dễ bị bỏ qua hoặc chẩn đoán nhầm là bệnh khác. Thời gian trung bình giữa các dấu hiệu đầu tiên của bệnh và chẩn đoán là 1,9 - 2,8 năm (dao động từ 0 đến 12,2 năm) [28]. Tác giả Gottschalk nhận thấy thời gian chẩn đoán bệnh từ khi xuất hiện các triệu chứng đầu tiên chậm $2,6 \pm 2,7$ năm [146]. Alba (2014) theo dõi 1037 bệnh nhân với thời gian trung bình $5,2 \pm 6,8$ năm nhận thấy tuổi xuất hiện triệu chứng đầu tiên của bệnh 45 ± 15 , nhưng tuổi khi chẩn đoán bệnh là 51 ± 15 cho thấy bệnh thường bị chẩn đoán muộn [149].

Kết quả ở bảng 3.25, 3.26 cho thấy tuổi khi chẩn đoán bệnh và tuổi xuất hiện Raynaud khác nhau ở nhóm bệnh nhân có TTPK và nhóm không có TTPK, còn ở bệnh nhân TAĐMP không thấy có sự khác biệt.

Ở nhóm bệnh nhân trẻ tuổi (dưới 30 tuổi) tỷ lệ viêm cơ, tổn thương thực quản cao hơn nhóm bệnh nhân lớn tuổi. Tuy nhiên nhóm bệnh nhân lớn tuổi gặp tỷ lệ XCBHT lan tỏa, tổn thương tim mạch với rối loạn dẫn truyền, TAĐMP cao hơn nhóm bệnh nhân khởi phát bệnh khi còn trẻ [134]. Tuổi trung bình khi chẩn đoán bệnh ở người da đen trẻ hơn đáng kể so với người da trắng và tỷ lệ mắc XCBHT lan tỏa ở bệnh nhân người da đen gấp 2 lần so với bệnh nhân người da trắng. Lớn tuổi khi chẩn đoán bệnh được mô tả là một yếu tố nguy cơ làm giảm thời gian sống. Nguy cơ tử vong tăng 5%/mỗi năm khi tăng tuổi chẩn đoán (HR: 1.04, 95% CI 1.03-1.05) [29].

Một nghiên cứu khác của Manno và cộng sự đánh giá liên quan giữa tuổi khởi phát và mức độ nặng của bệnh. Nhóm nghiên cứu đưa ra giả thuyết rằng khởi phát bệnh muộn có nguy cơ khác nhau về tổn thương các cơ quan khác nhau. Họ đánh giá 2300 bệnh nhân XCBHT từ 1990-2009 ở trung tâm XCBHT của đại học Johns Hopkins nhận định bệnh nhân khởi phát bệnh muộn có tỷ lệ kháng thể kháng centromere dương tính cao hơn bệnh nhân khởi phát bệnh sớm. Nguy cơ tăng áp động mạch phổi, yếu cơ, suy thận và bệnh tim mạch ở bệnh nhân khởi phát bệnh muộn cao hơn. Tuy nhiên, nguy

cơ loét, thiếu máu đầu chi ở nhóm này thấp hơn. Không có sự khác biệt về tỷ lệ viêm cầu thận xơ cứng bì giữa các nhóm [31]. Do đó, thiếu các tiêu chuẩn chẩn đoán sớm và có giá trị dự báo sự tiến triển của bệnh dẫn đến hạn chế trong việc chẩn đoán xác định và điều trị bệnh ở giai đoạn sớm nhất [146].

Barnes (2012) nghiên cứu trên 359 bệnh nhân người Canada cho thấy sự chậm trễ khi chẩn đoán bệnh là 6,1 năm sau khi xuất hiện Raynaud và 2,7 năm sau khi khởi phát triệu chứng không phải Raynaud. Khoảng cách rộng giữa triệu chứng và chẩn đoán chủ yếu dựa trên xơ hóa da, có thể được coi như là một "cửa sổ cơ hội" để chẩn đoán bệnh rất sớm từ đó có liệu pháp điều trị thích hợp [23]. Tuy nhiên với những tiến bộ trong chẩn đoán và điều trị các nhà nghiên cứu đã chứng minh rằng thời gian sống 10 năm tích lũy đã thiện đáng kể từ 53% những năm 1970 tăng lên 67% ở những năm 1990. Kết quả tương tự đã được báo cáo trong một nghiên cứu dài hạn trên 1012 bệnh nhân XCBHT ở Ý, thời gian sống 10 năm là 61% trước năm 1985 tăng lên 77% trong những năm gần đây [29]. Elhai (2012) và cộng sự thực hiện một nghiên cứu phân tích hệ thống và phân tích gộp trong y văn trên MEDLINE và cơ sở dữ liệu Embase từ 1/1960 đến 6/2010 tổng hợp 9 nghiên cứu, bao gồm 2691 bệnh nhân XCBHT thu được kết quả tỷ lệ tử vong là 3,53. Trong số 732 trường hợp tử vong, tổn thương tim là nguyên nhân tử vong thường gặp nhất (29%) sau đó là tổn thương phổi 23%, ung thư 16%, tổn thương thận 11%, nhiễm trùng 7%, tổn thương đường tiêu hóa 4%. Nguy cơ tử vong tăng 250% so với những người cùng tuổi, giới [149].

4.1.2. Các bệnh đồng mắc và một số yếu tố nguy cơ.

Kết quả ở biểu đồ 3.3 và bảng 3.1 cho thấy: bệnh nhân có phối hợp với các bệnh khác: rối loạn lipid máu 27,1% (cholesterol trung bình $4,91 \pm 1,29$ (mmol/l), triglyceride $2,12 \pm 1,13$ (mmol/l), HDL-C

1,18 ± 0,52(mmol/l), LDL-C 2,93 ± 0,98(mmol/l)), tăng huyết áp 9,4%, đái tháo đường 7,5%, bệnh tự miễn khác 6,6%, bệnh lý tuyến giáp 3,7%, hút thuốc lá, thuốc lào 5,7%, gia đình có người mắc bệnh tự miễn 6,6% và tiếp xúc với hóa chất 16,1%. Có 36,8% bệnh nhân mắc bệnh sau mãn kinh.

Tác giả Hettema (2008) nghiên cứu trên 49 bệnh nhân thấy tỷ lệ hút thuốc lá 6%, đái tháo đường 4%, tăng huyết áp 24% [150]. Tỷ lệ bệnh nhân đái tháo đường trong nghiên cứu của chúng tôi cao hơn, sự khác biệt này có thể do cỡ mẫu của chúng tôi lớn hơn. Nghiên cứu của Santis có tỷ lệ hút thuốc lá 14%, cao hơn nghiên cứu của chúng tôi [123]. Vai trò của hút thuốc lá với tính miễn cảm của bệnh viêm khớp dạng thấp đã được chứng minh. Với XCBHT, các nhà nghiên cứu đã so sánh bệnh nhân XCBHT với nhóm chúng có tuổi tương tự như nhau nhưng không thấy hút thuốc lá là yếu tố nguy cơ cho sự phát triển của bệnh xơ cứng bì. Tuy nhiên, người ta báo cáo rằng hút thuốc có thể ảnh hưởng đến mức độ nặng của bệnh [31].

Tỷ lệ bệnh nhân bị rối loạn lipid máu trong nghiên cứu của chúng tôi cao hơn Schattke (2010, n=22) là 7,5% [151]. Tuy nhiên, giá trị trung bình của các chỉ số lipid máu tương tự như nghiên cứu của Hettema: cholesterol trung bình 5,22 ± 1mmol/l, triglyceride 1,36mmol/l, HDL-C: 1,4mmol/l, LDL-Cho: 3,02 ± 0,85mmol/l [150]. Bệnh nhân XCBHT thường phải điều trị corticoid, nên có thể gây ra rối loạn chuyển hóa dẫn đến đái tháo đường, rối loạn lipid máu. Thêm vào đó, đa số bệnh nhân ở độ tuổi trung niên nên có thể mắc các bệnh rối loạn chuyển hóa trước hoặc sau khi xuất hiện xơ cứng bì. Khi bị mắc bệnh XCBHT có những thay đổi về chế độ sinh hoạt, dùng thuốc nên nguy cơ mắc các bệnh rối loạn chuyển hóa cao hơn. Tăng acid uric máu có thể do chế độ ăn hoặc bệnh nhân có dùng thuốc lợi tiểu furosemide gây giảm thải acid uric và tăng nguy cơ lắng đọng ở khớp, gây ra bệnh gút.

Có 3,7% bệnh nhân có bất thường về tuyến giáp (có thể cường giáp hay suy giáp). Fazati nghiên cứu về phối hợp viêm tuyến giáp mạn tính

Hashimoto và XCBHT ở 20 bệnh nhân XCBHT, thấy có 6 bệnh nhân bị viêm tuyến giáp Hashimoto. Ở bệnh nhân XCBHT, cả Th1 và Th2 đều tăng cường hoạt hóa miễn dịch, do đó nồng độ trong máu ngoại vi tăng lên. Người ta nhận thấy có mối liên quan giữa Th1 hoạt hóa và viêm tuyến giáp Hashimoto. Do đó, có thể có mối liên quan giữa XCBHT và các bệnh tự miễn nói chung và bệnh lý tuyến giáp tự miễn nói riêng (suy giáp, basedow, viêm tuyến giáp) [152]. Hinchcliff (2012) nhận thấy bệnh lý tuyến giáp chiếm tỷ lệ khá cao 29/153 (18,9%) [153].

Các nhà nghiên cứu đã khẳng định tiếp xúc với hóa chất (đặc biệt là silic) là yếu tố nguy cơ khởi phát XCBHT, ước tính nguy cơ tương đối ở nam giới là 3,02, ở nữ giới 1,03 [31]. Nguyễn Xuân Thủy nhận thấy 16/30 bệnh nhân XCBHT có tiếp xúc với bụi silic [121]. Nghiên cứu của chúng tôi không khai thác chính xác tiền sử tiếp xúc với các yếu tố nguy cơ của người bệnh.

Tác giả Guillevin thấy 38% chẩn đoán bệnh sau mãn kinh cho thấy vai trò của hormone sinh dục trong việc khởi phát bệnh [131].

Các nghiên cứu về gia đình đã chứng minh rằng nguy cơ mắc XCBHT tăng lên trong gia đình của bệnh nhân XCBHT, đặc biệt người thân hệ thứ nhất của bệnh nhân, so với dân số nói chung. Trong một nghiên cứu 703 gia đình ở Hoa Kỳ, trong đó có 11 gia đình có bệnh nhân XCBHT nhận thấy trong gia đình bệnh nhân XCBHT gặp tỷ lệ đáng kể anh chị em và người thân hệ thứ nhất mắc XCBHT so với quần thể dân cư chung với nguy cơ tương đối (RR) là 15. Cho đến nay tiền sử gia đình có người mắc XCBHT là yếu tố nguy cơ mắc bệnh lớn nhất được xác định, mặc dù nguy cơ tuyệt đối là thấp. Các nghiên cứu cặp sinh đôi mắc XCBHT lớn nhất được công bố cho đến nay với 42 cặp sinh đôi trong đó có 24 cặp sinh đôi cùng trứng, không chứng minh được tỷ lệ mắc bệnh cao hơn trong nhóm sinh đôi cùng trứng so với các cặp song sinh khác trứng. Tuy nhiên, sự phù hợp đối với kháng thể kháng nhân dương tính ở các cặp sinh đôi cùng trứng là 90% cao hơn so với các cặp

sinh đôi khác trứng 40% có ý nghĩa thống kê, cho thấy rằng có ảnh hưởng của di truyền đến tự miễn dịch. Một nghiên cứu dựa vào cơ sở dữ liệu xác định nguy cơ tương đối tăng đáng kể hiện tượng Raynaud (RR = 6,38, khoảng tin cậy 95% CI = 3,44 -11,83) ở người thân thể hệ đầu tiên của bệnh nhân XCBHT so với gia đình bình thường, cũng như tăng nguy cơ mắc các bệnh tự miễn khác như lupus ban đỏ hệ thống, hội chứng Sjögren, viêm da cơ, viêm khớp dạng thấp và bệnh phổi kẽ. Các nghiên cứu đều chứng minh có mối liên hệ giữa di truyền và bệnh tự miễn nói chung đặc biệt là XCBHT [154].

Các yếu tố nguy cơ cho sự phát triển của XCBHT đã được ghi nhận bao gồm: giới tính, chủng tộc, tuổi, tiền sử gia đình, số con trong gia đình và các yếu tố di truyền [154].

4.2. Đặc điểm lâm sàng và cận lâm sàng.

4.2.1. Biểu hiện toàn thân

Kết quả ở biểu đồ 3.4 cho thấy các triệu chứng toàn thân rất đa dạng: rụng tóc 74,5%, ngứa da: 42,5%, phù: 15,1%, khô mắt, miệng 42,5%. Tác giả Varga cho thấy các biểu hiện toàn thân rất thường gặp nhưng không đặc hiệu cho bệnh như: mệt mỏi 76%, kiệt sức 68%, cảm giác đau 67%, mất ngủ 66% [4]. Tỷ lệ bệnh nhân bị khô mắt, khô miệng khá cao, đó là kết quả của xơ hóa tuyến nước bọt và tuyến lệ đạo có thể dẫn tới sâu răng. Điều này đặt ra vấn đề cần tăng cường vệ sinh hàng ngày đặc biệt là vệ sinh răng miệng [155]. Ngứa da là do xơ hóa tổ chức dưới da làm cho da khô, ngứa, bệnh nhân có thể gãi chày xước đóng vảy da. Biểu hiện phù có thể do tổn thương thận (viêm cầu thận, hội chứng thận hư, suy thận) hoặc do tổn thương tim (suy tim), cũng có thể do giảm albumin máu do dinh dưỡng.

Có 82,1% bệnh nhân bị sút cân khi mắc bệnh trong đó 70,8% ở mức độ nhẹ <5% trọng lượng cơ thể, mức độ vừa: 10,4%, mức độ nặng từ 15-20% trọng lượng cơ thể: 0,9%. BMI trung bình của bệnh nhân: $19,3 \pm 2,6 \text{ kg/m}^2$, trong đó nhẹ cân 40,6%. Kết quả nghiên cứu của chúng tôi thấp hơn của tác

giả khác, Hetteema (2008) nghiên cứu 49 bệnh nhân thấy BMI $23,7 \pm 2,9$ [150], còn tác giả Meier nghiên cứu thấy BMI là 24,1 [126]. Cả 2 tác giả trên đều nghiên cứu trên đối tượng bệnh nhân người Châu Âu thường có thể lực, chiều cao, cân nặng hơn người Việt Nam. Suy dinh dưỡng là biểu hiện rất thường gặp ở bệnh nhân XCBHT [85]. Các nghiên cứu lâm sàng báo cáo nguy cơ suy dinh dưỡng ở bệnh nhân XCBHT 28% - 56%. Suy dinh dưỡng tác động tiêu cực đến chất lượng cuộc sống, cũng như tình trạng bệnh tật. Trước đây, suy dinh dưỡng là nguyên nhân gây ra 12% các ca tử vong của bệnh nhân XCBHT. Tuy nhiên, gần đây các trường hợp tử vong liên quan đến suy dinh dưỡng đã giảm, có thể do hỗ trợ dinh dưỡng đã cải thiện, nhưng vẫn chiếm tới 4% của tất cả các trường hợp tử vong [84]. Bệnh nhân có thể giảm cân nặng do rất nhiều nguyên nhân: Do tình trạng bệnh kéo dài nên dẫn tới mệt mỏi, chán ăn, tâm trạng xáo trộn, trầm cảm và lo âu có thể tăng hoặc giảm cảm giác thèm ăn, do rối loạn đường tiêu hóa nên kém hấp thu dinh dưỡng [84]. Chỉ số khối cơ thể $BMI < 18,5 \text{ kg/m}^2$ gọi là suy dinh dưỡng thiếu protein, năng lượng có thể thấy thiếu dinh dưỡng như sắt, acid folic hoặc vitamin B12, carotene, folate huyết thanh. Chỉ số Albumin máu thường được sử dụng để sàng lọc hội chứng kém hấp thu, albumin máu thường giảm trong suy dinh dưỡng cấp tính và bình thường khi suy dinh dưỡng kéo dài và cơ thể đã thích nghi với tình trạng đó. Khi Albumin máu dưới 35g/l phải nghĩ đến tình trạng thiếu protein năng lượng, nếu nghĩ đến kém hấp thu có thể xét nghiệm thêm acid methylmalonic, kẽm, nồng độ vitamin D 25-OH, vitamin K, thời gian prothrombin [85].

Kết quả ở bảng 3.2 đánh giá về các yếu tố gây viêm trong cơ thể. Giá trị trung bình của máu lắng sau 1 giờ là $38,67 \pm 24,5\text{mm}$, máu lắng sau 2 giờ $62,94 \pm 32,46\text{mm}$, CRP $2,01 \pm 2,78\text{mg/dl}$, ferritin $809,26 \pm 1215,56\text{ng/ml}$, Procalcitonin $0,162 \pm 0,25\text{ng/ml}$. Tỷ lệ bệnh nhân có tăng các yếu tố viêm tương đối cao.

Tác giả Dimitroulas (2010) nghiên cứu trên 52 bệnh nhân có kết quả máu lắng $16 \pm 4,5$ mm, CRP 4 ± 1 mg/dl [143], tác giả Hetteema (2008): CRP $0,35$ mg/dl [150], Meier (2012) tổng kết 7566 bệnh nhân thấy tỷ lệ bệnh nhân có tăng CRP là 34,1% [126], Deuschle (2011) CRP tăng 7,4% [156]. Allanore (2003) nghiên cứu 40 bệnh nhân CRP $0,87 \pm 0,8$ mg/dl, máu lắng $17,6 \pm 16$ mm/giờ [157], Dimitroulas (2008) máu lắng $16 \pm 4,5$ [143].

Tác giả Muangchang (2012) nghiên cứu 1043 bệnh nhân thấy CRP tăng 25,7% bệnh nhân và máu lắng tăng 38,2%. Giá trị trung bình của CRP ở bệnh nhân XCBHT chung $0,954 \pm 1,998$ mg/dl, XCBHT lan tỏa là $1,198 \pm 2,541$ mg/dl, XCBHT khu trú: $0,815 \pm 1,609$ mg/dl. Máu lắng ở bệnh nhân XCBHT chung $21,90 \pm 21,03$ mm, XCBHT lan tỏa $24,70 \pm 23,57$ mm, XCBHT khu trú $20,24 \pm 19,47$ mm [158]. Nhiều nghiên cứu nhận thấy máu lắng tăng (trên 25mm/giờ) là một chỉ số để đánh giá mức độ hoạt động của bệnh và nguy cơ tử vong tuy nhiên độ đặc hiệu không cao [29]. Kết quả nghiên cứu của chúng tôi cho thấy tốc độ máu lắng cao hơn đáng kể ở bệnh nhân có TADMP (bảng 3.25), máu lắng sau 1 giờ ở bệnh nhân có TADMP là $63 \pm 40,7$ mm, bệnh nhân không TADMP là $32,6 \pm 22,8$ mm, sau 2 giờ ở bệnh nhân có TADMP là $84,4 \pm 37$ mm, bệnh nhân không TADMP là $57,8 \pm 29,5$ mm ($p < 0,05$). Allanore nhận thấy máu lắng trên 28mm/giờ là yếu tố nguy cơ của TADMP. Máu lắng của bệnh nhân XCBHT không TADMP là $18,1 \pm 15,2$ mm/giờ và bệnh nhân có TAMP là $33,7 \pm 26,6$ mm/giờ, $p = 0,008$ [159].

CRP là một protein do tế bào gan sản xuất do tác dụng kích thích của các cytokin viêm như IL-6, IL-1 và IFN- α . CRP có thể tăng bởi nhiều kích thích khác hơn là nhiễm khuẩn và được sử dụng như một dấu hiệu của nhiễm trùng và viêm. Đa số bệnh nhân XCBHT có nồng độ CRP bình thường và ổn định, khoảng 1/4 bệnh nhân có tăng CRP có thể do viêm cơ, viêm mạch [81]. Tác giả Muangchang nhận thấy nồng độ CRP cao hơn đáng kể ở giai đoạn đầu của bệnh XCBHT (thời gian mắc bệnh dưới 3 năm) bởi vì ở giai đoạn này

các quá trình viêm diễn ra mạnh mẽ, sau đó là xơ hóa nên theo thời gian nồng độ CRP trở về bình thường [158]. Tác giả này cũng nhận thấy có mối tương quan có ý nghĩa thống kê giữa nồng độ CRP cao và mức độ hoạt động cũng như mức độ nặng của bệnh. CRP tăng cao có liên quan đến giảm các chỉ số: thông số của chức năng phổi, phân độ suy tim theo NYHA và chỉ số đánh giá sức khỏe [158]. Nồng độ CRP tăng có liên quan đến nguy cơ biến cố mạch vành trong tương lai [162]. Thường gặp nồng độ CRP cao ở bệnh nhân XCBHT lan tỏa đặc biệt là giai đoạn sớm của bệnh. Dung tích toàn phổi (TLC) <80%, điểm Rodnan, creatinine máu là các yếu tố dự báo về tăng nồng độ của CRP (OR 2,76, CI khoảng tin cậy 95%: 1,73-4,40, p= 0,0001) và tăng tốc độ máu lắng [158]. Trong nghiên cứu của chúng tôi, nồng độ CRP cao hơn rõ rệt ở nhóm bệnh nhân XCBHT có TTPK (kết quả ở bảng 3.26).

Procalcitonin là một tiền chất hormone của calcitonin, được các tế bào cận nang (parafollicular) của tuyến giáp tiết ra. Người ta nhận thấy procalcitonin tăng lên trong các bệnh nhiễm khuẩn nhưng lại không tăng trong các bệnh do virus hoặc các tình trạng viêm khác của cơ thể. Đây là một chỉ số đặc hiệu cho nhiễm khuẩn và nhiễm khuẩn huyết. Những nghiên cứu về lâm sàng cho thấy procalcitonin giúp phân biệt có nhiễm khuẩn hay không nhiễm khuẩn, nhiễm khuẩn do vi khuẩn hay virus, từ đó rút ngắn thời gian chẩn đoán bệnh, theo dõi đáp ứng với điều trị kháng sinh và kiểm soát ổ nhiễm khuẩn tốt hơn các yếu tố khác. Tác giả Shi (2015) nghiên cứu trên 112 bệnh nhân mắc bệnh tự miễn nhận thấy nồng độ procalcitonin tương quan với mức độ nhiễm khuẩn [160]. Joo (2011) nghiên cứu 79 bệnh nhân mắc bệnh tự miễn thấy nồng độ CRP, procalcitonin cao hơn đáng kể ở nhóm bệnh nhân nhiễm trùng so với nhóm bệnh nhân xảy ra đợt cấp của bệnh (CRP ở nhóm đợt cấp của bệnh: $6,42 \pm 7,01$ (mg/dl), nhóm nhiễm trùng: $11,96 \pm 9,6$ (mg/dl), procalcitonin ở nhóm đợt cấp của bệnh: $0,09 \pm 0,09$ (ng/ml), nhóm nhiễm trùng: $2,44 \pm 6,55$ (ng/ml)). Procalcitonin có độ nhạy và độ đặc hiệu

cao hơn CRP khi phân biệt giữa nhiễm trùng và đợt cấp của bệnh [161]. Nghiên cứu của chúng tôi không đi sâu vào đánh giá tăng CRP và procalcitonin là do nhiễm khuẩn hay do đợt cấp của bệnh.

4.2.2. Tổn thương da

Kết quả ở biểu đồ 3.5 cho thấy: 100% bệnh nhân có hiện tượng Raynaud và cứng da mặt, đầu chi, 93,5% cứng da toàn thân, sạm da 89,6%, giảm sắc tố da 72,6%.

Xơ cứng bì có nghĩa là cứng da, là dấu hiệu lâm sàng chính của bệnh XCBHT. Thay đổi da thường bắt đầu ở các ngón tay và bàn tay: ban đầu là sưng đầu ngón tay thường do viêm khớp có thể xuất hiện trước dày da dẫn đến tình trạng viêm khớp không rõ ràng trước khi chẩn đoán, tổn thương lan dần lên ngón tay, bàn tay, cẳng tay và dần dần da trở nên cứng [162]. Mức độ dày da phụ thuộc vào loại XCBHT và thời gian mắc bệnh [81]. Theo thời gian, quá trình này có thể ổn định (XCBHT khu trú) hoặc tiếp tục tiến triển lan đến cánh tay, ngực, cổ, bụng và thân mình (XCBHT lan tỏa) [162]. Park (2015) nhận thấy tỷ lệ sưng phồng ngón tay rất cao 53,1% [163]. Xơ hóa da ở bàn tay, cánh tay, mặt và ngực làm cho da khô ráp, seο rỗ phù nề, cong uốn, loét thiếu máu cục bộ và tiêu xương đốt ngón xa [155].

Thay đổi ngoài da khác bao gồm da sáng bóng hoặc thay đổi sắc tố da tăng sắc tố gây sạm da, mất sắc tố làm cho da giống như bị bạch biến, có thể gây ra ngứa, rụng lông, tóc ở vùng da bị tổn thương, giãn mạch ở mặt, niêm mạc miệng, ngực và bàn tay, calci hóa dưới da [18],[81]. Sự tiến triển nhanh chóng của dày da tăng nguy cơ tổn thương tim và viêm cầu thận trong khoảng 4 năm sau chẩn đoán bệnh [29]. Nghiên cứu của chúng tôi tỷ lệ bệnh nhân bị thay đổi sắc tố da cao hơn các tác giả khác: Varga (2015) thấy 47% bệnh nhân có thay đổi sắc tố da [4], Coral-Alvarado (2008) nghiên cứu 349 bệnh nhân: Giãn mạch da 67,6%, calci hóa 26,4%, giảm sắc tố da 17,4%, tăng sắc tố da 18,6% [145]. Nguyên nhân của sự khác biệt này có thể do Việt Nam nằm ở vùng nhiệt đới và đa số bệnh nhân là nông dân hoặc lao động chân tay nên thường xuyên phải tiếp xúc với ánh nắng mặt trời do đó da dễ bị biến đổi màu sắc. Rối loạn sắc tố da (tăng hoặc giảm sắc tố) làm tăng nguy cơ TAĐMP do

có thể liên quan đến tăng sản xuất keratinocyte một sản phẩm của endothelin-1 (là yếu tố có tác dụng co mạch và hiệu ứng tăng sinh). Có bằng chứng chỉ ra rằng endothelin-1 có tác dụng dinh dưỡng cho da và tham gia vào tổng hợp melanin [145].

Cùng với tiến triển của bệnh, có thể xảy ra loét ở khớp và da bị cứng từ khớp ngón xa đến khớp bàn ngón làm cho ngón tay bị uốn cong lại, cổ tay và khuỷu tay cũng có thể bị uốn cong [81]. Có 19,9% bệnh nhân khó nắm tay, tức là khi nắm tay đầu chi không chạm được vào lòng bàn tay làm ảnh hưởng đến công việc và sinh hoạt hàng ngày của người bệnh.

Kết quả ở bảng 3.3 về điểm dày da theo Rodnan sửa đổi. Điểm dày da ngón tay: $4,9 \pm 1,3$, bàn tay: $3,7 \pm 1,3$, bàn chân: $3 \pm 1,3$, cẳng tay: $2,3 \pm 1,1$, mặt: $1,74 \pm 0,48$, ngực: $1,0 \pm 0,6$ điểm dày da trung bình $20 \pm 6,6$, có 78,3% bệnh nhân điểm Rodnan trên 14 điểm.

Kết quả của chúng tôi tương tự như các tác giả Diab (2014) điểm Rodnan: $18,1 \pm 10,3$ [148], Clements (2007) là 20,8 [164], Walker (2007) 19 ± 10 [22] và thấp hơn tác giả Volpinari (2011) điểm Rodnan $23,6 \pm 8,9$ [165], cao hơn kết quả của Khanna (2005) $14,34 \pm 10,8$ [144], Hachulla (2005) Rodnan $13,4 \pm 10,9$ [166], Schneeberger điểm Rodnan 11,8 [76], Tashkin (2006) là $14,7 \pm 0,9$ [167] do các tác giả này nghiên cứu cả bệnh nhân XCBHT lan toả và khu trú.

Xơ cứng da thường gặp ở ngón tay, bàn tay hơn các vùng da khác của cơ thể [126], do vậy một số tác giả đề nghị dùng chỉ số ngón chân - cánh tay để đo lường tổn thương mạch máu ở bệnh nhân XCBHT [168]. Điểm tổn thương da ở mức 14 điểm là giá trị giới hạn để đánh giá tổn thương da lan toả và có liên quan đến viêm phế nang của phổi [12].

Nghiên cứu của chúng tôi thấy có mối tương quan có ý nghĩa thống kê giữa điểm Rodnan và TAĐMP cũng như TTPK (bảng 3.25, 3.26).

Các nghiên cứu quan sát nhận thấy mức độ hoạt động của bệnh XCBHT lan tỏa có tương quan với mức độ tổn thương da và hầu hết các nghiên cứu đều sử dụng điểm Rodnan sửa đổi là công cụ chủ yếu để đánh giá độ dày da. Tuy nhiên, những bằng chứng gần đây cho thấy điểm tổn thương da có thể không tương quan tuyến tính với mức độ hoạt động tổng thể của bệnh do vậy, năm 1999 Medsger đưa ra bảng đánh giá mức độ nặng của bệnh và sau đó sửa đổi vào năm 2003. Chỉ số này đánh giá mức độ nặng của bệnh dựa trên 9 hệ thống cơ quan khác nhau, nó rất dễ dàng thực hiện và được chấp nhận rộng rãi như là một biện pháp tốt để đánh giá bệnh XCBHT [17].

Kết quả ở bảng 3.21 chỉ số Medsger về đánh giá mức độ nặng của bệnh: Trong số 9 cơ quan được đánh giá tổn thương mạch máu gặp nhiều nhất $2,2 \pm 1,1$ điểm, tiếp đó là tổn thương da $1,9 \pm 0,6$ điểm và tổn thương phổi $1,5 \pm 1$ điểm. Tổn thương tiêu hóa cũng thường gặp $1,1 \pm 0,6$ điểm, các biểu hiện toàn thân cũng có tỷ lệ cao $1,2 \pm 0,9$ điểm. Ít gặp tổn thương thận $0,3 \pm 0,6$ điểm và tim $0,4 \pm 0,6$ điểm. Tổng điểm Medsger của nhóm bệnh nhân nghiên cứu là $10,2 \pm 3,6$ điểm. Điểm Medsger có tương quan tuyến tính với cả TADMP và TTPK ($p < 0,05$).

4.2.3. Tổn thương đầu chi

Kết quả ở biểu đồ 3.6: 100% bệnh nhân bị Raynaud, loét đầu chi: 26,4%, hoại tử đầu chi: 19,8%, sẹo lõm đầu chi: 74,5%, cắt cụt chi: 8,5%.

Meier và cộng sự (2011) tổng kết 7655 bệnh nhân từ 174 trung tâm chủ yếu ở Châu Âu thu được kết quả: 2838 bệnh nhân XCBHT lan tỏa và 4481 bệnh nhân XCBHT khu trú. Hiện tượng Raynaud 96,3%, soi mao mạch đầu chi có bất thường ở 90,9% bệnh nhân. Tuổi xuất hiện Raynaud $42,2 \pm 14,7$, tuổi xuất hiện triệu chứng đầu tiên không phải Raynaud $44,2 \pm 14,2$. Loét đầu chi 42,4% [126].

Alhajeri nghiên cứu trên 724 bệnh nhân: Sưng phồng đầu ngón tay 63%, xơ cứng da 98%, loét đầu chi 54%, sẹo lõm đầu chi 43%, giãn mạch

76%, bất thường khi soi mao mạch đầu chi 76%, Raynaud 98% [2]. Correa và cộng sự (2010) thấy biểu hiện sẹo lõm đầu chi, giảm hấp thu hoặc cắt cụt chi 25/44 bệnh nhân (56,8%) [169].

Tác giả Diab và cộng sự nghiên cứu đa trung tâm trên 1417 bệnh nhân thu được kết quả XCBHT lan tỏa: 517 bệnh nhân (36,5%), XCBHT khu trú: 873 bệnh nhân (61,6%), 27 bệnh nhân XCBHT dạng sine 1,9% (không có xơ cứng da hoặc tổn thương da vùng gần). Raynaud 96,3%, Calci hóa: 30,6%, xơ cứng da: 96,3%, giãn mao mạch 71,7%, bất thường soi mao mạch đầu chi 74,4%, sẹo lõm đầu chi 54,9%, loét đầu chi 58,4% [148].

Walker và cộng sự nghiên cứu 3656 bệnh nhân XCBHT (1349 XCBHT lan tỏa và 2101 XCBHT khu trú) từ 102 trung tâm/30 nước: tuổi xuất hiện Raynaud $42,9 \pm 14,7$, tuổi xuất hiện triệu chứng đầu tiên không phải Raynaud $44,8 \pm 12,7$, Raynaud 96,1%, loét đầu chi 42,7% [22].

Hiện tượng Raynaud là do dày thành mạch máu, tắc mạch, phá hủy mạch và dày màng đáy mao mạch. Những thay đổi ở mao mạch đầu chi là một trong những dấu hiệu sớm nhất của XCBHT. Hơn nữa, tổn thương mạch máu là cơ sở cho các biểu hiện lâm sàng chính của XCBHT bao gồm TADMP, rối loạn chức năng tim và tổn thương thận (viêm cầu thận xơ cứng bì) [24]. Hiện tượng Raynaud là biểu hiện thường gặp ở bệnh nhân XCBHT, trên 95% bệnh nhân bị Raynaud, phản ánh tình trạng tổn thương vi mạch máu lan tỏa. Ngón tay của bệnh nhân có thể thay đổi từ trắng (co thắt mạch) đến màu xanh-tím (thiếu máu cục bộ) màu đỏ (sung huyết), do tiếp xúc với nhiệt độ lạnh hoặc căng thẳng thần kinh [81]. Hiện tượng Raynaud thường xuất hiện trước tổn thương da và xơ hóa nội tạng nhiều năm, thậm chí nhiều thập kỷ. Do đó, tại thời điểm chẩn đoán Raynaud, cần phải xác định thêm các yếu tố nguy cơ để chẩn đoán xác định bệnh XCBHT hoặc có kế hoạch theo dõi sự xuất hiện của bệnh trong tương lai [170]. Trong nghiên cứu của chúng tôi thời gian trung bình từ khi xuất hiện Raynaud đến khi chẩn đoán bệnh là 1 năm.

Koenig và cộng sự (2008) theo dõi 586 bệnh nhân bị Raynaud với thời gian trung bình 3,197 bệnh nhân-năm thu được kết quả: 12,6% mắc XCBHT và ước tính nguy cơ mắc bệnh ở 5 năm, 10 năm, 15 năm tương ứng là 47%, 69% và 79%. Những bệnh nhân được chẩn đoán XCBHT thì tuổi xuất hiện Raynaud thường muộn hơn các nhóm khác. Cứ tăng 1 năm tuổi khi xuất hiện Raynaud thì nguy cơ mắc bệnh tăng thêm 4% [170]. Đa số các nghiên cứu đều nhận thấy hiện tượng Raynaud có tỷ lệ cao Gupta (2007) Raynaud 88,4% bệnh nhân [132]. Coral-Alvarado (2008) là 92% [145], Guillevin (2012) Raynaud 99,4%, loét đầu chi 23,3% [131].

Cutolo nhận thấy có mối liên quan giữa thời gian bị Raynaud và mức độ tổn thương mao mạch thông qua soi mao mạch đầu chi. Soi mao mạch thấy các bất thường về mạch máu và nhìn thấy mao mạch bị giãn ở 34-89% bệnh nhân. Soi mao mạch đầu chi có thể phát hiện dấu hiệu bất thường 6 tháng trước khi xuất hiện các triệu chứng của bệnh [171]. Giảm mật độ mao mạch đầu chi có tương quan với mức độ nặng của TADMP [23]. Giai đoạn sớm: cấu trúc và tỷ trọng của mạch máu còn được duy trì, các mao mạch tăng kích thước hình thành mao mạch khổng lồ và xuất huyết. Giai đoạn hoạt động có đặc điểm là các mao mạch khổng lồ và xuất huyết nhiều hơn, có hiện tượng mất mạch và đảo lộn cấu trúc mao mạch. Giai đoạn muộn: cấu trúc mao mạch bị đảo lộn trầm trọng, xuất hiện các nhánh mạch, rất ít mao mạch khổng lồ, không có xuất huyết và có nhiều vùng vô mạch. Nghiên cứu của tác giả này thấy thời gian từ khi xuất hiện Raynaud đến khi chẩn đoán bệnh là 6 năm (tuổi khi bị Raynaud: 42 ± 15 so với, tuổi chẩn đoán bệnh: 48 ± 13) [172]. Tuy nhiên ở Việt Nam hiện chưa sử dụng máy để soi mao mạch đầu chi rộng rãi do đó chưa thể sàng lọc, phát hiện sớm tổn thương mạch máu để có thể chẩn đoán bệnh sớm.

Loét đầu chi làm cho bệnh nhân đau đớn nhất là khi bị nhiễm trùng, giảm chức năng của tay, viêm xương tủy làm cho bệnh nhân phải nhập viện

điều trị. Loét đầu chi ảnh hưởng khoảng 50% bệnh nhân và 75% loét xuất hiện trong vòng 5 năm sau chẩn đoán bệnh. Việc phát hiện sớm những bệnh nhân có nguy cơ cao phát triển loét đầu chi để có thể điều trị dự phòng, giảm tỷ lệ mắc và chi phí xã hội. Soi mao mạch đầu chi là một kỹ thuật hình ảnh để nghiên cứu vi mạch và là một trong những công cụ đáng tin cậy cho việc chẩn đoán và phân loại những tổn thương mạch máu đầu chi trong XCBHT [23].

4.2.4. Tổn thương cơ, xương khớp

Tỷ lệ bệnh nhân có tổn thương cơ, xương khớp 87,7% (kết quả ở biểu đồ 3.7), trong đó: đau khớp 83%, cứng khớp 36,8%, biến dạng khớp 13,2%, tiêu xương 9,4%, đau cơ, yếu cơ 51,9%. Có 29,6% bệnh nhân có biểu hiện tăng men cơ (CK) với giá trị trung bình của CK 404,4U/l.

Nghiên cứu của một số tác giả: Varga (2015) cứng khớp 74% [4], Deuschle (2011) tổn thương cơ xương khớp 67,4%, tăng CK 1,1% [156]

Walker và cộng sự (2007) cứng khớp 47,1%, yếu cơ 37,1%, teo cơ 21,1%, tăng men cơ 11,3% [22]. Meier và cộng sự (2011) yếu cơ 33,5%, teo cơ 18%, cứng khớp 48,7%, tăng CK 13,4% [126], Guillevin (2012) đau cơ 46%, đau khớp 58,5% [131]. Coral (2008) đau cơ, đau khớp 61,3% [145].

Tổn thương cơ xương thường xuất hiện ở giai đoạn đầu của XCBHT, khoảng 2/3 bệnh nhân có biểu hiện cơ xương khớp trước khi xuất hiện những thay đổi điển hình trên da và có thể là nguyên nhân khiến bệnh nhân phải đi khám bệnh [18]. Bàn tay sưng húp với đau khớp và đau cơ có thể khó khăn trong việc cầm nắm. Sờ thấy da thô ráp ở cơ duỗi và cơ gấp bàn tay, đầu gối và mắt cá chân. Mài mòn gân thường gặp ở XCBHT lan tỏa. Do đó, khi xuất hiện các dấu hiệu đầu tiên cần phải sàng lọc để chẩn đoán sớm bệnh và đánh giá tổn thương của cơ quan nội tạng [81].

Tác giả Carmel (2015) nghiên cứu 54 bệnh nhân XCBHT nhận thấy tỷ lệ kháng thể kháng vitamin D ở bệnh nhân XCBHT cao hơn so với nhóm chứng và bệnh nhân thường phải dùng corticoid do đó tỷ lệ loãng xương, giảm

mật độ xương, đau xương khớp tăng lên [173]. Thiếu vitamin D có liên quan đến giảm DLCO đã được chứng minh trong một nghiên cứu 327 bệnh nhân [114]. Thêm vào đó đa phần bệnh nhân ở độ tuổi trung niên kèm theo quá trình thoái hóa khớp, xương do đó tổn thương cơ xương khớp chiếm tỷ lệ cao.

Tổn thương cơ gặp 16-81% bệnh nhân thường gặp ở XCBHT lan tỏa và có liên quan chặt chẽ với tổn thương tim [101], nghiên cứu của Clements (2007) tỷ lệ yếu cơ gốc chi 15,9% [164].

Yếu cơ là biểu hiện thường gặp ở bệnh nhân XCBHT (60-80%) và kết hợp với tăng nồng độ creatinin kinase (CK), aldolase, bất thường trên điện cơ như giảm biên độ của sóng điện cơ, gia tăng thời gian dẫn truyền tiềm tàng. Tổn thương xương gặp 6% bệnh nhân và giảm tái hấp thu do tổn thương các búi mạch ở đầu tận ngón tay, xung quanh khớp gây loãng xương, loét mu tay ở vùng khớp bàn ngón và khớp ngón gàn. Độ nắm của bàn tay bị ảnh hưởng có thể gặp 9% - 15% bệnh nhân [18].

Calci hóa tổ chức dưới da vùng quanh khớp có thể nặng nề hơn bởi những vết loét gây ra đau đớn, cũng có thể ở những vùng tì đè của xương chậu, cột sống, khuỷu tay và đầu gối. Các gân của khớp ngón tay, cánh tay, chân và cổ có thể bị thay đổi bởi xơ hóa gây mài mòn, đây là dấu hiệu lâm sàng đặc trưng của bệnh XCBHT [18].

Xơ hóa mô kẽ và thâm nhiễm lympho bào ở cơ xương và màng hoạt dịch có thể gây ra yếu cơ gốc chi, viêm đa khớp đối xứng và lạo xạo ở khớp. Cung cấp máu nghèo nàn do các mạch máu bị tổn thương cùng với tích tụ các sản phẩm của của chuyển hóa yếm khí kích hoạt bộ phận cảm nhận đau gây ra đau cơ do thiếu máu cục bộ. Da xơ cứng tăng dần gây suy giảm chức năng tay và khớp theo thời gian làm giảm vận động và ảnh hưởng tới cuộc sống của người bệnh [155].

4.2.5. Tổn thương tiêu hóa

Kết quả ở biểu đồ 3.8, bảng 3.5 cho thấy: Tồn thương tiêu hóa: 87,7%, các biểu hiện: nuốt nghẹn, nuốt khó 58,5%, ợ nóng 80,2%, rối loạn đường tiêu hóa dưới 10,4%, khó há miệng 71,7%, độ mở miệng trung bình $4,2 \pm 0,78\text{cm}$. Có 40 bệnh nhân được soi dạ dày thì tỷ lệ viêm dạ dày 90%, loét dạ dày, thực quản, hành tá tràng 7,5%, trào ngược dạ dày thực quản 20%, nắm thực quản 7,5%.

Nghiên cứu của một số tác giả: Walker (2007) tổn thương thực quản 68,2%, dạ dày 26,6%, đường tiêu hóa dưới 22,5% [22]. Meier (2011) các rối loạn thực quản 69,5%, triệu chứng dạ dày 27,1%, biểu hiện đường tiêu hóa dưới 24,1%. Tỷ lệ dùng thuốc ức chế bơm Proton là 65,2% cao nhất trong số các loại thuốc bệnh nhân phải sử dụng (thuốc chẹn kênh Canxi 52,7%, corticosteroid 45,3%) [126]. Monaco (2011) thấy tỷ lệ bệnh nhân tổn thương đường tiêu hóa 75,4% [25], Diab nhận thấy 70% bệnh nhân có rối loạn nhu động thực quản [148]. Một nghiên cứu trên 586 bệnh nhân báo cáo có 54% nuốt khó, 64% trào ngược dạ dày thực quản và 43% nóng sau xương ức [84]

Các tài liệu đều ghi nhận gần 90% bệnh nhân XCBHT có tổn thương đường tiêu hóa, trong đó khoảng 50% có biểu hiện lâm sàng [82]. Các triệu chứng liên quan đến bệnh trào ngược dạ dày thực quản và nuốt khó hoặc thay đổi thói quen đi vệ sinh thứ phát do rối loạn nhu động đường tiêu hóa thường gặp ở giai đoạn đầu của XCBHT [81]. Bất kỳ phần nào của đường tiêu hóa đều có thể bị ảnh hưởng với các triệu chứng như nôn mửa, tiêu chảy, táo bón, giả tắc ruột [155]. Thực quản là cơ quan thường bị ảnh hưởng nhiều nhất, cả XCBHT khu khú và lan tỏa với niêm mạc thực quản mỏng có thể gây ra bệnh lý đáng kể, ngay cả khi bệnh nhân không có triệu chứng [81]. Bệnh nhân có thể bị trào ngược dạ dày-thực quản mãn tính, viêm thực quản, viêm dạ dày tá tràng và hẹp trường diên đường tiêu hóa với nguy cơ phát triển Barrett thực quản và ung thư. Giảm nhu động thực quản làm cho bệnh nhân khó nuốt, xơ hóa tuyến nước bọt dẫn tới giảm tiết nước bọt làm bệnh nhân bị khô miệng

nên tăng cảm giác chán ăn [84]. Chụp Barit thấy dạ dày giãn, mất trương lực, chậm voi dạ dày. Xuất huyết dạ dày và thiếu máu có thể xảy ra thứ phát do loạn sản mạch máu của đường tiêu hóa trên. Sự phát triển quá mức của vi khuẩn trong ruột non cùng với thiếu hụt dinh dưỡng (folate và vitamin B12) dẫn tới kém hấp thu rất thường gặp ở bệnh nhân XCBHT và có thể dẫn đến mất cân bằng điện giải, hạ kali máu, giảm prothombin máu, loãng xương và giảm protein máu điều này giải thích bệnh nhân thường bị thiếu dinh dưỡng. Giảm hấp thu mãn tính vitamin B12 có thể dẫn đến thoái hóa bán cấp tủy sống [155]. Thiếu máu có thể là một dấu hiệu của giãn mạch hang vị dạ dày (dạ dày hình dưa hấu). Đó là hình ảnh khi nội soi dạ dày phát hiện các túi mao mạch bị giãn xếp thành hàng dọc ở dưới niêm mạc hang vị dạ dày giống như các sọc trên quả dưa hấu [81]. Qua kết quả soi dạ dày có 3/40 bệnh nhân bị nắm thực quản có thể do bệnh nhân dùng corticoid và suy giảm dinh dưỡng làm giảm sức đề kháng của cơ thể nên dễ bị nhiễm trùng cơ hội.

Bằng chứng cho thấy trào ngược dạ dày thực quản có thể đóng góp vào việc khởi phát hoặc tiến triển của bệnh, mặc dù vai trò chính xác của trào ngược vẫn chưa được hiểu rõ.

Trào ngược dạ dày thực quản và rối loạn nhu động thực quản là yếu tố nguy cơ của TADMP. Cả 2 bệnh lý này đều làm giảm giá trị FVC và DLCO, có lẽ là do hít các thành phần từ dạ dày vào phổi, làm tổn thương nhu mô phổi và kích thích thần kinh phế vị gây tăng tiết axit thực quản và gây ra co thắt phế quản [145]. Viêm phổi do hít phải dịch acid tái diễn nhiều lần có thể dẫn đến sự phát triển của tổn thương phổi kẽ [155]. Tác giả Liu (2012) nghiên cứu 205 bệnh nhân XCBHT người Trung Quốc nhận thấy: FVC, FEV₁ và DLCO ở nhóm bệnh nhân XCBHT có trào ngược dạ dày thực quản thấp hơn và tỷ số FVC/DLCO cao hơn có ý nghĩa thống kê so với nhóm bệnh nhân XCBHT không có trào ngược dạ dày thực quản. Bệnh nhân XCBHT có trào ngược dạ dày thực quản bị tổn thương mạch máu nhiều hơn và trào ngược dạ dày thực

quản là yếu tố nguy cơ độc lập của TADMP (OR = 7,532, p = 0,030 với độ nhạy 68% và độ đặc hiệu 59,44%), do đó cần sàng lọc TADMP ở bệnh nhân XCBHT có trào ngược dạ dày thực quản [130]. Các nghiên cứu đã chứng minh rằng điều trị trào ngược dạ dày cải thiện triệu chứng và kết quả thăm dò chức năng phổi [145].

Các biểu hiện của đường tiêu hóa dưới như táo bón mãn tính và có thể dẫn đến tắc ruột. Một số trường hợp giả tắc nghẽn ruột chỉ được chẩn đoán xác định khi phẫu thuật bụng. Rối loạn chức năng cơ trơn ở hậu môn gây ra đại tiện không tự chủ cũng thường gặp. [162]. Nghiên cứu của chúng tôi bệnh nhân có biểu hiện tổn thương đường tiêu hóa dưới: táo bón, tiêu chảy, đau bụng mạn tính gặp 10,4%. Probiotic có thể cải thiện các triệu chứng đầy hơi, chướng bụng và trào ngược dạ dày [174].

Cứng da mặt làm tăng độ sâu của các nếp da quanh miệng làm cho bệnh nhân khó há miệng [162]. Khoảng 70% bệnh nhân có mặt bị biến dạng méo mó với teo cánh mũi và hạn chế mở miệng là hậu quả của co rút tổ chức dưới da [155]. Nghiên cứu của chúng tôi độ mở miệng trung bình 4,2cm làm ảnh hưởng tới ăn uống của người bệnh.

4.2.6. Tổn thương thận

Kết quả ở bảng 3.6 cho thấy: viêm cầu thận 11,3% giá trị trung bình của creatinine $76,92 \pm 59,41 \mu\text{mol/l}$, 49% bệnh nhân có mức lọc cầu thận $<90\text{ml/phút}$, 16% có protein niệu dương tính.

Kết quả nghiên cứu của chúng tôi creatinin máu trong giới hạn bình thường, kết quả này cũng tương tự như các tác giả Dimitroulas (2010): Creatinin máu $0,8 \pm 0,2\text{mg/dl}$ ($70,7 \mu\text{mol/l}$) [143]. Clements (2007) Creatinin máu $0,78\text{mg/dl}$ ($68,9 \mu\text{mol/l}$) [164], Allanore (2003) Creatinin máu $77 \pm 11 \mu\text{mol/l}$ [157].

Tổn thương thận gặp 10-15% bệnh nhân XCBHT, bệnh nhân bị XCBHT lan tỏa có nguy cơ cao hơn, nhưng tối đa 20% - 25%. Viêm cầu thận

thường xuất hiện sớm trong quá trình của bệnh, 75% các trường hợp xảy ra trong khoảng 4 năm sau các triệu chứng đầu tiên của xơ cứng bì. Bệnh nhân da đen và nam giới gặp viêm cầu thận nhiều hơn so với nữ giới [89],[132].

Sinh bệnh học của viêm cầu thận xơ cứng bì là do tổn thương tế bào nội mô dẫn đến dày nội mạc động mạch nhỏ của thận sau đó kết tập tiểu cầu, giảm tưới máu thận, kích hoạt hệ thống renin-angiotensin gây ra tăng huyết áp và tổn thương thận [162].

Những yếu tố nguy cơ của viêm cầu thận bao gồm sử dụng corticosteroid liều cao (trên 15mg prednisone/ngày), sự hiện diện của mài mòn gân, tràn dịch màng ngoài tim, thiếu máu mới khởi phát, người lớn tuổi và thai nghén. Viêm cầu thận xơ cứng bì đặc trưng bởi đột ngột khởi phát nhanh, tăng huyết áp, suy thận tiến triển nhanh với thiếu niệu, protein niệu, thiếu máu và tiểu máu vi thể kèm theo đau đầu, sốt, mệt mỏi, bệnh võng mạc tăng huyết áp, bệnh não và phù phổi. Chẩn đoán sớm viêm cầu thận xơ cứng bì khi bệnh ở giai đoạn khởi phát thường khó khăn và bệnh nhân thường đến muộn [23],[131]. Khoảng 10- 15% bệnh nhân XCBHT tổn thương thận có mức huyết áp trong giới hạn bình thường, nhưng tăng hơn so với giá trị huyết áp ban đầu của họ. Những bệnh nhân này thường có tổn thương thận nặng hơn và tỷ lệ tử vong cao hơn so với bệnh nhân viêm cầu thận xơ cứng bì có tăng huyết áp [90],[162]. Do đó theo dõi huyết áp thường xuyên là điều cần thiết để phát hiện sớm viêm cầu thận ở bệnh nhân XCBHT.

Trước đây viêm cầu thận là biến chứng nguy hiểm nhất và suy thận là nguyên nhân hàng đầu gây tử vong ở bệnh nhân XCBHT với tỷ lệ tử vong đến 85% trong 1 năm [81],[132],[162]. Hiện nay, tần số các ca tử vong do tổn thương thận đã giảm đáng kể so với 30 năm trước đó, từ 42% xuống còn 6%. Điều này có thể do chẩn đoán sớm và sử dụng thuốc ức chế men chuyển [29].

Nghiên cứu của chúng tôi mức lọc cầu thận cao hơn của một số tác giả khác và tỷ lệ giảm mức lọc cầu thận cũng cao hơn: Pavec (2011) mức lọc cầu

thận ước tính 83 ± 41 ml/phút [175]. Gupta (2012) nghiên cứu 87 bệnh nhân: Mức lọc cầu thận <90 ml/phút 5,7%, trung bình $77,55 \pm 29,15$ ml/phút, 4,6% trụ niệu, 1,1% hội chứng thận hư (protein niệu $\geq 3,5$ g/24 giờ), 12,6% tăng huyết áp. Có thể do bệnh nhân Việt Nam thường có các triệu chứng rõ ràng mới đi khám bệnh. Các nhà nghiên cứu đã khẳng định giảm mức lọc cầu thận có liên quan đến tăng nguy cơ tử vong của người bệnh [175].

Protein niệu trong nghiên cứu của chúng tôi tương tự như của tác giả Clements (2007) protein niệu/24h: 0,15mg/24h [150] nhưng tỷ lệ bệnh nhân có protein niệu trong nghiên cứu của chúng tôi cao hơn các tác giả khác Schneeberger (2013) protein niệu 6,2% [76], Walker viêm cầu thận 4,2%, protein niệu 9,2% [22]. Nghiên cứu của chúng tôi không gặp bệnh nhân nào có hội chứng thận hư.

4.2.7. Tổn thương huyết học

Kết quả ở biểu đồ 3.9 cho thấy: 29,2% bệnh nhân bị thiếu máu, sắt huyết thanh $11,66 \pm 6,45$ Umol/l ở mức thấp của bình thường. Kết quả này cao hơn của Coral-Alvarado (2008) là 5,1% [145]. Đa phần bệnh nhân ở vùng nông thôn do đó điều kiện sống thấp hơn, có thể nhiễm ký sinh trùng kèm theo nên tỷ lệ thiếu máu cao hơn các nghiên cứu ở nước ngoài. Nguyên nhân thiếu máu có thể do thiếu sắt (giảm cung cấp sắt do chế độ ăn uống không đầy đủ, chán ăn, tổn thương dạ dày ruột làm giảm hấp thu sắt, vitamin B12), do chảy máu dạ dày ruột, do thuốc, do tự kháng thể chống lại hồng cầu (phản ứng Coombs trực tiếp hoặc gián tiếp dương tính) hoặc thiếu máu do tình trạng bệnh lý mạn tính. Thiếu máu cũng có thể gây ra bởi aspirin, ibuprofen và các loại thuốc chống viêm không steroid (NSAID) được sử dụng để điều trị bệnh. Những loại thuốc này có thể gây kích ứng niêm mạc dạ dày, viêm loét dạ dày dẫn đến chảy máu. Thiếu máu có thể gây ra nhiều triệu chứng bao gồm mệt mỏi, khó thở hoặc hoa mắt, chóng mặt.

Có 4,7% bệnh nhân bị giảm bạch cầu. Nguyên nhân gây giảm bạch cầu có thể do bệnh, do dùng corticoide, thuốc ức chế miễn dịch hoặc do nhiễm trùng nặng gây ức chế tủy xương giảm sản sinh bạch cầu. 49,1% bệnh nhân có tăng bạch cầu do XCBHT là bệnh tự miễn, bệnh nhân có dùng thuốc ức chế miễn dịch do đó tỷ lệ nhiễm trùng tăng cao.

Giảm tiểu cầu gặp 6,6% bệnh nhân. Giảm tiểu cầu là biểu hiện hiếm gặp ở XCBHT. Nguyên nhân có thể do các kháng thể tấn công và tiêu diệt tiểu cầu khỏe mạnh, bệnh lý mạch máu nhỏ, thiếu máu huyết tán, giảm tiểu cầu nhiều là dấu hiệu nặng của bệnh. Số lượng tiểu cầu thấp có thể dẫn đến chảy máu và bầm tím trên da và nếu nghiêm trọng, có thể gây chảy máu trong [145]. Tỷ lệ bệnh nhân có tăng tiểu cầu là 17,9%.

Các nghiên cứu cơ bản làm sáng tỏ vai trò của tiểu cầu trong mạng lưới viêm và nhấn mạnh vai trò đó trong các bệnh lý có viêm. Hơn nữa, tiểu cầu có liên quan đến cân bằng nội mô trong cơ thể, đến một số rối loạn mạch máu và xơ. Do đó, tiểu cầu có tham gia vào sự tiến triển của bệnh thể hiện: Thứ nhất tiểu cầu có thể được kích hoạt thông qua chấn thương nội mô, cơ chế miễn dịch hoặc các lý do khác. Thứ hai, các chất trung gian có nguồn gốc từ tiểu cầu có thể ảnh hưởng rõ rệt đến tiến triển của bệnh. Các vai trò của tiểu cầu [176]:

1. Tiểu cầu có vai trò trung tâm của quá trình viêm:

- Tiểu cầu vận chuyển các chất trung gian có hoạt tính sinh học trong máu
- Các vi hạt có nguồn gốc tiểu cầu cũng có các chức năng chủ yếu của tiểu cầu.

- Mối quan hệ giữa tiểu cầu và tế bào nội mô là mối quan hệ “bạn bè” và “kẻ thù”: Tiểu cầu duy trì sự toàn vẹn của mạch máu, tiểu cầu và nội mô cùng gây ra quá trình viêm

- Tiểu cầu là nguồn gốc của các chất trung gian tạo mạch

- Chất trung gian của tiểu cầu tham gia hình thành trương lực mạch máu

- Tiểu cầu là nguồn gốc của các chất trung gian xơ hóa

2. Có các bằng chứng về hoạt hóa tiểu cầu ở bệnh nhân XCBHT

3. Có bất thường về hình thái, số lượng tiểu cầu ở XCBHT: tăng tiểu cầu, giảm tiểu cầu.

Kết quả ở bảng 3.7 cho thấy: 6,3% giảm prothrombin, 10,9% tăng APTT và 20,3% giảm, fibrinogen: 34,3% tăng, 6,2% giảm. Có 22/30 (73,3%) bệnh nhân có tăng D-dimer.

Đông máu có thể bị ảnh hưởng do tổn thương dạ dày ruột dẫn tới giảm hấp thụ vitamin K [155].

APTT kéo dài là tình trạng rối loạn đông máu nội sinh (giảm đông) có thể do thiếu hụt yếu tố bẩm sinh (hemophilia) hay do yếu tố đông máu đã bị tiêu thụ (hội chứng đông máu rải rác) hoặc do suy gan nặng không tổng hợp được yếu tố, cũng có thể do trong máu có chất ức chế đông máu nội sinh.

Fibrinogen tăng trong viêm nhiễm. Fibrinogen giảm có thể do tiêu thụ (đông máu rải rác), tiêu fibrin (tiêu sợi huyết) là những rối loạn có thể gặp trong các bệnh tự miễn.

D-dimer tăng trong quá trình hình thành và vỡ cục máu đông có thể do huyết khối tĩnh mạch sâu hoặc chứng đông máu lan tỏa nội mạch. Test D-dimer có vai trò quan trọng trong huyết khối tắc mạch nếu test này “âm tính” thì 90 – 95 % không có cục máu đông ở phổi hoặc ở tĩnh mạch sâu ở chân.

4.2.8. Các rối loạn miễn dịch

Kết quả ở bảng 3.8: kháng thể kháng nhân dương tính 70/80 (87,5%). Kết quả của một số tác giả: Walker và cộng sự (2007) kháng thể kháng nhân dương tính 92,1% [22], Viswanath (2013): 94,25% [32], Schneeberger (2013): 92,3% [76], Guillevin (2012): 90,3% [131], Gupta (2007): 83,9% [132], Dimitroulas (2010) 90,4% [143].

Xét nghiệm tự kháng thể là một phần quan trọng khi đánh giá ban đầu bệnh nhân XCBHT, các tự kháng thể xuất hiện trên 95% bệnh nhân và là dấu ấn sinh học hữu ích cho chẩn đoán xác định bệnh sớm và dự đoán các yếu tố nguy cơ [59],[177]. Các tự kháng thể có tính đặc hiệu cao với XCBHT, có liên quan đến phân nhóm xơ cứng bì và các tổn thương nội tạng. Tự kháng thể xuất hiện sớm với nồng độ cao trong quá trình của bệnh cho thấy vai trò quan trọng trong sinh bệnh học của XCBHT. Các nhà nghiên cứu kết luận rằng các tự kháng thể có thể góp phần vào cơ chế bệnh sinh và có thể dự đoán nguy cơ các biến chứng mạch máu ở XCBHT [21].

Kháng thể kháng nhân (Anti nuclear antibodies: ANA): là tự kháng thể trực tiếp chống lại tự kháng nguyên ở nhân tế bào. Kháng thể kháng nhân có độ nhạy 85%, độ đặc hiệu 77%. Bệnh nhân có nồng độ kháng thể kháng nhân cao có nguy cơ mắc XCBHT lan tỏa, TADMP và loét đầu chi [24].

Kháng thể kháng dsDNA dương tính 11,3% thấp hơn nghiên cứu của Trần Thúy Hạnh 25,45% [120]. Kháng thể kháng dsDNA thường gặp ở bệnh nhân lupus ban đỏ hệ thống, ngoài ra gặp tỷ lệ thấp ở các bệnh tự miễn khác: XCBHT, hội chứng Sjögren, bệnh mô liên kết hỗn hợp.

Kháng thể kháng RNP dương tính 22/68 (32,3%). Theo các tác giả tần số của kháng thể kháng U1-RNP trong XCBHT khoảng 8% (từ 2% đến 14%). Kháng thể kháng U1-RNP với nồng độ cao thường thấy trong hội chứng hỗn hợp (phối hợp giữa XCBHT và lupus ban đỏ hệ thống) với tần số trên 90%. Trên lâm sàng, sự hiện diện của kháng thể kháng U1-RNP báo trước đáp ứng thuận lợi với corticosteroid và tiên lượng lành tính hơn với đặc trưng ít tổn thương da, thận và hệ thần kinh trung ương. Kháng thể kháng U1-RNP ở bệnh mô liên kết có liên quan đến sự xuất hiện của hiện tượng Raynaud, sưng phồng tay, khô da, bệnh phổi, viêm khớp, đau khớp, viêm cơ và bệnh thực quản. Phì đại vách ngăn và mạch máu phổi dẫn đến tăng áp

động mạch phổi cũng đã được ghi nhận ở bệnh nhân có kháng thể kháng U1-RNP dương tính [63].

Trong nghiên cứu của chúng tôi kháng thể kháng Scl-70 dương tính: 48/106 (45,3%).

Kết quả này thấp hơn của Walker (2007) Scl-70 dương tính 60,8% [22], do tác giả này tổng kết số lượng bệnh nhân rất lớn 3656. Nhưng cao hơn Monaco (2011) Scl-70: 20% [25], Dimitroulas (2010): 34,6% [143], Schneeberger (2013): 36,4% [76], Santis (2005): 38% [123], Guillevin (2012): 30,5% [131], Wielosz (2014) 33,33% [61] vì các tác giả này đều nghiên cứu cả bệnh nhân XCBHT lan tỏa và khu trú.

Kháng thể kháng Scl-70 có ái lực rất cao và gắn trực tiếp với receptor trên bề mặt tế bào nguyên bào sợi. Kháng thể này dương tính ở 15-40% bệnh nhân XCBHT nhưng độ đặc hiệu lên tới 90-100% [59],[177].

Bệnh nhân XCBHT có kháng thể kháng Scl-70 dương tính có nguy cơ cao xơ hóa phổi nặng và tổn thương tim. Scl-70 cũng liên kết với tổn thương khớp, mài mòn gân và loét đầu chi. Liên quan giữa kháng thể này với viêm cầu thận đã được báo cáo nhưng không thấy trong tất cả các nghiên cứu thuần tập về XCBHT [59]. Có mối tương quan chặt chẽ giữa nồng độ kháng thể kháng Scl-70 và sự cong uốn từ đầu ngón tay đến khớp bàn ngón (độ nắm của ngón tay) [178].

Khi sàng lọc chẩn đoán sớm XCBHT ở bệnh nhân bị Raynaud, các nhà nghiên cứu nhận thấy bệnh nhân có kháng thể kháng centromere hoặc kháng thể kháng Scl-70 dương tính có nguy cơ mắc bệnh xơ cứng bì cao gấp 63 lần so với bệnh nhân không có các kháng thể này [177].

Để khẳng định vai trò của các tự kháng thể Valentini và cộng sự đã nghiên cứu 3 nhóm bệnh nhân: nhóm I có hiện tượng Raynaud kèm theo tự kháng thể dương tính (kháng thể kháng Scl-70, kháng thể kháng centromere, kháng thể kháng RNA polymerase I–III, kháng thể kháng fibrillarín, kháng

Th/To, kháng PM-Scl) hoặc bất thường mao mạch đầu chi (giảm số lượng mạch máu hoặc có vùng vô mạch), nhóm II chỉ có tự kháng thể dương tính và nhóm III chỉ có bất thường của mao mạch đầu chi. Cả 3 nhóm bệnh nhân đều không đủ tiêu chuẩn chẩn đoán XCBHT năm 2013. Bệnh nhân được theo dõi 12-102 tháng (trung bình 36 tháng). Sau thời gian theo dõi thu được kết quả: 52,3% bệnh nhân ở nhóm I, 66,6% ở nhóm II, 0% ở nhóm III đủ tiêu chuẩn chẩn đoán XCBHT năm 2013. Do đó, các dữ liệu trên chứng minh sự tiến triển bệnh nhanh hơn ở nhóm bệnh nhân có tự kháng thể dương tính, đặc biệt là những bệnh nhân có các dấu hiệu tiền lâm sàng của tổn thương cơ quan nội tạng (tim, phổi), so với bệnh nhân tự kháng thể âm tính [179].

Có mối liên quan giữa kháng thể kháng Scl-70 dương tính và mức độ nặng của bệnh thông qua chỉ số Medsger cũng như mức độ dày da qua điểm Rodnan (bảng 3.24). Điểm Medsger và Rodnan cao hơn đáng kể có ý nghĩa thống kê ở nhóm bệnh nhân có kháng thể dương tính. Ở bệnh nhân có kháng thể kháng Scl-70 dương tính tăng nguy cơ tử vong gấp 1-3 lần, đây là yếu tố nguy cơ độc lập với tổn thương các cơ quan. Bệnh nhân XCBHT lan tỏa tiến triển dày da nhanh chóng kết hợp với kháng thể kháng Scl-70 có nguy cơ tử vong sớm và thường gặp tổn thương tim, thận [177].

Không thấy có sự khác biệt về nồng độ kháng thể kháng Scl-70 ở bệnh nhân có và không có TADMP (bảng 3.25). Tuy nhiên giữa bệnh nhân có TTPK và không có TTPK, sự khác biệt này rất rõ rệt (bảng 3.26). Có thể coi kháng thể kháng Scl-70 là một chỉ số đánh giá tổn thương phổi ở bệnh nhân XCBHT lan tỏa [180].

Giá trị trung bình của bổ thể: C3: $1,06 \pm 0,36\text{g/l}$, C4 $0,25 \pm 0,15\text{g/l}$. Tổn thương vi mạch là biểu hiện chính, xuất hiện sớm ở XCBHT nhưng nguyên nhân chưa rõ ràng. Một số nghiên cứu báo cáo có sự kích hoạt bất thường bổ thể và vùng dưới tế bào nội mô dẫn đến lắng đọng phức hợp miễn dịch gây ra tình trạng viêm mạch đã ghi nhận ở bệnh nhân XCBHT. Các nhà khoa học thấy

có mối liên quan rất chặt chẽ giữa C4A và allen 0 trong XCBHT (C4A và Q0) [181].

4.2.9. Tổn thương tim

Có 52 bệnh nhân chiếm tỷ lệ 49,1% biểu hiện tổn thương tim. Theo nghiên cứu mô học và lâm sàng, tổn thương tim ở bệnh nhân XCBHT lên đến 80%. Tổn thương tim thường xuất hiện ở giai đoạn sớm của bệnh và ban đầu thường không có triệu chứng lâm sàng. Trước đây, tổn thương tim là yếu tố tiên lượng xấu và được biết đến là một trong những nguyên nhân hàng đầu gây tử vong ở bệnh nhân XCBHT [149]. Vì vậy, phát hiện sớm tổn thương tim ở bệnh nhân XCBHT có vai trò quan trọng nhằm xác định những bệnh nhân có nguy cơ cao để can thiệp sớm [151].

Hiện nay, nhờ những tiến bộ về kỹ thuật chẩn đoán như: theo dõi holter điện tim 24giờ đã phát hiện các rối loạn nhịp tim và bất thường hệ thống dẫn truyền ở bệnh nhân XCBHT cho dù có triệu chứng hoặc không có. Chụp cộng hưởng từ tim là một kỹ thuật nhạy và độ tin cậy cao để chẩn đoán tổn thương tim ở bệnh nhân XCBHT và có thể phân tích cơ chế gây ra bao gồm viêm, tổn thương vi mạch máu và các thành phần xơ. So với siêu âm tim, cộng hưởng từ cung cấp thêm bằng chứng về hình ảnh viêm và xơ hóa, tưới máu cơ tim. Trong bệnh tim thiếu máu cục bộ, giảm tưới máu ở đầu thì tâm trương, sau đó đến rối loạn chức năng tâm thu thất. Là một thăm dò không xâm nhập nên chụp cộng hưởng từ tim trở thành xét nghiệm để chẩn đoán tổn thương tim trong XCBHT sớm hơn so với siêu âm tim [23]. Tuy nhiên, ở Việt Nam chụp cộng hưởng từ để phát hiện các tổn thương tim mạch chưa được thực hiện rộng rãi.

Tổn thương tim ở XCBHT rất đa dạng bao gồm: Tổn thương tiên phát: bệnh cơ tim: viêm cơ tim, xơ hóa tổ chức kẽ, rối loạn dẫn truyền (loạn nhịp tim) hoặc bệnh màng ngoài tim (tràn dịch màng tim), co thắt mạch vành. Tổn thương thứ phát là hậu quả của tổn thương phổi: suy tim phải từ xơ hóa phổi,

viêm mạch phổi. Tổn thương thứ phát từ tổn thương thận: suy tim trái do tăng huyết áp. Sinh bệnh học của tổn thương tim ở XCBHT bao gồm rất nhiều yếu tố: do viêm, do xơ hóa và các bất thường của mạch máu [81],[162],[182]. Các nhà nghiên cứu đã tổng kết các loại tổn thương tim ở bệnh nhân XCBHT bao gồm: tỷ lệ bệnh nhân bị tổn thương tim 70%, rối loạn dẫn truyền của tim 50-60%, tử vong đột ngột do tim 13%, TAĐMP: 12-35%, bệnh lý màng ngoài tim: 14%, loạn nhịp thất: 67% [30].

Kết quả nghiên cứu của chúng tôi tỷ lệ bệnh nhân có tổn thương tim cao hơn Coral-Alvarado (2008) là 7,3% [145]. Tỷ lệ bệnh nhân có tăng huyết áp trong nghiên cứu của chúng tôi là 9,4% (kết quả ở biểu đồ 3.3) thấp hơn của các tác giả nước ngoài. Tăng huyết áp là bệnh thường gặp ở người lớn tuổi, có liên quan đến yếu tố cơ địa (chế độ ăn uống, sinh hoạt), BMI và tỷ lệ thừa cân, béo phì.

Kết quả ở bảng 3.9 các rối loạn dẫn truyền (chậm, đến sớm, ngoại tâm thu, bloc nhánh, bloc nhĩ thất) 24,5% cao hơn của Meier bloc dẫn truyền 12,2% [126], thay đổi trục điện tim 23,6%.

Tác giả Hinchcliff nhận thấy rối loạn dẫn truyền tim ở bệnh nhân XCBHT là 30-40% [162]. Điện tâm đồ có thể hỗ trợ trong việc xác định dày nhĩ, dày thất để xác định nguy cơ TAĐMP [109]. Khoảng 19% bệnh nhân có biểu hiện bất thường khi mặc holter điện tim liên tục 24 giờ [155]. Tổn thương vi mạch máu rất thường gặp ở XCBHT, trong khi đó xơ vữa động mạch lớn và tổn thương mạch vành dường như không tăng so với người cùng tuổi, giới [149].

Nhịp tim nhanh hoặc nhịp tim chậm có thể là những biến chứng nặng của tổn thương tim ở bệnh nhân XCBHT [182]. Kostis báo cáo rằng nhịp nhanh thất tăng nguy cơ tử vong gấp 2 lần, ngoại tâm thu thất thường xuyên với tần suất >100 nhịp co tâm thất sớm/24giờ tăng nguy cơ tử vong gấp bốn lần, >1000 nhịp co tâm thất sớm/24giờ tăng nguy cơ tử vong gấp sáu lần. Các

yếu tố nguy cơ khác gây ra nhịp tim nhanh là khoảng QTc kéo dài, biến thiên nhịp tim và khoảng PR kéo dài [23]. Do đó cần phải đo điện tâm đồ hoặc điện tâm đồ gắng sức để chẩn đoán nhồi máu cơ tim và holter điện tim để phát hiện và theo dõi các rối loạn nhịp quan trọng nhằm ngăn chặn tử vong đột ngột hoặc rối loạn dẫn truyền, nhịp đến sớm hoặc đảo nghịch mạch nhất là ở bệnh nhân có tiền sử ngất hoặc cấy máy tạo nhịp [23],[182]. Nghiên cứu của chúng tôi không có bệnh nhân nào có rối loạn nhịp tim nặng cần phải cấy máy tạo nhịp. Có tỷ lệ bệnh nhân bị dày nhĩ, dày thất hoặc biến đổi trục điện tim do suy tim trái hoặc suy tim phải.

Các biểu hiện bất thường trên siêu âm tim: phân suất tống máu EF $67,9 \pm 7,8\%$, tràn dịch màng tim 29,2%, dày tâm thất, giãn tâm thất: 22,6%.

Tác giả Groote (2008) nghiên cứu 570 bệnh nhân XCBHT thu được kết quả: EF 65,1% [183]. Trong một nghiên cứu 54 bệnh nhân, tìm thấy bất thường của siêu âm tim 69%, các bất thường phổ biến nhất là tăng áp lực tâm thu thất phải, tràn dịch màng ngoài tim, tăng kích thước thất phải và giãn tâm nhĩ trái [23].

Nghiên cứu của một số tác giả về tràn dịch màng ngoài tim trên siêu âm tim: Meier 11,9%, [126], Chung (2014) 39,6% [184]. Bằng chứng của tổn thương màng ngoài tim gặp ở 70% -80% bệnh nhân khi khám nghiệm tử thi, nhưng viêm màng ngoài tim có triệu chứng chỉ phát hiện được 7% -20% bệnh nhân. Tác giả Fischer nhận thấy tràn dịch màng ngoài tim không có triệu chứng 13-55%. Có mối liên hệ giữa sự phát triển của suy thận cấp và tràn dịch màng ngoài tim. Ở những bệnh nhân có triệu chứng của bệnh tim thì tỷ lệ tử vong ở 2 và 5 năm tương ứng là 65% và 70% [111],[155].

Phân suất tống máu EF là chỉ số đánh giá chức năng thất trái, EF<56% là biểu hiện suy tim. Trong nghiên cứu của chúng tôi chỉ có 3,7% bệnh nhân có EF<56%, nghiên cứu của Meune (2008) EF<56% là 7%. Giá trị EF trung bình là 67,9% cao hơn của Meier $62,7 \pm 7,1\%$ [126], Spethmann $63,3 \pm 4,2\%$

[185], tương tự như Assous $67 \pm 10\%$ [142] và Allanore $67,1 \pm 7,2\%$ [157] nhưng thấp hơn Dimitroulas $71,2 \pm 7,9\%$ [143]. Giảm chức năng tâm thu thất trái, thất phải là rối loạn rất thường gặp ở bệnh nhân XCBHT và đây là các tổn thương tim tiên phát [186],[187]. Một nghiên cứu đa trung tâm ở Pháp trên 570 bệnh nhân XCBHT nhận thấy rối loạn chức năng tâm thu thất trái là 1,4% và rối loạn chức năng tâm trương thất trái là 17,7% [183]. Hinchcliff (2012) nghiên cứu 153 bệnh nhân thấy rối loạn chức năng tâm thu thất trái là 5,2% và rối loạn chức năng tâm trương thất trái là 23% [153]. Các yếu tố ảnh hưởng đến chức năng tâm thu thất trái bao gồm: lớn tuổi, thời gian mắc bệnh, loại XCBHT, bệnh lý tim mạch kèm theo (tăng huyết áp, bệnh mạch vành), loét đầu chi, tổn thương thận, khớp [87],[153],[188]. Có mối liên quan giữa rối loạn chức năng thất trái và nồng độ kháng thể kháng Scl-70 đã được ghi nhận [189]. Chighizola (2012) nhận thấy có mối tương quan chặt chẽ giữa NT-proBNP và EF ($r = -0,6921$) [88].

Đường kính thất phải ở bệnh nhân TAĐMP lớn hơn so với bệnh nhân không TAĐMP (bảng 3.25). Rối loạn chức năng thất phải là yếu tố tiên lượng xấu ở bệnh nhân XCBHT. Mối tương quan chặt chẽ giữa rối loạn chức năng tâm trương thất phải, giãn nhĩ phải và TAĐMP đã được chứng minh [109],[190]. Do đó, có thể nói rằng rối loạn chức năng tâm trương thất phải là tổn thương cơ tim xuất hiện đầu tiên ở bệnh nhân XCBHT [151]. Do đó tất cả bệnh nhân XCBHT cần được theo dõi thường xuyên bởi điện tâm đồ, siêu âm tim, holter điện tim và nếu cần thiết chụp MRI kiểm tra [23].

4.2.10. Tổn thương phổi

Kết quả ở bảng 3.11: TTPK 76,4%, TAĐMP 26,4%, 20,8% phổi hợp cả TAĐMP và TTPK.

Biến chứng phổi là một trong những biểu hiện thường gặp nhất, là nguyên nhân hàng đầu gây tử vong ở bệnh nhân XCBHT, bao gồm xơ hóa hay TTPK và bệnh mạch máu phổi dẫn đến TAĐMP [23]. Tổn thương phổi

trong XCBHT được xác định bởi nhiều biện pháp, thường sử dụng nhất là thăm dò chức năng phổi với đánh giá FVC, dung tích toàn phổi và DLCO, chụp X quang ngực, chụp cắt lớp vi tính nhu mô phổi độ phân giải cao hoặc nội soi phế quản với rửa phế nang [91],[138],[191].

Tỷ lệ bệnh nhân tử vong vì xơ phổi tăng từ 6% lên 33%. Khoảng 60% các ca tử vong có liên quan đến tổn thương phổi nhấn mạnh rằng phổi là cơ quan quan trọng nhất khi thăm khám và đánh giá nguy cơ tử vong ở bệnh nhân XCBHT [29]. Các nghiên cứu đều báo cáo tỷ lệ TTPK ở bệnh nhân XCBHT 25-90% tùy thuộc vào chủng tộc và phương pháp nghiên cứu [114],[118].

Kết quả ở bảng 3.12 và 3.13: Bệnh nhân có ít nhất Xquang hoặc CLTV lồng ngực, có 96 bệnh nhân được chụp Xq lồng ngực và 75 bệnh nhân được chụp cắt lớp vi tính nhu mô phổi độ phân giải cao. Không có bệnh nhân nào nội soi rửa phế quản và thông tim để đo áp lực động mạch phổi. Trên CLVT: tổn thương dạng kính mờ 58,7%, tổn thương dạng lưới nốt 18,7%, xơ hóa dạng dải 13,3%, xơ hóa tổ ong CLVT 8%. Tổn thương phổi chủ yếu tập trung ở vùng đáy phổi 2 bên. Trên Xquang lồng ngực: xơ hóa 20,8%, dày kẽ 31,3%, mờ tổ chức kẽ 28,1%.

Nghiên cứu của Walker xơ hóa phổi trên chụp CLVT 53,4% [22], Meier xơ hóa phổi trên Xquang 52%, trên CLVT ngực 64,1%, tổn thương kính mờ 40,3% [126], Assous xơ phổi trên CLVT 51,8% [142]. Goldin (2008) CLVT ngực tổn thương dạng kính mờ 90,1%, xơ hóa 92,9%, dạng tổ ong 37,2%, dạng nốt 0,6%, giãn phế quản 2,5%, giãn phế nang 1,2%, dày màng phổi 3,7%, giãn động mạch phổi 1,8%, Nguyễn Xuân Thủy (1997) thấy xơ hóa phổi trên chụp Xquang ngực 43,33% [121]. Tổn thương thường tập trung ở vùng đáy phổi 2 bên, tổn thương dạng kính mờ ở vùng đáy phổi phải 44,8%, đáy phổi trái 45,5%, xơ hóa đáy phổi phải 91%, đáy phổi trái 92,9% [116]. Gatta (2013) nghiên cứu 42 bệnh nhân XCBHT: 85% bệnh nhân có

TTPK trên chụp CLVT lồng ngực độ phân giải cao, tổn thương dạng kính mờ 85%, trong đó 75% có tổn thương cả 2 bên phổi, bất thường màng phổi 71%, trong đó 80% tổn thương cả 2 phổi, bất thường vách liên thùy 14%, tổn thương dạng tổ ong 14%, tổn thương dạng kính mờ 85%, bất thường màng phổi 71%, [127]. Nghiên cứu của Santis và cộng sự thấy chụp CLVT có bằng chứng của xơ phổi 93,5%, trong đó 59,1% cả tổn thương dạng kính mờ và xơ phổi [123]. Schneeberger (2013) thấy tổn thương phổi trên Xquang 22,6%, khó thở 37,9% [76].

Chụp Xquang lồng ngực phát hiện TTPK ở bệnh nhân XCBHT khu trú là 33% và 40% ở thể lan tỏa [114]. Nhưng sử dụng Xquang để chẩn đoán và đánh giá mức độ của TTPK có thể chậm trễ trong việc xác định các dấu hiệu quan trọng vì độ nhạy thấp hơn chụp CLVT, khoảng 29% bệnh nhân bình thường trên chụp Xquang ngực nhưng phát hiện bất thường trên chụp CLVT [192]. Do đó, các nghiên cứu đều kết luận chụp CLVT nhu mô phổi độ phân giải cao là nhạy nhất và đặc hiệu cho việc chẩn đoán và phát hiện đặc điểm của từng loại TTPK trong XCBHT, đây là xét nghiệm quan trọng đánh giá tổn thương của ngực. Chụp CLVT phát hiện xơ hóa nhu mô phổi ở 90% -100% bệnh nhân XCBHT [114]. Có bốn vai trò của chụp CLVT nhu mô phổi khi đánh giá TTPK ở bệnh nhân XCBHT: phát hiện tổn thương của phổi, xác định khả năng đáp ứng với điều trị của bệnh nhân, đánh giá hiệu quả điều trị, loại trừ các bệnh lý khác (tăng áp mạch phổi, bệnh lý tim mạch, tổn thương thực quản) [116],[193]. Trong XCBHT có TTPK, chụp CLVT nhu mô phổi thấy một trong hai tổn thương chiếm ưu thế: tổn thương dạng kính mờ hoặc phối hợp giữa tổn thương dạng lưới nốt và dạng kính mờ, tổn thương dạng lưới nốt gặp ở 1/3 bệnh nhân. Ngoài ra còn gặp các tổn thương khác: xơ hóa dạng tổ ong, co kéo giãn phế quản, tổn thương màng phổi, dưới màng phổi [194]. Ở giai đoạn sớm của bệnh, dấu hiệu kính mờ vùng đáy nổi bật ở vùng ngoại vi và sau đó tiến triển dần đến tổn thương dạng lưới. Xơ dạng tổ ong thường gặp ở bệnh nhân

XCBHT lan toả hơn bệnh nhân XCBHT khu trú [195]. Do vậy, chụp CLVT nhu mô phổi độ phân giải cao là tiêu chuẩn vàng để chẩn đoán TTPK và có thể phát hiện sớm tổn thương ở phổi ngay cả khi chưa có dấu hiệu lâm sàng [196],[197].

Các dấu hiệu lâm sàng của tổn thương phổi bao gồm khó thở khi gắng sức và sau đó nghỉ ngơi cũng khó thở. Bệnh nhân có thể ho khan, đau ngực không điển hình, mệt mỏi [117], thăm khám lâm sàng đặc trưng bởi thiếu oxy máu, giảm DLCO [198]. Sự khởi đầu của TTPK trong xơ cứng bì thường khó phát hiện. Bệnh nhân mô tả khó thở khi gắng sức như một biểu hiện đầu tiên của bệnh. Khi thăm khám kỹ lưỡng, ho là triệu chứng gặp thường xuyên nhưng thường bị đánh giá thấp. Nghiên cứu của chúng tôi 63,2% bệnh nhân có ho khan. Một nghiên cứu đa trung tâm về xơ cứng bì thấy 73% (trong tổng số 156 bệnh nhân) có biểu hiện ho, tuy nhiên nếu bệnh ở giai đoạn nhẹ thì không thấy bất kỳ triệu chứng nào của hệ hô hấp [8]. Do đó, chẩn đoán TTPK thường muộn bởi vì các triệu chứng thường nhẹ, không đặc hiệu dễ bị bỏ qua [194].

Bảng 4.2: Tổng hợp các nghiên cứu về tổn thương phổi ở XCBHT

TT	Tác giả	TAĐMP ALĐMP TB (mmHg)	TTPK	TAMP và TTPK
1	Walker (2007) n=3656 [22]	22,3%		15,8%
2	Monaco (2011) n=118 [25]	2,5%	44%	
3	Schneeberger (2013) n=5390 [76]	21,6%		
4	Coghlan (2013) n= 646 [98]	31%		
5	Meier (2011) n=7655 [126]	22,1% 31,9 ± 12,1		
6	Gatta (2013) n=42 [127]		85%	
7	Dimitroulas (2010) n=52 [143]	39,2 ± 5,8		
8	Pope (2005) n=539 [147]	23%		
9	Allanore (2003) n=40 [157]	25% 31,6 ± 9,1		

10	Pavec (2011) n=70 [175]	43 ± 10		
11	Chung (2014) n= 434 [184]	30,2% 36,5 ± 10,3		
12	Trad (2006) n=66 [199]	21%	60%	17%
13	NC của chúng tôi n= 106	26,4% 38,8 ± 12,8	76,4%	20,8%

4.3. Rối loạn chức năng thông khí phổi ở bệnh nhân XCBHT.

Trong nghiên cứu của chúng tôi 106 bệnh nhân đều được đo phế dung kế để xác định các chỉ số FVC, FEV₁, FEV₁/FVC, có 39 bệnh nhân được đo dung tích phổi toàn phần bằng máy plethymography để đo dung tích toàn phổi (TLC), thể tích khí cặn (RV) và 22 bệnh nhân đo DLCO.

Thăm dò chức năng phổi là một xét nghiệm không xâm lấn, đơn giản để phát hiện sớm thay đổi về trao đổi giữa mạch máu phổi và tổ chức kẽ [9]. Các bất thường khi thăm dò chức năng phổi rất thường gặp ở bệnh nhân XCBHT, mặc dù ở nhiều bệnh nhân biến đổi này tương đối nhỏ [81].

Kết quả ở biểu đồ 3.11 và bảng 3.16 cho thấy có 63,3% bệnh nhân có RLTKHC, 0,9% bệnh nhân bị rối loạn thông khí hỗn hợp, RLTKHC mức độ nhẹ, vừa 48,1% và mức độ nặng 16,1%. Kết quả RLTKHC trong nghiên cứu của chúng tôi cao hơn Walker (2007) RLTKHC 49,3% [22], Meier (2012) 45,9% [126] do chúng tôi chỉ nghiên cứu trên bệnh nhân XCBHT lan tỏa, do đó chức năng phổi bị ảnh hưởng nhiều hơn. Nghiên cứu của Assassi và cộng sự (2010) FVC ở mức độ nhẹ và vừa là 35,68%, mức độ nặng là 6,17% [94] thấp hơn nghiên cứu của chúng tôi. Các nghiên cứu sàng lọc nhận thấy FVC giảm ở 40-75% bệnh nhân, khoảng 15% giảm nặng [12]. Varga thấy 16% có tổn thương phổi nặng trong tổng số 953 bệnh nhân và một nửa bệnh nhân xuất hiện trong vòng 3 năm sau chẩn đoán bệnh [194]. Bệnh nhân giảm FVC trong vòng 12-18 tháng đầu sau chẩn đoán có nguy cơ cao nhất của xơ phổi, do vậy cần theo dõi thường xuyên chức năng phổi nhất là trong thời gian 4 năm đầu

của bệnh [23]. Các yếu tố góp phần giảm FVC: dân tộc Mỹ gốc Phi so với người da trắng, kháng thể kháng Scl-70 dương tính, điểm Rodnan sửa đổi cao, điểm khó thở cao, có tiếng crackles ở vùng đáy phổi, dấu hiệu của xơ phổi trên Xquang ngực, tăng creatine phosphokinase [94]. Kết quả ở bảng 3.24 thấy FVC ở nhóm kháng thể kháng Scl-70 dương tính giảm rõ rệt so với nhóm kháng thể âm tính.

Bệnh nhân có tổn thương phổi nặng (được định nghĩa là FVC <55% và DLCO <40%) có tiên lượng xấu với tỷ lệ tử vong 42% trong khoảng 10 năm kể từ khi khởi phát bệnh [12],[114].

Do phế dung kế không thể chẩn đoán TTPK sớm, giảm chức năng phổi chỉ gặp khoảng 50% bệnh nhân XCBHT có TTPK ở giai đoạn sớm. Do dung tích toàn phổi (TLC) và khả năng khuếch tán của khí CO (DLCO) sẽ phát hiện các tổn thương phổi sớm hơn [138].

Kết quả ở bảng 3.17, bảng 3.18 và biểu đồ 3.10: Thăm dò dung tích phổi toàn thân (plesthymography) và khả năng khuếch tán của khí CO (DLCO) thu được kết quả: Dung tích toàn phổi TLC <80% là 48,7% và giá trị trung bình $75 \pm 19,2(\%)$, Thể tích khí cặn (RV) $94,4 \pm 35,7(\%)$, RV/TLC $126,9 \pm 38,9(\%)$, dung tích cặn chức năng FRC $91,3 \pm 34(\%)$, thể tích dự trữ thở ra ERV $86,9 \pm 67,5(\%)$, dung tích hít vào IC $57,4 \pm 32,9(\%)$, dung tích sống VC $69,2 \pm 26,3(\%)$. Khả năng khuếch tán của khí CO: DLCO <80% là 68,1% trong đó: 22,7% giảm nhẹ (60-80%), giảm vừa 22,7%(40-59%) và giảm nặng 22,7%(<40%). Giá trị trung bình của DLCO $61,9 \pm 29,5(\%)$. Tỷ số FVC/DLCO: 1,8. Thể tích phế nang VA $86,9 \pm 29,7(\%)$ và DLCO/VA $69,1 \pm 28,6(\%)$.

Nghiên cứu của chúng tôi tỷ lệ giảm TLC cao hơn Gatta và cộng sự (2013) TLC<80%: 35,7%, nhưng tỷ lệ giảm DLCO lại thấp hơn DLCO <80% là 90,4%, DLCO/VA<80%: 50% [127], nhưng cao hơn nghiên cứu của Allanore (2003) DLCO <80%: 28% [157] có thể do số bệnh nhân được đo

DLCO trong nghiên cứu của chúng tôi ít hơn các tác giả trên (22 bệnh nhân) và nghiên cứu trên bệnh nhân hút thuốc lá và không hút thuốc lá. Thuốc lá là nguyên gây giảm DLCO đã được chứng minh.

Giá trị trung bình của FRC, RV trong nghiên cứu của chúng tôi cao hơn của Tashkin (2006) nghiên cứu 158 bệnh nhân thì FRC $73,6 \pm 1,5$, RV $70,7 \pm 2,1$ [167].

Bảng 4.3: Tổng hợp các nghiên cứu về thăm dò chức năng thông khí phổi ở bệnh nhân XCBHT.

TT	Tác giả	FVC(%)	DLCO(%)	FEV₁(%)	TLC(%)	FEV₁/FVC
1	Walker (2007) n=3656 [22]		64±20,7			
2	Mathai (2009) n=59 [99]	71 ± 20	44 ± 17	71 ± 19	74 ± 26	80 ± 7
3	Meier (2011) n=7655 [126]	84 ± 20,3	63,9±20,6	84,1±18,6	83,8±20,6	
4	Dimitroulas(2010) n=52 [143]	88,1±23,1	74±16,5	90,2±25		
5	Khanna(2005) n=138 [144]	69,2±13,2	45,7±15			
6	Allanore (2003) n=40 [157]		75,4±14,8			
7	Clements (2007) n=153 [164]	66,1±12,1	47,2±14	68,9±12,8	69,6±13	82,8±8
8	Tashkin (2006) n=158 [167]	68,1±1	47,4±1,1		69,6 ±1,1	82,6±0,6
9	Pavec (2011) n=70 [175]	57±17	34±12	60±18	61±17	81 ± 16
10	Chung (2014) n= 434 [184]	82±16	42 ± 16			
11	Fischer (2007) N=41 [188]	60,5	37	66	77,7	
12	Goh (2008) n=215 [200]	78,7±21,4	55,1±18,6	77,6±18,6		
13	Hachulla (2009) n= 78 [201]	82,2±20,7	44,7±12,6		81,1±17,7	
14	NC của chúng tôi n= 106	71,4±18,8	61,9±29,5	73,8±19,5	75±19,2	102,3±10

4.3.1. Đánh giá chức năng thông khí phổi ở bệnh nhân XCBHT có TTPK

Ngoài chụp CLVT nhu mô phổi độ phân giải cao, thăm dò chức năng phổi được sử dụng để theo dõi bệnh nhân XCBHT có TTPK. Phép đo phế dung kế được sử dụng rộng rãi cho thấy RLTKHC gặp 30-60% các trường hợp, đặc biệt là ở những bệnh nhân không có tiền sử liên quan đến thuốc lá [91]. Khoảng 45-55% bệnh nhân XCBHT có TTPK suy giảm chức năng phổi sớm (trong khoảng 3 năm đầu tiên), ngay cả khi không có triệu chứng lâm sàng [75]. Các nghiên cứu đều ghi nhận giảm FVC ngay khi chẩn đoán bệnh là một trong những nguy cơ đáng kể nhất tiên tri đến giai đoạn cuối của tổn thương phổi kẽ [15].

Tuy nhiên, DLCO là một chỉ số rất hữu ích, thường giảm sớm hơn nhiều so với thể tích phổi [91]. Lopes và cộng sự (2011) nghiên cứu 35 bệnh nhân: Ở thời điểm nghiên cứu có 54,3% bệnh nhân có FVC và 68,6% DLCO giảm hơn bình thường. Sau 5 năm theo dõi, tỷ lệ FVC thấp hơn bình thường là 60%, trong khi đó tỷ lệ DLCO giảm 77,1%. Bệnh nhân có mức FVC giảm $\geq 10\%$ là 57,1% và bệnh nhân có DLCO giảm $\geq 15\%$ là 62,9%. Trong nghiên cứu này, chức năng phổi được sử dụng như là chỉ số đánh giá sự tiến triển của bệnh phổi kẽ [91]. Các nhà nghiên cứu cũng nhận thấy DLCO giảm sớm và giảm nhanh hơn các chỉ số khi đo phế dung kế, do đó DLCO được coi là chỉ số nhạy nhất để chẩn đoán tổn thương phổi trong bệnh XCBHT và được sử dụng để theo dõi đáp ứng với điều trị và tiên lượng của bệnh [91]. Một số tác giả nhận thấy 90% bệnh nhân có giảm DLCO, trong khi chỉ có 16% giảm FVC [12]. DLCO có độ nhạy cao nhưng không đặc hiệu để đánh giá tổn thương nhu mô phổi, bởi vì nó có thể giảm cả trong bệnh lý nhu mô và mạch máu phổi [202].

Các yếu tố tiên lượng TTPK ở bệnh nhân XCBHT dựa trên lâm sàng (khó thở, tiếng crackles), thăm dò chức năng phổi (TLC, FVC $< 70\%$) và chụp

CLVT độ phân giải cao với tổn thương dạng kính mờ lan rộng hoặc tiến triển nhanh (được xác định bởi giảm 10% FVC hoặc 15% DLCO trong thời gian 12 tháng) [75]. Tiến triển của TTPK ở bệnh nhân XCBHT không phụ thuộc vào thời gian mắc bệnh, nhưng điểm xơ hóa trên chụp CLVT lồng ngực là chỉ số dự báo suy giảm FVC nhất là ở bệnh nhân không được điều trị [203].

Kết quả ở bảng 3.26: Có sự khác biệt rõ ràng về FVC, FEV₁, SVC và TLC ở 2 nhóm bệnh nhân có TTPK và không có TTPK, FVC ở nhóm có TTPK $68,6 \pm 18,5$ nhóm không có TTPK $80,5 \pm 16,7$ ($p < 0,01$), FEV₁ nhóm có TTPK $71,4 \pm 19,3$ so với nhóm không có TTPK $81,5 \pm 18,7$ ($p < 0,05$), SVC ở nhóm có TTPK $70,4 \pm 17,9$ nhóm không có TTPK $81,5 \pm 17,4$ ($p < 0,01$), TLC nhóm có TTPK $71,94 \pm 19,73$ so với nhóm không có TTPK $86,88 \pm 11,81$ ($p < 0,05$). Kết quả của Lopes (2011) FVC ở nhóm có TTPK $71,0 \pm 4,2\%$ so với nhóm không có TTPK $90,0 \pm 3,6\%$ ($p < 0,01$) và DLCO nhóm có TTPK $66,6 \pm 4,0\%$ so với nhóm không có TTPK $88,0 \pm 6,6\%$ ($p < 0,01$) [91]. Nghiên cứu của chúng tôi số lượng bệnh nhân được đo DLCO còn quá ít nên chưa thấy sự khác biệt giữa nhóm bệnh nhân có TTPK và không có TTPK.

Tuy nhiên, kết quả ở bảng 3.23 cho thấy RLTKHC là một yếu tố nguy cơ của TTPK với OR = 4,023 (95%CI 1,574 – 10,278, $p=0,004$).

4.3.2. Đánh giá chức năng thông khí phổi ở bệnh nhân XCBHT có TAĐMP

Tăng áp động mạch phổi là một trong những biến chứng nghiêm trọng nhất của XCBHT và có liên quan đến tỷ lệ tử vong rất cao.

Nghiên cứu của chúng tôi có 28/106 (26,4%) bệnh nhân bị TAĐMP. Tất cả bệnh nhân đều được ước lượng áp lực động mạch phổi trên siêu âm tim $>40\text{mmHg}$.

TAĐMP gặp khoảng 5-35% bệnh nhân [204], thời gian sống 3 năm của bệnh nhân XCBHT có TAĐMP là 56% so với 94% ở bệnh nhân XCBHT

không có TADMP [23],[98],[136]. Lefèvre và cộng sự tổng hợp 22 nghiên cứu, tổng số 2244 bệnh nhân XCBHT có TADMP nhận thấy thời gian sống cộng gộp 1 năm, 2 năm, 3 năm tương ứng 81%, 64% và 52% [205]. Chung (2014) nghiên cứu 131 bệnh nhân XCBHT có TADMP được theo dõi trung bình $2,0 \pm 1,4$ năm. Tỷ lệ sống tích lũy sau 1 năm, 2 năm và 3 năm tương ứng là 93%, 88% và 75%. Khi phân tích đa biến, tuổi > 60, nam giới, phân loại chức năng theo WHO giai đoạn IV và DLCO <39% là các yếu tố quan trọng dự báo nguy cơ tử vong ở bệnh nhân [184]. Tuy nhiên trong nghiên cứu của chúng tôi nhận thấy tuổi, giới và thời gian mắc bệnh không có mối tương quan với bệnh nhân có TADMP có thể do cỡ mẫu còn nhỏ và chẩn đoán TADMP dựa vào ước lượng trên siêu âm tim.

Phát hiện sớm TADMP là một thách thức vì các triệu chứng của bệnh (khó thở, mệt mỏi và không dung nạp khi gắng sức) không đặc hiệu và chồng chéo với những bệnh lý khác trong XCBHT, bao gồm cả xơ phổi và bệnh cơ tim [23],[206].

Có thể xác định “tiền TADMP” hoặc TADMP sớm bằng đo DLCO. Tỷ số DLCO/thể tích phế nang (VA) phản ánh quá trình trao đổi khí - mao mạch, kết hợp với NT-proBNP để đánh giá tổn thương tim. Hơn nữa, sự kết hợp của hai chỉ số này là một yếu tố rất mạnh dự báo nguy cơ phát triển TADMP. Bệnh nhân XCBHT với DLCO <70% và tăng nồng độ NT-proBNP nên được theo dõi rất cẩn thận [23].

Các nhà nghiên cứu cũng nhận thấy khoảng 15-30% bệnh nhân XCBHT khu trú có giảm DLCO đơn độc xuất hiện trước khi chẩn đoán TADMP từ 1-9 năm [199]. Hachulla thấy 21 bệnh nhân giảm DLCO trước khi chẩn đoán TADMP 12 tháng [201]. Nếu DLCO <65% hoặc giảm trên 20%/năm, tỷ số FVC/DLCO 1,6 nghi ngờ TADMP [8],[111],[207].

Trong một nghiên cứu nhận thấy tỷ lệ DLCO/VA <70% tăng gấp 18 lần nguy cơ TADMP trong vòng 2,5 năm so với DLCO/VA $\geq 70\%$ [208].

Một số tác giả đề nghị tỷ số FVC/DLCO $> 1,6$ để chẩn đoán bệnh lý mạch máu phổi ở bệnh nhân XCBHT có hoặc không có TTPK còn FVC/DLCO $< 1,6$ đa số là TTPK [139],[209]. Nghiên cứu của chúng tôi không có sự khác biệt về DLCO giữa bệnh nhân có và không có TAĐMP. Tuy nhiên tỷ số FVC/DLCO ở nhóm bệnh nhân có TAĐMP cao hơn rõ rệt so với nhóm không TAĐMP ($p < 0,05$). Kết quả ở biểu đồ 3.18: Giữa ALĐPM và tỷ số FVC/DLCO có mối tương quan chặt chẽ ($r = 0,52$, $p = 0,01$). Kết quả nghiên cứu của Sivova $r = 0,66$, $p < 0,0001$ [139].

Tỷ số FVC/DLCO ≥ 2 đã được chứng minh có liên quan đến xuất hiện TAĐMP và thời gian sống của người bệnh, đây là một yếu tố dự báo tử vong ở bệnh nhân XCBHT lan tỏa [9],[199].

Nghi ngờ TAĐMP dựa trên các yếu tố: (1) áp lực tâm thu động mạch phổi ước tính > 40 mm Hg, hoặc (2) DLCO $< 50\%$ hoặc giảm dần theo thời gian khi không có xơ hóa phổi, hoặc (3) khó thở không rõ nguyên nhân [191].

Không có sự khác biệt về FVC, TLC, RLTKHC ở nhóm bệnh nhân XCBHT có TAĐMP và nhóm không có TAĐMP.

Brain natriuretic peptide (BNP) là một peptide hormone giải phóng từ tâm thất phải và tâm thất trái trong trường hợp có tăng áp lực lên cơ tim hoặc quá tải về thể tích. BNP tăng cao trong rối loạn chức năng tâm thu, tâm trương thất trái và hội chứng mạch vành cấp. BNP đã được chứng minh là một công cụ sàng lọc hữu ích đối với suy tim sung huyết, là một yếu tố mạnh mẽ dự báo nguy cơ mắc và tử vong [112].

Kết quả ở biểu đồ 3.19 cho thấy có mối tương quan chặt chẽ giữa NT-proBNP và tổn thương tim với $r = 0,5$ ($p = 0,001$).

Tăng nồng độ NT-proBNP có độ nhạy và độ đặc hiệu 90%, giá trị dự báo dương tính 69% và giá trị dự báo âm tính 96% để chẩn đoán TAĐMP ở bệnh nhân XCBHT [207].

Kết quả ở bảng 3.25: NT-proBNP ở nhóm bệnh nhân có TADMP $289,2 \pm 829,1$ pmol/l, nhóm bệnh nhân không có TADMP $107,3 \pm 473,2$ pmol/l. Sự khác biệt có ý nghĩa thống kê với $p < 0,05$.

Nghiên cứu của Allanore nồng độ NT-proBNP ở bệnh nhân XCBHT có TADMP cao hơn hẳn bệnh nhân không có TADMP ($412,6 \pm 304,1$ pg/ml so với 127 ± 135 pg/ml) [159].

Có mối tương quan thuận giữa NT-proBNP và áp lực động mạch phổi với $r = 0,62$ [111]. Các tác giả chấp nhận mức NT-proBNP > 395 pg/l, ($46,6$ pmol/ml) là ngưỡng nghi ngờ TADMP [88]. Trên thực tế lâm sàng thường phối hợp siêu âm tim với NT-proBNP, DLCO chẩn đoán TADMP [210]. Tuy nhiên, trong điều kiện Việt Nam đa số dựa vào siêu âm tim và NT-proBNP.

Kết quả ở bảng 3.27 có 22 bệnh nhân có cả TADMP và TTPK. Ở nhóm bệnh nhân này các chỉ số FVC, FEV₁, SVC, TLC giảm rõ rệt so với nhóm bệnh nhân chỉ có một trong 2 tổn thương.

Các nhà nghiên cứu đều nhận thấy thời gian sống của bệnh nhân XCBHT có TADMP và TTPK thấp hơn hẳn so với bệnh nhân chỉ có một trong 2 tổn thương [175],[211]. Bệnh nhân phối hợp cả TADMP và TTPK có nguy cơ tử vong cao gấp 5 lần so với bệnh nhân chỉ có TADMP. Tỷ lệ sống là 84%, 84%, và 63% ở 1, 2, và 3 năm tương ứng với bệnh nhân mà phân áp oxy không giảm còn với bệnh nhân có phân áp oxy giảm thì tỷ lệ sống sau 1, 2, và 3 năm giảm chỉ còn 76%, 36%, và 25%. Các nghiên cứu thu được kết quả tỷ lệ sống sau 2 năm của bệnh nhân XCBHT phối hợp cả TADMP và TTPK từ 39-42% [175].

Nghiên cứu của Volkmann (2014) FVC ở nhóm bệnh nhân chỉ có TADMP $82,7 \pm 15,2$, trong khi nhóm bệnh nhân phối hợp TADMP và TTPK $56,0 \pm 18,2$, DLCO ở nhóm TADMP $50,6 \pm 13,6$ và nhóm bệnh nhân phối hợp TADMP và TTPK $34,4 \pm 13,4$ [212].

Mặc dù, thăm dò chức năng phổi bình thường đo DLCO vẫn được khuyến cáo để phát hiện sớm TADMP và TTPK [9]

Khí máu động mạch

Kết quả ở bảng 3.20 giá trị trung bình của PaO₂ là 83,8 ± 12,4mmHg, SaO₂ 95,48 ± 2,23(%), SaO₂ ≤95% là 30%.

Giá trị PaO₂ của chúng tôi cao hơn các tác giả Hachulla (2009) PaO₂ 68,4 ± 14,4mmHg, PaCO₂ 33,5 ± 5,7mmHg [201], Kharitonov (1997) PaO₂ 76,2mmHg [213], nhưng thấp hơn Schwaiblmair (1996) RV 109,39, SaO₂ 95,7 ± 0,1, PaO₂ 82,96 ± 0,14mmHg [214]. Someya (2014) nhận thấy 12,1% bệnh nhân có SpO₂ ≤95% [118].

PaO₂ và SaO₂ giảm rõ rệt ở nhóm bệnh nhân có TTPK (PaO₂ ở nhóm TTPK 81,9 ± 12,4mmHg, nhóm không TTPK 90,2 ± 10,6mmHg (p<0,05)) (bảng 3.26).

PaO₂ ở bệnh nhân TADMP không thấy có sự khác biệt. Trước đây giảm PaO₂ không được báo cáo là một dấu hiệu nguy cơ của TADMP và TTPK ở bệnh nhân XCBHT. Sau này, người ta nhận thấy rằng giảm PaO₂ là một chỉ báo quan trọng của TADMP mà không phụ thuộc vào mức độ của RLTKHC [106].

4.3.3. Rối loạn chức năng thông khí phổi và mức độ nặng của bệnh, mức độ dày da

Chức năng thông khí phổi có liên quan với mức độ nặng của bệnh thông qua điểm Medsger và mức độ dày da thông qua điểm Rodnan. Cả DLCO, FVC, TLC đều liên quan nghịch chặt chẽ với điểm Medsger. Ở những bệnh nhân có TLC, FVC<80% thì điểm Medsger đều cao hơn rõ rệt có ý nghĩa thống kê so với nhóm có FVC, TLC bình thường. Chứng tỏ có thể dùng chức năng phổi có thể đánh giá mức độ nặng của bệnh.

Với điểm dày da Rodnan chỉ có FVC là tương quan nghịch chặt chẽ có ý nghĩa thống kê còn DLCO và TLC hệ số tương quan thấp, có thể do số

lượng bệnh nhân đo FVC đủ lớn (n=106), còn số bệnh nhân đo DLCO và TLC thấp nên chưa thể hiện rõ mối tương quan. Tuy nhiên nguy cơ RLTKHC ở bệnh nhân có điểm Rodnan >14 điểm OR = 8,925 (95%CI 3,098 - 25,708, p=0,001). Tóm lại, có thể dùng chức năng phổi để đánh giá mức độ nặng của bệnh cũng như mức độ dày da.

KẾT LUẬN

Nghiên cứu đặc điểm lâm sàng, cận lâm sàng và rối loạn chức năng thông khí phổi trên 106 bệnh nhân xơ cứng bì hệ thống (83 bệnh nhân nữ, 23 bệnh nhân nam) có tuổi trung bình là $52,5 \pm 12,3$, nữ/nam = 3,6/1 chúng tôi rút ra kết luận như sau:

1. Đặc điểm lâm sàng, cận lâm sàng.

- Biểu hiện toàn thân: rụng tóc 74,5%, ngứa 42,5%, phù 15,1%, hội chứng khô 42,5%, sút cân 82,1%. Máu lắng sau 1 giờ $38,67 \pm 24,5$ mm, sau 2 giờ $62,94 \pm 32,46$ mm, CRP $2,01 \pm 2,78$ mg/dl, Ferritin $809,26 \pm 1215,56$ ng/ml, Procalcitonin $0,162 \pm 0,25$ ng/ml.
- Tổn thương da: 100% Raynaud, sạm da 89,6%, giảm sắc tố da 72,6%. Điểm dày da theo Rodnan sửa đổi $20 \pm 6,6$.
- Tổn thương đầu chi: cắt cụt chi 8,5%, loét đầu chi 26,4%, hoại tử đầu chi 19,8%, sẹo lõm teo da đầu chi 74,5%.
- Tổn thương cơ, xương khớp 87,7%. Tổn thương tiêu hóa 87,7%. Tổn thương thận 11,3%. Tổn thương huyết học: 69,8%. Tổn thương tim: 49,1%.
- Rối loạn miễn dịch: Kháng thể kháng nhân dương tính 87,5%, kháng thể kháng Scl-70 dương tính 45,3%.
- Tổn thương phổi kẽ 76,4%, tăng áp động mạch phổi 26,4%, phổi hợp cả tổn thương phổi kẽ và tăng áp động mạch phổi 20,8%.
- Xét nghiệm khí máu động mạch: PaO₂ $83,8 \pm 12,4$ mmHg, PaCO₂ $42,1 \pm 5,2$ mmHg, SaO₂ $95,5 \pm 2,2$ %.

- Điểm Medsger đánh giá mức độ nặng của bệnh: $10,2 \pm 3,6$.

2. Rối loạn chức năng thông khí phổi

- Kết quả thăm dò chức năng thông khí phổi (%): Rối loạn thông khí hạn chế $64,2\%$, FVC $71,4 \pm 18,8$, FEV₁ $73,8 \pm 19,5$, FEV₁/FVC $102,3 \pm 10$, TLC $75 \pm 19,2$, DLCO $61,9 \pm 29,5$.
- Có mối tương quan giữa DLCO, TLC, FVC và điểm Medsger ($r = -0,56$, $r = -0,46$, $r = -0,48$).
- Có mối tương quan giữa FVC và điểm Rodnan ($r = -0,41$).
- Có nguy cơ giảm FVC và tăng điểm Medsger, điểm Rodnan ở bệnh nhân có kháng thể kháng Scl-70 dương tính.
- Có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê về các chỉ số FVC, FEV₁, TLC, PaO₂, RLTKHC, kháng thể kháng Scl-70, điểm Medsger, điểm Rodnan giữa bệnh nhân XCBHT có tổn thương phổi kẽ và không có tổn thương phổi kẽ.
- Có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê về các chỉ số máu lắng, đường kính thất phải, tràn dịch màng ngoài tim, FVC/DLCO, NT-proBNP, điểm Medsger, điểm Rodnan >14 giữa bệnh nhân XCBHT có TADMP và không có TADMP.
- Có mối liên quan có ý nghĩa thống kê giữa rối loạn thông khí hạn chế và tổn thương phổi kẽ, kháng thể kháng Scl-70. Không thấy có tương quan giữa tăng áp động mạch phổi và rối loạn thông khí hạn chế.

KIẾN NGHỊ

1. Khi thăm khám, đánh giá bệnh nhân xơ cứng bì hệ thống cần phải đánh giá kỹ các triệu chứng ho, khó thở để phát hiện sớm tổn thương phổi.
2. Định kỳ thăm dò chức năng phổi để phát hiện các thay đổi về chức năng từ đó có định hướng các kỹ thuật khác (chụp cắt lớp vi tính nhu mô phổi độ phân giải cao) để phát hiện tổn thương phổi kẽ.
3. Siêu âm tim sàng lọc để ước lượng áp lực động mạch phổi phối hợp với thăm dò chức năng thông khí phổi (đặc biệt là DLCO) và xét nghiệm NT-proBNP để chẩn đoán tăng áp động mạch phổi.
4. Có thể dùng chức năng thông khí phổi hoặc kháng thể kháng Scl-70 để đánh giá mức độ nặng của bệnh và mức độ dày da.

CÁC CÔNG TRÌNH ĐÃ CÔNG BỐ LIÊN QUAN ĐẾN LUẬN ÁN

1. Lưu Phương Lan, Hoàng Thị Lâm, Nguyễn Văn Đoàn (2015). Tổn thương phổi kẽ ở bệnh nhân xơ cứng bì hệ thống. *Tạp chí Nghiên cứu y học*, 93(1), 24-30.
2. Lưu Phương Lan, Hoàng Thị Lâm, Nguyễn Văn Đoàn (2015). Tăng áp động mạch phổi ở bệnh nhân xơ cứng bì hệ thống. *Tạp chí y học thực hành*, 6, 22-24.
3. Lưu Phương Lan (2015). Rối loạn thông khí phổi ở bệnh nhân xơ cứng bì hệ thống. *Tạp chí y học quân sự*, 308, 43-46.
4. Lưu Phương Lan (2015). Nghiên cứu một số biểu hiện tổn thương tim mạch ở bệnh nhân xơ cứng bì hệ thống. *Tạp chí y học quân sự*, 312, 35-38.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Hoogen F.V.D, Khanna D, Fransen J (2013). Classification Criteria for Systemic Sclerosis: An ACR-EULAR Collaborative Initiative. *Arthritis Rheum*, 65(11), 2737–2747.
2. Alhajeri H, Hudson M, Fritzler M (2015). 2013 American College of Rheumatology/European League Against Rheumatism Classification Criteria for Systemic Sclerosis Outperform the 1980 Criteria: Data From the Canadian Scleroderma Research Group. *Arthritis Care & Research*, 67 (4), 582–587.
3. Hudson M, Fritzler M.J (2014). Diagnostic criteria of systemic sclerosis. *Journal of Autoimmunity*, 48-49, 38 -41.
4. Varga J (2015). Overview of the clinical manifestations of systemic sclerosis (scleroderma) in adults. Literature review current through: May 2015. | This topic last updated: Jan 09, 2015
5. Minier T, Guiducci S, Bellando-Randone S (2014). Preliminary analysis of the Very Early Diagnosis of Systemic Sclerosis (VEDOSS) EUSTAR multicenter study: evidence for puffy fingers as a pivotal sign for suspicion of systemic sclerosis. *Ann Rheum Dis*, 73, 2087–2093.
6. Zeng Y, Li M (2012). Macrovascular involvement in systemic sclerosis: evidence of correlation with disease activity. *Clin Exp Rheumatol*, 30 (Suppl.71), S76-S80.
7. Renzoni E.A (2007). Interstitial lung disease in systemic sclerosis. *Monaldi Arch Chest Dis*, 67:4,217-228.
8. Scholand MB, Carr E, et al (2012) Interstitial Lung Disease in Systemic Sclerosis: Diagnosis and Management. *Rheumatology*, S1:008, 1149.

9. Proudman S.M, Stevens W.M, Sahhar J (2007). Pulmonary arterial hypertension in systemic sclerosis: the need for early detection and treatment. *Internal Medicine Journal*, 37, 485–494.
10. Hassoun P.M (2011). Lung Involvement in Systemic Sclerosis. *Presse Med*, 40(1 Pt 2), e3–e17.
11. Chatterjee. S (2011). Pulmonary Hypertension in Systemic Sclerosis. *Semin Arthritis Rheum*, 41, 19-37.
12. Solomon J, Brown K (2011). Management of Interstitial Lung Disease in Systemic Sclerosis. *International Journal of Clinical Rheumatology online*.
13. Mathai S.C, Hassoun P.M (2011). Pulmonary arterial hypertension associated with systemic sclerosis. *Expert Rev Respir Med*, 5(2), 267–279.
14. King T.E (2010). Chapter 19: Interstitial lung diseases. HARRISON'S Pulmonary and CriticalCare Medicine. The McGraw-Hill Companies, 190-204.
15. Steen V (2003). Predictors of end stage lung disease in systemic sclerosis. *Ann Rheum Dis*, 62, 97–99.
16. Jimenez S.A (2015). Scleroderma. Emedicine Medscape
17. Sehra S.T, Derk C.T (2013). Disease Modification in Systemic Sclerosis. *Int J Clin Rheumatol*, 8(6), 611-613.
18. Haustein U.F (2002). Systemic Sclerosis – Scleroderma. *Dermatology Online Journal* 8(1), 3
19. Furst E.A (2004). Scleroderma: A Fascinating, Troubling Disease, *Topics in Advanced Practice Nursing eJournal*, 4(2)
20. Simon H (2013). Scleroderma - Symptoms and Complications. A.D.A.M Inc. is accredited by URAC, also known as the American Accreditation Health Care Commission

21. Riemekasten G, Philippe A, Näther M (2011). A New Biomarker for Scleroderma. *Ann Rheum Dis*, 70, 530-536.
22. Walker U.A, Tyndall A, Czirják L (2007). Clinical risk assessment of organ manifestations in systemic sclerosis: a report from the EULAR Scleroderma Trials And Research group database. *Ann Rheum Dis*, 66, 754–763.
23. Bellando-Randone S, Guiducci S, Matucci-Cerinic M (2010). Patient Subgroups and Potential Risk Factors in Systemic Sclerosis: Is There a Possibility of an Early Diagnosis? *Int J Clin Rheumatol*, 5(5), 555-564.
24. Hausteiu U.F (2011). Systemic Sclerosis. *Lab Med*, 42(9), 562-572.
25. Monaco A.L, Bruschi M, Corte R.L (2011). Epidemiology of systemic sclerosis in a district of northern Italy. *Clin Exp Rheumatol*, 29 (65), 10-14.
26. Varga J (2015). Chapter 382: Systemic Sclerosis (Scleroderma) and Related Disorders. *Harrison's Principles of Internal Medicine*, 19e. McGraw-Hill Medical.
27. Vlachoyiannopoulos P.G (2001). Systemic Sclerosis. *Orphanet encyclopedia* November.
28. Zulian F, Martini G (2007). Childhood Systemic Sclerosis. *Curr Opin Rheumatol*, 19(6), 592-597.
29. Karassa F.B, Ioannidis J.P.A (2008). Mortality in systemic sclerosis. *Clin Exp Rheumatol*, 26 (51), 85-93.
30. Karabay C.Y, Karaahmet T, Tigen K (2011). Cardiovascular involvement in patients with systemic sclerosis: insights from electromechanical characteristics of the heart. *Anadolu Kardiyol Derg*, 11, 643-7.

31. Barnes J, Mayes M.D (2012). Epidemiology of systemic sclerosis: incidence, prevalence, survival, risk factors, malignancy, and environmental triggers. *Curr Opin Rheumatol*, 24, 165–170.
32. Viswanath V, Phiske M.M, Gopalani V.V (2013). Systemic Sclerosis: Current Concepts in Pathogenesis and Therapeutic Aspects of Dermatological Manifestations. *Indian J Dermatol*, 58(4), 255–268.
33. Herrick A.L, Worthington J (2002). Genetic epidemiology Systemic sclerosis. *Arthritis Res*, 4, 165-168.
34. Varga J, Abraham D (2007). Systemic sclerosis: a prototypic multisystem fibrotic disorder. *J. Clin. Invest*, 117, 557–567.
35. Romano E, Manetti M, Guiducci S (2011). The genetics of systemic sclerosis: an update. *Clin Exp Rheumatol*, 29 (65), 75-86.
36. Assassi S, Radstake T, Mayes M (2013). Genetics of scleroderma: implications for personalized medicine? *BMC Med*, 11, 9-20.
37. Varga J (2014). Risk factors for and possible causes of systemic sclerosis (scleroderma). Literature review current through: May 2015. This topic last updated: Jun 25, 2014.
38. Denton C.P (2015). Pathogenesis of systemic sclerosis (scleroderma). Literature review current through: May 2015. | This topic last updated: May 21, 2015.
39. Harrison's Online. (2011) Chapter 323. Systemic Sclerosis (Scleroderma) and Related. Copyright © The McGraw-Hill Companies.
40. Gabrielli A, Avvedimento E.V, Krieg T (2009). Mechanisms of Disease Scleroderma. *N Engl J Med*, 360, 1989-2003.
41. Kao L, Weyand C (2010). Vasculitis in Systemic Sclerosis. *International Journal of Rheumatology*, 10, 1155-1154.
42. Chung L, Distler O, Hummers L (2010). Vascular Disease in Systemic Sclerosis. *International Journal of Rheumatology*, 10, 1155-1157.

43. Abraham D.J, KriegT, Distler J (2009). Overview of pathogenesis of systemic sclerosis. *Rheumatology*, 48, iii3–iii7.
44. Pattanaik D, Brown M, Arnold E.P (2011). Vascular involvement in systemic sclerosis (scleroderma). *Journal of Inflammation Research*, 4, 105–125.
45. Angelis R.D, Cutolo M (2012). Different microvascular involvement in dermatomyositis and systemic sclerosis. A preliminary study by tight videocapillaroscopic assessment. *Clin Exp Rheumatol*, 30 (Suppl. 71), S67-S70.
46. Riemekasten G, Sunderkötter C (2006). Vasoactive therapies in systemic sclerosis. *Rheumatology*, 45, iii49–iii51.
47. Pope J.E (2007). The diagnosis and treatment of Raynaud's phenomenon: a practical approach. *Drugs*, 67(4), 517-25.
48. Frech T, Hatton N, Markewitz B (2010). The Vascular Microenvironment and Systemic Sclerosis. *International Journal of Rheumatology*, 10, 1155-1161.
49. Kahaleh M.B (2004). Vascular involvement in systemic sclerosis (SSc). *Clin Exp Rheumatol*, 22 (Suppl. 33), S19-S23.
50. Hudson M, Masetto A, Steele R (2010). Reliability of widefield capillary microscopy to measure nailfold capillary density in systemic sclerosis. *Clin Exp Rheumatol*, 28 (Suppl. 62), S36-S41.
51. Wildt M, Wuttge D.M, Hesselstrand R (2012). Assessment of capillary density in systemic sclerosis with three different capillaroscopic methods. *Clin Exp Rheumatol*, 30 (Suppl. 71), S50-S54.
52. Bhattacharyya S, Wei J, Varga J (2012). Understanding fibrosis in systemic sclerosis: shifting paradigms, emerging opportunities. *Rev. Rheumatol*, 8, 42–54.

53. Jünger A, Distler J, Gay S (2011). Epigenetic Modifications: Novel Therapeutic Strategies for Systemic Sclerosis? *Expert Rev Clin Immunol*, 7(4), 475-480.
54. Agarwal S.K, Gourh P (2009). Association of Interleukin 23 Receptor Polymorphisms with Anti-Topoisomerase-I Positivity and Pulmonary Hypertension in Systemic Sclerosis. *J Rheumatol*, 36(12), 2715–2723.
55. O'Reilly S, Hugel T, Laar J.M (2012). T cells in systemic sclerosis: a reappraisal. *Rheumatology*, 51, 1540_1549.
56. Brembilla N.C, Chizzolini C (2012). T cell abnormalities in systemic sclerosis with a focus on Th17 cells. *Eur. Cytokine Netw*, 23(4), 128-139.
57. Chizzolini C (2008). T Cells, B Cells, and Polarized Immune Response in the Pathogenesis of Fibrosis and Systemic Sclerosis. *Curr Opin Rheumatol*, 20(6), 707-712.
58. Moinzadeh P, Nihtyanova S.I, Howell K (2012). Impact of Hallmark Autoantibody Reactivity on Early Diagnosis in Scleroderma. *Clinic Rev Allerg Immunol*, 43, 249–255.
59. Kayser C, Fritzler M (2015). Autoantibodies in Systemic sclerosis unanswered questions. *Frontiers in immunology*, 167(6), 1-6.
60. Nihtyanova S.I, Ong V.H, Denton C.P (2014). Current management strategies for systemic sclerosis. *Clin Exp Rheumatol*, 32 (81), S156-S164.
61. Wielosz. E, Dryglewska M, Majdan M (2014). Serological profile of patients with systemic sclerosis. *Postepy Hig Med Dosw (online)*, 68, 987-991.
62. Grassegger A, Pohla-Gubo G, Frauscher M (2008). Autoantibodies in systemic sclerosis (scleroderma): clues for clinical evaluation, prognosis and pathogenesis. *Wien Med Wochenschr*, 158/1–2, 19–28.

63. Ho K.T (2003). The clinical relevance of autoantibodies in scleroderma. *Arthritis Res Ther*, 5, 80-93.
64. Arcand J, Robitaille G, Koenig M (2012). Heparin Inhibits the Interaction of DNA Topoisomerase I/Anti-Topoisomerase I Immune Complexes With Heparan Sulfate on Dermal Fibroblasts. *Arthritis & rheumatism*, 64(5), 1632–1641.
65. Hamaguchi Y (2010). Autoantibody profiles in systemic sclerosis: Predictive value for clinical evaluation and prognosis. *Journal of Dermatology*, 37, 42–53.
66. Lafyatis R, York M (2009). Innate immunity and inflammation in systemic sclerosis. *Curr Opin Rheumatol*, 21(6), 617–622.
67. Robitaille G, Hénault J, Christin J.M (2007). The Nuclear Autoantigen CENP-B Displays Cytokine-like Activities Toward Vascular Smooth Muscle Cells. *Arthritis & Rheumatism*, 56 (11), 3814–3826.
68. Chung L, Utz P.J (2004). Antibodies in Scleroderma: Direct Pathogenicity and Phenotypic Associations. *Current Rheumatology Reports*, 6, 156–163.
69. Cepeda E.J, Reveille J.D (2004). Autoantibodies in systemic sclerosis and fibrosing syndromes: clinical indications and relevance. *Current Opinion in Rheumatology*, 16,723–732.
70. Frommer K.W, Müller-Ladner U (2008). Expression and function of ETA and ETB receptors in SSc. *Rheumatology*, 47, v27–v28.
71. Cozzani E, Javor S, Laborai E (2013). Endothelin-1 Levels in Scleroderma Patients: A Pilot Study. *ISRN Dermatology*, 1-4.
72. Castro S.V, Jimenez S.A (2010). Biomarkers in systemic sclerosis. *Scleroderma Center Faculty Papers*, 4(1), 133-147.
73. Abraham D.J, Vancheeswaran R, Dashwood M.R (1997). Increased Levels of Endothelin-1 and Differential Endothelin Type A and B

- Receptor Expression in Scleroderma-Associated Fibrotic Lung Disease. *American Journal of Pathology*, 151(3), 831 – 841.
74. Renaudineau Y, Revelen R, Levy Y (1999). Anti-Endothelial Cell Antibodies in Systemic Sclerosis. *Clin Diagn Lab Immunol*, 6(2), 156–160.
 75. Mouthon L, Berezne A, Guillevin L (2010). Therapeutic options for systemic sclerosis related interstitial lung diseases. *Respiratory Medicine*, 104, S59- S69.
 76. Schneeberger D, Tyndall A, Kay J (2013). Systemic sclerosis without antinuclear antibodies or Raynaud’s phenomenon: a multicentre study in the prospective EULAR Scleroderma Trials and Research (EUSTAR) database. *Rheumatology*, 52, 560-567.
 77. Arefiev K, Fiorentino D.F, Chung L (2011). Endothelin Receptor Antagonists for the Treatment of Raynaud’s Phenomenon and Digital Ulcers in Systemic Sclerosis. *International Journal of Rheumatology*, 10, 1155-1162.
 78. Lambova S, Müller-Ladner U (2011). Treatment of Digital Ulcers in Systemic Sclerosis. *Nat Rev Neurol*, 7(1), 5-6.
 79. Marvi U, Chung L (2010). Digital Ischemic Loss in Systemic Sclerosis. *International Journal of Rheumatology*, 10, 1155-1162.
 80. Schiopu E, Impens A.J, Phillips K (2010). Digital Ischemia in Scleroderma Spectrum of Diseases. *International Journal of Rheumatology*, 1145- 1153.
 81. Hinchcliff M, Varga J (2008). Systemic Sclerosis/Scleroderma: A Treatable Multisystem Disease. *Am Fam Physician*, 78(8), 961-968.
 82. Kaye-Barrett S.A, Denton C.P (2014). Gastrointestinal manifestations of systemic sclerosis (scleroderma). *Literature review current through |*
This topic last updated: May 01, 2014.

83. Furst D.E, Mayes M.D, Khanna D (2010). Progress Continues in Systemic Sclerosis Advances in genetics and potential therapies shed new light on the disease.
84. Harrison E, Herrick A.L, McLaughlin J.T (2012). Malnutrition in systemic sclerosis. *Rheumatology*, 51, 1747_1756.
85. Baron M, Bernier P, Côté L.F (2010). Screening and management for malnutrition and related gastro-intestinal disorders in systemic sclerosis: recommendations of a North American expert panel. *Clin Exp Rheumatol*, 28 (Suppl. 58), S42-S46.
86. Ferri C, Emdin M, Nielsen H (2003). Assessment of heart involvement in systemic sclerosis. *Clin Exp Rheumatol*, 21 (Suppl. 29), S24-S28.
87. Meune C, Vignauxb O, Kahanc A (2010). Heart involvement in systemic sclerosis: Evolving concept and diagnostic methodologies. *Archives of Cardiovascular Disease*, 103, 46-52.
88. Chighizola C, Meroni P.L, Schreiber B.E (2012). Role of N-terminal pro-brain natriuretic peptide in detecting clinically significant cardiac involvement in systemic sclerosis patients. *Clin Exp Rheumatol*, 30 (71), S81-S85.
89. Denton C.P (2008). Renal manifestations of systemic sclerosis - clinical features and outcome assessment. *Rheumatology*, 47, 54–56.
90. Varga J (2015). Renal disease in systemic sclerosis (scleroderma), including scleroderma renal crisis. Literature review current through: May 2015. This topic last updated: May 14, 2014.
91. Lopes A.J, Capone D, Mogami R (2011). Systemic sclerosis-associated interstitial pneumonia: evaluation of pulmonary function over a five-year period. *J Bras Pneumol*, 37(2), 144-151.
92. Nadkar M.I, Desai N.K (2011). Lung Involvement In Systemic Sclerosis. *Medicine Update*, 298 – 303.

93. York M, Farber H.W (2011). Pulmonary Hypertension: Screening and Evaluation in Scleroderma. *Curr Opin Rheumatol*, 23(6), 536-544.
94. Assassi S, Sharif R (2010). Predictors of interstitial lung disease in early systemic sclerosis: a prospective longitudinal study of the GENISOS cohort. *Arthritis Research & Therapy*, 12:R166.
95. Steen V.D (1985). Pulmonary involvement in systemic sclerosis (Scleroderma). *Arthritis and Rheumatism*, 28 (7), 759-767.
96. Kovacs G, Olschewski H (2015). Borderline pulmonary pressures in scleroderma a 'pre-pulmonary arterial hypertension' condition? *Arthritis Research & Therapy*, 17:123.
97. Montani D, Günther S, Dorfmüller P (2013). Pulmonary arterial hypertension. *Orphanet Journal of Rare Diseases*, 8:97.
98. Coghlan J.G, Denton C.P, Grünig E (2013). Evidence-based detection of pulmonary arterial hypertension in systemic sclerosis: the DETECT study. *Ann rheum dis published online*. May/2013.
99. Mathai S.C, Hummers K.L, Champion H.C (2009). Survival in Pulmonary Hypertension Associated With the Scleroderma Spectrum of Diseases Impact of Interstitial Lung Disease. *Arthritis Rheumatism*, 60 (2), 569–577.
100. Barst R.J, Ertel S.I, Beghetti M (2011). Pulmonary arterial hypertension: a comparison between children and adults. *Eur Respir J*, 37(3), 665–677.
101. Pavec J.L, Humbert M, Mouthon L (2010). Systemic Sclerosis-associated Pulmonary Arterial Hypertension. *Am J Respir Crit Care Med*, 181, 1285–1293.
102. Ghauri M.I, Muhammad J.S, Hameed K (2011). Pulmonary Hypertension in Systemic Sclerosis. *From Bench Research to Clinical Challenges*, 11, 221 – 230.

103. Johnson S.R, Swinton J.R, Granton J.T (2008). Prognostic Factors for Survival in Scleroderma Associated Pulmonary Arterial Hypertension. *J Rheumatol*, 35, 1584-1590.
104. Highland K.B, Silver R.M (2005). New developments in scleroderma interstitial lung disease. *Current Opinion in Rheumatology*, 17, 737-745.
105. Varga J, Steen V (2015). Pulmonary arterial hypertension in systemic sclerosis (scleroderma): Definition, classification, risk factors, screening, and prognosis. Literature review current through: May 2015. This topic last updated: Jan 07, 2015.
106. Mukerjee D, George S, Knight C (2004). Echocardiography and pulmonary function as screening tests for pulmonary arterial hypertetion systemic sclerosis. *Rheumatology*, 43, 461- 466.
107. Serra W (2010). Echocardiography May Help Detect Pulmonary vasculopathy in the Early Stages of Pulmonary Artery Hypertension Associated with Systemic Sclerosis. *Cardiovasc Ultrasound*, 8(23).
108. Cordeiro de Azevedo A.B, Sampaio-Barros P.D, Torres R.M (2005). Prevalence of pulmonary hypertension in systemic sclerosis. Clinical and *Experimental Rheumatology*, 23, 447-454.
109. Galie N, Hoeper M.M, Humbert M (2009). Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension. *European Heart Journal*, 30, 2493–2537.
110. McLaughlin V, Humbert M, Coghlan G (2009). Pulmonary arterial hypertension: the most devastating vascular complication of systemic sclerosis. *Rheumatology*, 48, iii25–iii31.
111. Allanore Y, Meune C (2009). N-terminal pro brain natriuretic peptide: the new cornerstone of cardiovascular assessment in systemic sclerosis. *Clin Exp Rheumatol*, 27, 59- 63.

112. Williams M.H, Handler C.E (2006). Role of N-terminal brain natriuretic peptide (N-TproBNP) in scleroderma-associated pulmonary arterial hypertension. *European Heart Journal*, 27, 1485–1494.
113. Mouthon L, Berezne A, Brauner M (2009). Interstitial Lung Disease in Systemic Sclerosis. *Rev Mal Respir*, 26, 1-11.
114. Lota H.K, Renzoni E.A (2012). Circulating Biomarkers of Interstitial Lung Disease in Systemic Sclerosis. *International Journal of Rheumatology*, 10, 1-10.
115. Wells A.U (2008). High-resolution computed tomography and scleroderma lung disease. *Rheumatology*, 47, v59–v61.
116. Goldin J.G, Lynch D.A, Stollo D.C (2008). High-Resolution CT Scan Findings in Patients With Symptomatic Scleroderma-Related Interstitial Lung Disease. *Chest*, 134, 358–367.
117. Wells A.U, Steen V, Valentini G (2009). Pulmonary complications: one of the most challenging complications of systemic sclerosis. *Rheumatology*, 48, iii40–iii44.
118. Someya F, Mugii N, Hasegawa M (2014). Predictors of Exercise-Induced Oxygen Desaturation in Systemic Sclerosis Patients With Interstitial Lung Disease. *Respiratory Care*, 59(1), 75–80.
119. Varga J (2015). Prognosis and treatment of interstitial lung disease in systemic sclerosis (scleroderma). *Literature review current through: Mar.* 51.
120. Trần Thúy Hạnh (1995), *Góp phần nghiên cứu một số đặc điểm lâm sàng và miễn dịch ở bệnh nhân xơ cứng bì hệ thống tiến triển*, Luận án phó tiến sĩ khoa học y dược, Trường Đại học Y Hà Nội.
121. Nguyễn Xuân Thủy (1997). *Nghiên cứu thăm dò chức năng thông khí phổi ở bệnh nhân xơ cứng bì toàn thể*, Luận văn thạc sĩ y học, Trường Đại học Y Hà Nội.

122. Ritchie B (1964). Pulmonary function in scleroderma. *Thorax*, 19, 28-36.
123. Santis M.D, Bosello S, Torre G.L (2005). Functional, radiological and biological markers of alveolitis and infections of the lower respiratory tract in patients with systemic sclerosis. *Respiratory Research*, 6:96, 1-11.
124. Gladue H, Steen V, Allanore Y (2013). Combination of Echocardiographic and Pulmonary Function Test Parameters Improves Sensitivity for the Diagnosis of Systemic Sclerosis-Associated Pulmonary Arterial Hypertension- Analysis of Two Cohorts. *J Rheumatol*, 40(10), 1706–1711.
125. Hassan I, Nisa N, Hamid M (2015). Pulmonary involvement in systemic sclerosis: An imaging study from Kashmir. *Indian J Dermatol*, 60,102.
126. Meier F.M.P, Frommer K.W, Dinser R (2012). Update on the profile of the EUSTAR cohort: an analysis of the EULAR Scleroderma Trials and Research group database. *Ann Rheum Dis*, 71, 1355–1360.
127. Gatta G, Grezia G.D, Petrillo M (2013). HRCT in systemic sclerosis: correlation between respiratory functional indexes and extension of lung failure. *European Society of Radiology*. Congress ECR 2013, Poster No: C-0518.
128. WHO (2004). Appropriate body-mass index for Asian populations and its implications for policy and intervention strategies. *Lancet*, 363.
129. Ionescu R, Rednic S, Damjanov N (2010). Repeated teaching courses of the modified Rodnan skin score in systemic sclerosis. *Clin Exp Rheumatol*, 28 (58), 37-41.
130. Liu X, Li M, Xu D (2012). Prevalence and clinical importance of gastroesophageal reflux in Chinese patients with systemic sclerosis. *Clin Exp Rheumatol*, 30 (Suppl. 71), S60-S66.

131. Guillevin L, Bérezné A, Seror R (2012). Scleroderma renal crisis: a retrospective multicentre study on 91 patients and 427 controls. *Rheumatology*, 51, 460 – 467.
132. Gupta R, Bammigatti C, Dinda A.K (2007). Prevalence of renal involvement in Indian patients with systemic sclerosis. *Indian J Med Sci*, 61(2), 91-96.
133. Phạm Gia Khải (2014). Rối loạn lipid máu. *Hội Tim mạch học Hà Nội*
134. Alba M.A, Velasco C, Simeón C.P (2014). Early- versus Late-Onset Systemic Sclerosis Differences in Clinical Presentation and Outcome in 1037 Patients. *Medicine*, 93, 73–81.
135. Trần Đỗ Trinh, Trần Văn Đồng (2011). *Hướng dẫn đọc điện tim*, Nhà xuất bản y học, Hà Nội.
136. Nagel C, Henn P, Ehlken N (2015). Stress Doppler echocardiography for early detection of systemic sclerosis-associated pulmonary arterial hypertension. *Arthritis Research & Therapy*, 17, 165.
137. Ahmad Q.M, Shah I.H, Nauman Q (2008). Cardiac involvement in patients of systemic sclerosis. *Indian J Dermatol*, 53(4), 215–216.
138. Pernot J, Puzenat E, Magy-Bertrand N (2012). Detection of Interstitial Lung Disease in Systemic Sclerosis through Partitioning of Lung Transfer for Carbon Monoxide. *Respiration*, 84, 461–468.
139. Sivova N, Launay D, Wémeau-Stervinou L (2013). Relevance of Partitioning DLCO to Detect Pulmonary Hypertension in Systemic Sclerosis. *PLoS ONE*, 8(10), 78001- 78009.
140. Medsger T.A, Bombardieri Jr.S, Czirjak L (2003). Assessment of disease severity and prognosis in SSc. *Clin Exp Rheumatol*, 21(29), S42-S46.
141. Bộ Y tế (2004). *Các giá trị sinh học người Việt Nam bình thường thập kỷ 90 thế kỷ XX*, Nhà xuất bản y học, Hà Nội.

142. Assous N, Allanore Y, Batteux F (2005). Prevalence of antiphospholipid antibodies in systemic sclerosis and association with primitive pulmonary arterial hypertension and endothelial injury. *Clinical and Experimental Rheumatology*, 23, 199-204.
143. Dimitroulas T, Giannoulas G, Papadopoulou K (2010). Early Detection of Cardiac Involvement in Systemic Sclerosis Assessed by Tissue-Doppler Echocardiography: Relationship with Neurohormonal Activation and Endothelial Dysfunction. *J Rheumatol*, 37, 993–999.
144. Khanna D, Clements P.J, Furst D.E (2005). Correlation of the Degree of Dyspnea With Health-Related Quality of Life, Functional Abilities, and Diffusing Capacity for Carbon Monoxide in Patients With Systemic Sclerosis and Active Alveolitis. *Arthritis & Rheumatism*, 52 (2), 592–600.
145. Coral-Alvarado P, Rojas-Villarraga A, Latorre M.C (2008). Risk Factors Associated with Pulmonary Arterial Hypertension in Colombian Patients with Systemic Sclerosis: Review of the Literature. *J Rheumatol First Release*, 1, 1-7.
146. Gottschalk P, Vásquez R, López P.D (2014). Scleroderma in the Caribbean: Characteristics in a Dominican Case Series. *Reumatol Clin*, 10, 373–379.
147. Pope J.E, Lee P, Baron M (2005). Prevalence of elevated pulmonary arterial pressures measured by echocardiography in a multicenter study of patients with systemic sclerosis. *J Rheumatol*, 32, 1273-1278.
148. Diab S, Dostrovsky N, Hudson M (2014). Systemic Sclerosis Sine Scleroderma: A Multicenter Study of 1417 Subjects. *J Rheumatol*, 41, 2179-2185.

149. Elhai M, Meune C, Avouac J (2012). Trends in Mortality in Patients With Systemic Sclerosis Over 40 Years. *Rheumatology*, 51(6), 1017-1026.
150. Hettema M.E, Zhang D, Leeuw K (2008). Early atherosclerosis in systemic sclerosis and its relation to disease or traditional risk factors. *Arthritis Research & Therapy*, 10, 49 – 56.
151. **Schattke S, Knebel F, Grohmann A (2010). Early Right Ventricular Systolic Dysfunction in Patients with Systemic Sclerosis without Pulmonary Hypertension: A Doppler Tissue and Speckle Tracking Echocardiography Study. *Cardiovasc Ultrasound*, 8, 1-10.**
152. Farzati B, Mazziotti G, Cuomo G (2005). Hashimoto's thyroiditis is associated with peripheral lymphocyte activation in patients with systemic sclerosis. *Clinical and Experimental Rheumatology*, 23, 43-49.
153. Hinchcliff M, Desai C.S, Varga J (2012). Prevalence, prognosis, and factors associated with left ventricular diastolic dysfunction in systemic sclerosis. *Clin Exp Rheumatol*, 30 (71), S30-S37.
154. Wu M, Mayes M.D (2014). Insights into the genetic basis of systemic sclerosis: immunity in human disease and in mouse models. *Advances in Genomics and Genetics*, 4, 143–151.
155. Dempsey Z.S, Rowell S, McRobert R (2011). The role of regional and neuroaxial anesthesia in patients with systemic sclerosis. *Local and Regional Anesthesia*, 4, 47–56.
156. Deuschle K, Weinert K, Becker M.O (2011). Six-minute walk distance as a marker for disability and complaints in patients with systemic sclerosis. *Clin Exp Rheumatol*, 29 (65), S53-S59.
157. Allanore Y, Borderie D, Meune C (2003). N-Terminal Pro-Brain Natriuretic Peptide as a Diagnostic Marker of Early Pulmonary Artery Hypertension in Patients With Systemic Sclerosis and Effects of

- Calcium-Channel Blockers. *Arthritis & Rheumatism*, 48(12), 3503–3508.
158. Muangchang C, Harding S, Khimdas S (2012). Association of C-Reactive Protein With High Disease Activity in Systemic Sclerosis: Results From the Canadian Scleroderma Research Group. *Arthritis Care & Research*, 64 (9), 1405–1414.
159. Allanore Y, Borderie D, Avouac J (2008). High N-Terminal Pro-Brain Natriuretic Peptide Levels and Low Diffusing Capacity for Carbon Monoxide as Independent Predictors of the Occurrence of Precapillary Pulmonary Arterial Hypertension in Patients with Systemic Sclerosis. *Arthritis & Rheumatism*, 58 (1), 284–291.
160. Shi Y, Peng J.M, Hu X.Y (2015). The utility of initial procalcitonin and procalcitonin clearance for prediction of bacterial infection and outcome in critically ill patients with autoimmune diseases: a prospective observational study. *BMC Anesthesiology*, 15, 137.
161. Joo K, Park W, Lim M.J (2011). Serum Procalcitonin for Differentiating Bacterial Infection from Disease Flares in Patients with Autoimmune Diseases. *J Korean Med Sci*, 26, 1147-1151
162. Hinchcliff M, Varga J (2011). Managing Systemic Sclerosis and Its Complications. *J Musculoskel Med*, 28, 380-387.
163. Park J.S, Park M.C, Song J.J (2015). Application of the 2013 ACR/EULAR classification criteria for systemic sclerosis to patients with Raynaud’s phenomenon. *Arthritis Research & Therapy*, 17, 77 – 83.
164. Clements P.J, Roth M.D, Elashoff R (2007). Scleroderma lung study (SLS): differences in the presentation and course of patients with limited versus diffuse systemic sclerosis. *Ann Rheum Dis*, 66, 1641–1647.

165. Volpinari S, Corte R.L, Bigli S (2011). Bronchoalveolar lavage in systemic sclerosis with lung involvement: role and correlations with functional, radiological and scintigraphic parameters. *Rheumatol Int*, 31, 1183–1188.
166. Hachulla E, Gressin V, Guillemin L (2005). Early detection of pulmonary arterial hypertension in systemic sclerosis: A French nationwide prospective multicenter study. *Arthritis & Rheumatism*, 52 (12), 3792–3800.
167. Tashkin D.P, Elashoff R, Clements P.J (2006). Cyclophosphamide versus Placebo in Scleroderma Lung Disease. *N Engl J Med*, 354, 2655-2666.
168. Muro Y, Sugiura K, Morita Y (2009). An evaluation of the efficacy of the toe brachial index measuring vascular involvement in systemic sclerosis and other connective tissue diseases. *Clin Exp Rheumatol*, 27 (Suppl 54), S26-S31.
169. Correa M.JU, Andrade L.EC, Kayser C (2010). Comparison of laser Doppler imaging, fingertip lacticytometry test, and nailfold capillaroscopy for assessment of digital microcirculation in systemic sclerosis. *Arthritis Research & Therapy*, 12, 157 – 165.
170. Koenig M, Joyal F, Fritzler M.J (2008). Autoantibodies and microvascular damage are independent predictive factors for the progression of Raynaud's phenomenon to systemic sclerosis: A twenty-year prospective study of 586 patients, with validation of proposed criteria for early systemic sclerosis. *Arthritis & Rheumatism*, 58 (12), 3902–3912.
171. Cutolo M, Cerinic M (2007). Nailfold capillaroscopy and classification criteria for systemic sclerosis. *Clinical and Experimental Rheumatology*, 25, 663-665.

172. Cutolo M, Pizzorni C, Tuccio M (2004). Nailfold videocapillaroscopic patterns and serum autoantibodies in systemic sclerosis. *Rheumatology*, 43, 719-726.
173. Carmel N.N, Rotman-Pikielny P, Lavrov A (2015). Vitamin D Antibodies in Systemic Sclerosis Patients: Findings and Clinical Correlations. *IMAJ*, 17, 80–84.
174. Frech T.M, Khanna D, Maranian T (2011). Probiotics for the treatment of systemic sclerosis-associated gastrointestinal bloating/distention. *Clin Exp Rheumatol*, 29 (Suppl 65), S22-S25.
175. Pavec J.L, Girgis R.E, Lechtzin N (2011). Systemic Sclerosis–Related Pulmonary Hypertension Associated With Interstitial Lung Disease. *Arthritis & Rheumatism*, 63(8), 2456–2464.
176. Lepreux S, Solanilla A, Villeneuve J (2012). Blood Platelets and Systemic Sclerosis. Systemic Sclerosis - An Update on the Aberrant Immune System and Clinical Features. *Publisher InTech*.
177. Senécal J.L (2005). The Pathogenic Role of Autoantibodies to Nuclear Autoantigens in Systemic Sclerosis (Scleroderma). *J Rheumatol September*, 32(9), 1643-1649.
178. Radíć M, Kaliterna M.D, Ljutić D (2006). The level of anti-topoisomerase I antibodies highly correlates with metacarpophalangeal and proximal interphalangeal joints flexion contractures in patients with systemic sclerosis. *Clinical and Experimental Rheumatology*, 24, 407-412.
179. Valentini G, Marcoccia A, Cuomo G (2014). Early Systemic Sclerosis: Analysis of the Disease Course in Patients With Marker Autoantibody and/or Capillaroscopic Positivity. *Arthritis Care & Research*, 66 (10), 1520–1527.

180. Diot E, Giraudeau B, Diot P (1999). Is Anti-Topoisomerase I a Serum Marker of Pulmonary Involvement in Systemic Sclerosis? *Chest*, 116, 715–720.
181. Arason G.J, Geirsson A.J, Kolka R (2002). Deficiency of complement-dependent prevention of immune precipitation in systemic sclerosis. *Ann Rheum Dis*, 61, 257–260.
182. Liangos O, Neure L, Kuhl U (2000). The possible role of myocardial biopsy in systemic sclerosis. *Rheumatology*, 39, 674 – 679.
183. Groote P, Gressin V, Hachulla E (2008). Evaluation of cardiac abnormalities by Doppler echocardiography in a large nationwide multicentric cohort of patients with systemic sclerosis. *Ann Rheum Dis*, 67, 31–36.
184. Chung L, Domsic R.T, Lingala B (2014). Survival and Predictors of Mortality in Systemic Sclerosis-Associated Pulmonary Arterial Hypertension: Outcomes From the Pulmonary Hypertension Assessment and Recognition of Outcomes in Scleroderma Registry. *Arthritis Care & Research*, 66 (3), 489–495.
185. Spethmann S, Rieper K, Riemekasten G (2014). Echocardiographic follow-up of patients with systemic sclerosis by 2D speckle tracking echocardiography of the left ventricle. *Cardiovascular Ultrasound*, 12, 13 – 19.
186. Meune C, Avouac J, Wahbi K (2008). Cardiac Involvement in Systemic Sclerosis Assessed by Tissue-Doppler Echocardiography During Routine Care A Controlled Study of 100 Consecutive Patients. *Arthritis & Rheumatism*, 58(6), 1803–1809.
187. Plastiras S.C, Toumanidis S.T (2012). Systemic Sclerosis: The Heart of the Matter. *Hellenic J Cardiol*, 53, 287-300.

188. Fischer A, Misumi S (2007). Pericardial Abnormalities Predict the Presence of Echocardiographically Defined Pulmonary Arterial Hypertension in Systemic Sclerosis- Related Interstitial Lung Disease. *Chest*, 131, 988–992.
189. Cusmà Piccione M, Zito C, Bagnato G (2013). Role of 2D Strain in the Early Identification of Left Ventricular Dysfunction and in the Risk Stratification of Systemic Sclerosis Patients. *Cardiovasc Ultrasound*, 11(6).
190. Hassoun P.M (2015). The right ventricle in scleroderma (2013 Grover Conference Series). *Pulm Circ*, 5(1), 3-14.
191. Avouac J, Vallucci M, Smith V (2013). Correlations between angiogenic factors and capillaroscopic patterns in systemic sclerosis. *Arthritis Res Ther*, 15(2): R55
192. Branley H.M (2010). Pulmonary fibrosis in systemic sclerosis: Diagnosis & management. *Respiratory Medicine*, 3, 10–14.
193. Stollo D, Goldin J (2010). Imaging Lung Disease in Systemic Sclerosis. *Curr Rheumatol Rep*, 12, 156–161.
194. Van Laar J.M, Stolk J, Tyndall A (2007). Scleroderma Lung Pathogenesis, Evaluation and Current Therapy. *Drugs*, 67 (7), 985-996.
195. Khanna D, Brown K.K, Clements P.J (2010). Systemic sclerosis-associated interstitial lung disease – proposed recommendations for future randomised clinical trials. *Clin Exp Rheumatol*, 28 (58), S55-S62.
196. Tan A, Denton C.P, Mikhailidis D.P (2011). Recent advances in the diagnosis and treatment of interstitial lung disease in systemic sclerosis (scleroderma): a review. *Clin Exp Rheumatol*, 29 (65), S66-S74.
197. Frauenfelder T, Winklehner A, Nguyen T.D.L (2014). Screening for Interstitial Lung Disease in Systemic Sclerosis Performance of High-

- resolution CT With Limited Number of Slices: A Prospective Study. *Ann Rheum Dis*, 73(12), 2069-2073.
198. Furukawa H, Oka S, Shimada K (2015). Genetics of Interstitial Lung Disease: Vol de Nuit (Night Flight). *Clinical Medicine Insights: Circulatory, Respiratory and Pulmonary Medicine*, 9(S1), 1–7.
199. Trad S, Amoura Z, Beigelman C (2006). Pulmonary Arterial Hypertension Is a Major Mortality Factor in Diffuse Systemic Sclerosis, Independent of Interstitial Lung Disease. *Arthritis & Rheumatism*, 54(1), 184–191.
200. Goh N, Desai S.R, Veeraraghavan S. (2008). Interstitial Lung Disease in Systemic Sclerosis A Simple Staging System. *Am J Respir Crit Care Med*, 177, 1248–1254.
201. Hachulla E, Launay D, Mouthon L (2009). Is Pulmonary Arterial Hypertension Really a Late Complication of Systemic Sclerosis? *Chest*, 136, 1211–1219.
202. Varga J (2015). Clinical manifestations, evaluation, and diagnosis of interstitial lung disease in systemic sclerosis (scleroderma). *Literature review current through: May 2015.* | This topic last updated: Jan 06, 2015.
203. Khanna D, Tseng C.H, Farmani N (2011). Clinical Course of Lung Physiology in Patients with Scleroderma and Interstitial Lung Disease: Analysis of the Scleroderma Lung Study Placebo Group. *Arthritis Rheum*, 63(10), 3078–3085.
204. Launay D, Mouthon L, Hachulla E (2007). Prevalence and characteristics of moderate to severe pulmonary hypertension in systemic sclerosis with and without interstitial lung disease. *J Rheumatol*, 34, 1005-1011.

205. Lefèvre G, Dauchet L, Hachulla E (2013). Survival and Prognostic Factors in Systemic Sclerosis–Associated Pulmonary Hypertension: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Arthritis & Rheumatism*, 65(9), 2412–2423.
206. Phung S, Strange G, Chung L.P (2009). Prevalence of pulmonary arterial hypertension in an Australian scleroderma population: screening allows for earlier diagnosis. *Internal Medicine Journal*, 39, 682–691.
207. Varga J (2015). Overview of pulmonary complications of systemic sclerosis (scleroderma). *Literature review current through: May 2015.* | This topic last updated: Jan 05, 2015.
208. Chaisson N.F, Hassoun P.M (2013). Systemic Sclerosis-Associated Pulmonary Arterial Hypertension. *Chest*, 144(4), 1346–1356.
209. Hinchcliff M, Fischer A, Schioppa E (2011). Pulmonary Hypertension Assessment and Recognition of Outcomes in Scleroderma (PHAROS): Baseline Characteristics and Description of Study Population. *J Rheumatol*, 38(10), 2172–2179.
210. Sánchez-Román J, Opitz C.F, Kowal-Bielecka O (2008). Screening for PAH in patients with systemic sclerosis: focus on Doppler echocardiography. *Rheumatology*, 47, v33–v35.
211. Launay D, Humbert M, Berezne A (2011). Clinical Characteristics and Survival in Systemic Sclerosis-Related Pulmonary Hypertension Associated With Interstitial Lung Disease. *Chest*, 140(4), 1016–1024.
212. Volkman E.R, Saggat R, Khanna D (2014). Improved Transplant-Free Survival in Patients With Systemic Sclerosis–Associated Pulmonary Hypertension and Interstitial Lung Disease. *Arthritis & Rheumatology*, 66(7), 1900–1908.

213. Kharitonov S.A, Cailes J.B, Black C.M (1997). Decreased nitric oxide in the exhaled air of patients with systemic sclerosis with pulmonary hypertension. *Thorax*, 52, 1051–1055.
214. Schwaiblmair M, Behr F, Fruhmann G (1996). Cardiorespiratory Responses to Incremental Exercise in Patients With Systemic Sclerosis. *Chest*, 110, 1520-25.

PHỤ LỤC 1
MẪU BỆNH ÁN NGHIÊN CỨU.

Mã bệnh nhân:.....

I. Hành chính

Họ và tên:..... Tuổi..... Giới:.....

Nghề nghiệp:..... Địa chỉ:.....

II. Chuyên môn

1. Tiền sử:

- Gia đình:

TT	Các bệnh	Có (Người mắc)	Không
1	Bệnh tự miễn: lupus, VKDT,		
2	Bệnh dị ứng		
3	Bệnh khác: THA, ĐTĐ...		
4	XCBHT		

- Cá nhân

TT	Nội dung	Có	Không
1	Bệnh tự miễn: lupus, VKDT,		
2	Bệnh dị ứng		
3	Bệnh khác: THA, ĐTĐ, tuyến giáp.		
4	Tiếp xúc với hóa chất		
5	Hút thuốc lá, Lào		
6	Nhiễm trùng, virus, CMV		
7	Rối loạn kinh nguyệt		
8	Xảy thai liên tiếp		
9	Thai lưu		
10	Đẻ non		
11	Sau dùng thuốc		

2. LÂM SÀNG

- Lý do vào viện:.....
- Thời gian mắc bệnh:năm
- Tuổi bắt đầu mắc bệnh:.....
- Thời gian từ lúc bị Raynaud đến lúc chẩn đoán bệnh:.....năm
- Liên quan đến kinh nguyệt: sau mất kinh: có không mãn kinh: có không
- Triệu chứng lâm sàng:

TT	Triệu chứng	Có	Không
1	Raynaud		
	Giai đoạn 1: xanh nhợt hoặc màu trắng		
	Giai đoạn 2: màu xanh tím		
	Giai đoạn 3: màu đỏ do sự tái tưới máu		
2	Calci hóa		
3	Cứng da		
	Đầu chi		
	Mặt		
	Toàn thân		
4	Rối loạn sắc tố ở da		
	Xạm da		
	Mất sắc tố		
5	Loét đầu chi		
	Hoại tử đầu chi		
	Cắt cụt chi		
	Lỗm da, sẹo lõm đầu chi		
	Độ nắm bàn tay (cm)		
6	Khó há miệng, độ mở miệng (cm)		

7	Rụng tóc		
8	Ngứa		
9	Đau khớp		
	Cứng khớp		
	Biến dạng khớp		
	Tiêu xương		
10	Đau cơ		
	Giảm cơ lực teo cơ		
11	Nuốt khó		
	Ợ nóng, đau TV		
	Táo bón, rối loạn tiêu hóa		
12	Khó thở		
	Khi gắng sức nhiều (NYHA I)		
	Khi gắng sức vừa (NYHA II)		
	Khi không gắng sức (NYHA III)		
	Khi nghỉ ngơi (NYHA IV)		
13	Ho khan		
14	Sốt		
15	Sút cân (số kg)		
16	Phù		
17	Khô mắt, miệng		
18	Đau ngực		
19	Trắng ngực		
20	Ngất		
21	Ran nổ		
22	Mạch		
23	Huyết áp tối đa/tối thiểu		

24	Chiều cao (cm)		
25	Cân nặng hiện tại (kg)		

3. Cận lâm sàng

TT	Nội dung	Kết quả			Kết quả
1	Tế bào máu		3	Nước tiểu	
	Hồng cầu			Protein niệu/24h	
	Hb			Hồng cầu niệu	
	Hematocrit			Bạch cầu niệu	
	Bạch cầu: TT, lympho		4	Khí máu	
	Tiểu cầu			PaO ₂	
	Máu lắng 1 giờ			PaCO ₂	
	Máu lắng 2 giờ			SaO ₂	
2	Sinh hóa			HCO ₃ ⁻	
	ure			P(A-a)O ₂	
	Creatinin			SpO ₂	
	A. uric			BE	
	GOT			BB	
	GPT			Ferritin	
	Cholesterol			Procalcitonin	
	Triglycerit			CK	
	HDL-Cho			NTproBNP	
	LDL - Cho			Sắt huyết thanh	
	CRP		5	Đông máu	
	Glucose			PT	
	Na ⁺			APTT	
	K ⁺			Fibrinogen	
Cl ⁻		D-dimer			

	Tuyến giáp: TSH, FT4			Mức lọc cầu thận	
	Protein toàn phần				
	Albumin				

- **Miễn dịch**

TT	Chỉ số	Âm tính	Dương tính (Hiệu giá)
1	ANA		
2	dsDNA		
3	Scl-70		
4	C3		
5	C4		
6	U1RNP		

- **Điện tâm đồ**

TT	Nội dung	Có		Có
1	Điện thế ngoại biên thấp		Dày nhĩ, thất	
2	Nhịp tim (l/phút)		Trục điện tim	
3	Ngoại tâm thu		Rối loạn dẫn truyền	
4	Bloc nhĩ thất		ST chênh	
5	Bloc nhánh			

- **Siêu âm tim**

TT	Nội dung	Có	Không
1	EF		
2	ALDMP		
3	Tràn dịch màng tim		
4	Bệnh van tim		
5	ĐK nhĩ trái		
6	ĐK TT cuối tâm trương Dd		
7	ĐK thất trái cuối tâm thu Ds		

8	Tỷ lệ co giãn cơ thất trái		
9	ĐK TP cuối tâm trương		
10	Bề dày VLT tâm trương		
11	Thành sau TT cuối tâm trương		
12	Dày thất, giãn thất		

- **Soi dạ dày**

TT	Nội dung	Có	Không
1	Hẹp thực quản		
2	Giảm nhu động		
3	Xơ cứng		
4	Loét thực quản		
5	Loét dạ dày		
6	Viêm dạ dày		
7	GERD		

- **Chụp Xq phổi, CT phổi**

TT	Biểu hiện	X quang		CTscanner	
		Có	Không	Có	Không
1	Hình kính mờ				
2	Hình lưới, nốt				
3	Xơ hóa dạng dải				
4	Hình tổ ong				
5	Đông đặc				
6	Tràn dịch MP				
7	Tràn khí MP				
8	Tràn dịch MT				
9	Giãn PQ, PN				

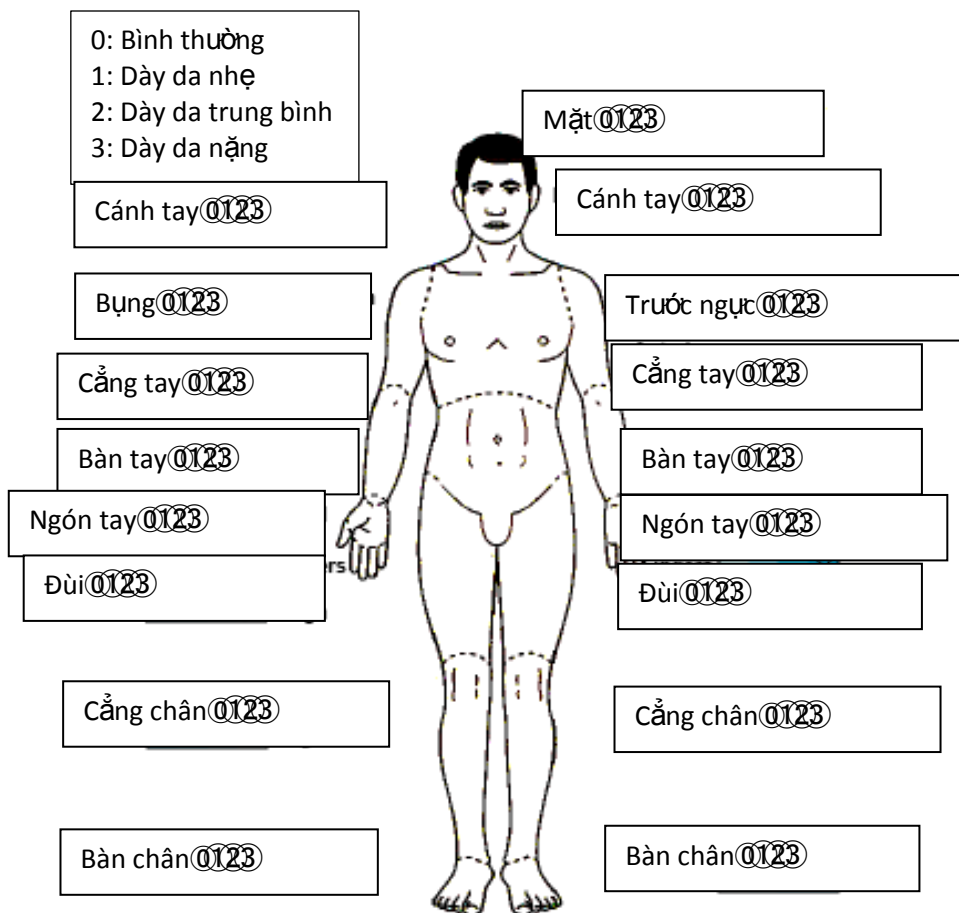
10	Bóng tim to				
----	-------------	--	--	--	--

- Chức năng hô hấp

Chỉ số	Kết quả	Chỉ số	Kết quả
FVC		RV/TLC	
SVC		FRC	
FEV ₁		ERV	
FEV ₁ /FVC		IC	
FEF ₂₅₋₇₅		VC	
PEF		DLCO	
TLC		VA	
RV		DLCO/VA	

- Siêu âm Doppler mạch: Mạch chi dưới Mạch chi trên Mạch cảnh

- Điểm Rodnan



PHỤ LỤC 2
MỘT SỐ HÌNH ẢNH CỦA BỆNH NHÂN

1. Hoại tử đầu chi



Bệnh nhân Chu Thị V



Bệnh nhân Nguyễn Thị Th

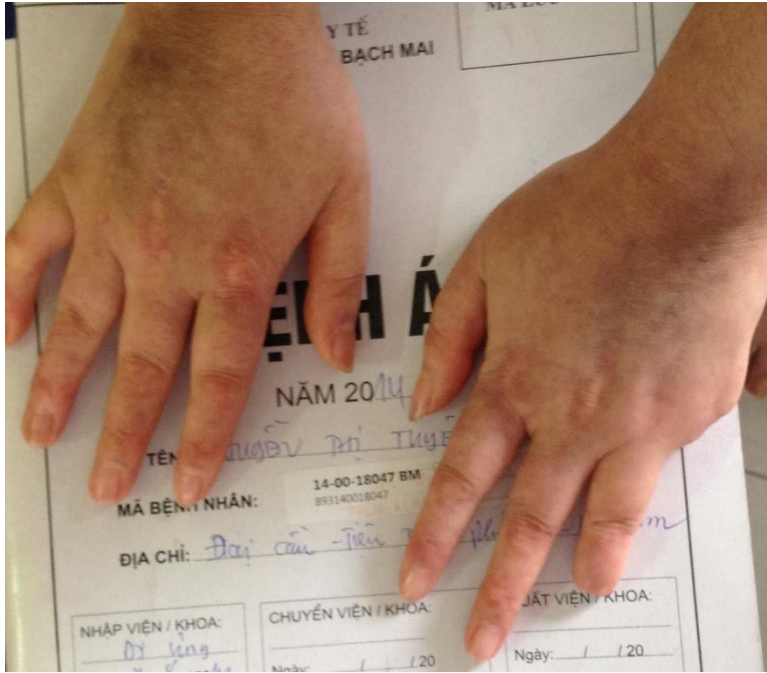
2. Cắt cụt chi



Bệnh nhân Trần Thị H



Bệnh nhân Đinh Thị H

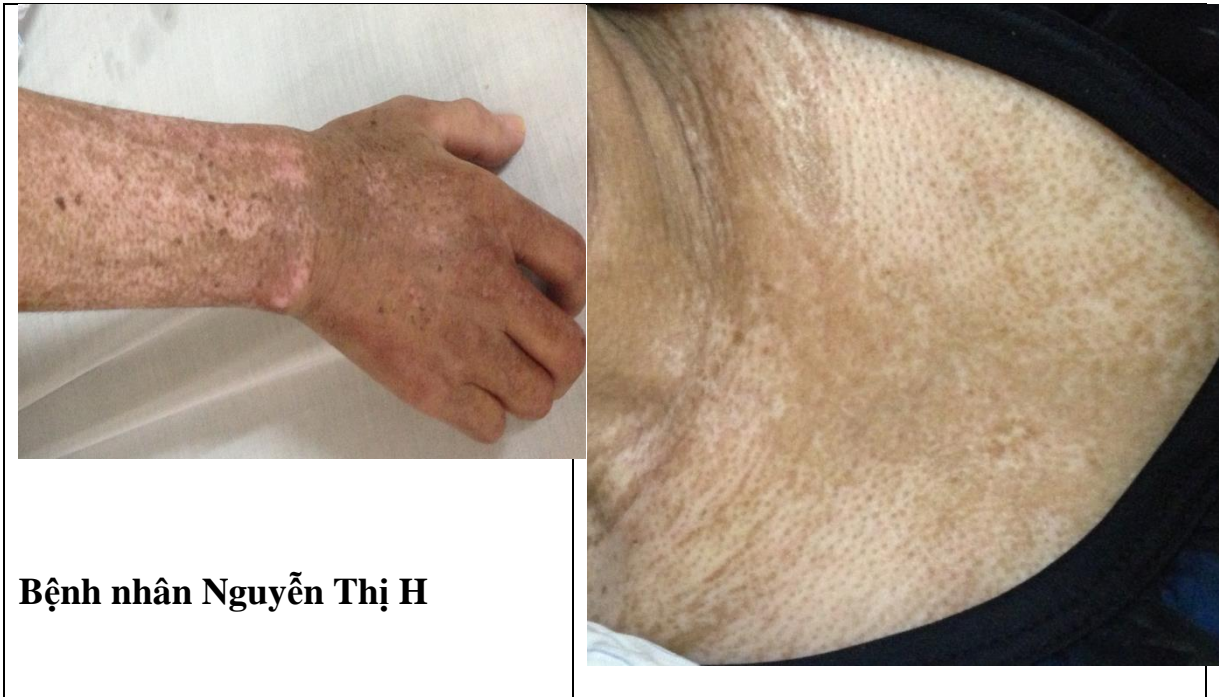


Bệnh nhân Nguyễn Thị T

3. Hình ảnh xạ da, bạch biến



Bệnh nhân Trương Văn D



4. Sẹo lõm teo da, ngón tay cong



Bệnh nhân Vũ Thị Th

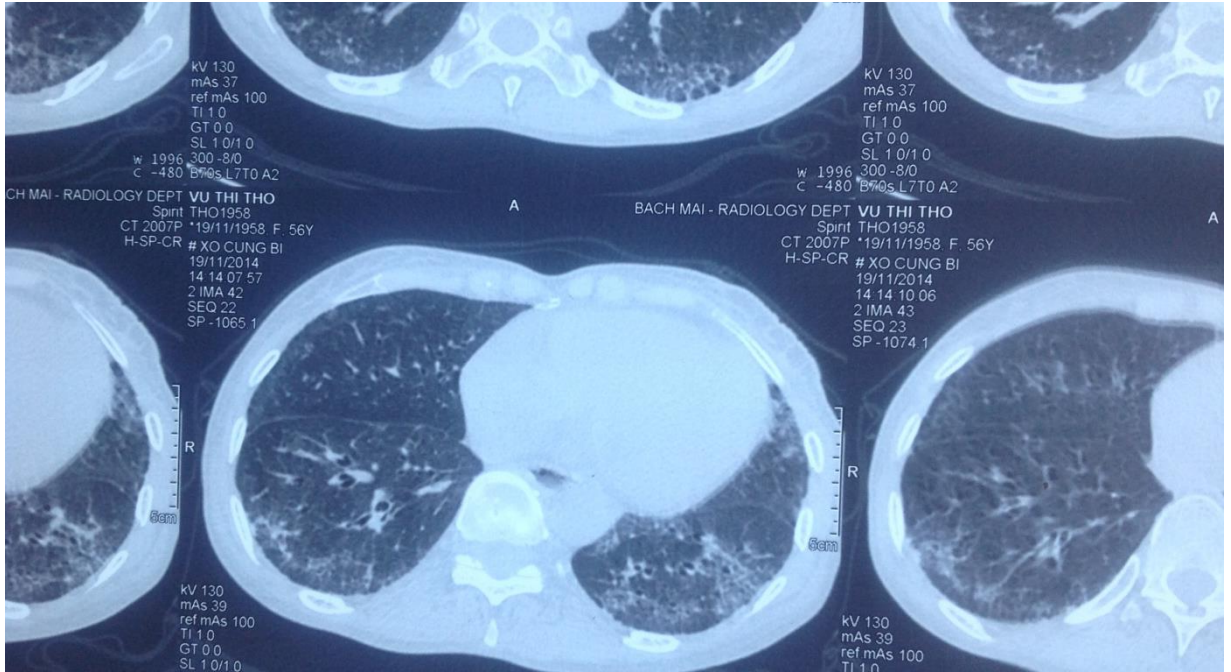


Bệnh nhân Vũ Thị Th



Bệnh nhân Đỗ Văn L

5. Hình ảnh xơ phổi



Bệnh nhân Vũ Thị Th



Bệnh nhân Nguyễn Thị Th

6. Hình ảnh soi dạ dày

KẾT QUẢ



Thực quản	Có các đám giả mạc trắng bơ rửa không sạch.
Dạ dày	Dịch dạ dày trong, niêm mạc hang vị xung huyết kèm một số trợt nông.
Môn vị	Bình thường
Hành tá tràng	Bình thường
Tá tràng	Bình thường.
Thủ thuật	Chụp ảnh
Sinh thiết	Không
Kết luận	NĂM THỰC QUẢN - VIÊM DẠ DÀY

Bệnh nhân Lại Thị H

KẾT QUẢ



Thực quản	Tại đoạn 1/3 dưới có dải trợt dài
Dạ dày	Dịch dạ dày trong. Niêm mạc dạ dày xung huyết, hang vị rải rác có trợt nông.
Môn vị	Bình thường
Hành tá tràng	Bình thường
Tá tràng	Bình thường
Thủ thuật	Chụp ảnh
Sinh thiết	Không
Kết luận	VIÊM THỰC QUẢN TRÀO NGƯỢC ĐỘ B - VIÊM DẠ DÀY.

Chú ý: Lần sau đi khám nhớ mang theo giấy này!

Bệnh nhân Trương Văn D

PHỤ LỤC 3

DANH SÁCH BỆNH NHÂN NGHIÊN CỨU
TẠI TRUNG TÂM DỊCH ỨNG – MDLS, BỆNH VIỆN BẠCH MAI
(Đề tài Nghiên cứu sinh 2012 – 2015)

TT	Họ và tên	Tuổi, giới		Ngày vào viện	Ngày ra viện	Mã bệnh án
		Nữ	Nam			
1	Nguyễn Thị L	43		11/6/2014	20/6/2014	M34/32
2	Nguyễn Thị M	24		25/10/2012	8/11/2012	M32/887
3	Trịnh Thị B	40		9/11/2014	8/12/2014	M34/133
4	Đoàn Văn S		47	30/6/2015	16/7/2015	M34/48
5	Chu Thị V	54		20/8/2014	29/8/2014	M34/87
6	Nguyễn Hữu B		56	1/7/2013	18/7/2013	M34/73
7	Võ Tá V		30	9/7/2015	17/8/2015	M34/44
8	Khuất Thị T	54		9/1/2014	24/1/2014	M34/46
9	Đỗ Thị Đ	54		23/7/2014	13/8/2014	M34/82
10	Lê Thị B	54		21/4/2014	9/5/2014	M34/21
11	Phí Thị Đ	76		23/7/2014	29/7/2014	M34/86
12	Lưu Thị Th	64		4/4/2013	17/4/2013	M32/508
13	Trần Thị H	61		16/7/2014	4/8/2014	M34/101
14	Phạm Thị T	51		7/7/2014	29/7/2014	M34/104
15	Phùng Thị Kh	55		24/7/2015	5/8/2015	M34/47

16	Trương Văn D		57	13/10/2014	27/10/2014	M34/136
17	Thái Thị Th	52		19/12/2013	14/1/2014	M34/1
18	Nguyễn Văn Tr		51	20/3/2014	4/4/2014	M34/6
19	Nguyễn Thị D	57		26/3/2013	9/4/2013	M34/30
20	Hoàng Thị Kh	51		6/11/2012	19/11/2012	M34/144
21	Đoàn Thị T	57		7/9/2014	22/7/2014	M34/117
22	Triệu Văn T		62	2/3/2015	13/3/2015	M34/27
23	Đỗ Thanh L		67	27/5/2015	5/6/2015	M34/
24	Phạm Văn D		63	29/9/2014	8/10/2014	M34/139
25	Đặng Thị M	58		11/12/2012	24/12/2012	M34/140
26	Phạm Thị M	62		20/5/2014	30/5/2014	M34/23
27	Nguyễn Thị H	32		8/6/2015	12/6/2015	M34/21
28	Nguyễn Thị X	53		18/5/2015	26/5/2015	M34/38
29	Nguyễn Thị S	49		20/2/2013	8/3/2013	M34/3
30	Nguyễn Quỳnh Ng	35		12/10/2014	22/10/2014	M34/69
31	Nguyễn Thị V	58		16/12/2014	27/12/2014	M34/114
32	Lại Thị H	54		18/5/2015	29/5/2015	M34/26
33	Bùi Thị B	60		3/4/2013	23/4/2013	M34/44
34	Lê Lâm Th		54	18/2/2013	11/3/2013	M34/9
35	Lê Thị T	50		3/3/2013	15/3/2013	M34/26
36	Vương Văn K		59	17/9/2013	8/10/2013	M34/83
37	Võ Thị Đ	65		22/7/2015	3/8/2015	M34/
38	Thiều Thị Th	55		3/11/2014	13/11/2014	L53/396

39	Vi Thị Th	40		21/4/2015	6/5/2015	M34/28
40	Nguyễn Thị L	39		8/10/2014	20/10/2014	M34/127
41	Đặng Thị L	56		14/7/2015	30/7/2015	M34/49
42	Phạm Thị Ng	59		19/8/2015	11/9/2015	M34/1
43	Nguyễn Thị Ch	50		10/1/2014	23/1/2014	M32/76
44	Nguyễn Thị Ng	62		1/11/2012	12/11/2012	M34/132
45	Bùi Thị L	52		5/3/2013	11/3/2013	M34/7
46	Lê Thị T	51		19/2/2013	7/3/2013	M34/19
47	Duy Thị Ch	65		25/10/2012	9/11/2012	M34/115
48	Nông Thị Đ	52		25/11/2014	3/12/2014	M34/108
49	Phạm Thị H	31		19/6/2013	4/7/2013	M34/71
50	Nguyễn Thị D	50		23/5/2013	28/5/2013	M34/46
51	Nguyễn Thị Th	60		31/10/2012	9/11/2012	M32/804
52	Phạm Thị H	42		28/8/2013	10/9/2013	M34/80
53	Nguyễn Thị H	60		3/10/2014	24/10/2014	M33/47
54	Nguyễn Thị H	64		24/10/2014	11/11/2014	M34/130
55	Đinh Thị X	59		21/3/2013	29/3/2013	M34/16
56	Đinh Thị L	48		14/1/2014	23/1/2014	M34/24
57	Đậu Thị N	50		1/12/2014	9/12/2014	M34/109
58	Bùi Thị Ng	34		3/2/2015	11/2/2015	M34/1
59	Đặng Thị Th	72		15/8/2014	22/8/2014	M34/83
60	Đặng Văn L		35	27/12/2014	7/1/2015	M34/3
61	Đinh Thị H	63		2/3/2015	13/3/2015	M33/11

62	Đoàn Thị Ch	55		5/4/2014	10/4/2014	M34/49
63	Hà Thị Nh	51		31/7/2013	12/8/2013	M34/74
64	Hà Thị Thúy Ph	42		20/5/2013	22/5/2013	M34/33
65	Hà Thị Tr	66		22/7/2014	5/8/2014	M34/85
66	Hồ Đức Th		37	24/4/2014	8/5/2014	M34/31
67	Hoàng Văn Đ		77	27/2/2014	6/3/2014	M34/61
68	Hoàng Văn Ph		62	20/2/2014	6/3/2014	M34/63
69	Ngô Thị H	25		16/5/2013	29/5/2013	M34/43
70	Nguyễn Ngọc T		62	15/1/2014	27/1/2014	M34/11
71	Nguyễn Thị H	27		26/8/2014	8/9/2014	M35/33
72	Nguyễn Thị C	42		3/10/2013	18/10/2013	M34/86
73	Nguyễn Thị H	63		24/9/2014	3/10/2014	M34/82
74	Nguyễn Thị H	41		20/7/2015	24/7/2015	M34/26
75	Nguyễn Thị Kh	60		6/1/2014	16/1/2014	M34/4
76	Nguyễn Thị Kh	54		13/3/2014	21/3/2014	M34/59
77	Nguyễn Thị L	31		28/1/2013	5/2/3013	M34/5
78	Nguyễn Thị Th	70		25/4/2013	20/5/2013	M34/52
79	Nguyễn Thị Thu H	38		1/7/2015	7/7/2015	M34/
80	Nguyễn Văn Đ		54	12/3/2014	28/3/2014	M34/42
81	Tô Thị L	65		22/12/2014	21/1/2015	M32/43
82	Vũ Văn Th		54	16/6/2014	8/7/2014	M34/80
83	Trịnh Thị L	74		11/7/2014	25/7/2014	M34/94
84	Nguyễn Thị T	29		8/8/2014	19/8/2014	M34/91

85	Nguyễn Thị H	55		4/10/2012	12/10/2012	M34/118
86	Bùi Thị H	42		4/3/2013	8/3/2013	M34/32
87	Nguyễn Xuân Đ		57	24/2/2014	18/3/2014	M34/
88	Lô Ích H		44	9/10/2015	19/10/2015	M34/50
89	Cao Thị Lan A	21		26/4/2014	23/5/2014	M34/13
90	Vũ Thị Th	42		6/5/2013	28/5/2013	M34/48
91	Hà Thị H	39		20/12/2013	26/12/2013	M34/

PHỤ LỤC 3

**DANH SÁCH BỆNH NHÂN NGHIÊN CỨU
TẠI KHOA KHÁM BỆNH, BỆNH VIỆN BẠCH MAI
(Đề tài Nghiên cứu sinh 2012 – 2015)**

TT	Họ và tên	Tuổi, Giới		Ngày khám bệnh	Mã bệnh nhân
		Nữ	Nam		
1	Nguyễn Trung Q		75	13/7/2015	BM15260965
2	Phan Thị H	59		26/2/2015	BM15028381
3	Vũ Thị Th	56		19/11/2014	BM14398935
4	Bùi Thị Ng	55		24/7/2015	BM15278971
5	Nguyễn Thị Ng	50		13/11/2014	BM14387359

6	Hà Thị X	53		12/2/2015	BM15057580
7	Đào Thị Thanh Th	24		7/8/2015	BM15005622
8	Vũ Trọng C		72	4/12/2014	BM14428764
9	Đỗ Văn Ch		60	26/3/2015	BM15105982
10	Đỗ Văn L		75	8/1/2015	BM15006574
11	Nguyễn Thị C	63		18/7/2014	BM14217175
12	Nguyễn Thị H	55		26/2/2015	BM15064244
13	Nguyễn Thị V	53		6/3/2015	BM15075106
14	Phạm Thị X	45		26/2/2015	BM15036578
15	Hoàng Thị T	53		5/3/2015	BM15073611

Xác nhận của
Thầy hướng dẫn

Xác nhận của
Khoa khám bệnh

Xác nhận của
Phòng KHTH