

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

TÓM TẮT LUẬN ÁN TIẾN SĨ Y HỌC

HÀ NỘI – 2016

Công trình được hoàn thành tại:

Trường Đại học Y Hà Nội



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

Phản biện 1:.....

.....

Phản biện 2:.....

.....

Phản biện 3:.....

.....

Luận án sẽ được bảo vệ trước Hội đồng chấm luận án cấp Trường

Họp tại:.....

Vào hồi:giờ.....ngày.....tháng.....năm 2016

Có thể tìm hiểu luận án tại các thư viện:

- Thư viện Quốc gia;
- Thư viện Trường Đại học Y Hà Nội;
- Thư viện thông tin Y học Trung ương.

Các chữ viết tắt trong tóm tắt luận án

ANA:	Kháng thể kháng nhân
CRP:	Protein C phản ứng
CLVT:	Chụp cắt lớp vi tính
dsDNA:	Kháng thể kháng chuỗi xoắn kép
DLCO:	Khả năng khuếch tán khí CO
ĐTĐ:	Điện tâm đồ
FEV ₁ :	Thể tích thở ra tối đa giây đầu tiên
FEF ₂₅₋₇₅ :	Lưu lượng thở ra quãng giữa
FRC:	Dung tích cặn chức năng
FVC:	Dung tích thở ra gắng sức
PEF:	Lưu lượng đỉnh
RLTH:	Rối loạn tiêu hóa
RV:	Thể tích khí cặn
Scl-70:	Kháng thể kháng Topoisomerase I
SVC:	Dung tích sống thở chậm
TADMP:	Tăng áp động mạch phổi
TDMT:	Tràn dịch màng tim
TLC:	Dung tích toàn phổi
TTPK:	Tổn thương phổi kẽ
XCBHT:	Xơ cứng bì hệ thống
VA:	Thể tích phế nang
VC:	Dung tích sống

TÓM TẮT LUẬN ÁN

Tính cấp thiết của đề tài: Tổn thương phổi là biểu hiện rất thường gặp ở bệnh nhân xơ cứng bì hệ thống (XCBHT), có liên quan đến tiên lượng của bệnh. Đây là nguyên nhân hàng đầu gây tử vong ở bệnh nhân XCBHT (trên 50%). Hai biểu hiện chính của tổn thương phổi là tổn thương phổi kẽ (TTPK) và tăng áp động mạch phổi (TAĐMP). 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. Có thể phát hiện các tổn thương phổi qua thăm dò chức năng 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. Thăm dò thông khí phổi còn dùng để đánh giá mức độ đáp ứng với điều trị của bệnh nhân XCBHT có TTPK.

Mục tiêu nghiên cứu:

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.

Những đóng góp mới của luận án:

- Đánh giá được tổn thương các cơ quan trên bệnh nhân XCBHT.
- Đánh giá rối loạn chức năng thông khí phổi và mối liên quan với mức độ nặng của bệnh, mức độ dày da của bệnh nhân XCBHT.
- Mối liên quan giữa chức năng thông khí phổi, kháng thể kháng Scl-70 ở bệnh nhân XCBHT có tổn thương phổi kẽ, tăng áp động mạch phổi.

Bố cục của luận án: Luận án gồm 143 trang, bao gồm: Đặt vấn đề và mục tiêu nghiên cứu: 3 trang, Tổng quan tài liệu: 39 trang, Đối tượng và phương pháp nghiên cứu: 26 trang, Kết quả nghiên cứu: 31 trang, Bàn luận: 41 trang, Kết luận và kiến nghị: 3 trang. Có 35 bảng, 19 biểu đồ, 15 ảnh, hình vẽ, 214 tài liệu tham khảo (Tiếng Việt 5, Tiếng Anh 209).

Chương 1: Tổng quan

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. 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

Các biểu hiện lâm sàng đa dạng:

- Da cứng, sạm da, mất sắc tố, giãn mạch dưới da

- Tổn thương da đầu chi: hiện tượng Raynaud, loét hoại tử đầu chi, sẹo lõm teo da đầu chi.
- Tổn thương cơ, xương khớp: rất thường gặp ở bệnh nhân XCBHT, khoảng 50 – 60%: đau khớp lớn, tiêu xương, teo cơ, giảm cơ lực.
- Tổn thương đường tiêu hóa gặp ở 50 – 60%, có thể lên tới 90%: Giảm nhu động, viêm loét thực quản, hội chứng trào ngược dạ dày thực quản, khó nuốt, loạn sản Barrett, xơ hóa, giảm hấp thu dẫn đến suy dinh dưỡng.
- 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. 75% bệnh nhân xuất hiện tổn thương tim trong khoảng 3 năm, kể từ khi bị dày da.
- 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%.
- Tự kháng thể: ANA dương tính ở 75% - 95% bệnh nhân XCBHT với độ nhạy là 85% và độ đặc hiệu là 54%. Kháng thể kháng Scl-70 dương tính 40% bệnh nhân XCBHT lan tỏa và 10% XCBHT khu trú, 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. Kháng thể kháng centromere gặp ở 28% bệnh nhân, trong đó XCBHT khu trú 48% và lan tỏa 10%. 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. Kháng thể kháng tế bào nội mô: dương tính 28-85% bệnh nhân, tương quan với mức độ tổn thương mạch máu và các biến chứng.

TADMP là áp lực trung bình của động mạch phổi khi nghỉ ngơi trên 25mmHg và áp lực mao mạch phổi hít ≤ 15 mmHg 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. Các yếu tố nguy cơ TADMP: 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.

Tỷ lệ tổn thương phổi kẽ ở bệnh nhân XCBHT là 25-90%, tùy theo dân tộc và phương pháp nghiên cứu. 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 phát hiện bất thường ở 90% bệnh nhân XCBHT, 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. TTPK đơn thuần được đặc trưng bởi RLTKHC với giảm FVC, TLC và tăng tỷ số FEV_1/FVC . DLCO thường giảm sớm hơn so với các dung tích phổi và giảm trong cả bệnh lý mạch máu phổi.

Chương 2: Đối tượng và phương pháp nghiên cứu

Đối tượng: Nghiên cứu thực hiện trên 106 bệnh nhân XCBHT lan tỏa điều trị tại Trung tâm Dị ứng-MDLS và Khoa Khám bệnh, Bệnh viện Bạch Mai từ 10/2012 đến 10/2015.

Chẩn đoán XCBHT theo tiêu chuẩn của Hội Khớp học Mỹ và Hội Khớp học Châu Âu 2013 với độ nhạy 91% và độ đặc hiệu 92%.

Phương pháp nghiên cứu: Nghiên cứu mô tả cắt ngang

Phương pháp tiến hành: Bệnh nhân đủ tiêu chuẩn được đưa vào nghiên cứu sau khi đồng ý tham gia. Bệnh nhân được thăm khám: khai thác tiền sử, các triệu chứng lâm sàng, xét nghiệm cận lâm sàng, kháng thể kháng nhân, kháng thể kháng Scl-70, chụp Xquang, CLVT lồng ngực, điện tâm đồ, siêu âm tim, thăm dò chức năng thông khí phổi. Đánh giá mức độ dày da theo điểm Rodnan sửa đổi, mức độ nặng của bệnh theo chỉ số Medsger.

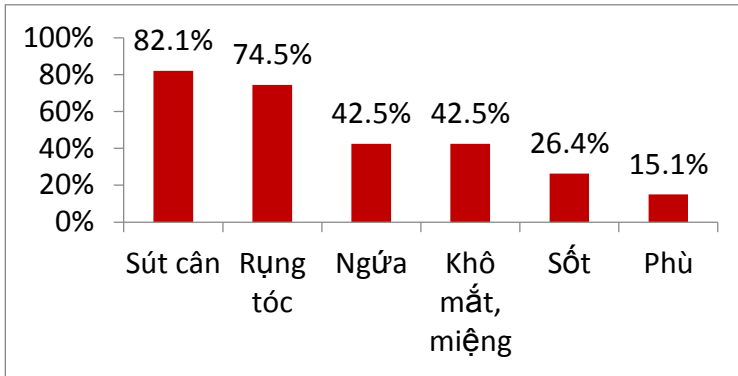
Xử lý số liệu: Các số liệu được xử lý trên phần mềm SPSS 20.0. Tính trung bình, xác định tương quan, nguy cơ giữa các chỉ số.

Đạo đức của nghiên cứu: là nghiên cứu không can thiệp, bệnh nhân tự nguyện tham gia.

Chương 3: Kết quả nghiên cứu

Nghiên cứu trên 106 bệnh nhân XCBHT lan tỏa: Tuổi trung bình $52,5 \pm 12,3$, độ tuổi 51-60 tuổi chiếm tỷ lệ cao nhất: 42,5%. 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. Thời gian mắc bệnh trung bình: $4 \pm 5,2$ năm.

3.1. Tổn thương các cơ quan



Biểu đồ 3.1: Biểu hiện toàn thân

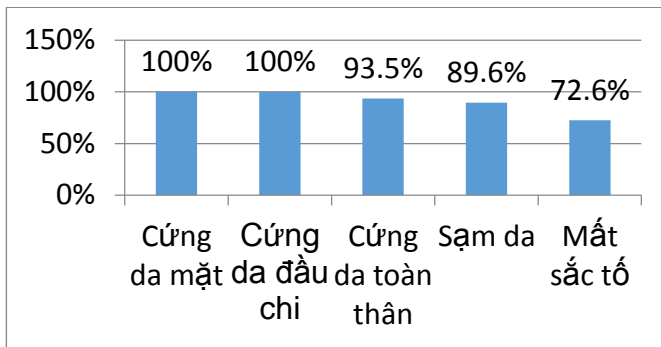
Nhận xét: Bệnh nhân thường bị sút cân khi mắc bệnh 82,1%. Ngoài ra còn các biểu hiện khác như rụng tóc, ngứa da, hội chứng khô, sốt, phù.

Bảng 3.1: Đánh giá các chỉ số viêm

TT	Chỉ số	Tăng	$\bar{x} \pm SD$
----	--------	------	------------------

1	Máu lắng sau 1 giờ (mm) n=55	87,2%	$38,67 \pm 24,5$
2	Máu lắng sau 2 giờ (mm) n=55	91%	$63,12 \pm 32,6$
3	CRP (mg/dl) n=70	60%	$2,01 \pm 2,78$
4	Ferritin (ng/ml) n=58	53%	$809,26 \pm 1215,56$
5	Procalcitonin (ng/ml) n=30	67%	$0,162 \pm 0,25$

Nhận xét: Tỷ lệ bệnh nhân có tăng các yếu tố viêm cao.



Biểu đồ 3.2: Các biểu hiện tổn thương da

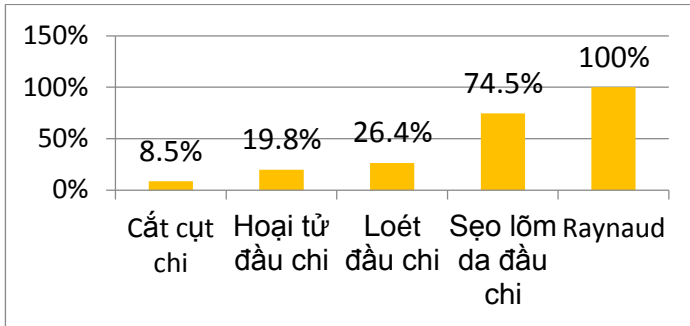
Nhận xét: Tất cả 106 bệnh nhân đều bị cứng da ở mặt, đầu chi, ngoài ra còn các biểu hiện khác như sạm da, mất sắc tố.

Bảng 3.2: Điểm dày da theo Rodnan sửa đổi

TT	Vùng cơ thể	$\bar{x} \pm SD$
1	Mặt	$1,7 \pm 0,5$
2	Ngực	$1,0 \pm 0,6$
3	Bụng	$0,4 \pm 0,6$
4	Cánh tay	$0,6 \pm 1,1$
5	Cẳng tay	$2,3 \pm 1,1$
6	Bàn tay	$3,7 \pm 1,3$
7	Ngón tay	$4,9 \pm 1,3$

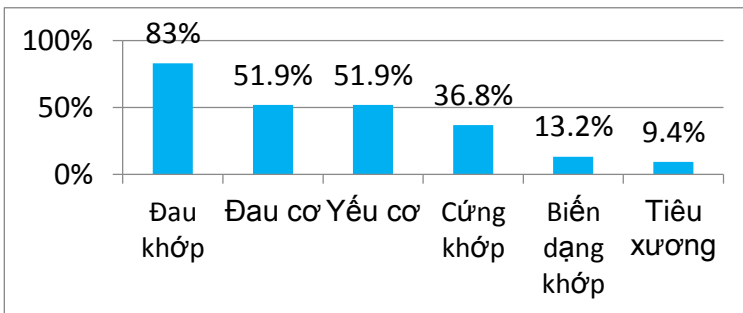
8	Đùi	$0,4 \pm 0,9$
9	Cẳng chân	$1,8 \pm 1,2$
10	Bàn chân	$3 \pm 1,3$
11	Tổng	$20 \pm 6,6$

Nhận xét: Biểu hiện dày da nặng nhất ở bàn ngón tay với điểm dày da 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. 19,9% bệnh nhân khó nắm tay.



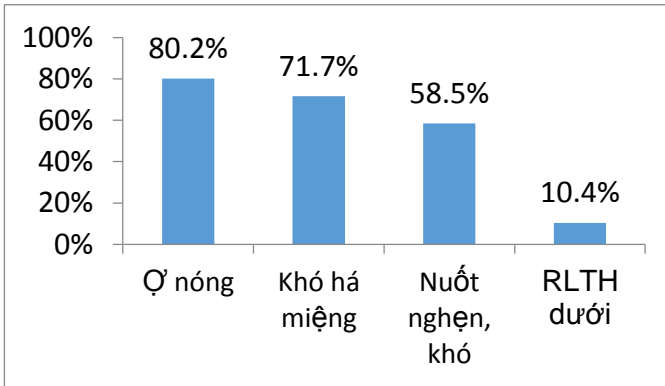
Biểu đồ 3.3: Các dạng tổn thương đầu chi

Nhận xét: 100% bệnh nhân có hiện tượng Raynaud đa số giai đoạn 3 (86,8%). 74,5% có sẹo lõm đầu chi, loét và hoại tử đầu chi là 46,2%, 8,5% bệnh nhân bị cắt cụt chi.



Biểu đồ 3.4: Tổn thương cơ xương khớp

Nhận xét: 87,7% bệnh nhân có tổn thương cơ, xương khớp, trong đó 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% và 29,6% có tăng men cơ.



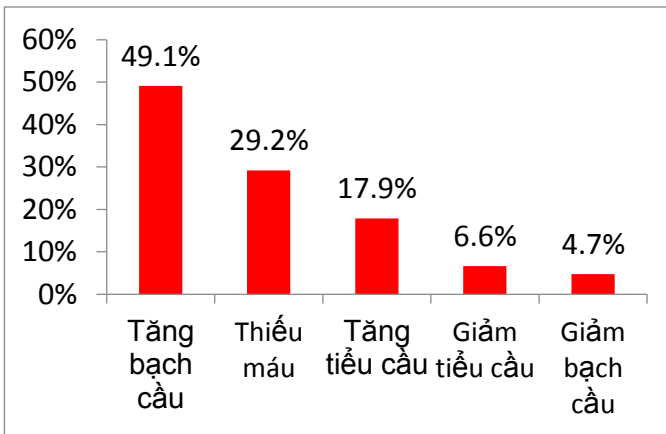
Biểu đồ 3.5: Các biểu hiện tổn thương đường tiêu hóa

Nhận xét: 87,7% bệnh nhân có biểu hiện tổn thương tiêu hóa. 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 $4,2 \pm 0,78\text{cm}$. Có 40 bệnh nhân được soi dạ dày kết quả: 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.

Bảng 3.3: Các biểu hiện tổn thương thận

TT	Loại tổn thương	n	%	$\bar{x} \pm SD$
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.



Biểu đồ 3.6: Phân loại tổn thương theo các dòng tế bào máu

Nhận xét: 69,8% bệnh nhân có bất thường về các dòng tế bào máu ngoại vi, trong đó: thiếu máu 29,2%, tăng bạch cầu 49,1%, tỷ lệ tăng tiểu cầu 17,9%.

Bảng 3.4: 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 \pm 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%.

Bảng 3.5: Tổng hợp các biểu hiện tổn thương tim.

TT	Biểu hiện		Điểm	$\bar{x} \pm SD$
1	Tim to trên Xquang ngực hoặc TDMT từ trung bình đến nhiều trên SA 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	Giãn thất phải hoặc phì đại	2	0,18 ± 0,49
		Giãn thất trái hoặc phì đại		
5	Đánh giá tim phải	Tiếng T2 tách đôi ở ổ van động mạch phổi	6	0,28 ± 0,7
		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	Phì đại thất trái, trục trái hoặc phì đại tâm nhĩ trái trên điện tâm đồ	8	0,7 ± 1,24
		Bloc nhánh trái trên ĐTĐ		

		Chậm dẫn truyền thất trên điện tâm đồ		
		TS có nhồi máu cơ tim hoặc hiện tại trên ĐTĐ		
	Tổng		21	1,79 ± 2,43

Nhận xét: 49,1% có tổn thương tim. Những biểu hiện thường gặp của tổn thương tim là bóng tim to trên Xquang ngực, tràn dịch màng tim 29,2%, phì đại thất phải, thất trái, thay đổi trục điện tim trên điện tâm đồ.

Tổn thương phổi. Trong số 106 bệnh nhân XCBHT có 76,4% bị TTPK, 26,4% bị TAĐMP, 20,8% phổi hợp cả TAĐMP và TTPK.

Bảng 3.6: Các dạng tổn thương phổi trên chụp CLVT (n = 75)

TT	Biểu hiện	n	%
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, MT	9	12
7	Giãn phế quản	12	13,6
8	Giãn phế nang	10	13,3

Nhận xét: tổn thương dạng kính mờ thường gặp nhất 58,7%. Trên Xquang tim phổi dày và mờ tổ chức kẽ 59,4%, biểu hiện xơ hóa 20,8%.

Bảng 3.7: Đánh giá áp lực động mạch phổi trên siêu âm tim

TT	Áp lực ĐMP	n	%	$\bar{x} \pm SD$
----	------------	---	---	------------------

1	Có TAĐMP	28	26,4	54,1 ± 15,5
2	Không TAĐMP	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. Phân độ TAĐMP theo WHO: độ I 10,8%, độ II 60,7%, độ III 21,4%, độ IV 7,1%.

3.2. Kết quả thăm dò chức năng thông khí phổi

Bảng 3.8: Kết quả thăm dò thông khí phổi bằng phế dung kế

TT	Chỉ số	$\bar{x} \pm SD$	< 80%	
			n	%
1	FVC (%)	71,4 ± 18,8	69	65,1
2	SVC (%)	73 ± 18,3	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: 106 bệnh nhân đo phế dung kế thấy giá trị trung bình của các chỉ số FVC, SVC, FEV₁, PEF đều giảm.

Bảng 3.9: Kết quả thăm dò thông khí phổi toàn thân (plethysmography, n = 39)

TT	Chỉ số	< 80%		$\bar{x} \pm SD$
		n	%	
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

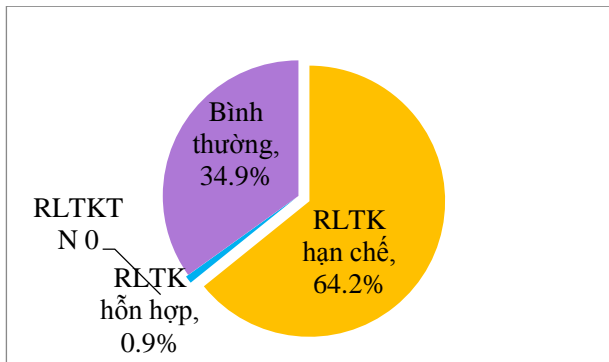
4	FRC (%)	15	38,5	91,3 ± 34
5	ERV (%)	15	38,5	86,9 ± 67,5
6	IC (%)	30	76,9	57,4 ± 32,9
7	VC (%)	24	61,5	69,2 ± 26,3

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

Bảng 3.10: Đo khả năng khuếch tán của khí CO (DLCO)

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 thấy DLCO giảm rõ rệt với giá trị trung bình 61,9%, 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%). Tỷ số FVC/DLCO= 1,8



Biểu đồ 3.7: 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.

Bảng 3.11: Đánh giá mức độ RLTKHC theo FVC

TT	Mức độ %FVC	n	%	X ± 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 3.21: 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: 10,23 ± 3,64									

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

3.3. Tương quan giữa chức năng thông khí phổi và các chỉ số

Có mối tương quan nghịch chặt chẽ giữa DLCO và điểm đánh giá mức độ nặng của bệnh $r = -0,56$, $p=0,006$. Không thấy tương quan giữa DLCO và điểm Rodnan, $r = -0,21$, $p=0,35$.

Có mối tương quan nghịch giữa TLC và điểm đánh giá mức độ nặng của bệnh, $r = -0,46$, $p=0,04$. Không có tương quan giữa TLC và điểm Rodnan $r = -0,28$, $p=0,08$

Có mối tương quan nghịch giữa FVC và điểm đánh giá mức độ nặng của bệnh, $r = -0,48$, $p=0,001$. Có mối tương quan nghịch giữa FVC và điểm Rodnan $r = -0,41$, $p=0,001$

Có mối tương quan tuyến tính thuận chặt chẽ giữa áp lực động mạch phổi và tỷ số FVC/DLCO, $r = 0,52$, $p=0,01$

Có mối tương quan thuận giữa NT-proBNP và điểm đánh giá tổn thương tim, $r = 0,5$, $p=0,001$

Bảng 3.12: 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.

Bảng 3.13: Tương quan giữa RLTKHC và các chỉ số.

Chỉ số		RLTKHC		OR	95%CI	p
		Có	Không			
Scl-70	(+)	36	12	2,273	0,986 - 5,237	0,04
	(-)	33	25			
TTPK	Có	59	22	4,023	1,574 – 10,278	0,004
	Không	10	15			
Điểm Rodnan	≤ 14	6	17	8,925	3,098 - 25,708	0,001
	> 14	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 RLTKHC và tổn thương phổi kẽ, kháng thể kháng Scl-70 dương tính, điểm Rodnan trên 14. Giữa TADMP và RLTKHC nhận thấy mối liên quan không có ý nghĩa.

Bảng 3.14: Tương quan giữa kháng thể Scl70 và các chỉ số

Chỉ số	Kháng thể Scl70		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	22,1 ± 7,5	18,1 ± 5,2	1,48-6,41	0,002

Rodnan				
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.

Bảng 3.15: Tổng các chỉ số giữa bệnh nhân TADMP

TT	Chỉ số	Có TADMP n=28	Không TADMP n=78	p
1	Tuổi chẩn đoán	48,4 ± 12,9	48,5 ± 14,2	0,96
2	Tuổi bị Raynaud	47,6 ± 12,9	47,9 ± 14,2	0,93
3	Giới nữ/nam	19/9	64/14	0,16
4	T.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	TT tiêu hóa	26/28	67/78	0,5
10	Viêm cầu thận	4/28	8/78	0,7
11	ML: 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	KT Scl-70	112,9 ± 175,9	88,5 ± 150,6	0,4
19	ANA	2,6 ± 1	2,3 ± 1,2	0,2
20	Thất phải	22,2 ± 3,8	19,5 ± 2,2	0,001
21	TD màng 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	Rodnan >14	26/28	57/78	0,03
34	Điểm TT 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 TAĐMP.

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 chẩn đoán	50 ± 14,1	43,6 ± 12,1	0,04
2	Tuổi bị Raynaud	49,3 ± 13,9	42,8 ± 12,5	0,04
3	Giới nữ/nam	59/22	24/1	0,03

4	Tgian 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	TT 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	TADMP	22/81	6/25	1
12	Thiếu máu	27/81	4/25	0,1
13	ML: sau 1 giờ	42,3 ± 31,2	27,9 ± 21,1	0,1
	sau 2 giờ	67,2 ± 31,2	51,1 ± 31,7	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	FEV₁	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	PaO₂	81,9 ± 12,4	90,2 ± 10,6	0,03
29	PaCO ₂	42,6 ± 5,1	40,6 ± 5,2	0,2
30	SaO₂	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.

Chương 4: Bàn luận

Bệnh XCBHT thường gặp ở độ tuổi trung niên, đa số là phụ nữ với nữ/nam là 3,6/1. Raynaud là biểu hiện thường gặp nhất và xuất hiện sớm nhất, hiện tượng Raynaud xuất hiện trước khi chẩn đoán bệnh 0,7 năm. Cứng da lan tỏa mắt, đầu chi, toàn thân với rối loạn sắc tố da (thâm nhiễm muối tiêu). Khi đánh giá độ dày da theo điểm Rodnan sửa đổi, trung bình 20 điểm là mức độ dày da nặng. Tổn thương đầu chi rất đa dạng: sẹo lõm teo da, loét, hoại tử đầu chi thậm chí cắt cụt chi làm ảnh hưởng đến cuộc sống của người bệnh. Tỷ lệ bệnh nhân có tăng các yếu tố viêm cao vì XCBHT là bệnh tự miễn nên thường có viêm cơ, viêm mạch và bệnh nhân có giảm miễn dịch do đó dễ bị nhiễm khuẩn. Cơ chế bệnh sinh của XCBHT là tổn thương mạch máu do đó rất nhiều các cơ quan trong cơ thể bị ảnh hưởng. Tổn thương tiêu hóa với viêm dạ dày, trào ngược dạ dày, thực quản, giảm hấp thu các chất nên bệnh nhân thường bị suy dinh dưỡng, thiếu máu. Tỷ lệ viêm cầu thận là 11,3% với biểu hiện protein niệu, hồng cầu, bạch cầu niệu. Tổn

thương tim mạch với rối loạn dẫn truyền, thay đổi trục điện tim, tràn dịch màng ngoài tim. Tổn thương huyết học với biểu hiện thiếu máu, tăng hoặc giảm bạch cầu, tăng hoặc giảm tiểu cầu. Tự kháng thể: Kháng thể kháng Scl-70 dương tính 45,3%, đây là kháng thể rất đặc hiệu cho XCBHT liên quan đến chẩn đoán, tiên lượng bệnh. Kháng thể này thường gặp ở bệnh nhân XCBHT lan tỏa, hay gặp ở bệnh nhân xơ phổi, có liên quan với mức độ nặng của bệnh qua chỉ số Medsger và mức độ dày da qua chỉ số Rodnan.

Các loại tổn thương phổi: TTPK 76,4%, TAĐMP 26,4%, phổi hợp cả TTPK và TAĐMP 20,8%. Biến chứng phổi là một trong những biểu hiện thường gặp nhất, là nguyên nhân hàng đầu gây tử vong ở bệnh nhân XCBHT. 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

Thăm dò chức năng thông khí phổi với đo phế dung kế (FVC, FEV₁, SVC, FEV₁/FVC), thăm dò thông khí phổi toàn thân (TLC, RV), khả năng khuếch tán khí CO (DLCO) thu được kết quả: RLTKHC đơn thuần 64,2%, rối loạn thông khí hỗn hợp 0,9%. Ở bệnh XCBHT đa số là RLTKHC với giảm FVC, TLC. TLC thường giảm sớm hơn FVC, tuy nhiên thăm dò thông khí phổi toàn thân không thể thực hiện thường quy, do đó thường dựa vào FVC

và phối hợp với các xét nghiệm khác để đánh giá các tổn thương phổi. DLCO là chỉ số rất nhạy để đánh giá các tổn thương ở phổi, chỉ số này giảm cả trong bệnh lý nhu mô (tổ chức kẽ) và bệnh lý mạch máu phổi (tăng áp mạch phổi).

Mức độ của RLTKHC có liên quan đến mức độ nặng của bệnh và mức độ dày da, cũng như kháng thể kháng Scl-70, do đó có thể dựa vào chức năng thông khí phổi để đánh giá mức độ nặng và tiên lượng bệnh.

Khi đánh giá chức năng thông khí phổi ở bệnh nhân XCBHT có TTPK nhận thấy các chỉ số FVC, FEV₁, SVC, TLC đều giảm có ý nghĩa thống kê so với bệnh nhân không có TTPK. Còn ở bệnh nhân XCBHT có TAĐMP thấy áp lực động mạch phổi có tương quan tuyến tính với tỷ số FVC/DLCO. Ở bệnh nhân phối hợp cả TAĐMP và TTPK, các chỉ số của thông khí phổi đều giảm rất nặng và tiên lượng ở nhóm bệnh nhân này rất xấu.

Kết luận

1. Đặc điểm lâm sàng, cận lâm sàng.

- 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%.

- Tồn thương cơ, xương khớp 87,7%. Tồn thương tiêu hóa 87,7%. Tồn thương thận 11,3%. Tồn thương huyết học: 69,8%. Tồn thương tim: 49,1%.
- Rối loạn miễn dịch: kháng thể kháng Scl-70 dương tính 45,3%,
- Tồn thương phổi kẽ 76,4%, tăng áp động mạch phổi 26,4%, phổi hợp cả tồn thương phổi kẽ và tăng áp động mạch phổi 20,8%.
- 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 $71,4 \pm 18,8$, TLC $75 \pm 19,2$, DLCO $61,9 \pm 29,5$.
- Tương quan giữa DLCO, TLC, FVC và điểm Medsger ($r = -0,56$, $r = -0,46$, $r = -0,48$).
- Tương quan giữa FVC và điểm Rodnan ($r = -0,41$).
- Có nguy cơ giảm FVC, tăng điểm Medsger, điểm Rodnan ở bệnh nhân có kháng thể kháng Scl-70 dương tính và.
- 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 xơ cứng bì hệ thống có tồn thương phổi kẽ và không có tồn 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 có TADMP và bệnh nhân 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.

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.

MINISTRY OF EDUCATION AND TRAINING MINISTRY OF HEALTH

HANOI MEDICAL UNIVERSITY



LUU PHUONG LAN

**THE CLINICAL, PARACLINICAL AND LUNG
VENTILATION FUNCTION IN PATIENTS
WITH SYSTEMIC SCLEROSIS**

Specializer: Allergy and Immunology

Code: 62720109

SUMMARY OF MEDICAL DOCTORAL THESIS

HANOI – 2016

University: Hanoi Medical University



Supervisor: Associate Professor, medical doctor Nguyen Van Doan

Reviewer 1:.....

.....

Reviewer 2:.....

.....

Reviewer 3:.....

.....

Thesis will be presented at the Council of the University

Of:

At:hour.....date.....month.....year 2016

Can be found at libraries:

- National Library;
- Library of Hanoi Medical University;
- Library Central Medical Information.

Abbreviation

ANA:	Anti-nuclear antibodies
CRP:	C-reactive protein
CT-scanner:	Computed tomography
dsDNA:	Anti-double stranded DNA
DLCO:	Diffusing capacity for carbon monoxide
ECHO:	Echocardiography
ECG:	Electrocardiogram
FEV ₁ :	Forced expiratory volume in the first second
FEF ₂₅₋₇₅ :	Forced Expiratory Flow between 25-75%
FRC:	Functional Residual Capacity
FVC:	Forced vital capacity
ILD:	Interstitial lung damage
PEF:	Peak Expiratory Flow
PAH:	Pulmonary arterial hypertension
PE:	Pericardial effusion
RV:	Residual volume
Scl-70:	Anti Topoisomerase I antibody
SS:	Systemic sclerosis
SVC:	Slow vital capacity
TLC:	Total lung capacity
VA:	Ventilation Alveolar
VC:	Vital capacity

ABSTRACT OF THE THESIS

Problem of the theme: Lung involvement is very common manifestation in patients with systemic sclerosis (SSc), related to the evolution of the disease. This is the leading cause of death in SS (over 50%). The two main manifestations of lung involvements as interstitial lung damage (ILD) and pulmonary arterial hypertension (PAH). The clinical signs of lung lesions usually appear early, 25% was appear within 3 years after diagnosis, as determined by physiological abnormalities, pulmonary function test, diagnostic imaging and bronchoalveolar lavage. We can detect lung damage through ventilation lung function, chest computed tomography, echocardiography to estimate pulmonary artery pressure. Lung function test is a non-invasive, simple and very important to assess the extent of lung damage in SSc. Lung ventilation function is also used to assess the therapy of treatment.

Objectives:

1. Reserch the clinical, subclinical of patients with systemic sclerosis
2. Evaluation of ventilation pulmonary function in patients with systemic sclerosis.

New infomations of thesis:

- Assessment of damage of organs in patients with systemic sclerosis.

- Assessment of ventilation pulmonary function and the correlation with the disease severity, the thickness of the skin in patients with systemic sclerosis.
- Correlation between ventilation pulmonary function, anti Scl-70 antibodies in systemic sclerosis with ILD and PAH.

Sequence of thesis: inclusion 142 pages, Introductions and objectives: 3 pages, Overviews: 40 pages, Patients and Methods: 27 pages, Results: 27 page, Discussions 42 page, Conclusions: 3 page. There are 35 tables, 34 charts and pictures, 214 references: Vietnamese: 5, English: 209.

Chapter 1: Overviews

Systemic sclerosis (SSc, scleroderma) is an autoimmune disease characterized by vasculopathy, immune dysregulation and fibroblast dysfunction, which is causes tissue ischemia, autoantibody production and increased deposition of extracellular matrix. It is a heterogeneous disease, but 2 common subsets based on the extent of skin involvement are typically recognized, namely limited cutaneous SSc with skin involvement distal to the elbows and knees and diffuse cutaneous SSc with skin involvement extending to the proximal limbs and/or trunk. Two types are different of skin lesions degree, autoantibodies and damage of organs.

The diverse clinical manifestations:

- Thin skin, hyperpigmentation, depigmentation, teleangiectasia
- Skin lesions in the extremities: Raynaud's phenomenon, necrotic and digital ulcers, fingertip pitting scars.
- Internal organs such as the lungs, gastrointestinal tract and kidneys are also frequently affected.
- Musculoskeletal lesions: very common in SSc patients, about 50-60%: large joint pain, bone loss, muscle atrophy, decreased muscle power.
- Gastrointestinal lesions occur in 50-60%, can be up to 90%: esophageal motility disorders, esophageal ulcers, gastric reflux esophagitis, dysphagia, dysplastic Barrett, fibrosis, malabsorption leading to malnutrition.
- Myocardial involvements manifested by tachycardia, ventricular ectopic, conduction disturbances, acute and chronic pericarditis, pericardial effusion, heart failure. Cardiovascular injury is one of the main causes of death in SS patients. 75% of patients with heart damage appeared in about 3 years, since the skin is thick.
- Renal involvement is 6%, 10-15% in diffuse SSc, only 1-2% in limited, 40% of patients were dialysis and mortality within 5 years is 30- 40%.
- Autoantibodies: ANA positive in 75% - 95% of patients, sensitivity 85% and specificity 54%. Anti Scl-70 antibody positive in 40% diffuse SSc and 10% limited, but specificity is

90-100%, never seen in healthy people. Centromere antibodies is 28% of patients, 48% limited and diffuse 10%. Anti -endothelial cell antibodies: positive 28-85%, correlated with the degree of vascular damage and complications.

PAH defined as a mean pulmonary artery pressure greater than 25mmHg, pulmonary capillary wedge pressure less than 15mmHg, in right heart catheterization. Diagnosis after exclusion of interstitial lung disease, heart disease, and chronic thromboembolic. The risk factors of PAH: limited SS, late-onset disease, onset of disease after menopause, Raynaud's phenomenon, fingertip ulcers, teleangiectasia, reduced density of capillaries in the extremities, reduced DLCO, ratio FVC/DLCO >1,6, increased NT-proBNP serum, autoantibodies as anti -U3 RNP antibodies.

ILD is the most common type of pulmonary involvement in both diffuse and limited cutaneous SSc, being clinically manifested in 25-90% of patients, depending on ethnicity and research methods. High resolution computed tomography is the most sensitive and specific for the diagnosis and assess the characteristics of each type of SSc-ILD, it has become the gold standard for detection and evaluation of lung involvement in SSc. It detect abnormalities in 90% of patients, can see one of the two lesions: groundglass opacity and mixed ground glass and reticular. In the early stages of the disease, ground glass is most common in

the lower lung zones. ILD has restrictive disorder on pulmonary function tests, by the reduction of FVC, TLC and increase the ratio of FEV_1/FVC . DLCO is reduced earlier and in both lung parenchyma and pulmonary vascular diseases.

Chapter 2: Patients and Methods

Patients: 106 SSc patients in Allergy and immunology center, Outpatients department, Bachmai hospital, from 10/2012 to 10/2015.

Classification criteria for systemic sclerosis by the American College of Rheumatology (ACR) and the European League Against Rheumatism (EULAR) has 91% sensitivity and 92% specificity

Methods: a cross sectional

Data collection: Patients with SSc were accepted to participate in research. We examined: Patients' history and history of family, clinical, paraclinical testing, antinuclear antibodies, anti-Scl-70 antibodies, chest X-rays, high resolution computed tomography, ECG, Doppler echocardiogram, ventilation function test. Evaluation of skin thickness according modified Rodnan skin score, the severity of the disease according to the Medsger score. Statistical analysis: We used the software SPSS 20.0. We calculated average, standard deviation, correlation, risk.

Ethics of research: the study did not intervene, patients were voluntary.

Chapter 3: Results

Research on 106 patients with diffuse cutaneous SSc: average age $52,5 \pm 12,3$ years, group of age from 51 to 60 years was highest: 42,5%. The female/male = 3,6/1. The onset of disease was middle age 48,6 years and Raynaud phenomenon appeared 0,7 years before the diagnosis. The mean of disease' duration: $4 \pm 5,2$ years.

3.1. Organs involvements

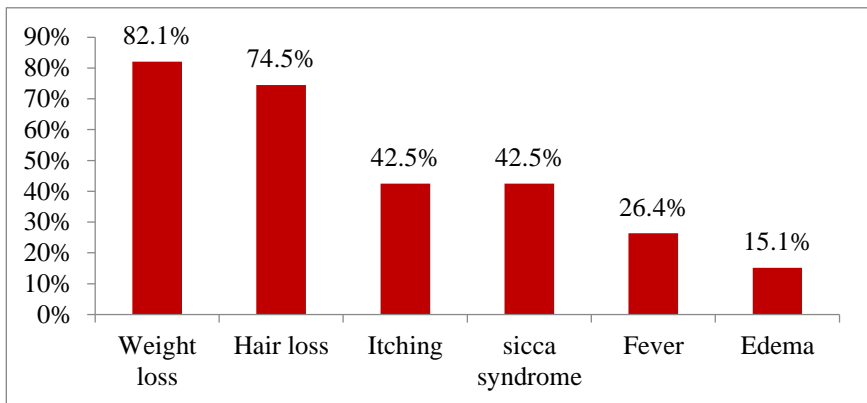


Chart 3.1: General symptoms

Comment: Weight loss of patients was 82.1%. There were many other manifestations such as: hair loss, itching, sicca syndrome, fever, edema.

Table 3.1: Markers of inflammation

TT	Indications	Hight	$\bar{x} \pm SD$
1	ESR after 1hour (mm) n=55	87,2%	38,67 \pm 24,5
2	ESR after 2hours (mm) n=55	91%	63,12 \pm 32,6
3	CRP (mg/dl) n=70	60%	2,01 \pm 2,78
4	Ferritin (ng/ml) n=58	53%	809,26 \pm 1215,56
5	Procalcitonin (ng/ml) n=30	67%	0,162 \pm 0,25

Comment: A lot of patients were increased inflammatory factors

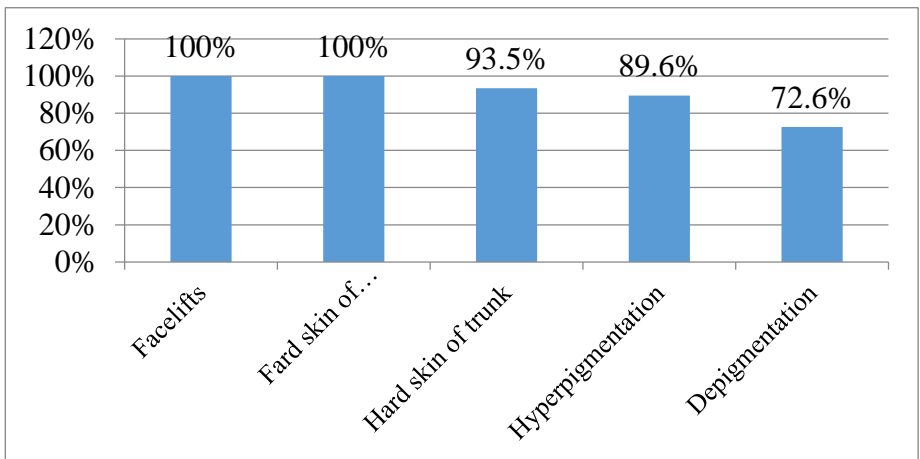


Chart 3.2: Skin involvements

Comment: All of patients were hardened skin of the face, extremities, some of them were hyperpigmentation and hypopigmentation.

Table 3.2: The modified Rodnan skin score

TT	Area	$\bar{x} \pm SD$
1	Face	1,7 ± 0,5
2	Chest	1,0 ± 0,6
3	Abdomen	0,4 ± 0,6
4	Arm	0,6 ± 1,1
5	Forearm	2,3 ± 1,1
6	Hand	3,7 ± 1,3
7	Finger	4,9 ± 1,3
8	Thigh	0,4 ± 0,9
9	Leg	1,8 ± 1,2
10	Foot	3 ± 1,3
11	Total	20 ± 6,6

Comments: The most severe manifestations of skin thickening were hand and finger 3.7 points, 4.9 points, skin thickening on the belly was 0.4 points. There were 78.3% of patients has Rodnan points >14. 19.9% of patients with hard palm.

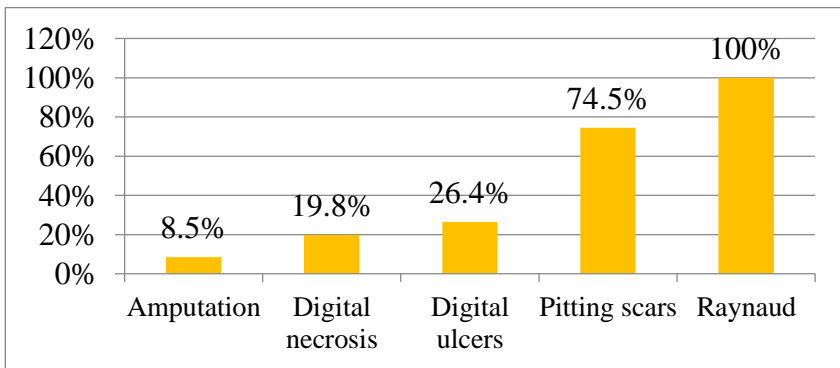


Chart 3.3: The types of extremities' lesions

Comments: 100% of patientst with Raynaud’s phenomenon, most of them were phase 3. 74,5% of patientst had pitting scars, digital ulcers, necrosis of the extremities was 46,2%, amputation was 8,5%

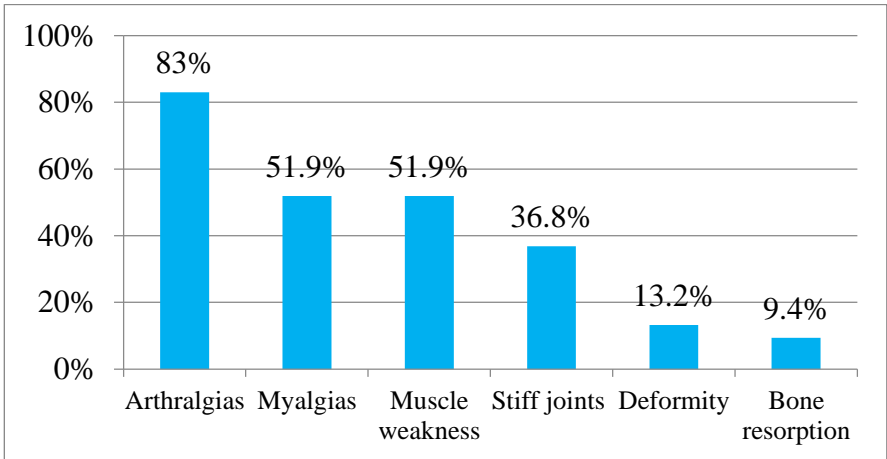


Chart 3.4: Musculoskeletal involvements

Comments: Involvements of muscles, joints, bone were 87,7%, joint pain was 83%, stiffness was 50%, especially 9,4% of patients with bone resorption, muscles lesions was 51,9% and 29,6% elevation of CK.

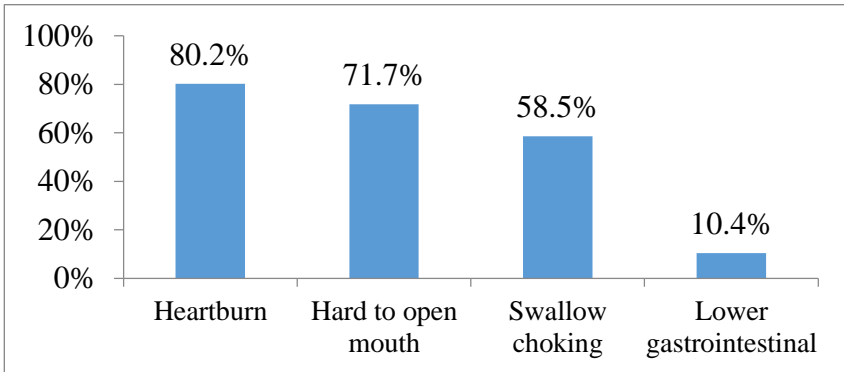


Chart 3.5: Gastrointestinal involvements

Comments: 87,7% of patients has gastrointestinal involvements. 80,2% of patients has heartburn, difficulty swallowing was 58.5% and lower gastrointestinal lesions was 10.4%. 71.7% of patients with hard to open mouth, level of mouth $4.2 \pm 0,78\text{cm}$. 40 patients received gastroscopy: gastritis was 90%, there were also other lesions: ulcers, gastroesophageal reflux, 7.5% of patients has fungal.

Table 3.3: Renal involvements

TT	Type	n	%	$\bar{x} \pm SD$
1	Nephritis	12	11,3	
2	Nephrotic syndrome	0	0	
3	Creatinin $>106 \mu\text{mol/l}$	4	3,8	$76,9 \pm 59,4$
4	Reduce of eGFR	54	50,9	$90,5 \pm 23,9$

Comments: 11,3% of patients were nephritis, 24hour proteinuria was $0,14 \pm 0,41 \text{ mg/24h}$. Reduce of Glomerular Filtration rate was 50,9%.

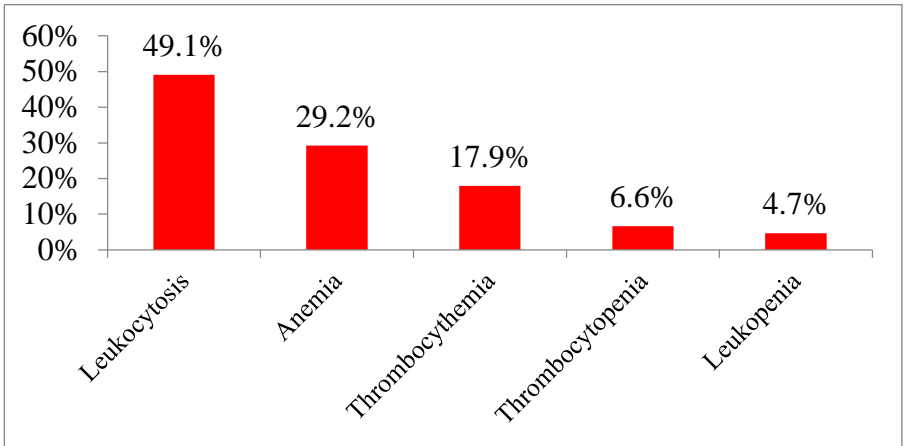


Chart 3.6: Type of hematologic involvements

Comments: 69,8% of patients were hematologic involvements, anemia 29,9%, leukocytosis 49,1%, thrombocythemia 17,9%.

Table 3.4: Autoantibodies and complement

TT	Index	Positive		Negative		$\bar{x} \pm SD$
		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

Comments: ANA positive was 87,5%, antiScl-70 antibodies 45,3%, anti U1-RNP antibodies 32,3%.

Table 3.5: Myocardial involvements.

TT	Content	Point	$\bar{x} \pm SD$
1	Enlarged heart on chest X-ray or	1,5	0,43 ± 0,68

	pericardial effusion moderate to much on Doppler ECHO			
2	Congestive heart failure		2	$0,09 \pm 0,43$
3	Trouble of rhythm: tachycardia, fainting due to ventricular tachycardia or >5 premature ventricular contractions		1,5	$0,14 \pm 0,44$
4	ECHO	Right ventricular hypertrophy	2	$0,18 \pm 0,49$
		Left ventricular hypertrophy		
5	Right heart	T2 splitting in pulmonary valve drive	6	$0,28 \pm 0,7$
		Right ventricular hypertrophy, right axis or right atrial enlargement on ECG		
		Right bundle branch block on the ECG		
6	Left	Left ventricular hypertrophy, left axis or left atrial enlargement on ECG	8	$0,7 \pm 1,24$
		Left bundle branch block on the ECG		
		Ventricular conduction delays on ECG		
		myocardial infarction in history of current on ECG		
	Total		21	$1,79 \pm 2,43$

Comments: Myocardial involvement was 49,1%. Common manifestations of heart damage is enlarged heart on chest X-ray, 29,2% pericardial effusion, right ventricular hypertrophy, left ventricular, changes in the heart's axis ECG.

Lung involvement. There were 76,4% of patients with ILD, 26,4% with PAH, combined ILD and PAH 20,8%.

Table 3.6: Types of lung lesion on HRCT (n = 75)

TT	Sign	n	%
1	Ground-glass opacities	44	58,7
2	Mixed ground glass and reticular disease	14	18,7
3	Fibrosis	10	13,3
4	Honeycombing	6	8
5	Condense	8	10,7
6	Pleural effusion, pericardial effusion	9	12
7	Bronchiolectasis	12	13,6
8	Bronchiectasis	10	13,3

Comments: Ground-glass opacities was very common 58,7%. 59,4% of patients was thick and reduce of interstitial on chest X-ray, expressed fibrosis was 20,8%.

Table 3.7: PAP on Doppler ECHO

TT	PAP	n	%	$\bar{x} \pm SD$
1	PAH	28	26,4	54,1 ± 15,5
2	No PAH	78	73,6	33,3 ± 4,9
				38,8 ± 12,8

Comments: PAH was 26,4% on Doppler ECHO. WHO functional class: I: 10,8%, II: 60,7%, III: 21,4%, IV: 7,1%

3.2. Results of ventilation lung function

Table 3.8: Results of Spirometry

TT	Index	$\bar{x} \pm SD$	< 80%	
			n	%
1	FVC (%)	71,4 ± 18,8	69	65,1
2	SVC (%)	73 ± 18,3	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

Comments: 106 patients were measured spirometry shows the average value of the index FVC, SVC, FEV₁, PEF were decreased.

Table 3.9: Results of plethysmography, n = 39

TT	Index	< 80%		$\bar{x} \pm SD$
		n	%	
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

Comments: 39 of patients were plethysmography: results 48,7% were reduced TLC

Table 3.10: Results of DLCO (n=22)

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

Comments: 22 of patients were measured DLCO: 68,1% of patients were reduced, mild 22,7% (60-79%), moderate 22,7% (40-59%), severe 22,7% (<40%). Ratio FVC/DLCO = 1,8

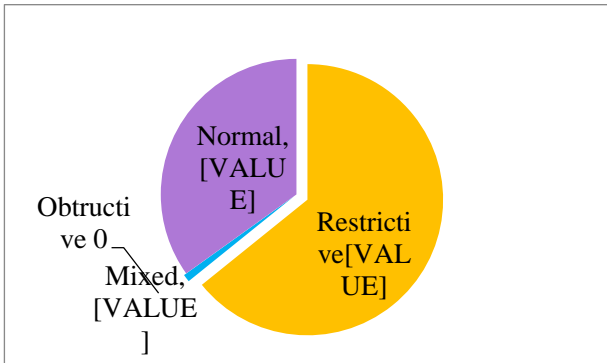


Chart 3.7: The ventilatory disorders

Comments: Most of patients were restrictive 64,2%, mixed disorder was 0,9%.

Table 3.11: According FVC for assess the level of restrictions

TT	%FVC	n	%	X ± SD
1	Mild (70-79%)	22	20,7	70,1 ± 3,2
2	Moderate (50-69%)	30	28,3	60,5 ± 5,6
3	Severe <50%	17	16,1	43,4 ± 5,4
4	Total	69	65,1	60,3 ± 12,4

Comments: Mild and moderate of restriction were 48%, severe was 16,1%

Table 3.21: Assessment of disease severity by Medsger score

Index	General	Peripheral vascular	Skin	Joint/tendon	Muscle	GI tract	Lung	Hear t	Kidney
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

Total: 10,2 ± 3,6

Comments: Peripheral vascular was most common.

3.3. Association between ventilatory lung functions and indicators

There was moderate degree of negative correlation between DLCO and points of the severity of the disease, $r = -0,56$, $p = 0,006$. No found correlation between DLCO and Rodnan points $r = -0,21$, $p = 0,35$

There was moderate degree of negative correlation between TLC and points of the severity of the disease, $r = -0,46$, $p = 0,04$. No found correlation between TLC and Rodnan points $r = -0,28$, $p = 0,08$

There was moderate degree of negative correlation between FVC and points of the severity of the disease, $r = -0,48$, $p = 0,001$. There was moderate degree of negative correlation between FVC and Rodnan points $r = -0,41$, $p = 0,001$

There is a linear positive correlation between the pulmonary artery pressure and the ratio FVC/DLCO $r = 0,52$, $p = 0,01$

There is a linear positive correlation between NT-proBNP and heart points, $r = 0,5$, $p = 0,001$

Table 3.12: Compare Medsger points, Rodnan points in patients with reduced FVC, TLC

Index		Medsger points	p	Rodnan points	p

FVC	≥80	8,35 ± 3,8	0,001	16,81 ± 6,57	0,001
	<80	11,23 ± 3,14		21,59 ± 6,09	
TLC	≥80	8,75 ± 4,09	0,004	19,6 ± 8,07	0,06
	<80	12,26 ± 2,9		24,05 ± 6,14	

Comments: Medsger points statistically significant increase in patients with reduced FVC, TLC. No different of Rodnan points in patients with reduced FVC, TLC.

Table 3.13: The correlation between restrictive disorder and indicators.

Indication		Restriction		OR	95%CI	p
		Yes	No			
Scl-70	(+)	36	12	2,273	0,986 - 5,237	0,04
	(-)	33	25			
ILD	Yes	59	22	4,023	1,574 – 10,278	0,004
	No	10	15			
Rodnan point	≤ 14	6	17	8,925	3,098 - 25,708	0,001
	> 14	63	20			
PAH	Yes	22	6	2,418	0,881 – 6,641	0,08
	No	47	31			

Comments: There was a very clear correlation with statistical significance between restrictive disorder and ILD, anti Scl-70 antibody positive, Rodnan points <14. No found the relationship between restrictive disorder and PAH

Table 3.14: Relationship between anti Scl70 antibody and indications

Index	Anti Scl70 antibody		95%CI	p
	Positive n=48	Negative n=58		

Medsger points	11,3 ± 3,5	9,3 ± 3,5	0,58-3,31	0,006
Rodnan points	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

Comments: In the patients who has anti scl70 antibody positive the severity of the disease and the skin thickness were higher and FVC was reduced.

Table 3.15: Indications on PAH patients

TT	Indication	PAH n=28	No PAH n=78	p
1	Age	48,4 ± 12,9	48,5 ± 14,2	0,96
2	Age at Raynaud	47,6 ± 12,9	47,9 ± 14,2	0,93
3	Female/male	19/9	64/14	0,16
4	Duration	3,8 ± 4,6	4 ± 5,4	0,8
5	BMI	19,1 ± 2,7	19,3 ± 2,5	0,8
6	Smoke	2/28	5/78	0,8
7	Digital ulcers, necrosis of the extremities	8/28	21/78	0,8
8	Anemia	10/28	21/78	0,4
9	Gastrointestinal involvements	26/28	67/78	0,5
10	Nephritis	4/28	8/78	0,7
11	ESR: 1 hour 2 hours	63 ± 40,7 84,4 ± 37	32,6 ± 22,8 57,8 ± 29,5	0,03 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	C3	1,03 ± 0,39	1,06 ± 0,34	0,7
17	C4	0,25 ± 1,09	0,25 ± 1,63	0,9

18	Scl-70	112,9 ± 175,9	88,5 ± 150,6	0,4
19	ANA	2,6 ± 1	2,3 ± 1,2	0,2
20	Right ventricular diameter	22,2 ± 3,8	19,5 ± 2,2	0,001
21	Pericardial effusion	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	Medsger point	11,8 ± 3,1	9,6 ± 3,7	0,005
32	Rodnan point	20,7 ± 5,7	19,6 ± 6,9	0,4
33	Rodnan >14	26/28	57/78	0,03
34	Score of heart's involvements	2,5 ± 2,9	1,5 ± 2,1	0,02

Comments: There were differences in the ESR, right ventricular diameter, pericardial effusion, FVC/DLCO, level of NT-proBNP, Medsger points, 14 points above Rodnan, heart damage points in patients with PAH.

Table 3.26: Indications on ILD patients

TT	Indication	ILD n=81	No ILD n=25	p
1	Age at diagnosis	50 ± 14,1	43,6 ± 12,1	0,04
2	Age at Raynaud	49,3 ± 13,9	42,8 ± 12,5	0,04

3	Female/male	59/22	24/1	0,03
4	Duration	4,1 ± 5,4	3,7 ± 4,5	0,7
5	BMI	18,9 ± 2,4	20,4 ± 2,6	0,01
6	Smoke	7/81	0/25	0,1
7	Digital ulcers, necrosis of the extremities	23/81	6/25	0,8
8	Gastrointestinal involvements	72/81	21/25	0,5
9	Nephritis	7/81	5/25	0,7
10	Heart involvements	41/81	11/25	0,6
11	PAH	22/81	6/25	1
12	Anemia	27/81	4/25	0,1
13	ESR: 1 hour 2 hours	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	Level of C3	1,1 ± 0,3	0,9 ± 0,4	0,03
19	Level of C4	0,27 ± 0,16	0,2 ± 0,1	0,1
20	Anti Scl-70 antibodies	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	FEV₁	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	PaO₂	81,9 ± 12,4	90,2 ± 10,6	0,03
29	PaCO ₂	42,6 ± 5,1	40,6 ± 5,2	0,2

30	SaO₂	95,1 ± 2,3	96,7 ± 1,2	0,02
31	NT-ProBNP	159,6 ± 643,7	141,5 ± 372	0,8
32	Medsger points	10,7 ± 3,4	8,7 ± 4,1	0,01
33	Rodnan points	20,9 ± 6,5	16,8 ± 6,0	0,007
34	Rodnan points >14	70/81	13/25	0,01

Comments: There were differences in the CRP indices, antiScl-70 antibodies, FVC, FEV₁, SVC, TLC, PaO₂, SaO₂, Medsger points, Rodnan points, Rodnan points above 14 in patients with ILD.

Chapter 4: Discussion

Systemic sclerosis was common in middle age, most of them were women with female/male is 3,6/1. Raynaud's phenomenon was the most common manifestation in the earliest of disease, Raynaud's phenomenon appeared 7 months before diagnosis. Diffuse scleroderma in the face, extremities, hold of body with skin pigmentation disorder (salt and pepper). When evaluating skin thickness according Rodnan score, averaging 20 points. Lesions in the extremities is very diverse: pitting scars, digital ulcers, necrosis of the extremities even amputation, they were affected the lives of patients.

Proportion of patients with increased inflammatory factors was high because SS was a autoimmune disease, so that they also immunocompromised and easy infections. The pathogenesis of SS was vascular lesions so many of the organs in the body were affected. Gastrointestinal lesions with gastritis, gastroesophageal

reflux, esophageal, reduces the absorption of substances should patients often suffer from malnutrition, anemia. The glomerulonephritis was 11.3% with proteinuria expression, hematuria, urinary leukocytes. Cardiovascular lesions were conduction disturbances, change electric axis heart, pericardial effusion. Hematology lesions were manifestations of anemia, increased or decreased white blood cells, platelets increase or decrease. Autoantibodies: AntiScl-70 antibody positive 45,3%, this was a autoantidoby very specific for SS, it was related to diagnosis, prognosis. Autoantibodies were common in patients with diffuse SS, especially in patients with pulmonary fibrosis, associated with the severity of the disease through the Medsger score and the thickness of skin Rodnan score.

Lung involvements: 76,4% of ILD, 26,4% of PAH, 20,8% combined ILD and PAH. Lung complications are one of the most common manifestation, is the leading cause of death in SSc patients. Lung damage is determined by many measures, we usualy use lung function tests for evaluation of FVC, TLC and DLCO, chest radiography, HRCT and BAL.

Measure of lung ventilation function with spirometry (FVC, FEV₁, SVC, FEV₁/FVC), plethysmography (TLC, RV), DLCO. Results: restrictive disorder was 64,2%, mixed disorder was 0,9%.

PFT are an inexpensive, non-invasive test for detecting early changes in the pulmonary vasculature and interstitium

Most of SSc patients were restrictive disorder with reduce FVC, TLC. But TLC was usually sooner FVC decreased, however plethysmography can not perform routine, we often measured FVC to assess lung damage. DLCO is very sensitive indicators to assess the injury of the lungs, this index decreased both parenchymal disease (interstitial diseases) and pulmonary vascular diseases (pulmonary arterial hypertension).

The degree of restrictive disorder was related to the severity of the disease and the thickness of the skin, as well as antiScl-70 antibodies, which may rely on pulmonary ventilation function to assess severity and prognosis.

FVC, FEV₁, SVC, TLC were reduced with statistically significant in SSc-ILD patients. There is a linear positive correlation between the pulmonary artery pressure and the ratio FVC/DLCO. In patients combined ILD-PAH, the pulmonary function tests was reduced very severe and poor prognosis in this patients group.

Conclusions

1. The clinical, paraclinical.

- Skin lesions: 100% Raynaud, hyperpigmentation 89.6%, hypopigmentation 72.6%. Rodnan score 20 ± 6.6 point. Lesions in

the extremities: amputation of 8.5%, 26.4% digital ulcers, necrosis of the extremities 19.8%, pitting scars 74.5%.

- Musculoskeletal Involvement 87,7%. Gastrointestinal involvements 87,7%. Renal involvements 11,3%. Hematologic involvements: 69,8%. Myocardial involvement: 49,1%.

- Immune disorders: anti Scl-70 antibodies positives 45,3%,

- ILD 76,4%, PAH 26,4%, combined ILD-PAH 20,8%.

- Medsger points: $10,2 \pm 3,6$.

2. Pulmonay function tests

- Restrictive: 64,2%, FVC: $71,4 \pm 18,8$, TLC: $75 \pm 19,2$, DLCO: $61,9 \pm 29,5$.

- Correlation between DLCO, TLC, FVC and Medsger score ($r = -0,56$, $r = -0,46$, $r = -0,48$). Correlation between FVC and Rodnan score ($r = 0,41$).

- There were risk reduced of FVC and increased Medsger points, Rodnan points in patients with antiScl-70 antibodies positives.

- There were different with statistically significant of FVC, FEV₁, TLC, PaO₂, restrictive, anti Scl-70 antibodies, Medsger score, Rodnan score in SSc patients with ILD.

- There were different with statistically significant of ESR, right ventricular diameter, pericardial effusion, ratio FVC/DLCO, NT-proBNP, Medsger score, Rodnan score above 14 points in SSc patients with PAH.

- There was strong association with statistically significant between restrictive and ILD, anti Scl-70 antibodies. No found correlation between restrictive and PAH.

THE ARTICLES RELATED TO THE THESIS

1. Lan Luu Phuong, Lam Hoang Thi, Doan Nguyen Van (2015). Interstitial lung disease in systemic sclerosis patients. *Journal of Medical Research*, 93(1), 24-30.
2. Lan Luu Phuong, Lam Hoang Thi, Doan Nguyen Van (2015). Pulmonary arterial hypertension in systemic sclerosis. *Journal of Practical Medicine*, 6, 22-24.
3. Lan Luu Phuong (2015). Disorders pulmonary function tests in systemic sclerosis. *Journal of Military Medicine*, 308, 43-46.
4. Lan Luu Phuong (2015). Myocardial involvements in systemic sclerosis. *Journal of Military Medicine*, 312, 35-38.