

BỘ GIÁO DỤC VÀ ĐÀO TẠO

BỘ Y TẾ

TRƯỜNG ĐẠI HỌC Y HÀ NỘI



TRẦN THỊ LINH TÚ

**NGHIÊN CỨU HÌNH THÁI, CHỨC NĂNG THẤT PHẢI
BẰNG SIÊU ÂM TIM Ở BỆNH NHÂN
MẮC MỘT SỐ BỆNH TỰ MIỄN THƯỜNG GẶP
CÓ TĂNG ÁP ĐỘNG MẠCH PHỔI**

LUẬN ÁN TIẾN SĨ Y HỌC

HÀ NỘI - 2022

BỘ GIÁO DỤC VÀ ĐÀO TẠO

BỘ Y TẾ

TRƯỜNG ĐẠI HỌC Y HÀ NỘI

=====

TRẦN THỊ LINH TÚ

**NGHIÊN CỨU HÌNH THÁI, CHỨC NĂNG THẤT PHẢI
BẰNG SIÊU ÂM TIM Ở BỆNH NHÂN
MẮC MỘT SỐ BỆNH TỰ MIỄN THƯỜNG GẶP
CÓ TĂNG ÁP ĐỘNG MẠCH PHỔI**

Chuyên ngành: Nội Tim mạch

Ngành đào tạo: Nội khoa

Mã số: 9720107

LUẬN ÁN TIẾN SĨ Y HỌC

Người hướng dẫn khoa học:

PGS.TS. Trương Thanh Hương

HÀ NỘI – 2022

LỜI CẢM ƠN

Tôi xin chân thành cảm ơn Ban Giám hiệu Trường Đại học Y Hà Nội, Ban Giám đốc Bệnh viện Bạch Mai, Viện Da liễu Trung ương, Viện Tim mạch Việt Nam, Trung tâm Dự ứng- Miễn dịch lâm sàng, Bệnh viện Bạch Mai, Phòng đào tạo sau đại học, Phòng kế hoạch tổng hợp Bệnh viện Bạch Mai và viện Da liễu Trung ương đã tạo mọi điều kiện thuận lợi cho tôi trong suốt quá trình học tập và hoàn thành luận án.

Tôi xin bày tỏ lòng biết ơn sâu sắc tới PGS.TS. Trương Thanh Hương, người đã tận tình hướng dẫn, định hướng nghiên cứu và giúp đỡ tôi trong suốt quá trình học tập.

Xin được bày tỏ lòng biết ơn và sự kính trọng tới tập thể các Thầy, Cô Bộ môn Nội, phân môn Tim mạch đã luôn quan tâm giúp đỡ tôi trong quá trình học tập và tận tình đóng góp cho tôi nhiều ý kiến quý báu để luận án ngày một tốt hơn.

Xin chân thành cảm ơn tập thể cán bộ nhân viên Trung tâm Dự ứng- Miễn dịch lâm sàng, phòng siêu âm của Viện Tim mạch Việt Nam, Phòng khám bệnh tự miễn của Viện Da liễu Trung ương, TS Nguyễn Thị Thu Hoài, đã tạo mọi điều kiện, động viên và giúp đỡ tôi trong suốt quá trình học tập và công tác.

Xin chân thành cảm ơn những bệnh nhân đã tham gia vào nghiên cứu để tôi có thể hoàn thành được công trình này.

Xin chân thành cảm ơn các bạn bè và đồng nghiệp đã luôn động viên, khích lệ tôi trong quá trình học tập và nghiên cứu.

Tôi xin ghi nhớ công ơn của bố, mẹ, anh em, chồng và các con tôi, luôn là chỗ dựa vững chắc cho tôi hoàn thành luận án này.

Trần Thị Linh Tú

LỜI CAM ĐOAN

Tôi là Trần Thị Linh Tú, nghiên cứu sinh khóa 35, Trường Đại học Y Hà Nội, chuyên ngành Nội- Tim mạch, xin cam đoan:

1. Đây là luận án do bản thân tôi trực tiếp thực hiện dưới sự hướng dẫn của PGS.TS. Trương Thanh Hương

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 tháng năm 2022.

Nghiên cứu sinh

Trần Thị Linh Tú

MỤC LỤC

ĐẶT VẤN ĐỀ	1
CHƯƠNG 1: TỔNG QUAN TÀI LIỆU.....	3
1.1. Tổng quan về lupus ban đỏ hệ thống và xơ cứng bì, các biến chứng của bệnh.....	3
1.1.1. Tổng quan về bệnh tự miễn	3
1.1.2. Định nghĩa, phân loại tăng áp phổi	5
1.1.3. Dịch tễ tăng áp động mạch phổi ở lupus ban đỏ hệ thống và xơ cứng bì hệ thống.	8
1.1.4. Sinh bệnh học tăng áp động mạch phổi trong lupus ban đỏ hệ thống và xơ cứng bì	8
1.2. Một số phương pháp chẩn đoán hình ảnh đánh giá áp lực động mạch phổi và hình thái, chức năng tim ở bệnh nhân tự miễn có tăng áp động mạch phổi	12
1.2.1. Siêu âm tim.....	12
1.2.2. Cộng hưởng từ tim.....	13
1.2.3. Chụp cắt lớp vi tính và PET	14
1.2.4. Thông tim phải.....	15
1.3. Siêu âm tim ở bệnh nhân bệnh tự miễn có tăng áp động mạch phổi.....	15
1.3.1. Siêu âm hình thái thất phải	15
1.3.2. Đánh giá chức năng thất phải	19
1.3.3. Đánh giá huyết động.....	26
1.3.4. Siêu âm Doppler TP ở bệnh nhân tăng áp động mạch phổi	31
1.4. Tình hình nghiên cứu đánh giá chức năng thất phải bằng siêu âm Doppler tim trên bệnh nhân tăng áp động mạch phổi mắc lupus ban đỏ hệ thống và xơ cứng bì.....	36
1.4.1. Nghiên cứu trên thế giới về tình hình tăng áp động mạch phổi ở bệnh nhân mắc lupus ban đỏ hệ thống và xơ cứng bì	37
1.4.2. Nghiên cứu hình thái, chức năng thất phải bằng siêu âm Doppler tim ở bệnh nhân mắc lupus ban đỏ hệ thống và xơ cứng bì có tăng áp động mạch phổi.....	37
1.4.3. Nghiên cứu về mối liên quan giữa chức năng thất phải và các biến đổi lâm sàng và cận lâm sàng ở bệnh nhân mắc một số bệnh tự miễn thường gặp có tăng áp động mạch phổi	39

CHƯƠNG 2: ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU.....	42
2.1. Đối tượng nghiên cứu	42
2.1.1. Mẫu nghiên cứu	42
2.1.2. Tiêu chuẩn lựa chọn	42
2.1.3. Tiêu chuẩn loại trừ.....	44
2.2. Phương pháp nghiên cứu	45
2.2.1. Thiết kế nghiên cứu	45
2.2.2. Các biến số dùng trong nghiên cứu	46
2.3. Các bước tiến hành	49
2.3.1. Hỏi thông tin hành chính và bệnh sử.....	49
2.3.2. Thăm khám lâm sàng.....	50
2.3.3. Xét nghiệm cận lâm sàng	52
2.3.4. Xử lý số liệu	62
2.4. Đạo đức nghiên cứu	63
CHƯƠNG 3: KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU.....	65
3.1. Đặc điểm chung của nhóm bệnh nhân	65
3.1.1. Đặc điểm tuổi, giới, chỉ số khối cơ thể của nhóm bệnh nhân	65
3.1.2. Đặc điểm tiền sử bệnh của nhóm bệnh nhân.....	68
3.1.3. Đặc điểm lâm sàng nhóm bệnh nhân.....	69
3.2. Đặc điểm hình thái, chức năng tim phải	75
3.2.1. Đặc điểm hình thái.....	75
3.2.2. Chức năng tâm thu thất phải.....	77
3.2.3. Chức năng tâm trương thất phải	80
3.3. Mối liên quan giữa chức năng thất phải với đặc điểm lâm sàng, cận lâm sàng lupus ban đỏ hệ thống và xơ cứng bì có tăng áp động mạch phổi.....	82
3.3.1. Mối liên quan giữa chỉ số chức năng tâm thu thất phải với đặc điểm lâm sàng, cận lâm sàng	82
3.3.2. Mối tương quan giữa chỉ số chức năng tâm trương với đặc điểm lâm sàng, cận lâm sàng ở nhóm bệnh nhân có TADMP	90

3.3.3. Yếu tố nguy cơ dự báo TADMP ở nhóm lupus ban đỏ hệ thống và xơ cứng bì	94
3.3.4. Giá trị của nồng độ NT-proBNP trong chẩn đoán tăng áp động mạch phổi ...	97
CHƯƠNG 4: BÀN LUẬN	99
4.1. Đặc điểm chung nhóm bệnh nhân nghiên cứu.....	99
4.1.1. Đặc điểm tuổi, giới, thể trạng	99
4.1.2. Đặc điểm lâm sàng, cận lâm sàng	103
4.2. Đặc điểm hình thái, chức năng tim phải nhóm bệnh nhân nghiên cứu	108
4.2.1. Đặc điểm hình thái tim phải	108
4.2.2. Đặc điểm chức năng tim phải	111
4.2.3. So sánh đặc điểm tuổi, giới, lâm sàng, cận lâm sàng và chức năng TP giữa hai nhóm lupus ban đỏ hệ thống và xơ cứng bì hệ thống có kèm tăng áp phổi	120
4.3. Mối liên quan giữa chức năng thất phải và các biến đổi lâm sàng, cận lâm sàng ở nhóm bệnh nhân nghiên cứu.....	122
4.3.1. Mối liên quan giữa chức năng thất phải với một số chỉ số lâm sàng, cận lâm sàng	122
4.3.2. Yếu tố dự báo nguy cơ tăng áp phổi.....	131
4.3.3. Giá trị N-TproBNP trong chẩn đoán tăng áp động mạch phổi.....	133
KẾT LUẬN	136
HẠN CHẾ CỦA ĐỀ TÀI.....	139
KHUYẾN NGHỊ.....	140
CÔNG TRÌNH KHOA HỌC ĐÃ CÔNG BỐ LIÊN QUAN ĐẾN LUẬN ÁN	
TÀI LIỆU THAM KHẢO	
PHỤ LỤC	

DANH MỤC CHỮ VIẾT TẮT

Viết tắt	Tiếng Anh	Tiếng Việt
2D	2- dimension	2 bình diện (mặt phẳng)
3D	3- dimension	3 bình diện
4D	4- dimension	4 bình diện
6MWD	6 minute walk distance	Khoảng cách đi bộ 6 phút
ACA	Anticentromere antibody	Kháng thể kháng trung đoạn
aCL	anticardiolipin	Kháng thể kháng cardiolipin
AECA	Antiendothelial cell antibodies	Kháng thể kháng tế bào nội mô
ANA	Antinuclear Antibodies	Kháng thể kháng nhân
AntiSm		Kháng thể kháng Smith
aPL	antiphospholipid antibodies	Kháng thể kháng phospholipid
AT	Acceleration time	thời gian tăng tốc của dòng qua van động mạch phổi
BMPR1A	Bone Morphogenic Protein Receptor 1A	Thụ thể khung xương protein 1A
CI	Cardiac index	Chỉ số tim
cMRI	cardio Magnetic Resonance Imaging	Cộng hưởng từ tim
CT	Computed Tomography	Chụp cắt lớp vi tính
CTEPH	Chronic Thromboembolic Pulmonary Hypertension	Tăng áp phổi do thuyên tắc phổi mạn tính
DLCO	Diffusing capacity for carbon monoxide	Độ khuếch tán CO phế nang
DNA	Desoxyribonucleic Acid	
ĐRTP		Đường ra thất phải
dsDNA	Double strains Desoxyribonucleic Acid	
EI	Eccentricity Index	Chỉ số lệch tâm
ESC/ERS	European Society of Cardiology (ESC) and the European Respiratory Society	Hội tim mạch châu Âu, Hội Hô hấp châu Âu
ET-1	Endothelin - 1	
FAC	Fractional Area Change	Phân suất thay đổi diện tích
GLSRs	Global longitudinal strain rate	Tốc độ biến dạng toàn bộ thì tâm thu theo trục dọc

GS	Global strain	Sức căng toàn bộ
HA		Huyết áp
IPAH	Idiopathic Pulmonary Arterial Hypertension	Tăng áp động mạch phổi vô căn
LPBDHT		Bệnh lupus ban đỏ hệ thống
MCTD	Mix Connective Tissue Disease	Bệnh mô liên kết hỗn hợp
mPAP	mean pulmonary artery pressure	Áp lực động mạch phổi trung bình
MRI	Magnetic Resonance Imaging	Cộng hưởng từ
NP		Nhĩ phải
N-T proBNP	N-terminal pro-brain natriuretic peptide	
NYHA	New York Heart Association	Hiệp Hội Tim New York
PADP	Pulmonary Artery Diastolic Pressure	Áp lực động mạch phổi tâm trương
PAH	Pulmonary Arterial Hypertension	Tăng áp động mạch phổi (TAĐMP)
PASP, sPAP	Pulmonary Artery Systolic Pressure	Áp lực động mạch phổi tâm thu
PAWP	Pulmonary Arterial Wedge Pressure	Áp lực động mạch (mao mạch) phổi bít
PET	Positron Emission Tomography	Chụp cắt lớp phát xạ positron
PH	Pulmonary Hypertension	Tăng áp phổi
PVR	Pulmonary Vascular Resistance	Sức cản mạch phổi
RAP	Right atrial pressure	Áp lực nhĩ phải
REVEAL	The Registry to Evaluate Early and Long-term Pulmonary Arterial Hypertension Disease Management	
RF	Rhumatoid Factor	Yếu tố dạng thấp
RIMP hay Tei	Right Ventricular Index of Myocardial Performance	Chỉ số thể hiện cơ tim thất phải hay chỉ số Tei
RNA	Ribonucleic Acid	
RNP	Ribonucleoprotein	
RV – GLS	Right Ventricular Global Longitudinal strain (GS)	Sức căng toàn bộ thất phải thì tâm thu theo trục dọc

RVEF	Right ventricular ejection fraction	Phân suất tổng máu thất phải
RVSP	Right Ventricular Systemic Pressure	Áp lực tâm thu thất phải
S'/TDI	S'/Tissue Doppler Imaging	Vận tốc tâm thu cơ tim vùng tâm thất trên siêu âm Doppler mô
SSA	Sjögren Syndrom A	
SSB	Sjögren Syndrom B	
TAM	Tricuspid Annular Motion	Sự dịch chuyển vòng van ba lá thì tâm thu
TAPSE	Tricuspid Annular Plane Systolic Excursion	Dịch chuyển vòng van ba lá thì tâm thu
TDI	Tissue Doppler Imaging	Siêu âm Doppler mô
TMCD		Tĩnh mạch chủ dưới
TP		Thất phải
TRV	Tricuspid Regurgitation	Dòng hở van ba lá
TT		Thất trái
VA	Alveolar Volume	thể tích phế nang
WHO	World Health Organization	Tổ chức y tế thế giới
XCB		Xơ cứng bì
XCBHT		Xơ cứng bì hệ thống

DANH MỤC BẢNG

Bảng 1.1. Định nghĩa huyết động trong tăng áp phổi	6
Bảng 1.2. Phân loại tăng áp phổi	7
Bảng 1.3. Giá trị tham chiếu chức năng tâm trương thất phải	22
Bảng 1.4. Ước lượng áp lực nhĩ phải theo đường kính tĩnh mạch chủ dưới.....	27
Bảng 1.5. Chẩn đoán nguy cơ TADMP trên siêu âm Doppler tim	29
Bảng 1.6. Các dấu hiệu nghi ngờ có tăng áp phổi trên siêu âm	29
Bảng 2.1. Tiêu chuẩn ACR/EULAR 2013 chẩn đoán bệnh xơ cứng bì	43
Bảng 2.2. Tiêu chuẩn SLICC 2012 chẩn đoán lupus ban đỏ hệ thống	44
Bảng 2.3. Các biến số nghiên cứu.....	46
Bảng 2.4. Phân loại mức độ tăng áp phổi theo NYHA.....	51
Bảng 3.1. Đặc điểm tuổi, giới phân theo các nhóm bệnh lý	65
Bảng 3.2. So sánh tuổi của nhóm có và không tăng áp động mạch phổi	65
Bảng 3.3. Tỷ lệ giới tính nhóm có và không có tăng áp động mạch phổi	66
Bảng 3.4. Đặc điểm thể trạng của nhóm bệnh nhân	67
Bảng 3.5. Đặc điểm chỉ số sinh tồn của nhóm bệnh nhân	69
Bảng 3.5b. Xơ cứng bì	70
Bảng 3.6. Khoảng cách test đi bộ 6 phút	72
Bảng 3.7. Đặc điểm các chỉ số cận lâm sàng khác của nhóm bệnh nhân	73
Bảng 3.8. Đặc điểm tự kháng thể của các nhóm bệnh nhân	74
Bảng 3.9. Đặc điểm hình thái thất phải.....	75
Bảng 3.10. Đặc điểm hình thái nhĩ phải.....	76
Bảng 3.11. Đặc điểm chỉ số lệch tâm thất trái D1/D2	77
Bảng 3.12. Phân suất tổng máu thất trái	77
Bảng 3.13. Chức năng tâm thu thất phải.....	78
Bảng 3.14. Thay đổi chức năng tâm thu thất phải	79
Bảng 3.15. Chức năng tâm trương thất phải	80
Bảng 3.16. Đặc điểm hai nhóm lupus ban đỏ hệ thống và xơ cứng bì có TADMP..	81
Bảng 3.17. Mối tương quan giữa chức năng tâm thu thất phải với khoảng thời gian chẩn đoán bệnh tự miễn.....	82

Bảng 3.18. Mọi tương quan giữa chức năng tâm thu thất phải với khoảng thời gian chẩn đoán tăng áp động mạch phổi	83
Bảng 3.19. Mọi liên quan giữa TAPSE và các chỉ số lâm sàng, cận lâm sàng nhóm lupus ban đỏ hệ thống có TADMP	84
Bảng 3.20. Mọi liên quan giữa bất thường TAPSE và các chỉ số lâm sàng, cận lâm sàng nhóm xơ cứng bì có TADMP.....	85
Bảng 3.21. Mọi liên quan giữa chức năng tâm thu thất phải với khoảng cách đi bộ 6 phút	86
Bảng 3.22. Mọi liên quan giữa chức năng tâm thu thất phải với nồng độ NTproBNP ở nhóm bệnh lupus ban đỏ hệ thống và xơ cứng bì có TADMP.....	88
Bảng 3.23. Mọi liên quan giữa chức năng tâm thu thất phải với mức độ khó thở NYHA.....	89
Bảng 3.24. Mọi liên quan giữa chức năng tâm trương thất phải với thời gian mắc bệnh.....	90
Bảng 3.25. Mọi liên quan giữa chức năng tâm trương thất phải với thời gian mắc TADMP	90
Bảng 3.26. Mọi tương quan giữa chức năng tâm trương thất phải với test đi bộ 6 phút ở nhóm lupus ban đỏ hệ thống và xơ cứng bì có TADMP	91
Bảng 3.27. Mọi liên quan giữa chức năng tâm trương thất phải với NT proBNP....	92
Bảng 3.28. Mọi liên quan giữa chức năng tâm trương thất phải với mức độ khó thở NYHA.....	93
Bảng 3.29. Yếu tố nguy cơ TALĐMP nhóm lupus ban đỏ hệ thống.....	94
Bảng 3.30. Yếu tố nguy cơ TALĐMP nhóm xơ cứng bì	95
Bảng 3.31. Hồi quy logistic nguy cơ tăng áp động mạch phổi	96
Bảng 3.32. So sánh nồng độ NT-proBNP ở nhóm có TADMP và không TADMP .	97
Bảng 4.1. Tổng hợp các nghiên cứu về tuổi, giới bệnh nhân LPĐHT và XCBHT có PAH	103
Bảng 4.2. Giá trị N-TproBNP trong chẩn đoán tăng áp động mạch phổi.....	134

DANH MỤC BIỂU ĐỒ

Biểu đồ 3.1. Đặc điểm phân bố nhóm tuổi.....	66
Biểu đồ 3.2. Đặc điểm thời gian mắc bệnh của nhóm bệnh nhân.....	68
Biểu đồ 3.3. Thời điểm chẩn đoán TADMP so với bệnh tự miễn	69
Biểu đồ 3.4. Mức độ khó thở của nhóm bệnh nhân	71
Biểu đồ 3.5. Tỷ lệ xuất hiện hội chứng Raynaud.....	72
Biểu đồ 3.6. Biểu đồ tương quan giữa TAPSE, vận tốc sóng S'/TDI và thời gian mắc TADMP	83
Biểu đồ 3.7. Biểu đồ tương quan khoảng cách đi bộ 6 phút với TAPSE, tỉ lệ TAPSE/sPAP ở nhóm lupus ban đỏ hệ thống có TADMP	86
Biểu đồ 3.8. Biểu đồ tương quan khoảng cách đi bộ 6 phút với vận tốc sóng S'/TDI và GS ở nhóm lupus ban đỏ hệ thống có TADMP.....	87
Biểu đồ 3.9. Biểu đồ tương quan khoảng cách đi bộ 6 phút với Tei thường nhóm lupus ban đỏ hệ thống có TADMP	87
Biểu đồ 3.10. Biểu đồ tương quan giữa tỉ lệ E/A với khoảng cách đi bộ 6 phút ở nhóm lupus ban đỏ hệ thống và xơ cứng bì có TADMP.....	91
Biểu đồ 3.11. Biểu đồ tương quan vận tốc sóng E với khoảng cách đi bộ 6 phút ở nhóm lupus ban đỏ hệ thống và xơ cứng bì có TADMP.....	92
Biểu đồ 3.12. Biểu diễn đường cong ROC giá trị NT-proBNP ở bệnh nhân mắc lupus ban đỏ hệ thống có TADMP và không TADMP	97
Biểu đồ 3.13. Biểu diễn đường cong ROC giá trị NT-proBNP ở bệnh nhân mắc xơ cứng bì có TADMP và không TADMP	98

DANH MỤC HÌNH, SƠ ĐỒ

Hình 1.1. Cơ chế tăng áp động mạch phổi ở bệnh nhân tự miễn	10
Hình 1.2. Độ dày thành tự do thất phải tại mặt cắt dưới sườn	16
Hình 1.3. Sơ đồ và hình ảnh siêu âm tim buồng tim phải tương ứng trên mặt cắt bốn buồng tại mỏm	17
Hình 1.4. Đường ra thất phải.....	18
Hình 1.5. Hình ảnh vách liên thất	19
Hình 1.6. Hình ảnh vận động vòng van ba lá.....	20
Hình 1.7. Chức năng tâm thu thất trên siêu âm Doppler tim	21
Hình 1.8. Mặt cắt siêu âm đánh giá hình thái nhĩ phải	23
Hình 1.9. Ước lượng dP/dt trên siêu âm tim	24
Hình 1.10. Tính chỉ số Tei trên siêu âm Doppler tim	25
Hình 1.11. Hình ảnh Strain và strain rate trên siêu âm Doppler mô tim	26
Hình 1.12. Mặt cắt đường kính tĩnh mạch chủ dưới	27
Hình 1.13. Ước lượng áp lực động mạch phổi tâm thu trên siêu âm tim.....	28
Hình 1.14. Ước tính áp lực động mạch phổi.....	30
Hình 1.15. Đo sức cản mạch phổi	31
Hình 1.16. Biến đổi TAPSE trong tăng áp động mạch phổi.....	32
Hình 1.17. Phân suất thay đổi diện tích thất phải trên siêu âm tim trong tăng áp động mạch phổi.....	33
Hình 1.18. Biến đổi chức năng thất phải trong tăng áp động mạch phổi.....	34
Hình 1.19. Hình ảnh theo mặt phẳng cạnh xương ức	35
Hình 1.20. Hình ảnh D shape trong tăng áp động mạch phổi.....	36
Hình 2.1. Hình ảnh máy siêu âm GE Vingmed Vivid E9, đầu dò M3S	53
Hình 2.2. Mặt cắt siêu âm tim.....	54
Hình 2.3. M mode tracing	56
Hình 2.4. 2D-guided linear measurements.....	56
Hình 2.5. RV areas	57

Hình 2.6. RV linear dimensions	57
Hình 2.7. FAC	58
Hình 2.8. TAPSE.....	58
Hình 2.9. GS trên 2D.....	59
Hình 2.10. RV global function.....	59
Hình 2.11. Hình ảnh vị trí đặt đầu dò siêu âm mặt cắt 4 buồng tại mỏm	60
Sơ đồ 1.1. Tổn thương thất phải trong tăng áp động mạch phổi.....	11

ĐẶT VẤN ĐỀ

Bệnh tự miễn là tình trạng hệ thống miễn dịch tấn công chính cơ thể mình. Gồm hơn 100 bệnh mạn tính gây tổn thương cho các cơ quan đích cụ thể hoặc nhiều hệ thống cơ quan với gánh nặng đáng kể về chất lượng cuộc sống.^{1,2} Hầu hết các bệnh tự miễn đều rất hiếm, tuy nhiên, theo Ủy ban điều phối ADCC của Viện Y học Quốc gia Hoa Kỳ, tỷ lệ dân số mắc bệnh tự miễn nói chung lại không ít, chiếm khoảng 8% và con số này đang ngày càng gia tăng.² Gần như 100 bệnh tự miễn này đều không thể chữa khỏi hoàn toàn, người bệnh phải đối mặt cả đời với bệnh tật và điều trị. Trong các bệnh tự miễn thì hàng đầu phải kể đến lupus ban đỏ hệ thống và xơ cứng bì hệ thống, là hai bệnh tự miễn thường gặp nhất trên lâm sàng.

Tăng áp động mạch phổi là quá trình rối loạn chức năng tế bào nội mô và tái cấu trúc mạch máu ở các động mạch phổi nhỏ, dẫn đến tăng sức cản mạch phổi và áp lực động mạch phổi.^{3,4} Cơ chế của bệnh đặc trưng bởi sự co mạch do mất cân bằng giữa yếu tố giãn mạch và yếu tố co mạch,⁵ giảm bề mặt tiết diện ngang của mạch máu phổi⁶ và tăng thể tích tuần hoàn.^{7,8} Tỷ lệ tăng áp động mạch phổi thay đổi tùy theo từng nghiên cứu, ước tính có khoảng 15 ca mắc trên 1 triệu dân.⁹ Đây là bệnh lý tim mạch nghiêm trọng, thường dẫn đến suy tim phải và tử vong. Có nhiều nguyên nhân dẫn đến tăng áp động mạch phổi, một trong số nguyên nhân thường gặp nhất là bệnh tự miễn.

Bệnh nhân mắc bệnh tự miễn được chứng minh là có sự tăng nồng độ endothelin 1 - chất gây co mạch, ngoài ra còn có sự tái cấu trúc, lắng đọng phức hợp miễn dịch gây tắc mạch, tất cả các cơ chế đó đều dẫn đến tăng áp động mạch phổi.¹⁰ Tỷ lệ tăng áp động mạch phổi trong các bệnh tự miễn không giống nhau, hàng đầu gặp trong xơ cứng bì hệ thống, tỷ lệ này dao động 3,6 – 32%¹¹ và lupus ban đỏ hệ thống là 4,2%.¹² Tỷ lệ sống 3 năm của những bệnh nhân mắc bệnh tự miễn có tăng áp động mạch phổi chỉ khoảng 73%, thấp hơn đáng kể những bệnh nhân tăng áp động mạch phổi vô căn.¹³ Siêu âm tim ngày càng được sử dụng rộng rãi và trở thành thường quy trong chẩn đoán các bệnh tim mạch do những ưu điểm nổi bật của siêu âm tim là thuận tiện, không độc hại, giá thành không quá cao và cung cấp nhiều thông tin quý báu cho lâm sàng, góp phần chẩn đoán và theo dõi diễn biến bệnh kịp thời chính xác. Đối với bệnh lý tăng áp động mạch phổi, siêu âm tim là

phương tiện chẩn đoán hình ảnh được sử dụng phổ biến nhất trong sàng lọc và chẩn đoán. Tử vong và bệnh tật ở bệnh nhân tăng áp động mạch phổi có liên quan mật thiết đến chức năng và kích thước của thất phải.¹⁴ Theo đó thì việc đánh giá siêu âm tim các bệnh nhân có tăng áp động mạch phổi chưa xác định hay đã biết từ trước cố gắng để hiểu chính xác về thất phải. Với nhóm bệnh nhân mắc bệnh tự miễn mà cụ thể là lupus ban đỏ hệ thống và xơ cứng bì đi kèm tăng áp động mạch phổi thì việc sử dụng siêu âm tim để đánh giá hình thái chức năng thất phải được đặt ra như một phương pháp thuận lợi để tìm hiểu liệu chức năng thất phải của nhóm bệnh nhân này có phải là nguyên nhân làm tiên lượng bệnh không tốt.¹⁵ Tăng áp động mạch phổi và suy thất phải giai đoạn nặng thường dễ dàng được nhận biết bằng các kỹ thuật siêu âm thường quy. Tuy nhiên để phát hiện sớm những rối loạn chức năng tâm thu, tâm trương và toàn bộ của thất phải thì bên cạnh các kỹ thuật siêu âm thông thường thì các kỹ thuật siêu âm mới như Doppler mô, siêu âm đánh giá sức căng cơ tim (strain, strain rate), siêu âm đánh dấu mô cơ tim (speckle tracking) cũng như siêu âm 3D, 4D¹⁶ đang ngày càng được nghiên cứu và áp dụng trên thất phải với mong muốn có thể thay thế các tiêu chuẩn vàng về đánh giá hình thái, chức năng thất phải truyền thống như thông tim phải hay cộng hưởng từ tim- những phương pháp bị hạn chế vì tính chất xâm lấn, đắt tiền và không sẵn có khi thực hiện.

Trên thế giới đã có một số nghiên cứu về đánh giá hình thái, chức năng thất phải ở bệnh nhân mắc lupus ban đỏ hệ thống và xơ cứng bì có biến chứng tăng áp động mạch phổi.^{17,18} Tại Việt Nam, vấn đề này đã được tập trung nghiên cứu nhưng hiểu biết về đặc điểm hình thái, chức năng thất phải ở nhóm bệnh nhân này còn hạn chế. Do vậy, chúng tôi tiến hành đề tài: **“Nghiên cứu hình thái, chức năng thất phải bằng siêu âm tim ở bệnh nhân mắc một số bệnh tự miễn thường gặp có tăng áp động mạch phổi”** với hai mục tiêu sau:

1. *Mô tả hình thái, chức năng thất phải bằng siêu âm tim ở bệnh nhân mắc lupus ban đỏ hệ thống và xơ cứng bì hệ thống có và không có tăng áp động mạch phổi.*
2. *Phân tích mối liên quan giữa chức năng thất phải và một số đặc điểm lâm sàng và cận lâm sàng ở nhóm bệnh nhân trên.*

CHƯƠNG 1

TỔNG QUAN TÀI LIỆU

1.1. Tổng quan về lupus ban đỏ hệ thống và xơ cứng bì, các biến chứng của bệnh

1.1.1. Tổng quan về bệnh tự miễn

1.1.1.1. Định nghĩa bệnh tự miễn

Bệnh tự miễn là tình trạng hệ thống miễn dịch tấn công chính cơ thể mình. Thông thường, hệ thống miễn dịch có thể nhận biết sự khác biệt giữa các tế bào lạ và tế bào của bản thân. Trong bệnh tự miễn, hệ thống miễn dịch nhầm thành phần của cơ thể với những yếu tố bên ngoài. Nó giải phóng các protein được gọi là tự kháng thể tấn công các tế bào khỏe mạnh. Bệnh tự miễn bao gồm bệnh tự miễn cơ quan và bệnh tự miễn hệ thống. Trong đó bệnh tự miễn cơ quan có kháng thể và tổn thương đặc hiệu cơ quan, còn bệnh tự miễn hệ thống, kháng thể gây tổn thương không đặc hiệu cơ quan. Một số bệnh tự miễn hệ thống bao gồm: lupus ban đỏ hệ thống (LPBĐHT), xơ cứng bì hệ thống (XCBHT, XCB), bệnh mô liên kết hỗn hợp, viêm khớp dạng thấp... Nhóm bệnh tự miễn cơ quan bao gồm: bệnh tự miễn của máu, các bệnh lý tiêu hóa tự miễn, bệnh thần kinh – cơ tự miễn.¹⁹

1.1.1.2. Dịch tễ bệnh lupus ban đỏ hệ thống và xơ cứng bì

Lupus ban đỏ hệ thống thường gặp ưu thế ở nữ giới, tỉ lệ nữ/nam xấp xỉ 10/1. Tỷ lệ mắc bệnh dao động trong khoảng 0,3–31,5 trên 100000 người mỗi năm và tăng dần trong 40 năm qua. Trong công đồng người da trắng, hầu hết bệnh nhân là nữ độ tuổi trung niên, 50% là thể nhẹ. Mức độ nghiêm trọng của bệnh có thể thay đổi tùy theo dân tộc và thường nặng hơn ở bệnh nhân có tổ tiên gốc Phi và người Mỹ Latinh.²⁰

Xơ cứng bì hệ thống cũng thường gặp ở nữ giới, tỷ lệ nữ/nam là 3/8. Thường xuất hiện phổ biến nhất giữa 45 - 64 tuổi. Ở Pháp, tỷ lệ lưu hành của XCBHT là 158 trường hợp trên một triệu dân trưởng thành trong một nghiên cứu được thực hiện vào năm 2004 tại Seine Saint-Denis, 132 trường hợp trên một triệu dân trưởng thành trong một nghiên cứu được thực hiện ở Lorraine được công bố vào năm 2013 và 228 trường hợp trên một triệu dân trưởng thành trong một nghiên cứu được thực hiện ở Alsace vào năm 2016, các nghiên cứu này cho phép bằng cách ngoại suy ước

tính số lượng bệnh nhân XCBHT trưởng thành ở Pháp từ 6000–9000 người. XCBHT cực kỳ hiếm ở trẻ em, chiếm dưới 5% tổng số các trường hợp. Một nghiên cứu tại Anh đã đánh giá tỷ lệ mắc bệnh của XCB là 0,27 trên một triệu trẻ em, với tỷ lệ nữ trên nam là 3,6.²¹

1.1.1.3. Biến chứng

LPBĐHT là bệnh lý phức tạp, nhiều yếu tố tác động và bệnh lý đa cơ quan dẫn đến nhiều biến chứng. Biến chứng cơ, khớp và loãng xương thường không đặc hiệu nhưng lại hay gặp trên lâm sàng, đau cơ hay biến dạng khớp kiểu “đường viền cổ thiên nga”. Có 30% bệnh nhân LPBĐHT có tổn thương viêm gan hoặc có tăng men gan. Hội chứng Budd Chiari có thể liên quan đến biểu hiện của hội chứng antiphospholipid. 25 – 50% bệnh nhân có bất thường chức năng thận, protein niệu là biểu hiện gợi ý có tổn thương thận, 45 – 60% có hội chứng thận hư, micro albumin niệu gặp ở 80% bệnh nhân trong quá trình bệnh.²² Các biến chứng tâm thần kinh ít gặp, cơ chế có thể liên quan đến rối loạn chức năng nội mô, dẫn đến lưu hành tự kháng thể gây ra tổn thương cơ quan. Cũng tương tự cơ chế tổn thương nội mô cũng gây ra tăng áp động mạch phổi ở bệnh nhân lupus ban đỏ hệ thống.²³

Tương tự như LPBĐHT, trong xơ cứng bì hệ thống cũng gặp các biến chứng ở hầu hết các cơ quan, hay gặp là da, phổi, tim và đường tiêu hóa. Trong đó có những biến chứng đe dọa tính mạng phải nằm ở đơn vị hồi sức như tăng áp động mạch phổi, xuất huyết phế nang, xơ thận, tổn thương màng ngoài tim và tổn thương ruột. Trong 953 bệnh nhân theo dõi tại ngân hàng dữ liệu xơ cứng bì (Pittsburgh Scleroderma Databank), 19% bệnh nhân có tổn thương thận, 15% tổn thương tim, 16% tổn thương phổi, 8% tổn thương dạ dày ruột, và 24% bệnh nhân có tổn thương da. Tổn thương da và thận xuất hiện ở 70% bệnh nhân trong 3 năm đầu, và tổn thương tim, phổi, và dạ dày ruột gặp ở 45 – 55% cũng trong 3 năm. Tỷ lệ sống trong 9 năm đầu ở những bệnh nhân có tổn thương cơ quan là 38% so với bệnh nhân không có tổn thương là 72%.²⁴

1.1.1.4. Điều trị

Khoảng 70% bệnh nhân LPBĐHT diễn biến theo từng đợt tiến triển, số còn lại chia đều cho các dạng bệnh thuyên giảm kéo dài hay bệnh hoạt động dai dẳng. Corticoid là điều trị cơ bản và sử dụng cho tất cả bệnh nhân LPBĐHT. Thuốc chống

sốt rét tổng hợp được khuyến cáo sử dụng ở tất cả các bệnh nhân nếu không có chống chỉ định.²⁵ Mục tiêu điều trị bao gồm kéo dài thời gian sống của bệnh nhân, ngăn ngừa đợt cấp tiến triển và tổn thương cơ quan, tối ưu hóa chất lượng cuộc sống. Đối với các cơ quan bị tổn thương hoặc LPBĐHT đe dọa tính mạng, điều trị thường bao gồm giai đoạn điều trị tấn công bằng thuốc ức chế miễn dịch để kiểm soát hoạt động của bệnh, sau đó là một thời gian dài hơn của liệu pháp duy trì để củng cố phản ứng và ngăn ngừa tái phát. Quản lý các bệnh lý liên quan và các bệnh đi kèm liên quan đến điều trị, đặc biệt là nhiễm trùng và xơ vữa động mạch, là điều tối quan trọng. Điều trị sinh học được sử dụng một mình, kết hợp hoặc theo bậc đã cải thiện tỷ lệ đạt được mục tiêu ngắn hạn và mục tiêu điều trị dài hạn, bao gồm giảm liều điều trị glucocorticoid.²⁰

Ở bệnh nhân XCB, các thuốc chống thấp khớp làm thay đổi bệnh (DMARRDs) có thể được chỉ định dựa trên loại hình lâm sàng và tổn thương nội tạng có thể xảy ra. Liều điều trị corticoid được khuyến cáo không nên cao quá 15mg/ngày để giảm biến chứng thận. Sử dụng cyclophosphamide với liều lượng rất cao trong các liệu trình điều trị tích cực cho tổn thương cơ quan. Ngoài ra các điều trị triệu chứng và tổn thương cơ quan đích được chú ý và quan trọng trong tiên lượng bệnh. Các liệu pháp điều trị không dùng thuốc (như phục hồi chức năng) trong tất cả các trường hợp được khuyến nghị để chống lại việc hình thành khuyết tật.²¹

1.1.2. Định nghĩa, phân loại tăng áp phổi (Pulmonary Hypertension: PH)

1.1.2.1. Định nghĩa: Theo hướng dẫn chẩn đoán và điều trị tăng áp phổi của Hội Tim mạch và Hô hấp châu Âu năm 2015 (ESC/ERC 2015), định nghĩa tăng áp động mạch phổi (Pulmonary Arterial Hypertension: PAH) thuộc nhóm 1 trong phân loại tăng áp phổi, là nhóm bệnh nhân có đặc trưng về huyết động bởi PH tiền mao mạch với áp lực mao mạch phổi bít (Pulmonary Arterial Wedge Pressure: PAWP) \leq 15 mmHg và sức cản mạch phổi (Pulmonary Vascular Resistance: PVR) $>$ 3 đơn vị Wood mà không đi kèm các nguyên nhân PH tiền mao mạch khác như PH do bệnh phổi, PH do thuyên tắc phổi mạn tính (Chronic Thromboembolic Pulmonary Hypertension: CTEPH) hoặc các bệnh hiếm gặp khác.

Bảng 1.1. Định nghĩa huyết động trong tăng áp phổi²⁶

Định nghĩa	Mô tả	Nhóm nguyên nhân
Tăng áp phổi	Áp lực động mạch phổi trung bình ≥ 25 mmHg	Tất cả
Tăng áp phổi tiền mao mạch	Áp lực động mạch phổi trung bình ≥ 25 mmHg Áp lực mao mạch phổi hít ≤ 15 mmHg	PAH Tăng áp phổi do bệnh phổi, do thuyên tắc phổi mạn tính Tăng áp phổi không rõ nguyên nhân và/hoặc nhiều cơ chế khác
Tăng áp phổi hậu mao mạch	Áp lực động mạch phổi trung bình ≥ 25 mmHg Áp lực mao mạch phổi hít > 15 mmHg	Tăng áp phổi do bệnh tim trái Tăng áp phổi không rõ nguyên nhân và/ hoặc nhiều cơ chế khác
Tăng áp phổi hậu mao mạch đơn độc (Isolated Post-capillary Pulmonary Hypertension: Ipc-PH)	Chênh áp tâm trương < 7 mmHg và/ hoặc PVR ≤ 3 đơn vị Wood	
Tăng áp phổi hỗn hợp	Chênh áp tâm trương ≥ 7 mmHg và/ hoặc sức cản mạch phổi > 3 đơn vị Wood	

1.1.2.2. Phân loại tăng áp phổi

Bảng 1.2. Phân loại tăng áp phổi²⁶

1. Tăng áp động mạch phổi
1.1. Nguyên phát 1.2. Gia đình 1.2.1. BMPR2 1.2.2. ALK1, ENG, SMAD9, CAV1, KCNK3 1.2.3. Không rõ 1.3. Gây ra bởi thuốc và độc chất 1.4. Đi kèm với: 1.4.1. Bệnh lý mô liên kết 1.4.2. Nhiễm HIV 1.4.3. Tăng áp cửa 1.4.4. Bệnh lý tim bẩm sinh 1.4.5. Bệnh sán máng
1'. Bệnh tắc tĩnh mạch phổi và/hoặc u máu mao mạch phổi
1''. Tăng áp phổi dai dẳng ở trẻ sơ sinh
2. Tăng áp phổi có nguồn gốc tim trái
2.1. Rối loạn chức năng tâm thu 2.2. Rối loạn chức năng tâm trương 2.3. Bệnh van tim 2.4. Tắc nghẽn dòng chảy vào/ra tim trái bẩm sinh/mắc phải và bệnh cơ tim bẩm sinh
3. Tăng áp phổi kèm theo những bệnh lý hô hấp và/hoặc thiếu oxy máu
3.1. Bệnh phổi tắc nghẽn mạn tính 3.2. Bệnh phổi kẽ 3.3. Những bệnh phổi khác với hội chứng hỗn hợp tắc nghẽn và hạn chế 3.4. Ngưng thở khi ngủ 3.5. Giảm thông khí phế nang 3.6. Sống ở độ cao 3.7. Bệnh phổi tiến triển
4. Tăng áp phổi sau thuyên tắc phổi mạn tính
5. Tăng áp phổi gây ra bởi những cơ chế chưa rõ và/hoặc đa cơ chế
5.1. Rối loạn về huyết học: thiếu máu huyết tán mạn tính, cắt lách, rối loạn tăng sinh tủy 5.2. Rối loạn hệ thống, sarcoidosis, histiocytose phổi, lymphangiomyomatosis 5.3. Rối loạn chuyển hóa: bệnh lý glycogene, bệnh Gaucher, rối loạn tuyến ức. 5.4. Nguyên nhân khác: tắc nghẽn do khối u, xơ hóa trung thất, suy chức năng thận mạn hoặc thẩm phân.

1.1.3. Dịch tế tăng áp động mạch phổi ở lupus ban đỏ hệ thống và xơ cứng bì hệ thống.

Bệnh mô liên kết hệ thống tự miễn có tiềm năng mắc tăng áp phổi bao gồm: LPBĐHT, XCBHT, bệnh mô liên kết hỗn hợp, viêm khớp dạng thấp, bệnh viêm cơ tự miễn, viêm mạch. Tuy nhiên LPBĐHT và XCBHT là hai bệnh tự miễn hay gặp, hay đi kèm tăng áp phổi và là chủ thể của nghiên cứu của chúng tôi.

Nghiên cứu Hung- An Chen và cộng sự (2020), trong 1653 bệnh nhân XCBHT có 7,68% bệnh nhân phát triển PAH, 11735 bệnh nhân LPBĐHT có 2,06% bệnh nhân có PAH, 1811 bệnh nhân viêm da cơ/viêm đa cơ và 3296 viêm khớp dạng thấp gặp lần lượt 0,33% và 0,44% PAH. Trong nghiên cứu, chủ yếu gặp bệnh nhân LPBĐHT (57%) và XCBHT (30%), ngoài ra viêm khớp dạng thấp và viêm da cơ/viêm đa cơ gặp 3% và 1%.²⁷ Kết quả nghiên cứu cho thấy tỷ lệ phát triển thành PAH ở bệnh nhân XCBHT là cao nhất.

Tỷ lệ XCBHT có PAH là 8 - 12%. Tỷ lệ hiện mắc PAH ở bệnh nhân LPBĐHT không được biết rõ nhưng có xu hướng thấp hơn trong XCBHT tùy theo chủng tộc, chiếm khoảng 0,5-14% số bệnh nhân.²⁸ Tỷ lệ PAH qua thông tim phải khoảng 4,2% ở bệnh nhân LPBĐHT.¹² Sự phát triển PAH ở bệnh nhân LPBĐHT thường liên quan đến giới nữ (90%), trẻ tuổi (tuổi trung bình là 33 tại thời điểm được chẩn đoán), kháng thể kháng Ribonucleoprotein (RNP), hội chứng Raynaud, yếu tố dạng thấp (RF), tăng nồng độ endothelin-1 huyết thanh.²⁹

1.1.4. Sinh bệnh học tăng áp động mạch phổi trong lupus ban đỏ hệ thống và xơ cứng bì

Như đặc điểm bệnh học của tăng áp động mạch phổi vô căn (Idiopathic Pulmonary Arterial Hypertension: IPAH), cơ chế sinh bệnh học của tăng áp phổi trong lupus ban đỏ hệ thống và xơ cứng bì cũng bao gồm sự tăng bộc lộ angiotensin-1 và TIE2 phosphorylation đồng thời giảm bộc lộ bone morphogenic protein receptor 1A (BMPR1A).

PAH ở bệnh nhân XCBHT xảy ra do tái cấu trúc mạch máu phổi từ nhỏ đến trung bình. Viêm và chấn thương nội mô được coi là tiền chất của quá trình này. Quá trình viêm tạo ra sự mất cân bằng giữa hoạt động mạch máu, tăng sinh trung gian (ví dụ: thromboxane A2 và endothelin – 1) và chất trung gian chống tăng sinh (ví dụ: nitric oxide, prostacyclin) trong nội mô cũng giống trong IPAH. Thêm vào

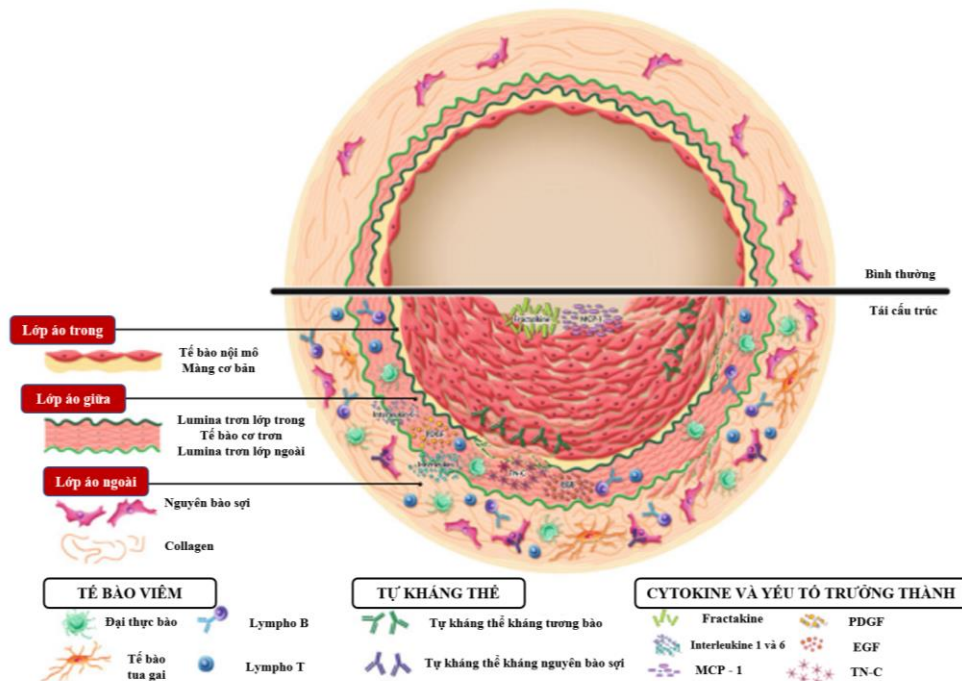
đó, nitric oxide synthase 2 loại đơn bội kết hợp với hoạt động sao chép giảm thường thấy ở bệnh nhân PAH có XCBHT hơn là XCBHT không kèm PAH. Động mạch phổi co thắt và tăng sinh cũng làm tăng thêm giải phóng serotonin bằng cách hoạt hóa tiểu cầu. Thiếu oxy và tổn thương do thiếu máu cục bộ thúc đẩy sự tạo thành các cytokine dẫn đến sự tái cấu trúc mạch máu, xơ hóa nội mạc. Hậu quả cuối cùng là tăng sức cản mạch máu, tăng áp lực động mạch phổi và áp lực nhĩ phải (NP).³⁰

Một đặc điểm để phân biệt PAH đi kèm bệnh mô liên kết và IPAH là sự kết hợp các tự kháng thể đặc hiệu với từng bệnh trong nhóm. Ví dụ, kháng topoisomerase I (Scl-70) thường đi kèm với xơ cứng bì (XCB) lan toả trong khi kháng centromere (Anticentromere antibody: ACA) gặp ở XCB khu trú có PH, tiên lượng sống tốt hơn và tần suất bệnh phổi kẽ thấp hơn. Tuy nhiên những tự kháng thể này có là dấu chỉ của hoạt động bệnh hay đóng vai trò bệnh sinh của bệnh hay không thì còn chưa rõ.

Một nghiên cứu của Riemekasten và cộng sự³¹ cho thấy kháng thể kháng angiotensin II loại 1 và thụ thể endothelin – 1 (ET- 1) loại A có mặt ở hầu hết các bệnh nhân XCB có ACA, kháng thể kháng topoisomerase – I (Scl- 70) và kháng thể kháng Ribonucleoprotein (RNP) polymerase III. Kháng thể kháng tế bào nội mô (Antiendothelial Cell Antibodies: AECA) thấy trong XCB cũng tăng cường sự biểu hiện của các phân tử bám dính và gây ra sự chết theo chương trình của tế bào nội mô. Kháng thể kháng antifibroblast cũng được mô tả trong XCB, là trung tâm của quá trình tái cấu trúc mạch máu, bao gồm việc kích hoạt tăng yếu tố hoạt hóa tiểu cầu, giải phóng phản ứng hiệu khí, tăng sinh nguyên bào sợi và tổng hợp collagen. AECA chiết xuất từ các bệnh nhân PAH kèm LPBĐHT sẽ kích thích giải phóng ET-1 từ tế bào nội mô trên in vitro. Cơ chế cuối cùng mà qua đó các tự kháng thể có vai trò trong sự phát sinh PAH ở bệnh tự miễn là yếu tố tăng trưởng tiểu cầu, tác nhân phân bào tế bào cơ trơn gây ra sự phát triển PH.

Nghiên cứu của Morrisroe và cộng sự³² đã tìm thấy mối liên quan giữa kháng thể kháng cardiolipin (anticardiolipin: aCL) và PAH trên XCB, cho thấy rằng chấn thương nội mô và huyết khối nhỏ có thể đóng vai trò quan trọng trong sinh bệnh học PAH ở bệnh nhân XCB (*hình 1.1*).

Cơ chế gây tăng áp phổi trong LPBĐHT không đồng nhất. Có ba tập hợp con đã được xác định. Nhóm đầu tiên gồm những bệnh nhân dễ bị huyết khối tắc mạch, thường liên quan đến sự hiện diện của kháng thể kháng phospholipid (antiphospholipide antibodies: aPL). Họ có nguy cơ bị bệnh động mạch vành và thuyên tắc mạch phổi, do đó nhóm này có thể có hiệu quả với điều trị chống đông. Nhóm 2 bao gồm các bệnh mạch phổi tương tự trong XCB, có thể kết hợp với kháng thể kháng RNP. Nhóm 3 bao gồm những người có bệnh mạch máu qua trung gian miễn dịch do viêm mạch phổi, có thể phục hồi nhờ ức chế miễn dịch.³³ Tuy nhiên nguyên nhân thực sự vẫn còn chưa được làm rõ.



Hình 1.1. Cơ chế tăng áp động mạch phổi ở bệnh nhân tự miễn

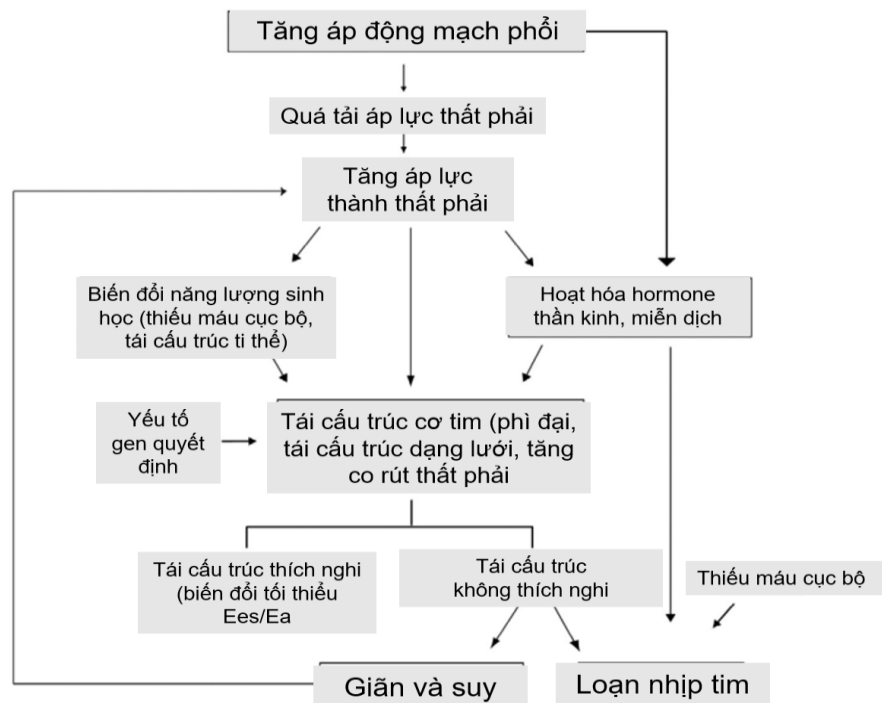
(Dịch theo nguồn: *Clinical reviews in allergy & immunology*, 2013, vol. 44, no 1, p. 31-38)

- Tổn thương mạch máu:

Theo kinh điển, tăng áp phổi ở bệnh tự miễn có thể còn do tổn thương viêm phổi kẽ hoặc xơ phổi, hơn là viêm mạch. Tuy nhiên, trong một số trường hợp, cấu trúc mạch máu lại không viêm và các mạch máu có đặc điểm mô học giống IPAH. Một số giả thuyết cho rằng tổn thương mạch máu (không viêm) cũng gây ra tổn thương hệ thống như hiện tượng Raynaud. Trên thực tế có sự tồn tại của PAH và hiện tượng Raynaud ở bệnh nhân tự miễn.³⁴

- **Tổn thương tim mạch:**

Ngoài những tổn thương mạch phổi này, tổn thương tim mạch cũng được đề cập đến là kiểu hình khác của PAH ở bệnh nhân XCB. Theo nghiên cứu của Mathai và cộng sự,³⁵ mức N- TproBNP ở bệnh nhân XCB có PAH cao hơn so với IPAH mặc dù áp lực động mạch phổi trung bình lại thấp hơn so với nhóm bệnh nhân IPAH. Một số nghiên cứu sử dụng hình ảnh cộng hưởng từ tim (cardiac Magnetic Resonance Imaging: cMRI) đã cho thấy có sự tham gia của tổn thương tim trong XCB có PAH. Ví dụ như suy giãn thất phải (TP) phù hợp với sự gia tăng khối lượng liên quan sinh động học của tế bào.³⁶ (sơ đồ 1.1)



Sơ đồ 1.1. Tổn thương thất phải trong tăng áp động mạch phổi

Dịch theo nguồn: *Journal of the American College of Cardiology* 62.25S (2013):

D22-D33

Một nghiên cứu sinh thiết nội soi đã chứng minh cơ tim bất thường lắng đọng collagen ở 15 (94%) của 16 bệnh nhân XCB không có dấu hiệu hoặc triệu chứng của bệnh tim trái hoặc tim phải.³⁷ Những phát hiện này ở bệnh nhân XCB có PAH có thể không chỉ là thứ phát do suy chức năng tim mạch liên quan đến áp lực dòng máu trong động mạch phổi mà còn là nguyên phát do tổn thương tim từ xơ hóa mô cơ tim. Tổn thương nguyên phát có thể gây tăng áp phổi nhóm 2 (tăng áp phổi do

bệnh lý tim trái). Hơn nữa, nhóm 2 tăng áp phổi có thể gây ra tái cấu trúc mạch máu phổi và tăng áp phổi không cân xứng, làm cho bệnh học tăng áp phổi phức tạp hơn.

Như vậy, tăng áp phổi ở LPBĐHT và XCB tuy được xếp vào nhóm 1 của bảng phân loại tăng áp phổi nhưng lại có thể có cả cơ chế của nhóm 2 và nhóm 4. Hơn nữa, tuy cùng trong nhóm bệnh tự miễn nhưng cơ chế gây tăng áp phổi lại không giống nhau hoàn toàn.

1.2. Một số phương pháp chẩn đoán hình ảnh đánh giá áp lực động mạch phổi và hình thái, chức năng tim ở bệnh nhân tự miễn có tăng áp động mạch phổi

Đánh giá hình ảnh tiêu chuẩn ở bệnh nhân mắc PH chưa xác định hay đã biết từ trước bao gồm đo áp lực tâm thu của động mạch phổi và đánh giá kích thước và chức năng của TP. Những thông tin này tuy rất quan trọng cho việc quản lý nhóm bệnh nhân này lại được cung cấp rất hạn chế từ các phương tiện chẩn đoán sẵn có. Ngày nay, siêu âm tim và cộng hưởng từ tim có thể thăm dò hệ mạch phổi và vận động TP theo một cách hoàn toàn mới cung cấp hướng tiếp cận về sinh bệnh học của nhóm bệnh này và hiểu rõ hơn về hiệu quả của các liệu pháp điều trị.

1.2.1. Siêu âm tim

Siêu âm tim ngày càng được sử dụng rộng rãi và trở thành thường quy trong chẩn đoán các bệnh tim mạch do những ưu điểm nổi bật của siêu âm tim là thuận tiện, không độc hại, giá thành không quá cao và cung cấp nhiều thông tin quý báu cho lâm sàng, góp phần chẩn đoán và theo dõi diễn biến bệnh kịp thời chính xác. Đối với bệnh lý PH, siêu âm tim là phương tiện chẩn đoán hình ảnh được sử dụng phổ biến nhất trong sàng lọc và chẩn đoán. Tử vong và bệnh tật ở bệnh nhân PH có liên quan mật thiết đến chức năng và kích thước của TP. Theo đó thì việc đánh giá siêu âm tim các bệnh nhân có PH chưa xác định hay đã biết từ trước cố gắng để hiểu chính xác về TP. Vị trí của TP ngay sau xương ức cùng với hình thể phức tạp của nó làm cho việc siêu âm TP luôn là một thách thức. Những yếu tố hạn chế bao gồm sự phụ thuộc người làm siêu âm và sự ảnh hưởng của các điều kiện như tần số tim và thể trạng người bệnh. Hầu hết các nghiên cứu cho thấy có sự tương quan chặt ($r = 0,57- 0,93$) giữa số đo áp lực tâm thu động mạch phổi trên siêu âm và trên thông tim phải ngoại trừ Arcasoy cho rằng ước tính áp lực tâm thu động mạch phổi trên siêu âm tim thường không chính xác ở bệnh nhân có bệnh phổi tiên triển.³⁸

Đánh giá siêu âm tim quy ước kích thước và chức năng TP cần phối hợp nhiều chỉ số và nhiều mặt cắt sẽ được trình bày chi tiết trong mục 1.3 bên dưới.

Sự phát triển của siêu âm tim ba bình diện (3D) trong một vài thập kỷ qua đã có những bước tiến lớn trong hiểu biết về TP. Thông qua các dữ liệu siêu âm thu được qua thành ngực, các phép đo thể tích TP ngày càng chính xác gần với “tiêu chuẩn vàng” của MRI. Các nghiên cứu trước đó đã khẳng định các thể tích TP trên siêu âm 3D tương quan với các thể tích đo trên MRI tốt hơn khi so với siêu âm 2D.³⁹ Việc tính toán EF RV bằng các thể tích trên siêu âm 3D đã đưa ra một chỉ số quan trọng khác để đánh giá kích thước và chức năng TP. EF TP trên siêu âm 3D là chỉ số duy nhất thể hiện đầy đủ chức năng TP toàn bộ trong cả chu chuyển tim. Phép đo hàng loạt thể tích và EF TP trên 3D khi theo dõi điều trị PH có thể cung cấp dữ liệu quan trọng phản ánh sự tái cấu trúc TP theo thời gian. Tuy nhiên việc diễn giải và phân tích các dữ liệu về thể tích trên 3D của TP lại phụ thuộc vào kinh nghiệm của người làm là rào cản để ứng dụng được làm rộng rãi.

Ở các bệnh nhân mắc bệnh tự miễn có một tỷ lệ nhất định tổn thương tim trái thường liên quan đến cơ tim và van tim. Các thông tin mà siêu âm tim cung cấp có thể chia thành hai nhóm:

- Nhóm 1: Đánh giá về hình thái, kích thước và hoạt động co bóp của thất trái như: hình dạng và kích thước các buồng tim trái, chiều dày các thành tim và khả năng co bóp của các thành tim. Ngoài ra siêu âm 2D và 3D còn cung cấp thông tin về tình trạng màng ngoài tim, màng trong tim, các van tim, dây chằng và tổ chức dưới van...

- Nhóm 2: Đánh giá chức năng thất trái bao gồm chức năng tâm thu, tâm trương. Đặc biệt, từ khi siêu âm Doppler ra đời đã cung cấp thêm thông tin về huyết động, mà trước đây chúng ta chỉ có thể thu được qua thông tim. Ngoài ra bằng quan sát vận động của các vùng thất trái, có thể đánh giá chức năng co bóp từng vùng, góp phần chẩn đoán các bệnh tim thiếu máu cục bộ và nhồi máu cơ tim.

Các chỉ số đánh giá hình thái và chức năng tim trái được nghiên cứu và ứng dụng trên lâm sàng từ rất lâu, được đưa vào các khuyến cáo của các hiệp hội siêu âm tim trên thế giới đã giúp phát hiện và theo dõi điều trị đáng kể các bệnh lý tim trái.

1.2.2. Cộng hưởng từ tim

Vai trò cMRI trong đánh giá bệnh nhân PH ngày càng có nhiều tiến bộ và được coi như “tiêu chuẩn vàng” cho đánh giá thể tích, khối cơ, EF và lợi ích về mặt tiên

lượng của các phép đo này ở bệnh nhân PH. Mặt khác, các phép đo hệ mạch phổi bao gồm vận tốc, dòng chảy và độ cứng động mạch phổi cung cấp cái nhìn sinh bệnh học của PH và đưa ra những hứa hẹn về hiểu biết lâm sàng của bệnh này.³⁹ Một số kỹ thuật MRI mới như hình ảnh sức căng cơ TP, bản đồ hóa T1 TP, dòng chảy 4D hệ mạch phổi, hình ảnh cản quang pha 2D và MRI gắng sức ... đã biến cMRI trở thành một phương tiện hữu hiệu đánh giá một cách sinh lý bệnh nhân PH cho các nghiên cứu cả cắt ngang và theo dõi dọc theo thời gian cũng như các thử nghiệm điều trị.

Tuy nhiên, cMRI có một số hạn chế làm nó trở thành các trở ngại để được ứng dụng rộng rãi trên lâm sàng. Đầu tiên, đây là một phương tiện chẩn đoán hình ảnh đắt tiền, không sẵn có và đòi hỏi các chuyên gia vận hành đặc biệt. Thời gian tiến hành chụp cMRI ở bệnh nhân PH và yêu cầu bệnh nhân phải nhịn thở lâu. Thứ đến là việc nhiều bệnh nhân có chứng sợ tiếng ồn làm cản trở thực hiện quá trình chụp. Người ta có thể dùng an thần để khắc phục nhưng điều này thường không thích hợp ở bệnh nhân PH. Hơn nữa, những đồ vật kim loại có tính từ không được phép mang vào phòng chụp cũng là một trở ngại đáng kể.

1.2.3. Chụp cắt lớp vi tính (Computed Tomography: CT) và PET (Positron Emission Tomography)

Cả CT và PET có vai trò hạn chế nhưng tiềm năng trong đánh giá PH. CT không dùng thuốc cản quang thường được dùng để đánh giá nhu mô phổi và cần thiết để chẩn đoán PH do bệnh phổi, đồng thời có thể cũng cung cấp đầu mối chẩn đoán những thể PH hiếm gặp như bệnh tắc tĩnh mạch phổi hoặc giãn mao mạch phổi. CT năng lượng kép là phương pháp mới, cung cấp cả dữ liệu về chức năng và giải phẫu của hệ mạch phổi. Phương pháp này đã được thử nghiệm ở các bệnh nhân PH do thuyên tắc phổi mạn tính.³⁹

PET cung cấp những thông tin chuyển hóa duy nhất ở bệnh nhân PH nhưng vai trò lâm sàng chưa được hình thành một phần do giá cả và phát tia hạt nhân. Một vài nghiên cứu đã chỉ ra việc tăng sử dụng đường ở phổi và cơ tim ở bệnh nhân PH qua việc dùng F-fluorodeoxyglucose (FDG) để đánh giá. Mức độ tiếp nhận FDG có tương quan chặt với chức năng TP, tiên đoán kết quả ở bệnh nhân PH và có ích trong việc đánh giá hiệu quả của điều trị.³⁹

1.2.4. Thông tim phải

Chẩn đoán tăng áp phổi cần được khẳng định bằng thông tim phải, hiện vẫn đang là tiêu chuẩn vàng cho đánh giá huyết động phổi. Thông tim phải cung cấp các số đo trực tiếp và chính xác áp lực động mạch phổi, cung lượng tim và sức cản mạch phổi.

Bất lợi quan trọng nhất của thủ thuật này là nguy cơ cho các bệnh nhân. Người ta thấy khi được thực hiện tại các trung tâm càng ít kinh nghiệm thì thông tim phải ở nhóm bệnh nhân này càng có tỷ lệ mắc bệnh và tử vong cao (với tỷ lệ tử vong chung liên quan đến thủ thuật là 0,055%).³⁸ Các biến chứng nghiêm trọng bao gồm cả các biến cố tử vong liên quan đến quá trình thông tim chiếm khoảng 1% tổng các thủ thuật được thực hiện tại các trung tâm có kinh nghiệm.⁴⁰ Hơn nữa, thông tim phải là một thủ thuật đắt tiền, chuyên khoa sâu, không dễ thực hiện tại hầu hết các trung tâm chăm sóc sức khỏe. Mặt khác, các thông số huyết động của thông tim không cung cấp được các thông tin đầy đủ cho đánh giá chức năng TP của bệnh nhân nên không đưa ra được tiên lượng một cách chính xác. Ngoài ra bất lợi còn liên quan đến việc phải nhập viện để thực hiện thủ thuật.

1.3. Siêu âm tim ở bệnh nhân bệnh tự miễn có tăng áp động mạch phổi

Với các bất lợi của thông tim phải ở trên thì ngược lại, siêu âm Doppler tim là một phương tiện chẩn đoán hình ảnh không xâm lấn, sẵn có, rẻ tiền nên được sử dụng rộng rãi, thường quy để ước tính PASP cũng như các thông số huyết động khác và đặc biệt là cung cấp các thông tin về hình thái, chức năng tim phải của các bệnh nhân có nguy cơ cao mắc tăng áp phổi mà bệnh nhân mắc bệnh tự miễn là một trong những ứng viên quan trọng. Tuy việc đánh giá áp lực phổi trên siêu âm Doppler tim được thực hiện gián tiếp qua phép đo ước tính áp lực tâm thu TP và áp lực này chỉ có mối tương quan thuận một cách vừa phải với áp lực động mạch phổi trung bình trên thông tim nhưng với việc kết hợp nhiều thông số siêu âm tim và sử dụng nhiều kỹ thuật siêu âm thì ngày nay độ chính xác đã được cải thiện đáng kể, giúp siêu âm tim trở thành phương tiện hữu ích trong sàng lọc, chẩn đoán, theo dõi và hướng dẫn điều trị tăng áp phổi.

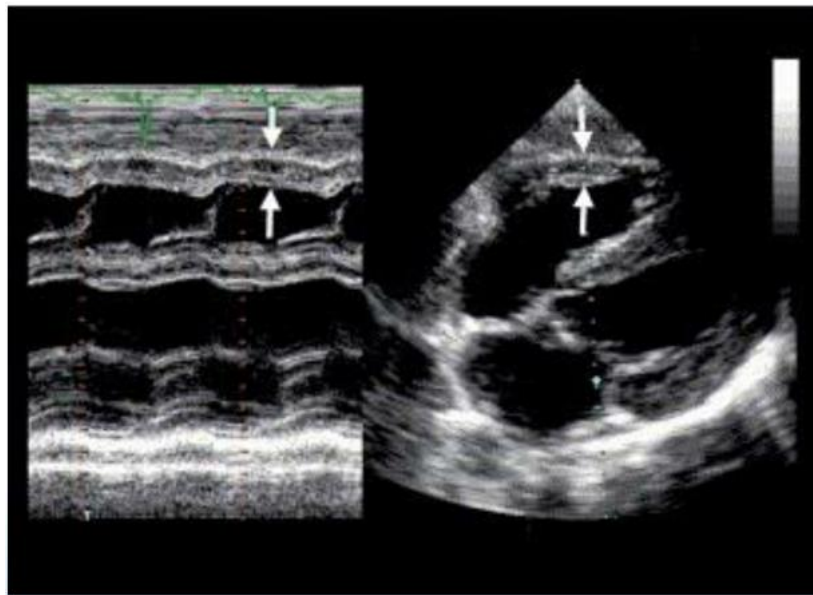
1.3.1. Siêu âm hình thái thất phải

Vì hình thái phức tạp của TP nên không có một mặt cắt đơn độc nào cung cấp đủ thông tin để đánh giá thích hợp cấu trúc và chức năng TP. Do đó người làm siêu

âm cần thực hiện việc đánh giá kỹ lưỡng TP từ mặt cắt 2D tiêu chuẩn gồm mặt cắt buồng nhận, buồng tổng thất, trục ngắn cạnh ức và bốn buồng.

1.3.1.1. Độ dày thành thất phải

Độ dày thành TP là một phép đo hữu ích để đánh giá phì đại TP hay gặp trong quá tải áp lực tâm thu thất.⁴¹ Độ dày thành TP tăng thường thấy trong bệnh cơ tim phì đại và thâm nhiễm, trong tăng áp phổi, tắc nghẽn đường ra thất phải (ĐRTP), hẹp van động mạch phổi cũng như ở bệnh nhân có phì đại thất trái (TT) đáng kể thậm chí là cả khi không có PH.⁴² Độ dày thành tự do có thể được đo từ mặt cắt bốn buồng từ mỏm hoặc dưới sườn (hình 1.2), vào cuối tâm trương bằng M-mode hay 2D từ mặt cắt dưới sườn tại đỉnh của lá trước van ba lá hoặc mặt cắt cạnh ức trái.⁴³ Bình thường độ dày thành TP < 0,5 cm. Độ dày thành tự do TP được chứng minh là có khả năng thực hiện cao và tương quan với áp lực TP cuối tâm thu.



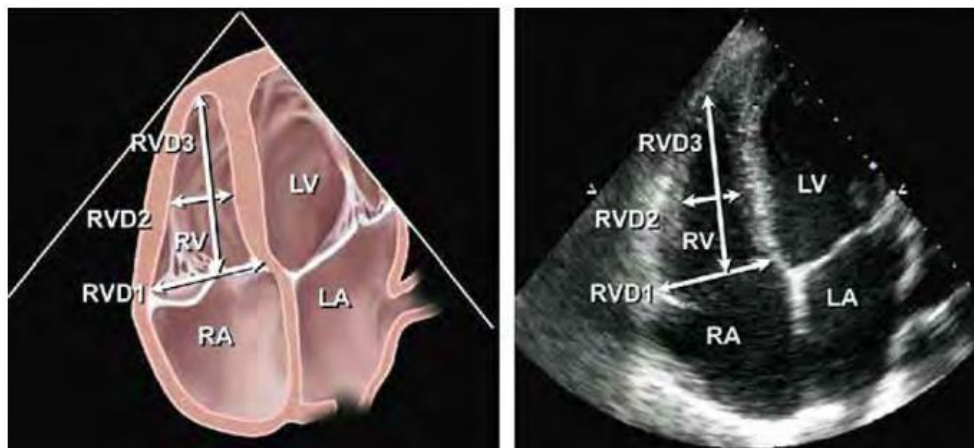
Hình 1.2. Độ dày thành tự do thất phải tại mặt cắt dưới sườn⁴¹

1.3.1.2. Các kích thước của TP

Các kích thước của TP bao gồm đường kính đáy, giữa thất và chiều dài TP.⁴⁴ (hình 1.3) Đường kính đáy được xác định như kích thước trục ngắn lớn nhất ở 1/3 phía đáy TP nhìn trên mặt cắt 4 buồng từ mỏm.^{45,44,46} Đường kính giữa thất được đo ở 1/3 giữa TP tại mức của các cơ nhú TT. Chiều dài thất được lấy từ điểm giữa của mặt phẳng vòng van ba lá đến mỏm TP. Các kích thước này có thể bị sai số khi bệnh nhân có biến dạng lồng ngực và cột sống cổ. Những bệnh nhân có bằng chứng trên siêu âm

có bệnh của tim bên phải hoặc PH cần được đo các kích thước đáy, giữa và chiều dài thất trên mặt cắt 4 buồng từ mỏm tập trung vào TP. Giới hạn tham chiếu trên của đường kính đáy TP là 42 mm.

Trên siêu âm 2D, kích thước TP được lấy từ mặt cắt 4 buồng từ mỏm vào cuối thì tâm trương (*hình 1.3*). Mặc dù các giá trị định lượng còn thiếu nhưng về mặt định tính mà nói thì TP dường như nhỏ hơn TT và thường không vượt quá 2/3 kích thước TT trên mặt cắt 4 buồng tại mỏm tiêu chuẩn. Nếu TP lớn hơn TT ở mặt cắt này thì chứng tỏ TP bị giãn khá nhiều, điều này thường gặp trong các bệnh cảnh như quá tải thể tích hoặc áp lực TP nặng nhưng kích thước TP trong giới hạn tham chiếu bình thường. Ở mặt cắt 4 buồng tại mỏm tiêu chuẩn, TT thường được coi là thất tạo vùng mỏm. Khi TP lớn, nó sẽ thế chỗ TT và xâm chiếm vùng mỏm. Điều này thường là dấu hiệu cho thấy TP giãn mức độ trung bình và là dấu hiệu mang giá trị định tính.



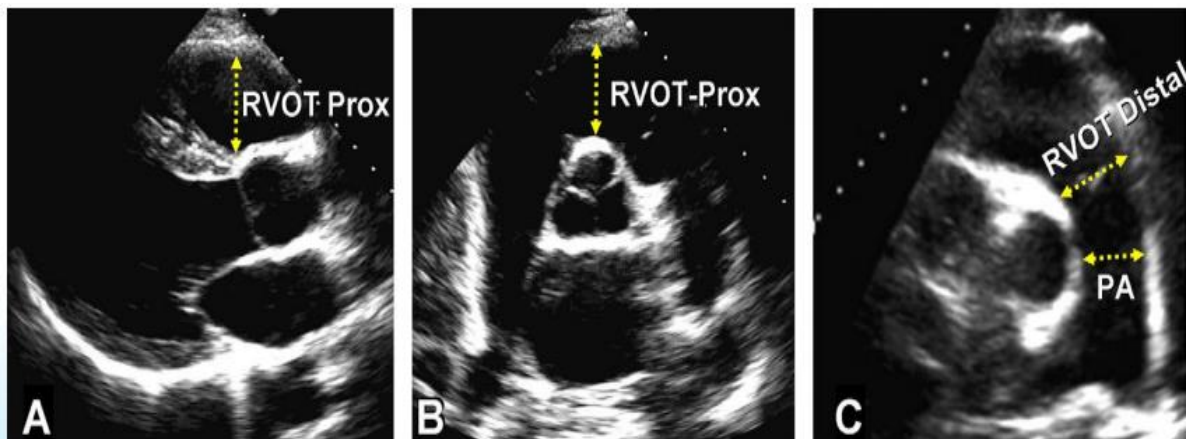
Hình 1.3. Sơ đồ và hình ảnh siêu âm tim buồng tim phải tương ứng trên mặt cắt bốn buồng tại mỏm⁴¹

Trong đó: RVD1 là đường kính đáy TP, RVD2 là đường kính giữa TP, RVD3 là chiều dài TP, LV là thất trái, RV là TP, LA là nhĩ trái, RA là nhĩ phải

TP giãn thường là sự đáp ứng với quá tải về thể tích và/ hoặc áp lực⁴⁷ và với suy thất.⁴⁸ Đường kính cuối tâm trương TP được coi là yếu tố tiên lượng sự sống còn của bệnh nhân mắc bệnh phổi mạn tính⁴⁹ và tỷ lệ đường kính cuối tâm trương TP/ TT là yếu tố tiên lượng sự tái phát các biến cố lâm sàng và/ hoặc sự sống còn trong bệnh viện ở bệnh nhân nhồi máu phổi cấp.^{50, 51} Tương quan giữa đường kính TP và thể tích cuối tâm trương TP giảm nếu có tăng hậu gánh⁵² hoặc tiền gánh.⁴⁵

Đường ra thất phải

Đường ra thất phải bao gồm vùng phễu dưới van động mạch phổi hay còn gọi vùng nón và van động mạch phổi. Vùng phễu là một cấu trúc cơ hình chóp nón trái rộng từ mào trên thất đến van động mạch phổi, nó được phân biệt với các vùng còn lại của TP bằng nguồn gốc⁵³ và giải phẫu.⁵⁴ ĐRTP được nhìn rõ nhất ở mặt cắt cạnh ức trái và dưới sườn nhưng cũng có thể được đánh giá từ mặt cắt 4 buồng tại mỏm nếu người bệnh gầy hoặc người lớn có khoảng gian sườn rộng (Hình 1.4). Kích thước của ĐRTP được đo vào cuối thì tâm trương đầu phức bộ QRS. Đường kính xa và gần của ĐRTP nên được đo từ mặt cắt trục dài và trục ngắn cạnh ức đặc biệt là đường kính xa của ĐRTP tại mặt cắt trục ngắn cạnh ức ngay gần vòng van động mạch phổi. Siêu âm 3D cũng rất hữu ích trong việc đánh giá ĐRTP.⁵⁵ Giới hạn tham chiếu trên của đường kính này trên mặt cắt trục ngắn là 27 mm và 33 mm trên mặt cắt trục dài.



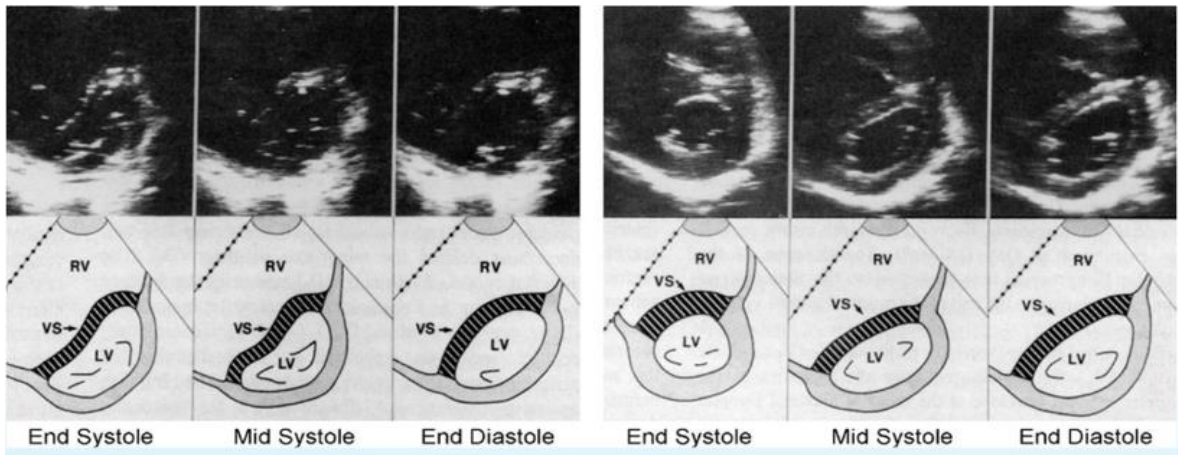
Hình 1.4. Đường ra thất phải⁴¹

Trong đó: RVOT Prox (D0) là đường kính gần của ĐRTP và RVOT Distal là đường kính xa của ĐRTP.

1.3.1.3. Đánh giá hình thái vách liên thất

Giãn TP mạn tính gặp ở quá tải thể tích TP đơn độc (ví dụ hở ba lá) dẫn đến kéo dài chiều từ đáy đến đỉnh TP và chiều từ thành tự do đến vách liên thất một cách từ từ với mỏm TP thay thế dần TT trở thành mỏm tim thật sự. Ở mặt cắt trục ngắn cạnh ức, TT từ từ trở thành hình chữ D khi vách liên thất phẳng dần ra và mất đi độ cong của nó trong thì tâm trương.^{56, 57, 58} Đánh giá bằng mắt độ cong và hình dạng vách liên thất để tìm hình chữ D của TT thì tâm thu và tâm trương giúp chẩn đoán tình trạng quá tải về thể tích hay áp lực TP (hình 1.5).

Quá tải áp lực TP cũng làm biến dạng hình thể tròn bình thường trên trục ngắn của TT bằng cách đẩy dần vách liên thất về bên trái ra xa trung tâm TP sang phía trung tâm TT dẫn đến làm phẳng vách thất và hình thể TT trên trục ngắn có hình chữ D chủ yếu trong thì tâm thu. Mối quan hệ giữa TT và TP này có thể được định lượng dựa vào chỉ số giữa kích thước trước- sau và kích thước vách- bên TT. Chỉ số lệch tâm này là bất thường và gợi ý quá tải TP khi tỷ số này > 1 .⁵⁹



Hình 1.5. Hình ảnh vách liên thất⁴¹

Trong đó: End Systole (Diastole) là cuối tâm thu (tâm trương), Mid-Systole là giữa tâm thu.

1.3.2. Đánh giá chức năng thất phải

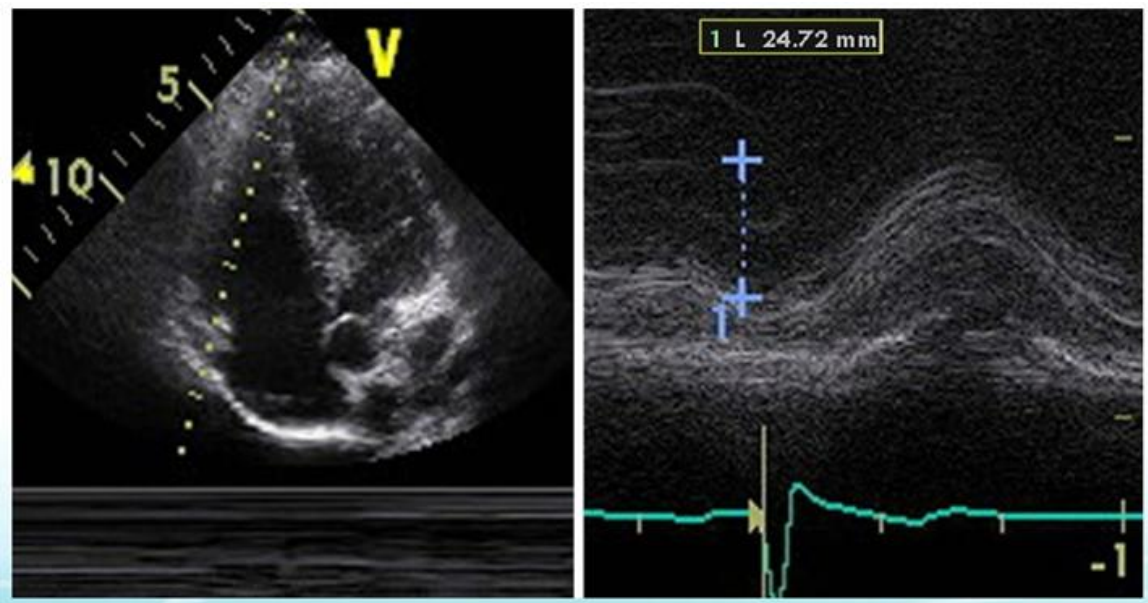
1.3.2.1. Đánh giá chức năng tâm thu thất phải

Dùng ít nhất một trong các thông số sau đánh giá chức năng tâm thu TP: Phân suất thay đổi diện tích TP (FAC); vận động vòng van ba lá thì tâm thu (TAPSE), sóng S'/TDI

❖ TAPSE hay vận động vòng van ba lá thì tâm thu (TAM):

TAPSE hay TAM là phương pháp đo khoảng cách di chuyển trong thì tâm thu của vòng van ba lá theo chiều dọc.⁶⁰ TAPSE được đo bằng cách đặt con trỏ M-mode qua vòng van ba lá và đo khoảng cách vận động theo chiều dọc của vòng van ba lá tại đỉnh tâm thu khi người bệnh nín thở. Từ mặt cắt bốn buồng tại móm tiêu chuẩn, TAPSE hay TAM thể hiện chức năng theo chiều dọc của TP tương tự như vận động trong thì tâm thu của vòng van hai lá được lấy từ hình ảnh Doppler mô (Doppler Tissue Imaging: DTI hay Tissue Doppler Imaging: TDI) với TT. Trong

các nghiên cứu về giá trị ban đầu của Kaul và cộng sự,⁶⁰ TAPSE tương quan mạnh với chụp mạch hạt nhân với độ dao động giữa các lần đo thấp. Nó cũng có giá trị hơn khi so sánh với EF TP theo phương pháp Simpson hai mặt phẳng và phân suất thay đổi diện tích TP.^{61, 62} TAPSE nên được dùng trong thực hành hàng ngày như một phương pháp đơn giản đánh giá chức năng TP với giá trị tham chiếu dưới cho suy chức năng tâm thu TP là 16 mm (hình 1.6)



Hình 1.6. Hình ảnh vận động vòng van ba lá⁴¹

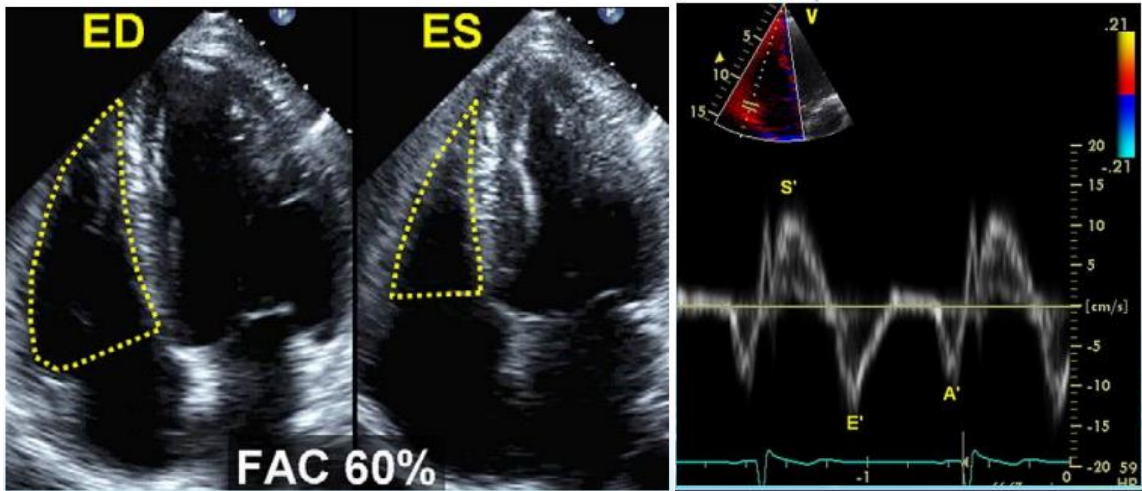
❖ *Phân suất thay đổi diện tích thất phải (FAC: Fractional Area Change):*

Tỷ lệ phần trăm thay đổi diện tích TP được tính như sau:

$$FAC = \frac{\text{diện tích cuối tâm trương} - \text{diện tích cuối tâm thu}}{\text{Diện tích cuối tâm trương}} \times 100.$$

FAC có được bằng cách viền nội mạc TP ở thì tâm thu và tâm trương từ vòng van ba lá dọc theo thành tự do đến mỏm sau đó quay về vòng van đến vách liên thất, chú ý khi viền thành tự do dưới các bè cơ (hình 1.7, A)

Chỉ số này giúp đánh giá chức năng tâm thu TP và có tương quan với EF TP trên MRI ở những bệnh nhân suy tim và nhồi máu cơ tim trước đó.^{63,64} FAC trên 2D là một trong các phương pháp định lượng đánh giá chức năng thất với giá trị tham chiếu dưới cho chức năng tâm thu thất bình thường là 35%.



A: Phân suất thay đổi diện tích (FAC) B: Sóng S' trên siêu âm

Hình 1.7. Chức năng tâm thu thất trên siêu âm Doppler tim⁴¹

- ❖ Sóng S' ở vòng van bên van ba lá trên Doppler mô (Tissue Doppler Imaging: TDI) (hình 1.7, B)

Những vùng TP có hình ảnh dễ lấy và đáng tin cậy nhất là vùng đáy của thành tự do và vòng van ba lá. Những vùng này có thể được đánh giá bằng Doppler xung và Doppler mô mã hoá màu để đo vận tốc di động theo chiều dọc. Vận tốc này được gọi là sóng S'/TDI TP hay vận tốc di chuyển tâm thu. Mặt cắt bốn buồng tại mỏm được dùng với TDI nhấn mạnh vào thành tự do TP. Cửa sổ Doppler xung được đặt ở hoặc vòng van ba lá hoặc giữa vùng đáy của thành tự do thất phải. Các vùng khác có thể lấy là vùng giữa, vùng mỏm thành tự do và vách liên thất trên mặt cắt bốn buồng từ mỏm để đánh giá sự co bóp và thư giãn cơ tim. Một số nghiên cứu giá trị được thực hiện so sánh vận tốc TDI xung của vòng van ba lá với chụp mạch hạt nhân thấy có mối tương quan và khả năng phân định tốt giữa EF TP bình thường và bất thường. $S'/TDI < 10 \text{ cm/s}$ là nghi ngờ có rối loạn chức năng TP đặc biệt ở bệnh nhân người lớn trẻ tuổi.

1.3.2.2.Đánh giá chức năng tâm trương thất phải (bảng 1.3):

Chức năng tâm trương TP nên được cân nhắc đánh giá ở những bệnh nhân nghi ngờ có suy TP như một yếu tố chỉ điểm rối loạn chức năng TP kín đáo và sớm hoặc ở những bệnh nhân có suy TP đã biết thì đo các chỉ số này như một yếu tố tiên lượng. Tỷ lệ E/A qua van ba lá, E/E' và kích thước nhĩ phải là những thông số có giá trị nhất và là những phép đo được ưa thích hơn cả. Chia mức độ rối loạn chức năng tâm

trương TP là việc nên làm. Tỷ lệ $E/A < 8$ gợi ý giảm thu giãn thất, E/A từ 0.8 đến 2.1 với $E/E' > 6$ hoặc ưu thế dòng tâm trương trong tĩnh mạch gan gợi ý đổ đầy giả bình thường và $E/A > 2.1$ với thời gian giảm tốc < 120 ms gợi ý đổ đầy hạn chế.

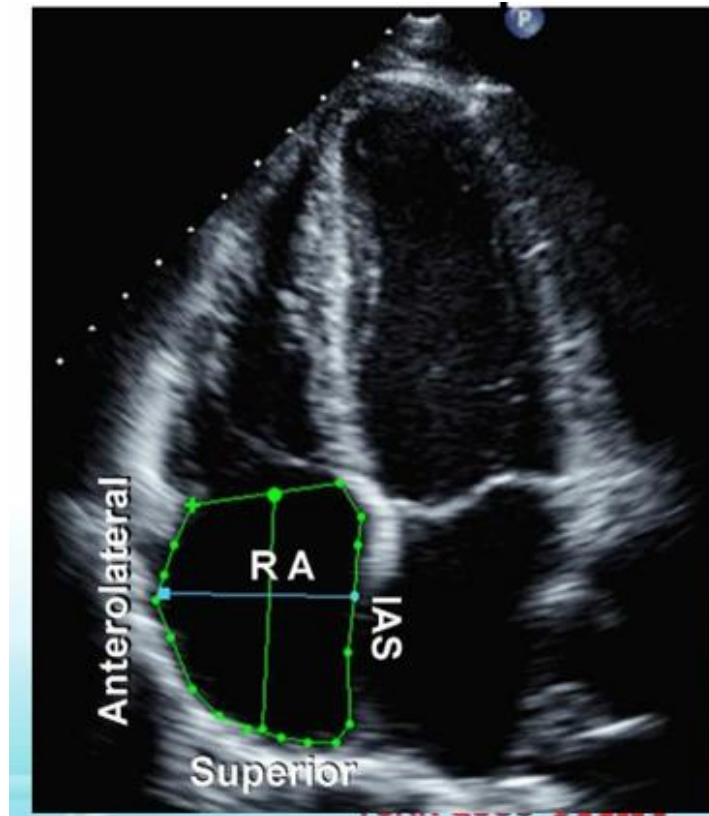
Bảng 1.3: Giá trị tham chiếu chức năng tâm trương thất phải ⁴¹

Giá trị	Giá trị tham chiếu dưới	Giá trị tham chiếu trên
E (cm/s)	35	73
A (cm/s)	21	58
E/A tỉ lệ	0,8	2,1
Thời gian giảm tốc (ms)	120	229
IVRT (ms)	23	73
E' (cm/s)	8	20
A' (cm/s)	7	20
E'/A' tỉ lệ	0,5	1,9
E/E'	2	6

❖ Một số yếu tố liên quan đến đánh giá chức năng tâm trương TP

Diện tích nhĩ phải (NP) là một yếu tố tiên lượng tử vong hoặc tiên lượng ghép tim trong một nghiên cứu trên 25 bệnh nhân mắc PH tiên phát. Giãn NP đã được ghi nhận ở bệnh nhân loạn nhịp nhĩ bằng cả siêu âm 2D và 3D và tái cấu trúc ngược xảy ra ở bệnh nhân được điều trị rung nhĩ bằng sóng cao tần.⁶⁵

Cửa sổ siêu âm qua thành ngực ban đầu để lấy hình ảnh NP là mặt cắt bốn buồng tại mỏm (*hình 1.8*). Từ cửa sổ này, diện tích NP được đo bằng cách viền quanh nhĩ.⁴¹ Diện tích NP nên được đo ở tất cả bệnh nhân cần đánh giá rối loạn chức năng TP và TT và thường dùng giới hạn giá trị tham chiếu trên là 18 cm². Tuy diện tích NP cần nhiều thời gian để đo nhưng là yếu tố chỉ thị tốt cho rối loạn chức năng tâm trương TP. Trong khi đó, kích thước NP được đo ở bệnh nhân có rối loạn chức năng TP đáng kể nhưng chất lượng hình ảnh không cho phép đo diện tích NP. Giới hạn giá trị tham chiếu trên là 44 và 53 cm cho kích thước trục ngắn và trục dọc tương ứng.



Hình 1.8. Mặt cắt siêu âm đánh giá hình thái nhĩ phải⁴¹

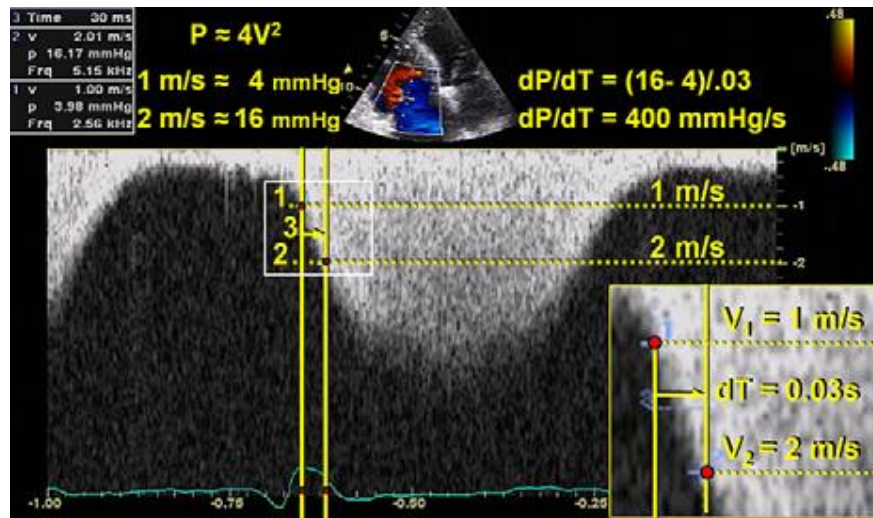
Trong đó: Anterolateral là thành trước bên nhĩ phải, Superior là thành trên nhĩ phải, IAS là vách liên nhĩ, RA là nhĩ phải.

1.3.2.3. Đánh giá tổng thể chức năng thất phải:

❖ dP/dt thất phải:

Tốc độ tăng áp lực trong thất (dP/dt) là một phương pháp xâm lấn được cho như một chỉ số chức năng tâm thu và co bóp thất. Mặc dầu có rất ít nghiên cứu và chủ yếu ở TT nhưng dP/dt TP cũng có thể được ước tính chính xác từ tín hiệu Doppler liên tục dòng hở ba lá.^{66,67} dP/dt TP thông thường được tính bằng cách đo thời gian để vận tốc của dòng hở van ba lá (TR) tăng từ 1 đến 2 m/s (hình 1.9). Theo phương trình Bernoulli tối giản thì điều này cần tăng 12 mmHg áp lực. Do đó dP/dt được tính bằng 12 mmHg chia cho thời gian tính bằng giây nên đơn vị là mmHg/s.

Chỉ số này có thể được cân nhắc ở người nghi ngờ có rối loạn chức năng TP. dP/dt TP mà < 400mmHg/s là bất thường.



Hình 1.9. Ước lượng dP/dt trên siêu âm tim⁴¹

❖ *Chỉ số Tei*

Là chỉ số ước tính toàn bộ chức năng cả tâm thu và tâm trương TP bằng cách đo các khoảng thời gian trên Doppler xung và liên tục.⁴³ Nó dựa trên mối quan hệ giữa lực tổng máu và không tổng máu của quả tim.

Chỉ số này được định nghĩa như tỷ số thời gian giãn và co đồng thể tích chia cho thời gian tổng máu (hình 1.10).

$$\text{Tei index} = (\text{IVRT} + \text{IVCT}) / \text{ET}$$

Trong đó: IVRT là thời gian giãn đồng thể tích (isovolumic relaxation time)

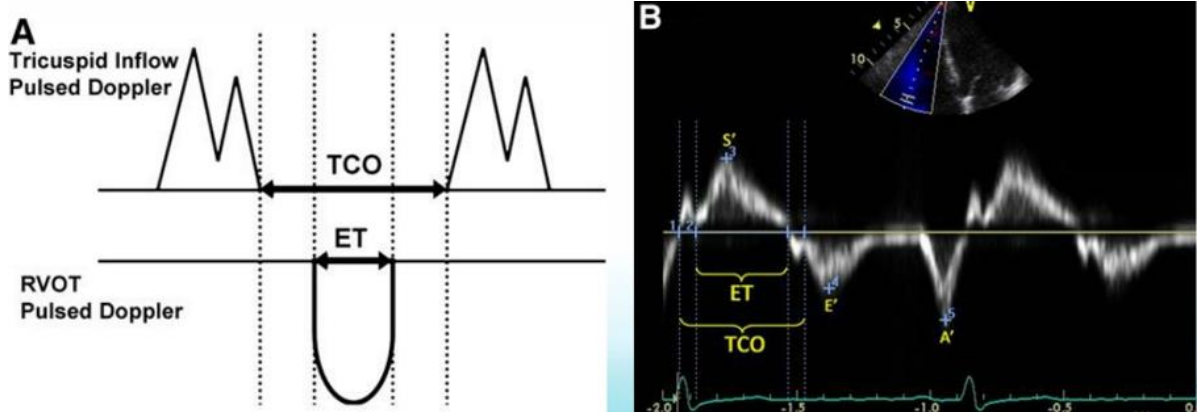
IVCT là thời gian co đồng thể tích (Isovolumic contraction time)

ET là thời gian tổng máu (Ejection time)

Chỉ số Tei tương quan có ý nghĩa với EF TP trên chụp buồng thất hạt nhân và được ghi nhận là ít bị ảnh hưởng bởi các tình trạng đở đầy như FAC, TAPSE hay strain.^{68,69}

Tei tim phải có thể có được từ hai phương pháp: phương pháp Doppler xung và Doppler mô. Trong phương pháp Doppler xung, ET được đo bằng Doppler xung ĐRTP (thời gian từ khi bắt đầu đến khi kết thúc dòng) và thời gian đóng – mở van ba lá được đo hoặc bằng Doppler xung của dòng qua van ba lá (thời gian từ khi kết thúc sóng A đến khi bắt đầu sóng E) hoặc bằng Doppler liên tục của dòng hở ba lá (thời gian từ khi bắt đầu đến khi kết thúc dòng). Các phép đo này được lấy từ các hình ảnh khác nhau nên cố gắng lấy các hình ảnh có cùng khoảng R-R để có được sự chính xác của phép đo. Ở phương pháp Doppler mô, mọi khoảng cách được đo cùng một nhịp với Doppler mô vòng van ba lá.

Giới hạn tham chiếu trên đối với chỉ số Tei tim phải là 0.4 cho phương pháp Doppler xung và 0.55 cho phương pháp Doppler mô xung. Không nên chỉ dùng phương pháp định lượng này để đánh giá chức năng TP và không nên dùng khi nhịp tim không đều.



Hình 1.10. Tính chỉ số Tei trên siêu âm Doppler tim⁴¹

Trong đó: Hình A: Tricuspid inflow Pulsed Doppler là Doppler xung của dòng qua van ba lá, RVOT Pulsed Doppler là Doppler xung của dòng qua ĐRTP, TCO là thời gian co bóp cơ tim toàn bộ, hình B: Doppler mô tại vòng van bên van ba lá.

❖ *Hình ảnh Doppler mô- strain vùng thất phải và strain rate (hình 1.11):*

Strain được định nghĩa là phần trăm thay đổi sự biến dạng (bao gồm dày thành và co ngắn) cơ tim trong khi sản phẩm phát sinh của nó, strain rate (SR) được định nghĩa là tốc độ biến dạng cơ tim theo thời gian. Strain rate có tương quan chặt chẽ với co bóp cơ tim in vitro và in vivo.⁷⁰ Các chỉ số này cung cấp thêm thông tin về chức năng cơ học của cơ tim độc lập với vận tốc cơ tim.

Strain được tính toán như sau:

$$(L1-L2)/L2= \Delta L/L2$$

Trong đó: L1 là chiều dài cơ tim tức thì

L2 là chiều dài cơ tim ban đầu

ΔL là sự thay đổi tuyệt đối chiều dài cơ tim. Strain không bị ảnh hưởng đáng kể bởi các vận động tịnh tiến của tim do đó thuận lợi để đánh giá chức năng cơ tim khi so với vận tốc trên Doppler mô.

SR được tính theo công thức:

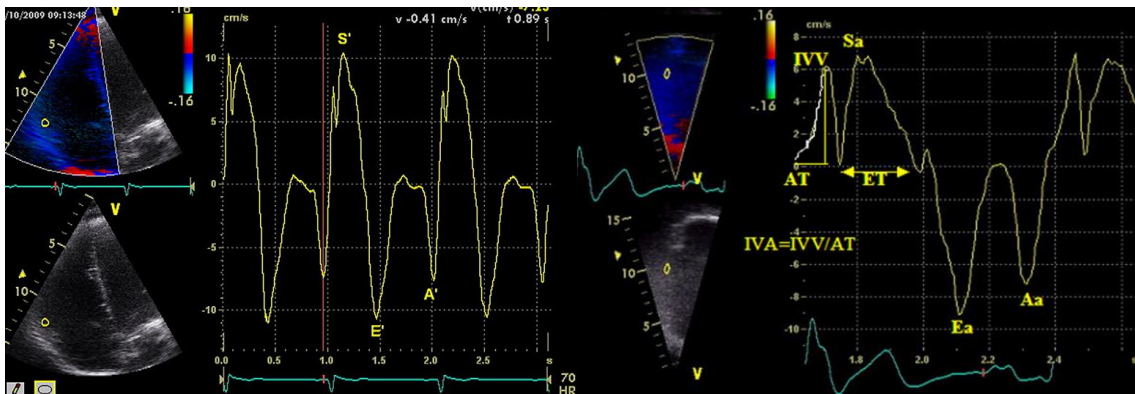
$$SR = (v1 - v2) / L$$

Trong đó: $v1$ và $v2$ là vận tốc ở hai điểm

L là khoảng cách giữa 2 điểm.

Strain một bình diện đạt được khi dùng hình ảnh TDI màu (hình 1.11). Để tính strain cần một tốc độ điều chỉnh cao, lý tưởng là ≥ 150 ảnh/giây, một hình quạt hình ảnh hẹp tập trung vào thành tự do TP, chú ý điều chỉnh để các vùng ở vào trung tâm của hình quạt để tránh sai số do phụ thuộc góc của Doppler. Hình ảnh được lấy theo TDI mã hoá màu và ghi từ trên 3 nhịp tim với ngưng thở. Giá trị strain và strain rate được lấy ra trên hệ thống bằng việc đặt con trỏ hoặc vùng quan tâm theo kích thước thay đổi ở phần giữa của vùng. Chỉ số này dễ thực hiện nhất ở mặt cắt bốn buồng tại mỏm, khảo sát vùng đáy, vùng giữa và với mức độ ít hơn tại vùng mỏm của thành tự do TP.

Giá trị strain và strain rate được nghiên cứu trong một số điều kiện ảnh hưởng đến tim phải bao gồm dị sản TP sau rối loạn nhịp,⁷¹ nhồi máu phổi,⁷² tăng áp phổi,⁷³ TP hệ thống⁷⁴ và bệnh cơ tim nhiễm bột.^{75,76} Strain qua TDI màu đã được so sánh với strain qua cộng hưởng từ tim và cho thấy có sự tương quan tốt, các giá trị bình thường cho TT và TP cũng đã được công bố.^{77,78}



Hình 1.11. Hình ảnh Strain và strain rate trên siêu âm Doppler mô tim⁴¹

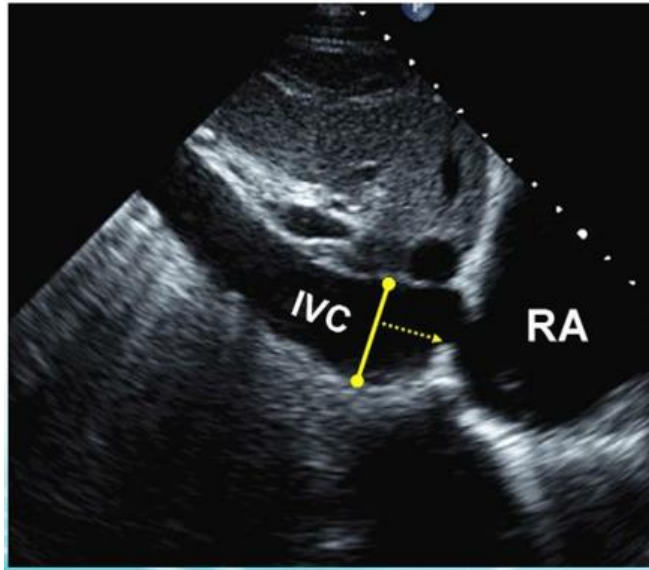
1.3.3. Đánh giá huyết động

1.3.3.1. Áp lực nhĩ phải (NP):

Áp lực NP thông thường được ước lượng bởi đường kính tĩnh mạch chủ dưới (TMCD) và mức độ thay đổi kích thước theo hô hấp (xẹp xuống khi hít vào mạnh)⁷⁹ (hình 1.12)(bảng 1.4)

Bảng 1.4. Ước lượng áp lực nhĩ phải theo đường kính tĩnh mạch chủ dưới

Đường kính TMCD	Mức độ xẹp	Áp lực nhĩ phải
$\leq 2,1$ cm	$>50\%$	3 mmHg
$>2,1$ cm	$<50\%$	15 mmHg
Còn lại		8 mmHg

**Hình 1.12. Mặt cắt đường kính tĩnh mạch chủ dưới⁴¹**

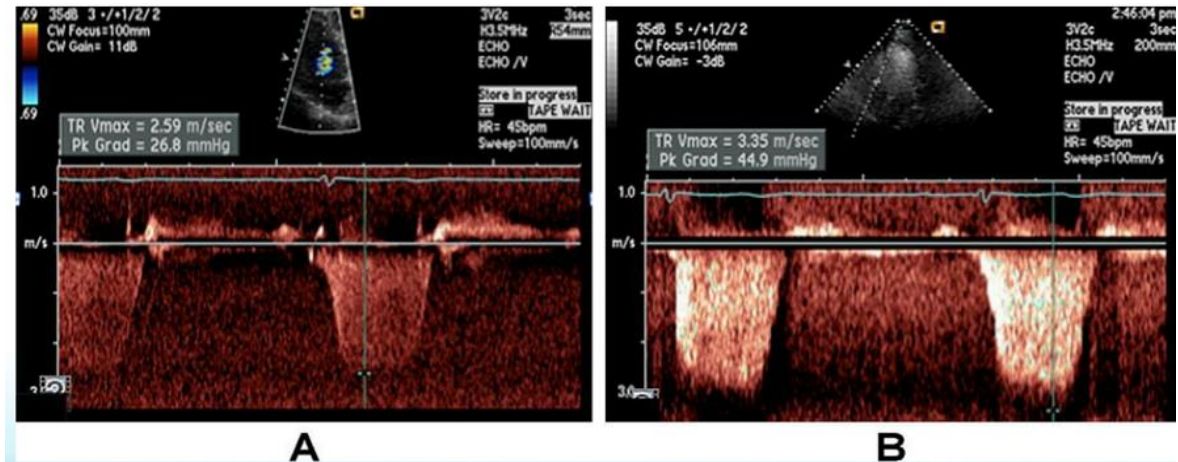
Trong đó: IVC là tĩnh mạch chủ dưới, RA là nhĩ phải.

Có thể tham khảo các chỉ số thứ phát của tăng áp lực NP gồm hình dạng đồ đầy tâm trương bên phải hạn chế, E/E'van ba lá > 6 và sóng tâm trương trội trong tĩnh mạch gan (được tính như phân suất đồ đầy tâm thu $< 55\%$). Trong các trường hợp không thể xác định như không có các chỉ số thứ phát của tăng áp lực NP thì áp lực NP được tính là 3 mmHg. Nếu độ xẹp của TMCD ít khi hít sâu ($<35\%$) và có các dấu hiệu thứ phát của tăng áp lực NP thì áp lực NP sẽ được ước tính là 15 mmHg. Nếu vẫn không xác định được thì lúc này áp lực NP được để ở mức 8 mmHg. Ở bệnh nhân không thể hít sâu đủ mạnh thì độ xẹp của TMCD $< 20\%$ lúc hít thở nhẹ nhàng gợi ý một sự tăng áp lực NP.

1.3.3.2. Áp lực động mạch phổi tâm thu (sPAP hay PASP):

PASP được ước tính qua vận tốc của dòng hở ba lá (hình 1.13). Trong phòng siêu âm, PASP được đo và ghi nhận thông thường hơn cả. Giá trị này có thể tăng

theo tuổi và diện tích bề mặt cơ thể và được cân nhắc là giới hạn trên của bình thường.^{80 81}



Hình 1.13. Ước lượng áp lực động mạch phổi tâm thu trên siêu âm tim⁴¹

Trước một bệnh cảnh lâm sàng nghi ngờ PH, siêu âm tim được chỉ định để quyết định sự cần thiết của thông tim phải trên từng cá thể bệnh nhân. Để thuận tiện và tiêu chuẩn hoá việc đánh giá mức độ có thể có PH, một vài dấu chỉ siêu âm tim khác được đưa ra cùng đánh giá với tốc độ dòng hở van ba lá. Những dấu chỉ này giúp đánh giá kích thước và sự quá tải áp lực của TP, hình thái dòng qua ĐRTP, đường kính động mạch phổi và ước tính áp lực NP.

PASP, thực tế dựa vào áp lực TP tâm thu khi không có tắc nghẽn dòng chảy qua TP. PASP được tính từ tốc độ đỉnh dòng hở qua van ba lá (TRV) trên siêu âm Doppler tim, và tính bằng công thức dựa theo định luật Bernoulli.

Công thức tính áp lực động mạch phổi tâm thu:

$$\text{PASP} = 4 \times (\text{TRV})^2 + \text{RAP}$$

Trong đó:

- PASP: Áp lực động mạch phổi tâm thu.
- TRV: tốc độ dòng hở qua van 3 lá.
- RAP: Áp lực nhĩ phải (Right atrial pressure) được ước lượng dựa vào đường kính và độ xẹp của TMCD khi hít mạnh. Với đường kính TMCD < 2,1 cm và xẹp > 50% khi hít vào thì RAP 3 mmHg (0-5 mmHg); đường kính TMCD > 2,1 cm; xẹp < 50% thì RAP là 15 mmHg (10-20 mmHg). Còn trường hợp ở giữa thì giá trị RAP là 8 mmHg (5-10 mmHg).²⁶

Theo hướng dẫn chẩn đoán và điều trị tăng áp phổi năm 2015 của Hội tim mạch và lồng ngực Mỹ, đưa ra tiêu chuẩn gợi ý chẩn đoán tăng áp phổi dựa trên siêu âm

Bảng 1.5. Chẩn đoán nguy cơ TADMP trên siêu âm Doppler tim⁸²

Triệu chứng siêu âm tim
Có thể tăng áp động mạch phổi: Tốc độ dòng hở van 3 lá $\leq 2,8$ m/s, áp lực động mạch phổi tâm thu ≤ 36 mmHg, nhưng có triệu chứng khác tăng áp phổi trên siêu âm tim Tốc độ dòng hở van 3 lá 2,9-3,4 m/s, áp lực động mạch phổi tâm thu 37-50 mmHg
Chắc chắn tăng áp động mạch phổi: Tốc độ dòng hở van 3 lá $>3,4$ m/s, áp lực động mạch phổi tâm thu >50 mmHg

Bảng 1.6. Các dấu hiệu nghi ngờ có tăng áp phổi trên siêu âm²⁶

A: Tâm thất	B: Động mạch phổi	C: TMCD và NP
Tỷ lệ đường kính đáy TP/TT >1	Thời gian tăng tốc của dòng qua ĐRTP <105 m/s và/hoặc có dấu hiệu móc giữa tâm thu của phổ qua van động mạch phổi	TMCD >21 mm và xẹp nhiều thời kì hít vào ($<50\%$ hít vào gắng sức, $<20\%$ hít vào thông thường)
Phẳng vách liên thất (Chỉ số lệch tâm TT $> 1,1$ ở thời kỳ tâm thu và/ hoặc tâm trương)	Vận tốc dòng hở van động mạch phổi đầu tâm trương $> 2,2$ m/s	Diện tích NP (cuối tâm thu) > 18 cm ²
	Đường kính thân động mạch phổi > 2.5 cm	

1.3.3.3.Áp lực tâm trương động mạch phổi (PADP) (hình 1.14):

Áp lực này được tính bằng vận tốc cuối tâm trương của dòng hở phổi dùng phương trình Bernoulli sửa đổi :

$$PADP = 4 \times (V \text{ cuối tâm trương dòng hở phổi})^2 + RAP$$

Trong đó: PADP là áp lực tâm trương động mạch phổi, RAP là áp lực NP ước tính.

1.3.3.4. Áp lực động mạch phổi trung bình (PAPm) (hình 1.14):

Khi biết áp lực động mạch phổi tâm thu và tâm trương thì áp lực động mạch phổi trung bình được tính bằng công thức tiêu chuẩn:

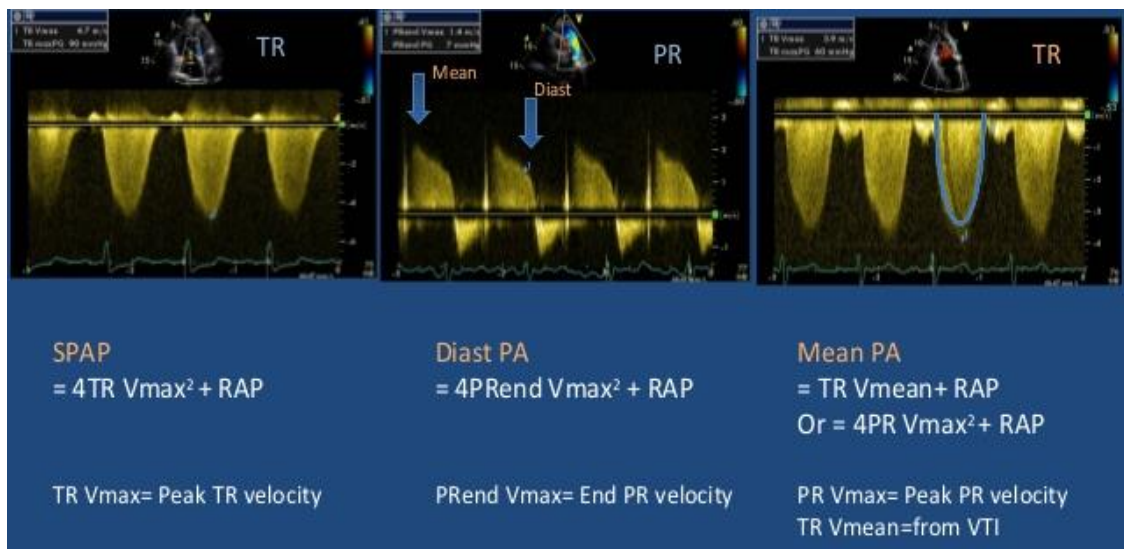
- $PAPm = 1/3 (PASP) + 2/3 (PADP)$
- PAPm cũng có thể được tính bằng cách đo thời gian tăng tốc của dòng qua van động mạch phổi (AT) được lấy qua Doppler xung trong thì tâm thu

- $PAPm = 79 - (0.45 \times AT)$

- Nếu $AT < 120ms$ thì công thức sẽ là:

- $PAPm = 90 - (0.62 \times AT)^{83}$

PAPm còn được tính: $4 \times V^2$ sớm của dòng hở phổi + RAP.



Hình 1.14. Ước tính áp lực động mạch phổi

(Nguồn: <https://www.slideshare.net/NeerajAggarwal17/pulmonary-arterial-hypertension-in-pediatric-opd-and-icu>)

Phương pháp này được so sánh với thông tim phải và cung cấp một giá trị gần với giá trị đo huyết động học hơn các phương pháp kinh nghiệm khác.^{84,85} SPAP nên được tính và ghi nhận ở tất cả bệnh nhân với dòng hở ba lá tin cậy. Nếu SPAP ước tính >35-40 mmHg thì một sự khảo sát kỹ lưỡng hơn nữa là cần thiết để xác định liệu có PH đi kèm các thông tin lâm sàng khác không.

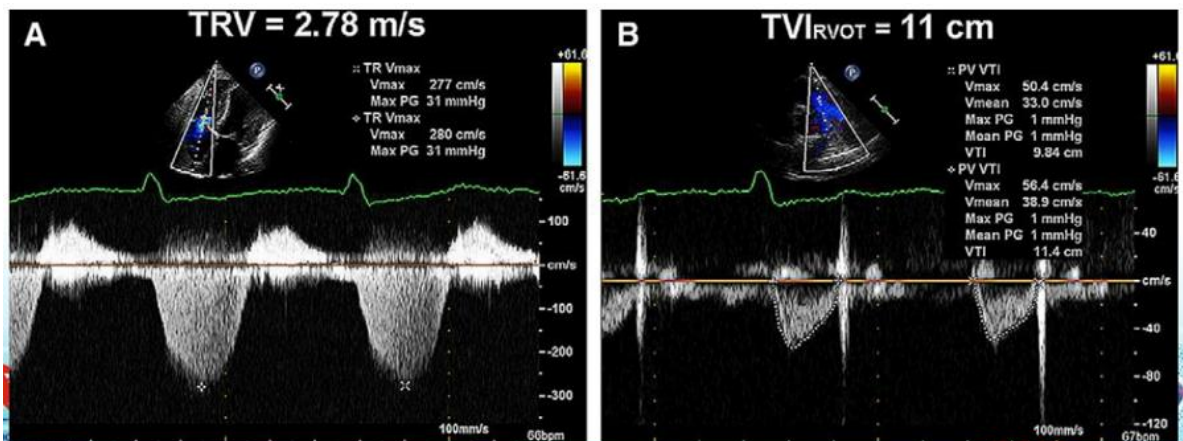
1.3.3.5. Sức cản mạch phổi (PVR):

SPAP không phải lúc nào cũng đi kèm tăng PVR khi nhìn vào công thức thể hiện mối quan hệ Δ áp lực = dòng x sức cản. PVR đóng vai trò quan trọng ở bệnh

nhân suy tim cần ghép tim. PVR được ước tính bằng cách dùng tỷ lệ tối giản của vận tốc tối đa của dòng hở ba lá (Tricuspid Regurgitation: TR) (m/s) với tích phân vận tốc – thời gian ĐRTP (cm).

$$PVR = TRV(m/s)/TVI_{\text{ĐRTP}}(cm) \times 10 + 0.16 \text{ (đơn vị wood)}.^{86, 87} \text{ (hình 1.15)}$$

Giá trị PVR đo xâm lấn bình thường <1.5 đơn vị Wood (120 dynes.cm/s²) và cho mục đích nghiên cứu lâm sàng PH thì tăng áp phổi có ý nghĩa được định nghĩa khi PVR >3 đơn vị Wood (240 dynes.cm/s²).



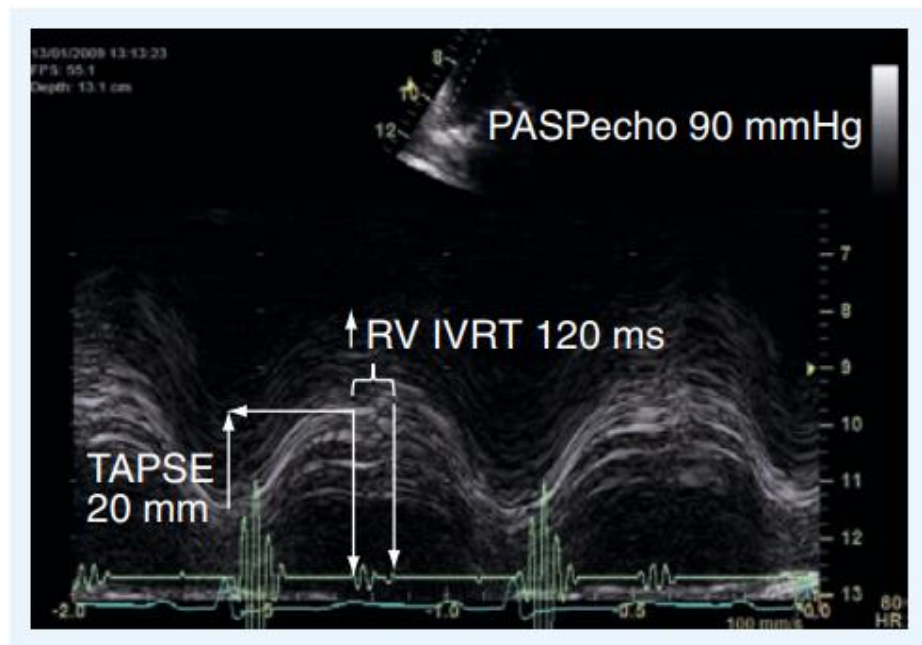
Hình 1.15. Đo sức cản mạch phổi⁴¹

1.3.4. Siêu âm Doppler TP ở bệnh nhân tăng áp động mạch phổi

Siêu âm tim được dùng như một trong những phương tiện đầu tiên phát hiện sự có mặt PH ở bất kỳ nhóm tăng áp phổi nào chủ yếu qua đo SPAP. Phép đo các chỉ số đánh giá PH được thực hiện từ 3 mặt cắt (cạnh ức, mỏm và dưới sườn), đầu tiên dùng Doppler và sau đó dùng M-mode. Chênh áp qua van ba lá được ước tính từ vận tốc tối đa của dòng TR. Khi không có hẹp phổi, SPAP được thêm RAP vào qua việc đo kích thước và độ xẹp theo hô hấp của TMCD. Chẩn đoán PAH nên được xem xét với các mức độ khả năng khác nhau với sự hiện diện của một vài dấu hiệu gợi ý trên siêu âm. Đánh giá tổng thể buồng TP và TT cũng như tình trạng van giúp chẩn đoán căn nguyên tiền hay hậu mao mạch của PH.

Sự có mặt của phì đại và giãn tim phải có thể được đánh giá bằng siêu âm 2D.⁸⁸ Cứ khi giãn TP xuất hiện thì rối loạn chức năng TP xuất hiện. Người ta thấy rằng giãn TP trên siêu âm có tương quan với tỷ lệ sống còn tốt hơn với phì đại thất. Ghio và cộng sự chứng minh rằng đường kính thất càng tăng liên quan đến PVR càng cao, RAP càng cao, chỉ số tim thấp đi và tỷ lệ sống còn cũng tồi đi.⁸⁸

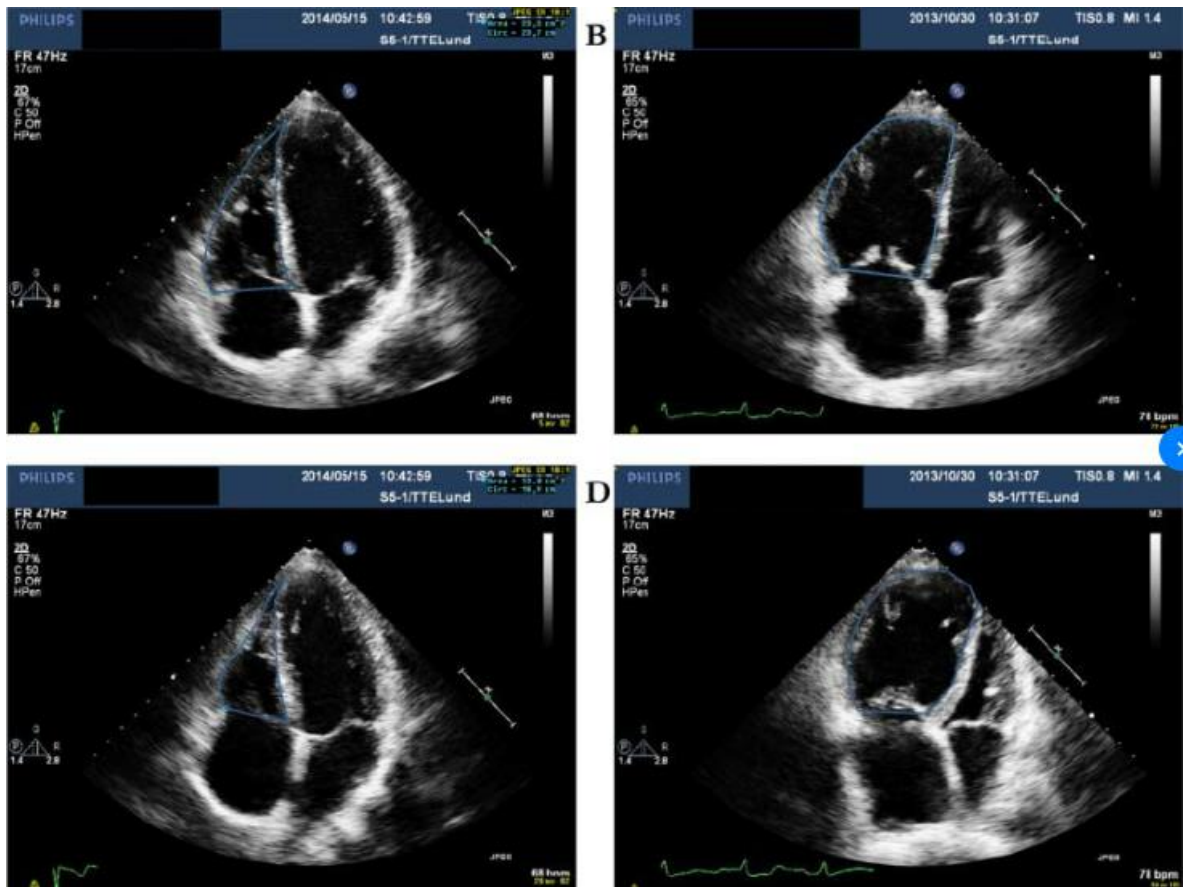
EF TP phản ánh chức năng TP có thể được đo trên siêu âm nhưng chủ yếu vẫn còn được ước tính bằng mắt thường và do đó không đáng tin cậy. Tốt hơn là nên dùng các dấu chỉ chức năng thất khác cho phép nhận biết sớm rối loạn chức năng TP như TAPSE. Một vài nghiên cứu chứng minh TAPSE giảm tương quan với rối loạn chức năng tăng và tỷ lệ sống còn tồi.^{89,90,91} Forfia và cộng sự xác định điểm rơi dưới 18 mm dự đoán một tiên lượng tồi, tái cấu trúc cơ tim và rối loạn chức năng tang.⁹¹ TAPSE chỉ thể hiện sự co ngắn lại theo chiều dọc của TP cho nên trong quá trình tiến triển của rối loạn chức năng TP, TAPSE giảm dần đến một giới hạn và không giảm thêm nữa trong khi chức năng và EF TP vẫn tồi dần đi (*hình 1.16*).



Hình 1.16. Biến đổi TAPSE trong tăng áp động mạch phổi

Nguồn: Imaging in Medicine (2012) Volume 4, Issue 6

Ngược lại, sự co ngắn theo chiều ngang thì tâm thu được đo trên MRI tim hay siêu âm tim phản ánh sự vận động thành tự do TP và vách liên thất thì có tương quan với EF trong suốt quá trình tiến triển của rối loạn chức năng. Mặc dầu sự di lệch của thành tự do cũng chỉ đạt đến một giới hạn nào đó nhưng sự di chuyển của vách liên thất là đồng hành với rối loạn chức năng. Sự co ngắn theo chiều ngang chủ yếu do di lệch vách liên thất.^{92,93} Sự co ngắn theo cả chiều dọc và chiều ngang được đánh giá kết hợp qua một chỉ số đó là FAC TP được đánh giá bằng MRI và siêu âm tim (*hình 1.17*).

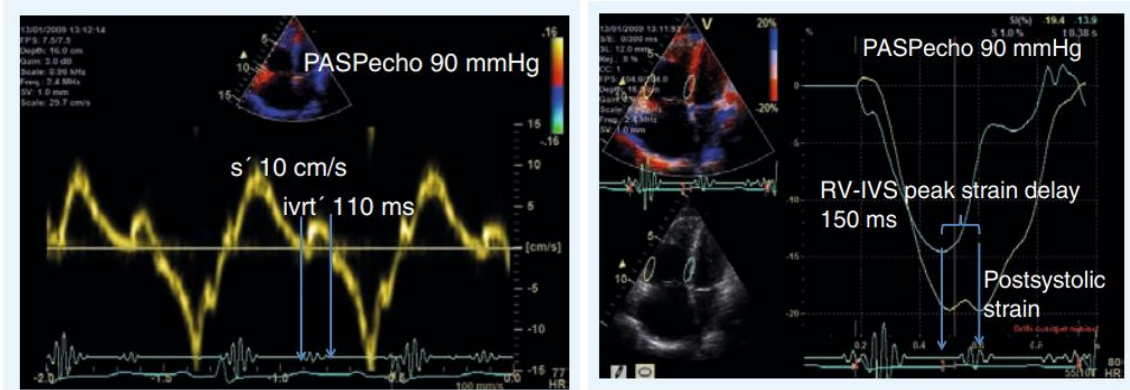


Hình 1.17. Phân suất thay đổi diện tích thất phải trên siêu âm tim trong tăng áp động mạch phổi

(Nguồn: <https://www.researchgate.net/figure/>)

FAC có tương quan với EF và tiến triển dần theo thời gian và có thể được dùng như một dấu chỉ đánh giá chức năng TP và theo dõi tiến triển. Tuy nhiên, đánh giá trên siêu âm 2D còn khó khăn và ít nhạy so với MRI tim.^{93,94} Vị trí vách liên thất được đánh giá qua chỉ số lệch tâm (Eccentricity Index: EI) được mô tả lần đầu tiên bởi Ryan và cộng sự, được coi như dấu chỉ của sự quá tải cả thể tích và áp lực TP. Nó được tính bởi tỷ lệ giữa chiều trước- sau và đường kính vách- bên của TT ở mặt cắt trực ngang qua cơ nhú TT trên siêu âm 2D.⁵⁹ (hình 1.20) Một số nghiên cứu cho thấy EI tăng tương quan với tăng RAP và PAP và đi kèm với tiên lượng không tốt và tỷ lệ sống còn thấp. EI dường như là dấu chỉ rất tốt cho rối loạn chức năng TP và cũng được dùng để theo dõi bệnh.^{95,96,97} EI tăng trong thì tâm trương ≥ 1.7 chỉ ra tiên lượng tử vong ở bệnh nhân với IPAH đi kèm với TAPSE

giảm ≤ 15 mm.⁹⁷ Hơn nữa, Ghio và cộng sự chỉ ra rằng kết hợp TAPSE và EI cho phép tìm kiếm rối loạn chức năng tâm thu, tâm trương và toàn bộ của TP.⁹⁷



A: Hình ảnh sóng S'

B: Hình ảnh strain

Hình 1.18. Biến đổi chức năng thất phải trong tăng áp động mạch phổi

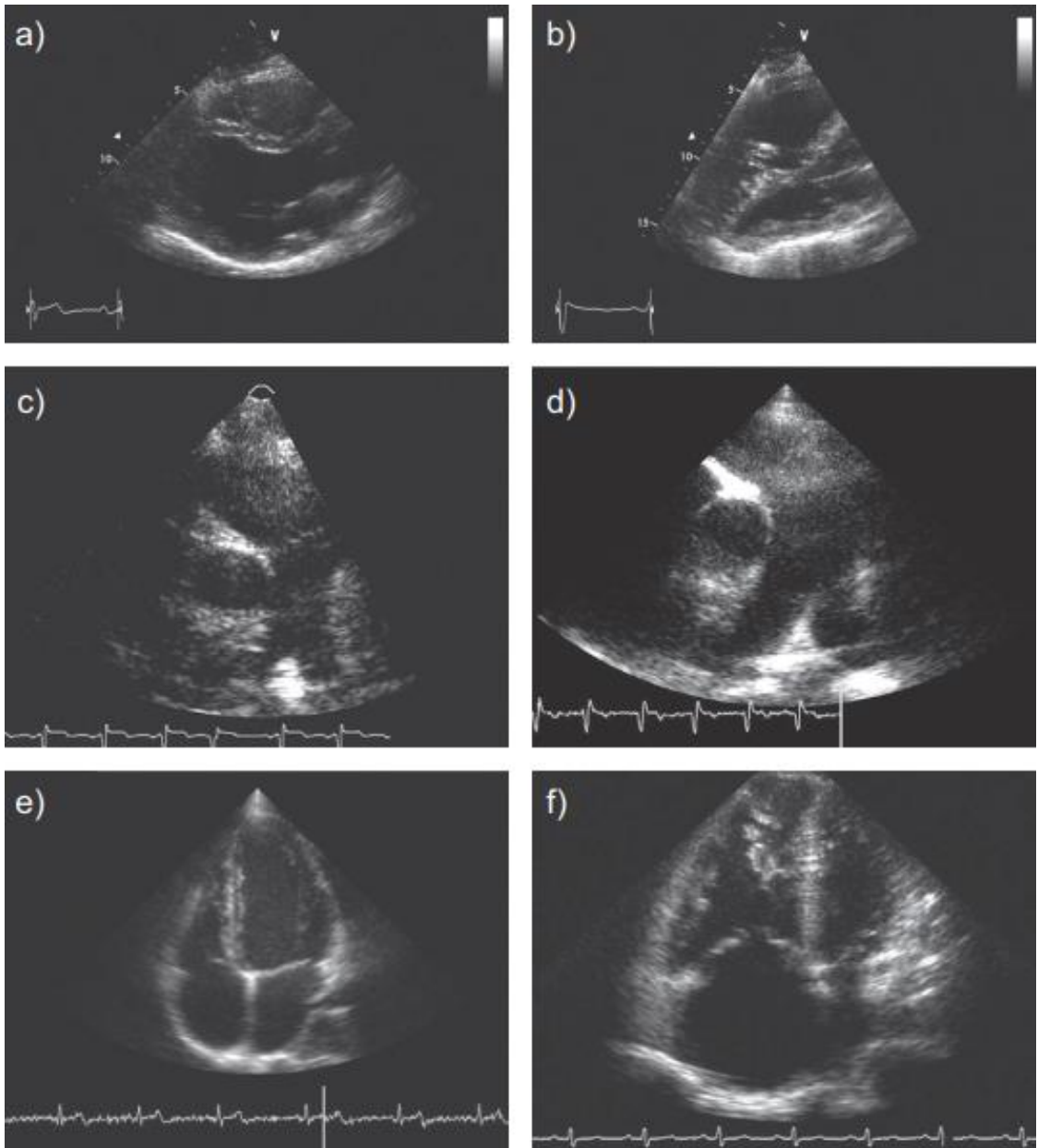
Nguồn: *Imaging in Medicine* (2012) Volume 4, Issue 6

Tại mặt cắt bốn buồng từ mỏm, một số chỉ số bị ảnh hưởng bởi PH được đánh giá như: giãn và phì đại TP, S'/TDI giảm (hình 1.18). Trong PH, mỏm tim phì đại và vô động nên cần đánh giá kỹ vùng mỏm loại trừ huyết khối hoặc dị vật vùng mỏm.

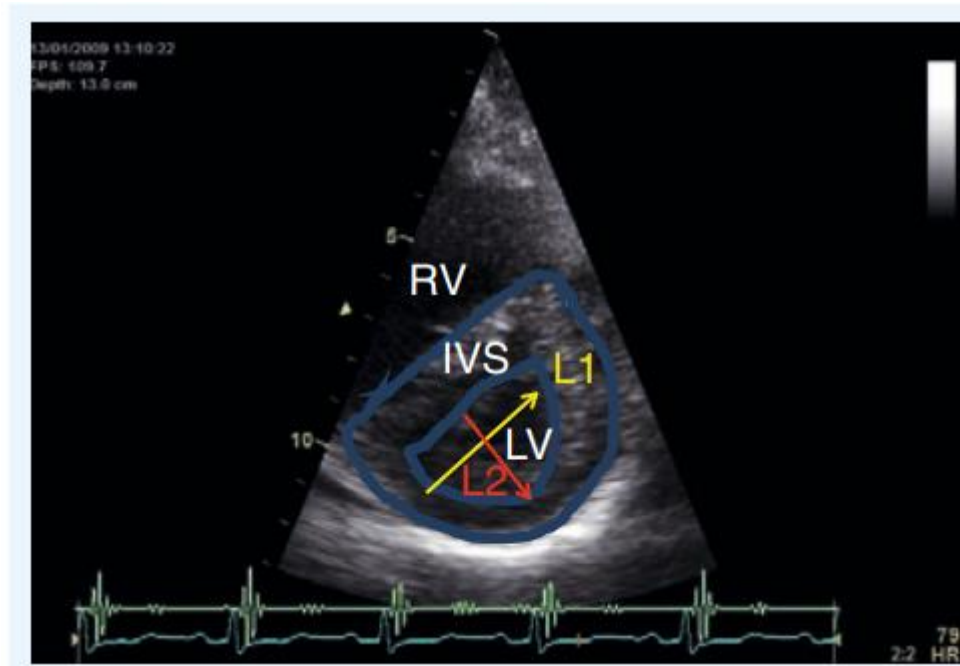
Một vài nghiên cứu còn đồng thuận về việc dấu hiệu tràn dịch màng tim là yếu tố tiên đoán tuyệt vời của tử vong^{89,95} vì nó chứng tỏ có tắc nghẽn lưu thông tĩnh mạch và bạch mạch do tăng RAP thứ phát sau rối loạn chức năng tâm trương.

Chỉ số Tei là dấu chỉ tốt cho chức năng TP toàn bộ và tiên lượng bệnh nhân, nó ít bị ảnh hưởng bởi hình thể TP, TR và tình trạng đổ đầy TP. Tei tăng thường đi kèm rối loạn chức năng TP.^{89,90,98} Ở bệnh nhân với IPAH chỉ số này tương quan với triệu chứng lâm sàng và >0.88 tiên đoán tỷ lệ sống còn thấp.⁹⁹

Trên mặt cắt cạnh ức, ở cá thể bình thường, thành trước TP thường mỏng, khối lượng của nó nhỏ hơn 1/6 và đường kính nhỏ hơn 1/3 TT. Quá tải áp lực kéo dài trong PH làm giãn và phì đại TP. Mặt cắt này cho phép đo nhiều chỉ số đánh giá kích thước hai thất (hình 1.19).



Hình 1.19. a: Hình ảnh theo mặt phẳng cạnh xương ức (kích thước của thất phải chỉ bằng 1/3 thất trái); **b:** Hình ảnh trên mặt phẳng cạnh ức ở bệnh nhân tăng áp phổi; **c:** Đường ra thất phải trên mặt cắt cạnh ức bình thường, biểu hiện bởi thân động mạch phổi, nhánh của động mạch phổi và tĩnh mạch phổi; **d:** Mặt cắt cạnh ức cho đường ra thất phải ở bệnh nhân tăng áp phổi, biểu hiện với giãn động mạch phổi và các nhánh của nó; **e:** Hình ảnh 4 buồng tim trên mặt cắt tại mỏm; **f:** Hình ảnh 4 buồng tim ở bệnh nhân tăng áp phổi, biểu hiện là giãn đáng kể thất phải và phì đại⁹⁸



Hình 1.20. Hình ảnh D shape trong tăng áp động mạch phổi

Nguồn: Imaging in Medicine (2012) Volume 4, Issue 6

Trong đó: RV là TP, LV là TT, IVS là vách liên thất, L1 là đường kính trước-sau TT, L2 là đường kính vách- bên TT.

1.4. Tình hình nghiên cứu đánh giá chức năng thất phải bằng siêu âm Doppler tim trên bệnh nhân tăng áp động mạch phổi mắc lupus ban đỏ hệ thống và xơ cứng bì

Trong rất nhiều nghiên cứu về tăng áp phổi ở các bệnh nhân mắc bệnh tự miễn người ta thấy các bệnh tự miễn đặc biệt là XCBHT và LPBĐHT có sự khác biệt rõ rệt về tỷ lệ mắc bệnh và mức tăng áp phổi theo chủng tộc. Cụ thể, ở châu Âu, người ta thấy rằng tỷ lệ bệnh nhân mắc LPBĐHT ít hơn so với bệnh nhân mắc XCB nhưng tỷ lệ bệnh nhân LPBĐHT đi kèm tăng áp phổi còn ít hơn nữa so với bệnh nhân XCB có tăng áp phổi, có nghĩa là tỷ lệ hiện mắc tăng áp phổi thực sự ở bệnh nhân LPBĐHT là rất thấp. Do đó Hội Hô hấp châu Âu không khuyến cáo sàng lọc hàng năm bệnh nhân LPBĐHT để phát hiện sớm tăng áp phổi. Ngược lại, ở các nước châu Á, từ các nghiên cứu dịch tễ gần đây của Nhật Bản, Hàn Quốc và Trung Quốc cho thấy LPBĐHT thường gặp ở Trung Quốc hơn ở các nước phương tây trong khi đó XCB thì ít gặp ở Đông Á hơn là ở châu Âu, châu Úc và Bắc Mỹ và LPBĐHT là nguyên nhân hàng đầu gây tăng áp phổi trong số các trường hợp có

tăng áp phổi liên quan đến bệnh tự miễn còn hơn cả XCB. Ở Việt Nam, cho đến nay chưa có nhiều nghiên cứu tập trung vào đánh giá hình thái, chức năng TP ở bệnh nhân mắc bệnh tự miễn có kèm tăng áp phổi hoặc chỉ có các nghiên cứu đề cập phần nào đến tăng áp phổi ở một bệnh tự miễn cụ thể với số lượng bệnh nhân còn khiêm tốn. Mặt khác, tuy được xếp chung trong cùng một nhóm trong bảng phân loại về tăng áp phổi nhưng cơ chế bệnh sinh dẫn đến tăng áp phổi, yếu tố nguy cơ, tiên lượng, mức độ rối loạn chức năng TP của các bệnh tự miễn này không hoàn toàn giống nhau nên đòi hỏi có các phân tích dưới nhóm để hướng dẫn cho chẩn đoán, điều trị và tiên lượng bệnh.

1.4.1. Nghiên cứu trên thế giới về tình hình tăng áp động mạch phổi ở bệnh nhân mắc lupus ban đỏ hệ thống và xơ cứng bì

Tỷ lệ PAH ước tính khoảng 15 trường hợp trên một triệu người theo một nghiên cứu tại Pháp năm 2006.⁹ Các nghiên cứu ở Pháp và Scotland ước tính tỷ lệ bệnh nhân mắc bệnh tự miễn có PAH là 2,3 và 10 trường hợp trên một triệu dân.^{9,100} Tỷ lệ PAH trong LPBĐHT được ước tính khoảng 0,5 – 43% trong một số nghiên cứu ở người lớn¹⁰¹ và 0,5 – 17,5% trong hai nghiên cứu gần đây ở Pháp.¹⁰² Tỷ lệ PAH ước tính là khá rộng bởi sự tác động của nhiều yếu tố khác nhau như các nhóm dân số khác nhau, thiếu một định nghĩa thống nhất cho PAH và các phương pháp chẩn đoán khác nhau (siêu âm tim hay thông tim phải). Trong một nghiên cứu thuần tập về LPBĐHT với cỡ mẫu lớn ở Anh (n = 288), tỷ lệ LPBĐHT có PAH là 4,2%. Tuy nhiên, nghiên cứu này sử dụng siêu âm tim để chẩn đoán, do đó PASP ước tính có thể có sự khác biệt đáng kể so với “tiêu chuẩn vàng” thông tim phải.¹⁰¹

Theo nghiên cứu phân tích tổng hợp của Xiaoqin Yang và cộng sự,¹¹ trong 12 nghiên cứu báo cáo tỷ lệ PAH ở bệnh nhân XCB, tỷ lệ này dao động từ 3,6 – 32%, tỷ lệ gộp là 13%. Chỉ có hai nghiên cứu báo cáo tỷ lệ PAH ở bệnh nhân LPBĐHT với tỷ lệ gộp ước tính là 3,36%.

1.4.2. Nghiên cứu hình thái, chức năng thất phải bằng siêu âm Doppler tim ở bệnh nhân mắc lupus ban đỏ hệ thống và xơ cứng bì có tăng áp động mạch phổi

Wang (2018) nghiên cứu trên 60 bệnh nhân LPBĐHT có PAH thấy rằng siêu âm tim hai bình diện, ba bình diện đánh dấu mô TP là phương pháp hứa hẹn để đánh giá chức năng tâm thu TP ở bệnh nhân LPBĐHT có PAH, các chỉ số này có

mối tương quan tốt với các chỉ số huyết động đánh giá chức năng thất. Tuy nhiên, phương pháp này khi dùng để đánh giá TP có điểm hạn chế là lúc ban đầu phần mềm được tạo ra cho đánh giá chức năng tâm thu TT sau đó được điều chỉnh cho TP là một bộ phận có cấu trúc hình học và định hướng không gian khác hẳn, phức tạp hơn rất nhiều nên không tránh khỏi những sai số nhất định. Hơn nữa, kỹ thuật cần phân tích offline, cần chuyên gia và mất nhiều thời gian thực hiện làm nó khó được ứng dụng thường quy trong thực hành lâm sàng. Trong khi đó, TAPSE dễ dàng được thực hiện và có giá trị tiên lượng tốt hơn các chỉ số đánh giá chức năng khác.¹⁰³

Theo Schattke (2010) thì ở bệnh nhân XCB không có PAH, chức năng tâm thu và tâm trương TP đã suy giảm và điều này xảy ra ở cả XCB khu trú và lan tỏa.¹⁰⁴ Siêu âm tim vẫn là phương pháp sẵn có được áp dụng rộng rãi nhất để đánh giá chức năng TP ở các bệnh nhân này. Vì co bóp TP chủ yếu xảy ra theo trục dọc của thất nên TAPSE là chỉ số được dùng phổ biến nhất trong siêu âm tim để ước tính chức năng tâm thu TP. Chỉ số này tương quan với các chỉ số đo được trên thông tim phải và được chứng minh là yếu tố tiên lượng ở nhóm bệnh nhân XCB có PAH.⁹¹

Mathai và cộng sự nghiên cứu một nhóm gồm 50 bệnh nhân XCB có PAH thấy rằng TAPSE là một chỉ số hết sức thiết thực trong đánh giá chức năng TP và là yếu tố tiên lượng sự sống còn ở nhóm bệnh nhân này. Người ta nhận thấy chỉ số này cũng có ý nghĩa tiên lượng sống còn ở nhóm bệnh nhân IPAH chứ không hoàn toàn đặc hiệu cho bệnh nhân XCB tuy có thấp hơn đáng kể ở các bệnh nhân XCB có PAH.¹⁰⁵

Karna (2015) nghiên cứu trên 30 bệnh nhân XCB nhận thấy qua phân tích hồi quy logistic thì độ dày thành tự do TP là yếu tố tiên đoán độc lập cho sự bất thường của chỉ số Tei TP. Qua phân tích đường cong ROC thì độ dày thành tự do TP ≥ 6 mm tiên đoán Tei bất thường với độ nhạy 82% và độ đặc hiệu 72%.¹⁰⁶ Điều này cho thấy vai trò của chỉ số Tei không chỉ trong phát hiện rối loạn chức năng tâm thu mà còn trong phát hiện rối loạn chức năng tâm trương hay nói cách khác nó thể hiện chức năng toàn bộ của TP.

Tektonidou (2001) cũng nhận thấy rối loạn chức năng tâm trương đặc biệt là chức năng tâm trương TP hay gặp nhất ở các bệnh nhân có hội chứng kháng phospholipid tiên phát rồi đến thứ phát và LPBĐHT có tự kháng thể kháng

phospholipid. Điều này củng cố cho giả thuyết là rối loạn chức năng tâm trương TP liên quan đến kháng thể kháng phospholipid và hội chứng kháng phospholipid.¹⁰⁷

Xi Li và cộng sự đã nghiên cứu sự suy giảm chức năng TP ở bệnh nhân LPBDHT có PAH.¹⁰⁸ 72 bệnh nhân LPBDHT được chia làm bốn nhóm theo các mức độ khác nhau của PAH. Có 23 trường hợp trong nhóm không có PAH, 19 trường hợp PAH nhẹ (PASP khoảng 30 – 50 mmHg), 18 bệnh nhân thuộc nhóm PAH trung bình (PASP khoảng 50-70 mmHg), còn lại là 12 đối tượng PAH nặng (PASP > 70 mmHg). Strain theo chiều dọc và strain theo chiều ngang ở nhóm PAH nặng giảm rõ rệt so với nhóm không có PAH và nhóm PAH nhẹ, nhưng không có ý nghĩa thống kê ($p > 0,05$).

1.4.3. Nghiên cứu về mối liên quan giữa chức năng thất phải và các biến đổi lâm sàng và cận lâm sàng ở bệnh nhân mắc một số bệnh tự miễn thường gặp có tăng áp động mạch phổi

Trong khuyến cáo mới nhất của ESC/ERS về tăng áp động mạch phổi năm 2015 có đề cập đến vai trò của các xét nghiệm sinh học trong đánh giá nguy cơ và tiên lượng nặng của tăng áp động mạch phổi.²⁶ Nồng độ N-terminal pro-brain natriuretic peptide (N-T proBNP) cũng có tương quan đáng kể với huyết động, ngay cả khi siêu âm tim bình thường. Nồng độ N-T proBNP tăng trên 3 lần giới hạn trên của mức bình thường có thể nghĩ đến PAH. Nồng độ N-T proBNP có thể tiên đoán sự phát triển PAH ở bệnh nhân XCB 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. Tại Việt Nam, năm 2018 Vũ Thị Hằng nghiên cứu 30 bệnh nhân xơ cứng bì có tăng áp động mạch phổi và 17 bệnh nhân xơ cứng bì không có tăng áp động mạch phổi, tác giả đánh giá nồng độ NT proBNP có sự khác biệt rõ và có vai trò chẩn đoán tăng áp động mạch phổi khi NT proBNP huyết thanh > 54,46 pg/mL với độ nhạy 54,6% và độ đặc hiệu 100%.¹⁰⁹

Trong nước, năm 2014, tác giả Nguyễn Thị Thanh Xuân đã nghiên cứu 60 bệnh nhân lupus ban đỏ hệ thống (trong đó 30 bệnh nhân có tăng áp động mạch phổi và 30 bệnh nhân không tăng áp động mạch phổi), tổn thương tim mạch và rối loạn tâm thu thất trái giảm ở bệnh nhân có tăng áp động mạch phổi cao hơn hẳn so

với bệnh nhân không tăng áp động mạch phổi. Tuy nhiên, tác giả không đánh giá tổn thương thất phải ở nhóm TADMP.¹¹⁰

Năm 2016, tác giả Lưu Phương Lan,¹¹¹ nghiên cứu 106 bệnh nhân XCB, có 28 bệnh nhân có PAH dựa trên siêu âm Doppler tim, và 78 bệnh nhân có áp lực động mạch phổi bình thường. Kết quả nghiên cứu nhận thấy rằng N- T proBNP trung bình ở nhóm PAH là $289,2 \pm 829,1$ pmol/L, cao hơn hẳn so với nhóm bệnh nhân không có PAH $107,3 \pm 473,2$ pmol/L. Đồng thời kết quả nghiên cứu cho thấy có mối tương quan chặt giữa N-T proBNP và tổn thương tim ($r = 0,5$; $p = 0,001$). Tăng nồng độ N-T proBNP có độ nhạy và độ đặc hiệu 90%, giá trị dự báo dương tính 69% và dự báo âm tính 96% để chẩn đoán PAH ở bệnh nhân XCB.

Năm 2006, Gan C.T và cộng sự,¹¹² nghiên cứu 30 bệnh nhân PAH, trong đó có 15 bệnh nhân mới được chẩn đoán và 15 bệnh nhân được chẩn đoán từ trước. Bệnh nhân được tiến hành thông tim phải và chụp MRI tim, lúc ban đầu và theo dõi, đồng thời bệnh nhân được làm xét nghiệm N-TproBNP. Thay đổi tương đối trong N-TproBNP trong khi điều trị tương quan với những thay đổi tương đối với chỉ số khối TP cuối tâm trương ($r = 0,49$, $p < 0,001$), chỉ số khối TP cuối tâm thu ($r = 0,62$, $p < 0,001$) và phân suất tổng máu TP ($r = -0,81$, $p < 0,001$). Tác giả kết luận xét nghiệm N-TproBNP phản ánh những thay đổi trong cấu trúc và chức năng TP trong bệnh nhân PAH. Tăng N-TproBNP theo thời gian phản ánh đúng sự phì đại TP và suy giảm chức năng tâm thu TP.

Tello (2018) nghiên cứu trên 290 bệnh nhân PAH cũng nhận thấy ý nghĩa tiên lượng của chỉ số TAPSE/sPAP ở bệnh nhân PAH và có mối liên hệ với phân độ chức năng.¹¹³ Saeed (2020) thì nhận thấy có mối liên quan chặt giữa chỉ số này với S'/TDI thậm chí sau khi đã điều chỉnh theo tuổi, bệnh tim mạch thông thường mắc kèm và bệnh phổi mạn.¹¹⁴ Cả S'/TDI và strain cơ tim TP được xem như dấu chỉ chức năng của xơ cơ tim và có tương quan tốt với các dấu chỉ đánh giá chức năng tâm thu TP khác⁴¹ nên mối tương quan chặt giữa S'/TDI TP và TAPSE/sPAP làm tăng giá trị sử dụng của chỉ số này trên lâm sàng.

Nghiên cứu của Miyamoto (2000) cho thấy test đi bộ 6 phút có liên quan thuận với phân độ chức năng NYHA và có ý nghĩa tiên lượng ở bệnh nhân tăng áp phổi.¹¹⁵

Nghiên cứu của Yeo (1998) chứng minh chỉ số Tei TP có giá trị tiên đoán hữu ích kết cục ở bệnh nhân tăng áp phổi.¹¹⁶

Trong nghiên cứu của Guazzi (2013) thì chỉ số TAPSE/sPAP có liên quan nghịch với NYHA và có ý nghĩa tiên lượng đáng kể, trong khi phân độ chức năng thì có mối liên quan thuận với test đi bộ 6 phút.^{115,117}

Các nghiên cứu trước đã đánh giá được hầu hết các chỉ số trên siêu âm tim có giá trị trong mô tả cũng như đánh giá chức năng TP, có sự so sánh mối tương quan giữa các chỉ số và so sánh với nhóm chứng người khỏe mạnh. Tuy nhiên, trong các nghiên cứu trước đây, các chỉ số siêu âm tim TP thường chỉ được đánh giá đơn lẻ trong mỗi nghiên cứu, không đánh giá tất cả các chỉ số chức năng TP trong cùng một nghiên cứu. Số lượng nghiên cứu trên TP của đối tượng mắc bệnh tự miễn thường gặp có tăng áp động mạch phổi còn chưa nhiều, chưa đi sâu phân tích được sự khác biệt về hình thái, chức năng thất phải của nhóm bệnh tự miễn và các nhóm bệnh khác trong các bệnh cảnh tăng áp động mạch phổi.

Chính vì vậy, nghiên cứu của chúng tôi được thực hiện nhằm đánh giá đầy đủ các chỉ số hình thái và chức năng TP bằng siêu âm Doppler tim trên đối tượng mắc một số bệnh tự miễn hay gặp tăng áp động mạch phổi cụ thể là LPBDHT và XCB, so sánh với nhóm bệnh nhân không tăng áp động mạch phổi, từ đó đánh giá được sự khác biệt khách quan hơn. Đánh giá mối tương quan của hầu hết các chỉ số hình thái và chức năng thất phải, nhằm rút ra được những chỉ số thực sự có ý nghĩa ở nhóm bệnh nhân này.

CHƯƠNG 2

ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

2.1. Đối tượng nghiên cứu

2.1.1. Mẫu nghiên cứu

Chúng tôi nghiên cứu trên 194 đối tượng tại Trung tâm Dự ứng – Miễn dịch lâm sàng, Bệnh viện Bạch Mai, Viện Da liễu Trung ương từ tháng 8/2016 đến tháng 8/2020 theo cách lấy mẫu thuận tiện.

- Phương pháp chọn mẫu: các đối tượng đủ tiêu chuẩn chẩn đoán được chọn vào nghiên cứu không phân biệt giới tính, mức độ nặng, nhẹ, tổn thương các cơ quan của người bệnh theo cách lấy mẫu thuận tiện.

- Với mỗi bệnh chúng tôi chia làm 3 phân nhóm tùy theo PASP ước tính trên siêu âm tim: phân nhóm A (phân nhóm không có tăng áp phổi), phân nhóm B (phân nhóm tăng áp phổi nhẹ) và phân nhóm C (phân nhóm tăng áp phổi vừa- nhiều) có PASP ước tính tương ứng ≤ 36 mmHg, 36-50 mmHg và > 50 mmHg.^{26,118}

2.1.2. Tiêu chuẩn lựa chọn

Tất cả bệnh nhân mắc lupus ban đỏ hệ thống và xơ cứng bì đang điều trị tại Trung tâm Dự ứng – Miễn dịch lâm sàng, Bệnh viện Bạch Mai, Viện Da liễu Trung ương trong thời gian nghiên cứu thỏa mãn tiêu chuẩn sau:

1. Bệnh nhân > 18 tuổi
2. Bệnh nhân được chẩn đoán các bệnh theo tiêu chuẩn sau:

• **Tiêu chuẩn chẩn đoán bệnh xơ cứng bì**

Bảng 2.1. Tiêu chuẩn ACR/EULAR 2013 chẩn đoán bệnh xơ cứng bì¹¹⁹

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 (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 (Tính điểm số cao nhất)	Loét đầu ngón tay	2
	Sẹo lõm teo da đầu ngón tay	
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 xơ cứng bì hệ thống (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 Ribonucleic Acid (RNA) polymerase III	3
Bệnh nhân được chẩn đoán xơ cứng bì hệ thống khi có tổng điểm từ 9 trở lên		

• **Tiêu chuẩn chẩn đoán lupus ban đỏ hệ thống**

Bảng 2.2. Tiêu chuẩn SLICC 2012 chẩn đoán lupus ban đỏ hệ thống¹²⁰

Tiêu chuẩn lâm sàng	Tiêu chuẩn miễn dịch
1. Lupus da cấp	1. Antinuclear antibodies (ANA)
2. Lupus da mạn	2. Kháng thể kháng Double strains Desoxyribonucleic Acid (DsDNA)
3. Loét miệng hoặc mũi	3. Kháng thể kháng – Smith (Sm)
4. Rụng tóc không sọc	4. Kháng thể kháng phospholipid
5. Viêm khớp (viêm màng hoạt dịch, sưng khớp và cứng khớp buổi sáng)	5. Giảm bổ thể (C3, C4)
6. Viêm thanh mạc	6. Test Coombs trực tiếp (Không được tính khi có sự tồn tại của thiếu máu tan máu)
7. Thận	
8. Rối loạn tâm, thần kinh	
9. Thiếu máu tan huyết	
10. Giảm bạch cầu hoặc bạch cầu lympho	
11. Giảm tiểu cầu (<100 G/l)	

Chẩn đoán xác định khi có ≥ 4 tiêu chuẩn (có ít nhất 1 tiêu chuẩn lâm sàng và 1 tiêu chuẩn cận lâm sàng)

Hoặc bệnh thận lupus được chứng minh trên sinh thiết kèm với ANA hoặc kháng thể kháng Ds-DNA

2.1.3. Tiêu chuẩn loại trừ

- Tiền sử hay hiện tại mắc bệnh lý động mạch vành, suy tim trái với EF giảm và trung gian (EF trên siêu âm tim < 40% và từ 41-49%,¹²¹ bệnh tim bẩm sinh, bệnh van tim và bệnh cơ tim, viêm nội tâm mạc nhiễm khuẩn, bệnh tăng huyết áp.

- Rối loạn dẫn truyền, rối loạn nhịp tim có thể gây khó khăn hay có thể làm sai lệch kết quả nghiên cứu bằng Doppler tim.

- Tiền sử hay hiện tại mắc bệnh phổi mạn tính tắc nghẽn hoặc đang phải sử dụng thường xuyên các thuốc giãn phế quản.

- Cửa sổ siêu âm Doppler tim mờ, không làm được siêu âm tim.

- Phụ nữ có thai, cho con bú.

- Bệnh nhân tăng áp phổi do nguyên nhân khác.

- Bệnh nhân đang trong tình trạng cấp cứu hay bệnh giai đoạn cuối.

- Bệnh nhân không đồng ý tham gia nghiên cứu.

2.2. Phương pháp nghiên cứu

2.2.1. Thiết kế nghiên cứu

- Nghiên cứu mô tả, cắt ngang có so sánh.

- 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 tăng áp động mạch phổi ở nhóm bệnh tự miễn nói chung khoảng 3-13% (nghiên cứu của Mukerjee, Galie và Hachulla trên các bệnh nhân mắc bệnh tự miễn chọn $p = 13\%$.^{122,123}

d: là khoảng sai lệch giữa tỷ lệ thu được từ mẫu và tỷ lệ quần thể (5-10%), chọn $d = 0,05$.

Áp dụng vào công thức, tính ra $n = 174$

Vậy cỡ mẫu tối thiểu là 174.

Nghiên cứu của chúng tôi có 194 bệnh nhân.

2.2.2. Các biến số dùng trong nghiên cứu

Bảng 2.3. Các biến số nghiên cứu

Tên biến số	Loại biến số	Giá trị
Đặc điểm chung		
Tuổi	Liên tục	Năm
Giới	Nhị phân	Nam, nữ
Địa chỉ	Định danh	Thành phố, nông thôn
Tiền sử	Danh mục	
Thời gian phát hiện bệnh tự miễn	Liên tục	Tháng
Thời gian phát hiện tăng áp phổi	Liên tục	Tháng
Chiều cao	Liên tục	cm
Cân nặng	Liên tục	kg
Giới hạn hoạt động gắng sức	Nhị phân	Có, không
Cơ năng		
Giới hạn hoạt động gắng sức	Nhị phân	Có, không
Phân độ NYHA	Liên tục	
Tần số tim	Liên tục	Chu kì/phút
Tần số thở	Liên tục	Lần/phút
SpO ₂	Liên tục	%
Tiếng T2 ổ van ĐMP	Biến rời	Giảm, bình thường, mạnh, mạnh và tách đôi
Dấu Harzer (+)	Nhị phân	Có, không
Gan to	Nhị phân	Có, không
Tĩnh mạch cổ nổi	Nhị phân	Có, không
Phản hồi gan – tĩnh mạch cổ (+)	Nhị phân	Có, không
Test đi bộ 6 phút	Liên tục	mét
Công thức máu		
Số lượng hồng cầu	Liên tục	Triệu /mm ³
Hemoglobin	Liên tục	g/dl

Tên biến số	Loại biến số	Giá trị
Số lượng tiểu cầu	Liên tục	G/l
Số lượng bạch cầu	Liên tục	G/l
Sinh hóa máu		
N-TproBNP	Liên tục	pmol/l
C3	Liên tục	
C4	Liên tục	
Siêu âm – Doppler tim		
Đo kích thước:		
Đường kính TT cuối tâm trương	Liên tục	mm
Đường kính TT cuối tâm thu	Liên tục	mm
Đường kính TP cuối tâm trương: - ĐK TP ngang mức VBL: - ngang mức giữa TP: - theo chiều dọc từ mỏm đến VBL	Liên tục	mm
Độ dày thành TP cuối tâm trương	Liên tục	mm
Chức năng tim		
Chức năng tâm thu TT	Liên tục	%
Chức năng tâm thu TP		
Phân suất thay đổi diện tích TP (FAC)	Liên tục	%
TAPSE	Liên tục	mm
Vận tốc chuyển động vòng VBL trên Doppler mô (S'/TDI)	Liên tục	cm/s
Chỉ số Tei TP	Liên tục	%
Chỉ số Tei mô TP	Liên tục	%
Sức căng cơ tim strain GS	Liên tục	
Chức năng tâm trương TP		
Vận tốc sóng E trên Doppler xung VBL	Liên tục	cm/s
Vận tốc sóng A trên Doppler xung VBL	Liên tục	cm/s

Tên biến số	Loại biến số	Giá trị
Thời gian giảm tốc sóng E	Liên tục	ms
Vận tốc E' trên Doppler mô VBL	Liên tục	cm/s
Vận tốc A' trên Doppler mô VBL	Liên tục	cm/s
Chỉ số lệch tâm TT: LVAP/LVSL (D1/D2)	Nhị phân	> 1 hay < 1
Áp lực động mạch phổi tâm thu	Liên tục	mmHg
Tràn dịch màng ngoài tim	Nhị phân	có, không
Tự kháng thể		
ANA	Danh mục	Âm tính, nghi ngờ, dương tính
Anti dsDNA	Danh mục	Âm tính, nghi ngờ, dương tính
Anti RNP	Danh mục	Âm tính, nghi ngờ, dương tính
Anti Topoisomerase (Scl – 70)	Danh mục	Âm tính, nghi ngờ, dương tính
Anti- phospholipid	Danh mục	Âm tính, nghi ngờ, dương tính
Anti- cardiolipin	Danh mục	Âm tính, nghi ngờ, dương tính
Anti- bêta2 glycoprotein	Danh mục	Âm tính, nghi ngờ, dương tính
Anti- SSA	Danh mục	Âm tính, nghi ngờ, dương tính
Anti- SSB	Danh mục	Âm tính, nghi ngờ, dương tính

2.3. Các bước tiến hành

Tất cả bệnh nhân thoả mãn các tiêu chuẩn chọn bệnh nói trên được chúng tôi lựa chọn vào nhóm nghiên cứu. Các bệnh nhân được hỏi tiền sử, khám lâm sàng kỹ lưỡng, được làm xét nghiệm như công thức máu, N-T proBNP, sinh hoá máu, chụp XQ tim phổi, điện tim đồ, siêu âm – Doppler tim, test đi bộ 6 phút thực hiện cùng ngày siêu âm tim. Tất cả các dữ liệu nghiên cứu của từng bệnh nhân được ghi vào bệnh án nghiên cứu riêng (xem phụ lục 1).

2.3.1. Hỏi thông tin hành chính và bệnh sử

- Hành chính:
 - + Họ và tên, tuổi, giới
 - + Địa chỉ
 - + Số điện thoại
 - + Lý do vào viện
 - + Ghi số bệnh án và ngày nhập viện
- Hỏi tiền sử
 - + Thời gian phát hiện bệnh tự miễn
 - + Thời gian phát hiện tăng áp phổi (tính từ thời điểm được chẩn đoán lần đầu bằng siêu âm tim/ thông tim phải).
 - + Thuốc đang điều trị
 - + Thời gian xuất hiện triệu chứng cơ năng đầu tiên
 - + Số lần nhập viện vì biến chứng
 - + Tiền sử ngất hoặc đau ngực
 - + Tiền sử xuất hiện cơn khó thở đột ngột
 - + Lý do vào viện lần này

2.3.2. Thăm khám lâm sàng

Toàn thân:	<ul style="list-style-type: none"> - Tần số tim - Tần số thở - SpO2 - Nhiệt độ - Cân nặng, chiều cao
Cơ năng:	<ul style="list-style-type: none"> - Phân độ NYHA - Dấu hiệu khác: Ho ra máu, ngất hoặc đau ngực, tình trạng Raynaud
Thực thể:	<ul style="list-style-type: none"> - Nhìn Vị trí mỏm tim đập - Sờ Đếm tần số mạch Tìm dấu hiệu Harzer - Nghe Tần số tim T2 ở van động mạch phổi bình thường hay mạnh Nghe phổi có ran hay không - Khám các dấu hiệu suy tim: phù, gan to, tĩnh mạch cổ nổi, phản hồi gan tĩnh mạch cổ - Đánh giá tình trạng khó thở - Xác định dấu hiệu tím trên lâm sàng - Đánh giá phân độ suy tim - Test đi bộ 6 phút

2.3.2.1. Đánh giá mức độ ảnh hưởng của tăng áp phổi đến hoạt động thể lực của bệnh nhân.

Có nhiều cách để đánh giá mức độ ảnh hưởng của tăng áp phổi đến khả năng gắng sức của bệnh nhân, nhưng trên y văn thế giới người ta thường hay dùng cách phân loại theo Hội Tim mạch học New York (New York Heart Association: NYHA), dựa trên sự đánh giá mức độ hoạt động thể lực và các triệu chứng cơ năng của bệnh nhân.

Bảng 2.4. Phân loại mức độ tăng áp phổi theo NYHA¹²⁴

Mức độ	Biểu hiện
Mức độ I	Bệnh nhân bị tăng áp phổi nhưng không có hạn chế hoạt động thể lực. Hoạt động thể lực bình thường không gây ra khó thở quá mức hoặc mệt mỏi, đau ngực hay ngất.
Mức độ II	Bệnh nhân bị tăng áp phổi, hạn chế nhẹ khi gắng sức, đỡ khi nghỉ ngơi. Hoạt động bình thường có thể gây khó thở quá mức hoặc mệt mỏi, đau ngực hay ngất.
Mức độ III	Bệnh nhân bị tăng áp phổi, hạn chế đáng kể khi gắng sức, đỡ khi nghỉ ngơi. Hoạt động bình thường có thể gây khó thở quá mức hoặc mệt mỏi, đau ngực hay ngất.
Mức độ IV	Bệnh nhân bị tăng áp phổi, hạn chế nặng khi gắng sức, thường có triệu chứng của suy tim phải. Khó thở và/hoặc mệt mỏi ngay cả khi nghỉ ngơi. Triệu chứng tăng lên khi thực hiện bất kỳ hoạt động thể lực nào.

2.3.2.2. *Xác định hội chứng 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. Đánh giá các giai đoạn của hiện tượng Raynaud bao gồm chu kỳ màu sắc da thay đổi.¹²⁵

- 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.

2.3.2.3. *Xác định con số huyết áp, nhịp tim của bệnh nhân*: Sử dụng hướng dẫn cách đo huyết áp (HA) của Tổ chức Y tế Thế giới. Để bệnh nhân nghỉ ngơi thư giãn trên ghế (2 chân đặt lên sàn, có tựa lưng) trong ít nhất 5 phút. Bệnh nhân nên tránh

uống cà phê, tập thể dục và hút thuốc ít nhất 30 phút trước khi đo. Bệnh nhân đã được đi tiểu trước đó. Cởi bỏ áo, tay áo xung quanh vị trí quấn băng đo. Sử dụng thiết bị đo HA còn hạn và đảm bảo thiết bị này được kiểm định định kỳ. Bệnh nhân đặt tay trên bàn. Đặt điểm giữa của băng quấn ở trên cánh tay của bệnh nhân ngang mức với tâm nhĩ phải (điểm giữa của xương ức). Sử dụng băng cuốn có kích cỡ phù hợp (bề rộng của băng cuốn bằng 80% chu vi của cánh tay) và ghi nhận lại nếu như kích cỡ của băng cuốn to hơn hoặc nhỏ hơn đã được sử dụng. Ở lần khám đầu tiên, cần đo HA ở cả hai tay. Sử dụng bên tay cho kết quả đo cao hơn cho những lần đo HA sau. Mỗi lần đo cách nhau 1- 2 phút. Đối với đo HA sử dụng phương pháp nghe mạch đập, hãy bắt mạch quay trong khi bơm băng đo HA và ước lượng con số HA tâm thu dựa vào điểm mất mạch. Bơm lên trên mức này 20 – 30 mm Hg để xác định mức độ HA bằng cách nghe mạch này. Để đọc điểm mạch này khi nghe bằng ống nghe, hãy xả hơi băng đo HA 2 mm Hg mỗi giây và nghe các tiếng Korotkoff. Cũng ở trạng thái này của bệnh nhân, chúng tôi tiến hành nghe tim và đếm tiếng tim trong vòng 15 giây sau đó nhân lên với 4 trên cơ sở nhịp tim của bệnh nhân đều.

2.3.2.4. Chỉ số khối cơ thể (Body Mass Index: BMI): Là một cách để nhận định cơ thể một người là gầy hay béo bằng một chỉ số. Chỉ số này do nhà khoa học người Bỉ Adolphe Quetelet đưa ra vào năm 1832 với công thức: trọng lượng (kg) chia cho bình phương chiều cao (m hoặc cm). Chỉ số này có thể được tính theo công thức hoặc chiếu theo bảng tiêu chuẩn. Chỉ số này sau đó đã được Tổ chức Y tế Thế giới sử dụng để phân loại tình trạng cân nặng tùy theo chủng tộc, giới tính, độ tuổi. Cụ thể bảng phân loại cho người Châu Á- Thái Bình Dương như sau:

Phân loại	BMI (kg/m ²)	Phân loại	BMI (kg/m ²)
Thiếu cân	<18,5	Béo phì	≥ 25
Bình thường	18,5- 22,99	Béo phì độ I	25- 29,99
Thừa cân	23- 24,99	Béo phì độ II	30- 34,99
		Béo phì độ III	>35

2.3.3. Xét nghiệm cận lâm sàng

2.3.3.1. Xét nghiệm máu: Công thức máu, sinh hoá máu trong đó có NT- proBNP được làm tại Khoa Xét nghiệm Bệnh viện Bạch Mai, Viện Da liễu Trung ương, các xét nghiệm miễn dịch được làm tại Trung tâm Dị ứng- MDLS và Khoa Xét nghiệm, Bệnh viện Bạch Mai.

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 ≥ 90 ml/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.¹²⁶

2.3.3.2. Siêu âm – Doppler tim qua thành ngực: thực hiện tại Phòng Siêu âm tim, Viện Tim mạch Việt Nam. Sử dụng máy siêu âm GE Vingmed Vivid E9, đầu dò M3S (1.7-3.4 MHz). Phương pháp siêu âm tim được thực hiện theo khuyến cáo của Hội Siêu âm tim Hoa Kỳ năm 2015.¹²⁷⁻¹³⁰

Áp lực động mạch phổi tâm thu được ước tính trên siêu âm –Doppler tim dựa vào Doppler liên tục của dòng hở van ba lá, dùng phương trình Bernoulli đơn giản hóa cộng với áp lực NP. Theo khuyến cáo của Hội Tim mạch châu Âu năm 2015, tăng áp động mạch được xác định khi PASP ước tính > 36 mmHg.²⁶



**Hình 2.1. Hình ảnh máy siêu âm GE Vingmed Vivid E9, đầu dò M3S
(1.7-3.4 MHz)**

1. Chuẩn bị bệnh nhân: BN được giải thích về mục đích của siêu âm tim.

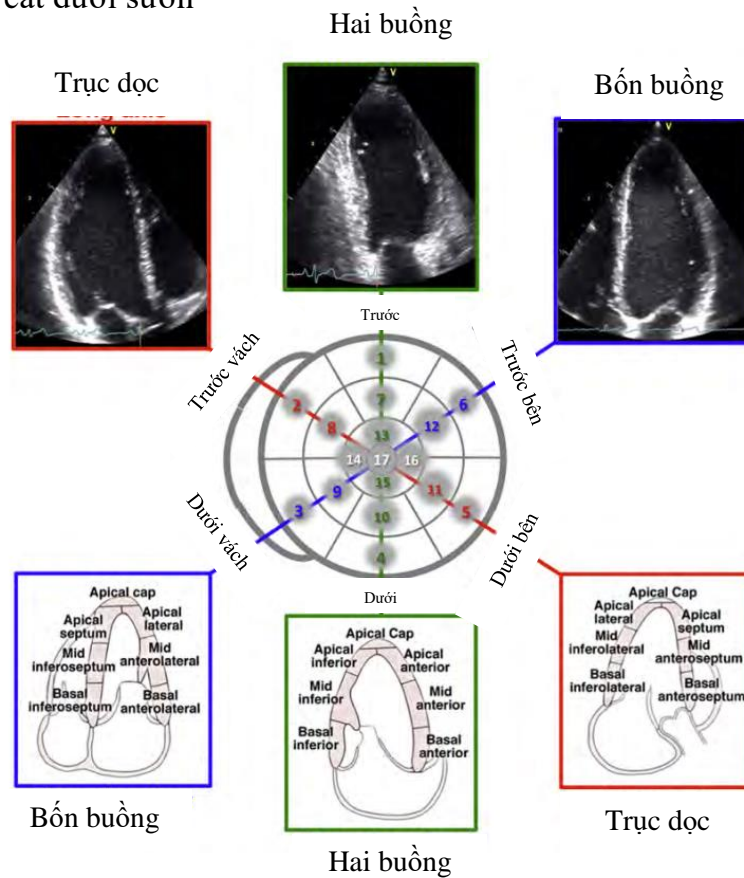
- Tư thế bệnh nhân nằm nghiêng trái 90^0 so với mặt giường khi thăm dò các mặt cắt cạnh ức trái, nằm nghiêng $30^0 - 40^0$ khi thăm dò các mặt cắt ở mỏm tim, nằm

ngừa khi thăm dò các mặt cắt dưới sườn. Hai tay bệnh nhân ôm đầu, bác sỹ ngồi bên phải bệnh nhân, tay phải cầm đầu dò, tay trái điều chỉnh máy.

- Ghi điện tâm đồ đồng bộ với hình ảnh siêu âm: Bệnh nhân được mắc các điện cực để ghi điện tim trong lúc làm siêu âm.

2. Mặt cắt siêu âm:

- + Mặt cắt trục dài cạnh ức
- + Mặt cắt trục ngắn cạnh ức cắt qua động mạch chủ
- + Mặt cắt trục ngắn cạnh ức cắt qua thất trái và thất phải
- + Mặt cắt bốn buồng tại mỏm
- + Mặt cắt bốn buồng tại mỏm, tập trung vào thất phải
- + Mặt cắt bốn buồng tại mỏm, tập trung vào thất phải sửa đổi
- + Mặt cắt năm buồng tại mỏm, tập trung thất phải
- + Mặt cắt hai buồng tại mỏm
- + Mặt cắt dưới sườn



Hình 2.2. Mặt cắt siêu âm tim

Nguồn: *European Heart Journal-Cardiovascular Imaging* 16.3 (2015): 233-271

1. Các phép đo siêu âm:

Có thể tiến hành tất cả các siêu âm tim (TM; 2D, các loại siêu âm Doppler: xung, liên tục, màu, mô, đánh dấu mô...), được cài đặt chương trình phần mềm cho phép tính toán các thông số đánh giá chức năng một cách tự động. Lấy trung bình của ba phép đo liên tiếp. Bao gồm:

+ Các thông số đánh giá kích thước và chức năng thất trái: Đo TM qua thất trái tại mặt cắt trục dài cạnh ức, cắt vuông góc thất trái tại mức ngang đỉnh các lá van hai lá. Tốc độ di chuyển của hình ảnh trên màn hình là 100 mm/s. Các thông số chính trên siêu âm TM bao gồm:

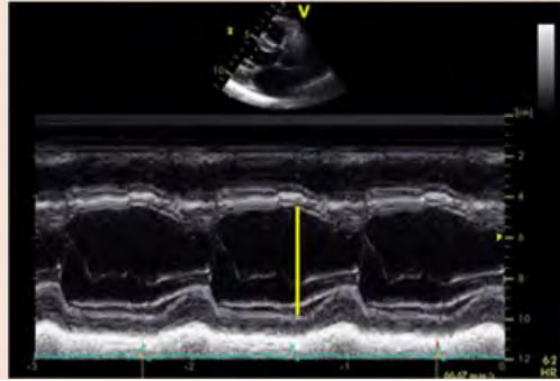
- Đường kính gốc động mạch chủ cuối tâm trương
Đường kính ngang của nhĩ trái cuối tâm thu
Đường kính thất trái cuối kỳ tâm trương (Dd - mm)
Đường kính thất trái cuối kỳ tâm thu (Ds - mm)
Bề dày vách liên thất cuối tâm trương của thất trái (IVSd - mm).
- Bề dày vách liên thất cuối tâm thu của thất trái (IVSs - mm).
Bề dày thành sau thất trái cuối tâm trương (LPWd - mm).
Bề dày thành sau thất trái cuối tâm thu (LPWs - mm).

Thông qua các thông số trên, phần mềm của hệ thống siêu âm sẽ tính toán được các thông số thể tích của thất trái theo phương pháp Teichholz, đánh giá chức năng của thất trái và khối lượng cơ thất trái:

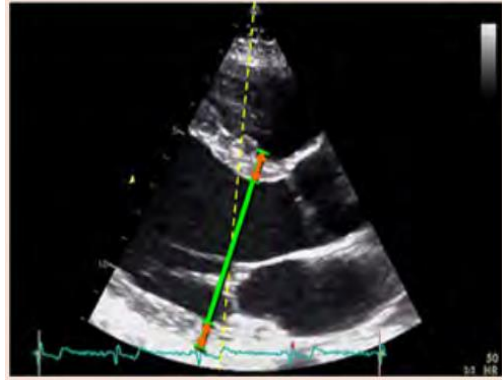
- Phân số tống máu thất trái (Ejection Fraction – EF):
$$EF\% = (EDV - ESV) / EDV \times 100 = SV / EDV \times 100$$
- Phân số co ngắn sợi cơ (%D):
$$\%D = (Dd - Ds) / Dd \times 100$$

Thông qua các mặt cắt cạnh ức trái trục dài và trục ngắn, mặt cắt 4 buồng tim và 5 buồng tim từ vị trí mỏm tim, tiến hành quan sát hình thái, cấu trúc của các buồng tim, các van tim. Thăm dò và đo đặc phổ Doppler dòng chảy qua van hai lá thu được bằng Doppler xung với cửa sổ Doppler được đặt tại đầu mút của bờ tự do của lá van hai lá trên mặt cắt 4 buồng tim nhìn từ mỏm tim. Để đảm bảo thu được phổ Doppler có tốc độ cao nhất và chính xác nhất, chúng tôi áp dụng khuyến cáo của nhóm tác giả của hội siêu âm tim Hoa Kỳ trong đó cửa sổ Doppler có kích

thước khoảng 2 mm, chùm tia Doppler phải ở giữa, có xu hướng song song với dòng chảy qua van hai lá, có sử dụng Doppler màu để xác định vị trí và hướng của chùm tia Doppler.



Hình 2.3. M mode tracing



Hình 2.4. 2D-guided linear measurements

Nguồn: *European Heart Journal-Cardiovascular Imaging* 16.3 (2015): 233-271

• **Các thông số đánh giá phổ Doppler của van hai lá bao gồm:**

• Vận tốc tối đa của sóng đồ đầy đầu tâm trương (E): là vận tốc cao nhất đo được của sóng đồ đầy đầu tâm trương và được tính theo cm/s.

• Vận tốc tối đa của sóng đồ đầy cuối tâm trương (A): là vận tốc cao nhất đo được của sóng đồ đầy cuối tâm trương và được tính theo cm/s.

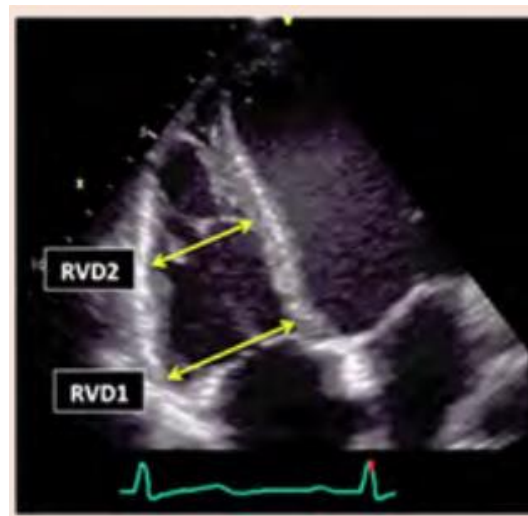
Siêu âm màu: được thực hiện kết hợp với siêu âm 2D để đánh giá, nhận xét các dòng chảy qua các van tim và các mạch máu lớn, đánh giá mức độ hở van tim.

+ **Các thông số đánh giá kích thước và chức năng tim phải:**

• Kích thước nhĩ phải: Cửa sổ siêu âm qua thành ngực ban đầu để lấy hình ảnh NP là mặt cắt bốn buồng tại mỏm. Từ cửa sổ này, diện tích NP được đo bằng cách viền quanh nhĩ vào cuối thì tâm thu thất (lúc thể tích lớn nhất) từ góc bên của vòng van ba lá đến góc vách liên nhĩ, loại bỏ phần diện tích giữa lá van và vòng van men theo lớp nội mạc nhĩ phải loại bỏ tĩnh mạch chủ trên và dưới và tiểu nhĩ phải. Giá trị tham chiếu giới hạn trên là 18 cm². Chiều dài nhĩ phải được lấy từ điểm giữa của vòng van ba lá đến điểm giữa của thành trên NP song song với vách liên nhĩ. Chiều ngắn NP được lấy từ điểm giữa của thành tự do NP đến vách liên nhĩ vuông góc với trục dọc nhĩ. Giá trị tham chiếu giới hạn trên là 53 và 44 mm.

• Kích thước cuối tâm trương thất phải: Đo tại mặt cắt 4 buồng từ mỏm tập trung vào thất phải, nghĩa là đầu dò được đặt đúng tại mỏm tim để TT ở trung tâm,

thấy rõ thành bên TP, kích thước TP là lớn nhất, đảm bảo TP không bị co ngắn lại và không thấy được đường ra TT. Các kích thước của TP bao gồm đường kính đáy (D1), giữa thất (D2) và chiều dài TP (D3). Đường kính đáy được xác định như kích thước trục ngắn lớn nhất ở 1/3 phía đáy TP ở mức ngang mặt phẳng vòng van ba lá. Đường kính giữa thất được đo ở 1/3 giữa TP tại mức của các cơ nhú TT. Chiều dài thất được lấy từ điểm giữa của mặt phẳng vòng van ba lá đến mỏm TP. Giá trị tham chiếu trên lần lượt là 41, 35 và 83 mm.



Hình 2.5. RV areas (inflow)

Hình 2.6. RV linear dimensions (inflow)

Nguồn: *European Heart Journal-Cardiovascular Imaging* 16.3 (2015): 233-271

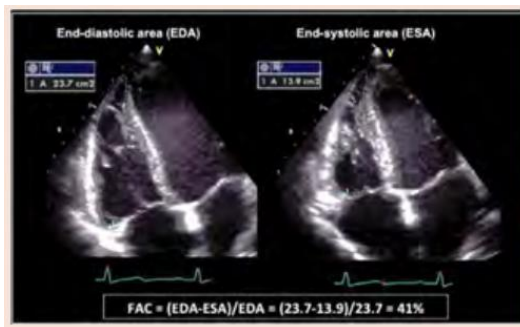
- Đường kính đường ra thất phải: Kích thước của ĐRTP được đo vào cuối thì tâm trương đầu phức bộ QRS. Ở mặt cắt trục dài cạnh ức, người ta đo đường kính của ĐRTP đoạn gần. Giá trị tham chiếu trên là 33 mm.

- Đo bề dày thành thất phải cuối tâm trương: Mặt cắt dưới sườn, lấy trên 2D hoặc TM, đo đoạn 1/3 giữa thành tự do thất phải ngang mức cơ nhú cuối thì tâm trương tại đỉnh của lá trước van ba lá. Từ mặt cắt dưới sườn tia siêu âm được chỉnh vuông góc với thành tự do TP, phép đo chỉ lấy lớp nội mạc thất phải, loại bỏ toàn bộ bè cơ và cơ nhú. Chuyển độ tập trung vào vùng thành thất, giảm độ sâu sẽ cải thiện rõ bờ nội mạc. Giá trị tham chiếu trên là 5 mm.

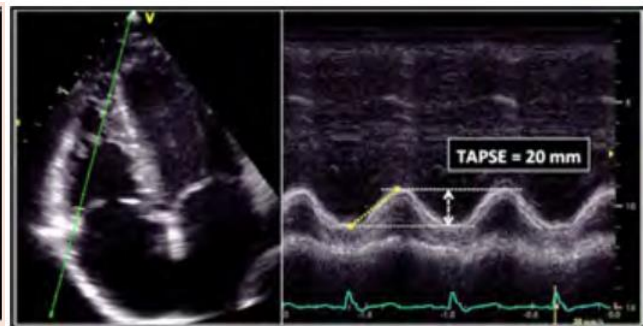
- Đo phân suất thay đổi diện tích thất phải được tính theo công thức sau = (Diện tích thất phải cuối thì tâm trương - diện tích thất phải cuối thì tâm thu): diện tích thất phải cuối thì tâm trương. Các chỉ số diện tích được đo tại mặt cắt bốn

buồng tập trung vào thất phải bằng cách viền nội mạc TP dưới các bề cơ ở thì tâm thu và tâm trương từ vòng van ba lá dọc theo thành tự do đến mỏm sau đó quay về vòng van đến vách liên thất. Giá trị tham chiếu dưới là 35%.

- Chỉ số TAPSE (tricuspid annular plane systolic excursion): vận động vòng van bên van ba lá trên M mode. TAPSE được đo bằng cách đặt con trỏ M-mode qua vòng van ba lá và đo khoảng cách vận động theo chiều dọc của vòng van ba lá tại đỉnh tâm thu khi người bệnh nín thở. Giá trị tham chiếu dưới là 16 mm.



Hình 2.7. FAC



Hình 2.8. TAPSE

Nguồn: *European Heart Journal-Cardiovascular Imaging* 16.3 (2015): 233-271

- Doppler mô vòng van bên van ba lá: Mặt cắt 4 buồng từ mỏm, dùng Doppler xung mô đặt tại vòng van bên van ba lá hoặc giữa vùng 1/3 dưới thành tự do thất phải. Các giá trị thu được gồm sóng S', E', A'. Giá trị tham chiếu dưới của sóng S' là 10 cm/s.

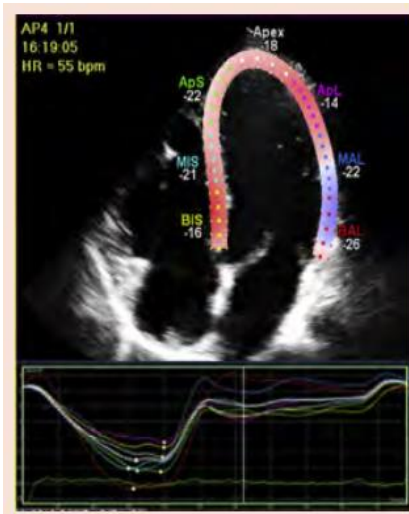
- Chỉ số Tei thất phải và Tei mô thất phải:

(IVRT+IVCT): ET

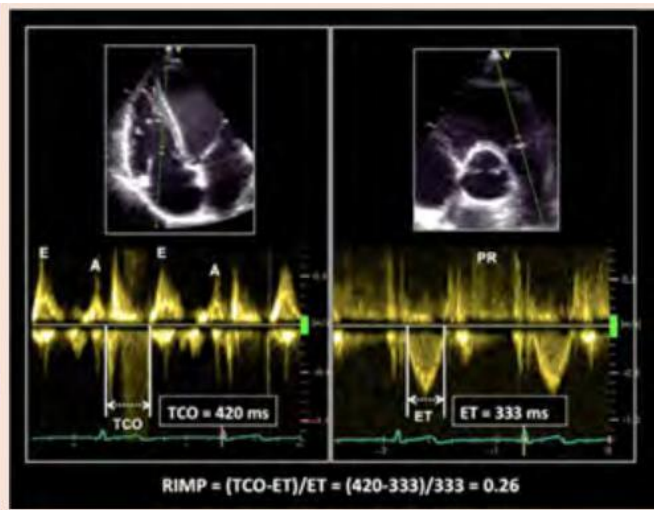
Tại mặt cắt 4 buồng từ mỏm, chỉ số Tei tim phải có thể có được từ hai phương pháp: phương pháp Doppler xung và Doppler mô. Trong phương pháp Doppler xung, ET được đo bằng Doppler xung ĐRTP (thời gian từ khi bắt đầu đến khi kết thúc dòng) và thời gian đóng – mở van ba lá được đo hoặc bằng Doppler xung của dòng qua van ba lá (thời gian từ khi kết thúc sóng A đến khi bắt đầu sóng E) hoặc bằng Doppler liên tục của dòng hở ba lá (thời gian từ khi bắt đầu đến khi kết thúc dòng). Các phép đo này được lấy từ các hình ảnh khác nhau nên cố gắng lấy các hình ảnh có cùng khoảng R-R để có được sự chính xác của phép đo. Ở phương pháp Doppler mô, mọi khoảng cách được đo cùng một nhịp với Doppler mô vòng van ba

lá. Giới hạn tham chiếu trên đối với chỉ số Tei tim phải là 0.4 cho phương pháp Doppler xung và 0.55 cho phương pháp Doppler mô xung.

- Sức căng thành thất phải bằng siêu âm đánh dấu mô cơ tim trên 2D (Global longitudinal systolic strain): Với vận tốc khung hình từ 40-80 khung/giây, lấy trị số trung bình qua 3 chu chuyển tim, chọn chu chuyển tim ổn định nhất, viền bằng tay theo bờ nội mạc thất phải trên mặt cắt bốn buồng từ mỏm. Giá trị tham chiếu dưới là giá trị tuyệt đối của 20%.



Hình 2.9. GS trên 2D



Hình 2.10. RV global function

Nguồn: *European Heart Journal-Cardiovascular Imaging* 16.3 (2015): 233-271

- Thông số đánh giá chức năng tâm trương thất phải: Mặt cắt 4 buồng tại mỏm, lấy Doppler xung dòng qua van 3 lá, đo: E, A, thời gian giảm tốc của sóng E, lấy Doppler mô tại vòng van bên van ba lá, đo: E', A'. Vì đồ đầy thì tâm trương của thất phải bị ảnh hưởng bởi hô hấp nên phép đo nhịp tim được đồng bộ hóa thời gian theo hô hấp. Ít nhất 3 nhịp cuối thì hít vào và 3 nhịp cuối thì thở ra được ghi lại, giá trị được lấy trung bình. Mức độ rối loạn chức năng tâm trương TP được đánh giá như sau: Tỷ lệ E/A < 0.8 gợi ý giảm thư giãn thất, E/A từ 0.8 đến 2.1 với E/E' > 6 hoặc ưu thế dòng tâm trương trong tĩnh mạch gan gợi ý đồ đầy giá bình thường và E/A > 2.1 với thời gian giảm tốc < 120 ms gợi ý đồ đầy hạn chế.

+ Các thông số đánh giá áp lực buồng thất phải:

- Chênh áp tối đa của thất phải lấy qua Doppler liên tục của phổ hở van ba lá, áp dụng phương trình Bernoulli: $P_{tp} - P_{np} = 4V_{max}^2$ (mm Hg)

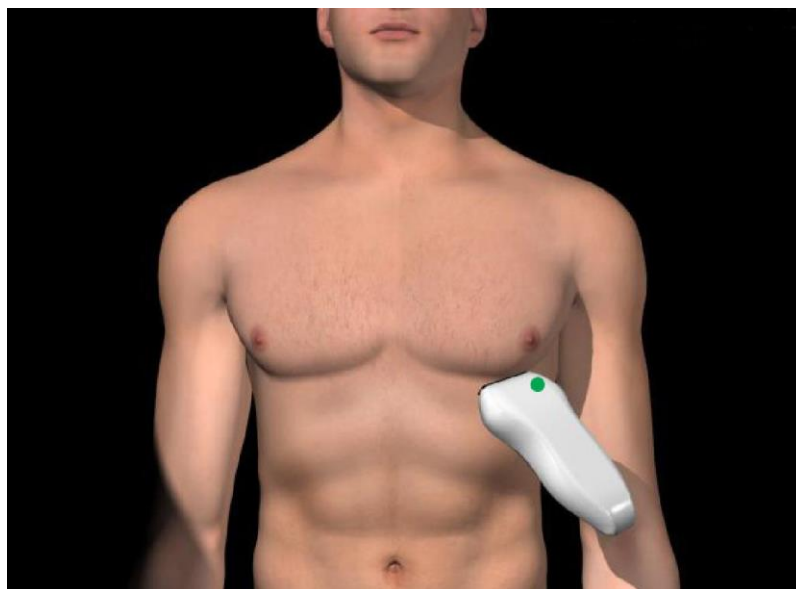
- Chỉ số lệch tâm thất trái: Chỉ số giữa đường kính trước- sau và đường kính bên -vách liên thất của thất trái (LVAP/LVSL)

+Đánh giá hậu gánh, đo ALĐMP.

Chúng tôi đo chênh áp giữa hai buồng tim thất phải và nhĩ phải cộng thêm áp lực NP. Áp lực nhĩ phải được ước tính qua kích thước và độ co giãn theo hô hấp của tĩnh mạch chủ dưới. Lấy TM cắt vuông góc với tĩnh mạch chủ dưới cách 0.5-3 cm lỗ đổ vào nhĩ phải của tĩnh mạch chủ dưới, cuối thì thở ra. Đánh giá sự thay đổi theo hô hấp bằng cách yêu cầu bệnh nhân hít sâu, nhanh, mạnh sau đó thở ra nhẹ nhàng. Nếu kích thước tĩnh mạch chủ dưới $<$ hoặc $=$ 21 mm, co giãn theo hô hấp $>$ 50% ước tính áp lực nhĩ phải là 3 mmHg. Nếu kích thước tĩnh mạch chủ dưới $>$ 21 mm, co giãn theo hô hấp $<$ 50% thì áp lực nhĩ phải khoảng 15 mmHg. Nếu kích thước tĩnh mạch chủ dưới $<$ 21 mm, co giãn theo hô hấp $>$ 50% hay ngược lại thì áp lực nhĩ phải ước tính 5-8 mmHg. Tăng áp phổi nhẹ được tính khi có ALĐMP tâm thu ước tính từ 36- 50 mmHg, tương đương với vận tốc dòng hở ba lá lấy qua Doppler liên tục là khoảng từ 2,8 m/s. Tăng áp phổi mức độ vừa đến nhiều có ALĐMP tâm thu ước tính trên 50 mmHg, tương đương với vận tốc của dòng hở ba lá trên 3.4 m/s.

+Đánh giá tràn dịch màng ngoài tim:

Tại các mặt cắt trục dài cạnh ức, trục ngắn cạnh ức, 4 buồng từ mỏm, dưới sườn.



Hình 2.11. Hình ảnh vị trí đặt đầu dò siêu âm mặt cắt 4 buồng tại mỏm

(Nguồn: *The international Journal of Cardiac Imaging*, 14, p 241- 250)

2.3.3.3. Test đi bộ 6 phút:

Thực hiện tại Trung tâm Dự ứng- MDLS, Bệnh viện Bạch Mai theo hướng dẫn của Hội Lồng ngực Hoa Kỳ 2010.¹²³ Test được thực hiện tại hành lang của trung tâm trên quãng đường 15 m được đánh dấu tại 0 m, 15 m và mỗi 5 m, sau khi bệnh nhân được siêu âm tim và trong cùng ngày với ngày làm siêu âm tim. Ghế được đặt dọc theo quãng đường cho bệnh nhân ngồi nghỉ khi cần thiết. Bệnh nhân mặc quần áo và đi giày thích hợp, có thể sử dụng dụng cụ hỗ trợ đi lại. Bệnh nhân được gắn thiết bị theo dõi bão hòa oxy và nhịp tim, được giải thích về thang điểm Borg để đánh giá mức độ khó thở và mệt trước và sau khi thực hiện test. Người bệnh được hướng dẫn để đi được càng nhiều càng tốt quãng đường trong vòng 6 phút, có thể đi chậm, dừng, nghỉ khi cần thiết và tiếp tục khi có thể. Thời gian 6 phút được đếm ngược và tính giờ khi người bệnh bắt đầu đi. Người bệnh được thông báo thời gian còn lại sau mỗi phút và 15 giây trước khi kết thúc test. Các số liệu được ghi lại bao gồm: tổng quãng đường đi được trong 6 phút, điểm Borg đánh giá khó thở và mệt trước và sau khi làm test, nhịp tim và bão hòa oxy. Chống chỉ định tuyệt đối thực hiện test bao gồm tiền sử đau thắt ngực không ổn định hoặc nhồi máu cơ tim mới xảy ra trong vòng 1 tháng, đây cũng là tiêu chuẩn loại trừ bệnh nhân của nghiên cứu. Chống chỉ định tương đối là nhịp tim lúc nghỉ > 120 chu kỳ/phút, huyết áp tâm thu > 180 mmHg, huyết áp tâm trương > 100 mmHg. Trong quá trình thực hiện test, khi bệnh nhân có một trong các triệu chứng đau ngực, khó thở không dung nạp được, chuột rút chân, choáng, vã mồ hôi, vẻ mặt tái nhợt thì cần dừng test đi bộ ngay.

Thang điểm Borg do nhà khoa học của Thụy Điển là Gunnar Borg tạo ra vào năm 1960 nhằm xác định mức độ cảm nhận sự gắng sức dựa trên những phản ứng của cơ thể về mặt thể chất. Tổng điểm nằm trong khoảng từ 6 đến 20 điểm, trong đó 6 điểm là không gắng sức và 20 điểm là ngưỡng gắng sức tối đa. Thang điểm Borg sửa đổi nằm trong khoảng từ 0 đến 10, cụ thể như sau:

- | | |
|------------------------|----------------------------------|
| 0. Không khó thở gì. | 6. Có một vài khó khăn |
| 1. Chỉ thoáng nhận ra. | 7. Nặng vừa |
| 2. Rất nhẹ. | 8. Nặng |
| 3. Nhẹ | 9. Rất nặng |
| 4. Nhẹ vừa. | 10. Mức hoảng sợ, khó thở tối đa |
| 5. Vừa | |

2.3.4. Xử lý số liệu

- Tất cả các số liệu thu thập được qua nghiên cứu sẽ được xử lý theo thuật toán thống kê Y học và chương trình xử lý số liệu SPSS 18.0 cho Windows. Làm sạch số liệu bằng các test thống kê missing. Tất cả các test thống kê đều sử dụng khoảng tin cậy là 95%.

- Các biến định tính như giới tính, triệu chứng lâm sàng, mức độ hạn chế thể lực... được trình bày bằng tần suất, tỷ lệ phần trăm và dùng phép kiểm test χ^2 hoặc Fisher exact test, test Anova.

- Các biến định lượng như tuổi, tần số tim, tần số thở, kích thước các buồng tim... được trình bày bằng các chỉ số trung bình, độ lệch chuẩn và dùng các phép kiểm tương ứng như Student T test. Các khác biệt có ý nghĩa thống kê khi $p < 0,05$. Các so sánh được hình thành trong từng nhóm bệnh giữa các phân nhóm không và có TADMP dựa vào PASP ước tính trên siêu âm với từng mức độ: không TADMP, TADMP nhẹ, TADMP vừa- nhiều.

- Sử dụng thuật toán tính Effect size (ES, f^2) đánh giá ý nghĩa của p đối với các cỡ mẫu nhỏ hơn 30. Với $p < 0,05$ có $ES > 0,2$ ở các phân nhóm có cỡ mẫu nhỏ thì sự khác biệt vẫn có ý nghĩa thống kê.

- Sử dụng mô hình hồi quy tuyến tính đơn biến để xác định mối liên quan giữa các biến định lượng với hệ số hồi quy r. 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.

Sử dụng mô hình hồi quy đa biến Logistic để xác định ảnh hưởng của các yếu tố nguy cơ độc lập với các biến phụ thuộc là biến nhị phân và mô hình hồi quy đa

biến tuyến tính để xác định ảnh hưởng của các yếu tố nguy cơ độc lập với các biến phụ thuộc là biến liên tục. 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.

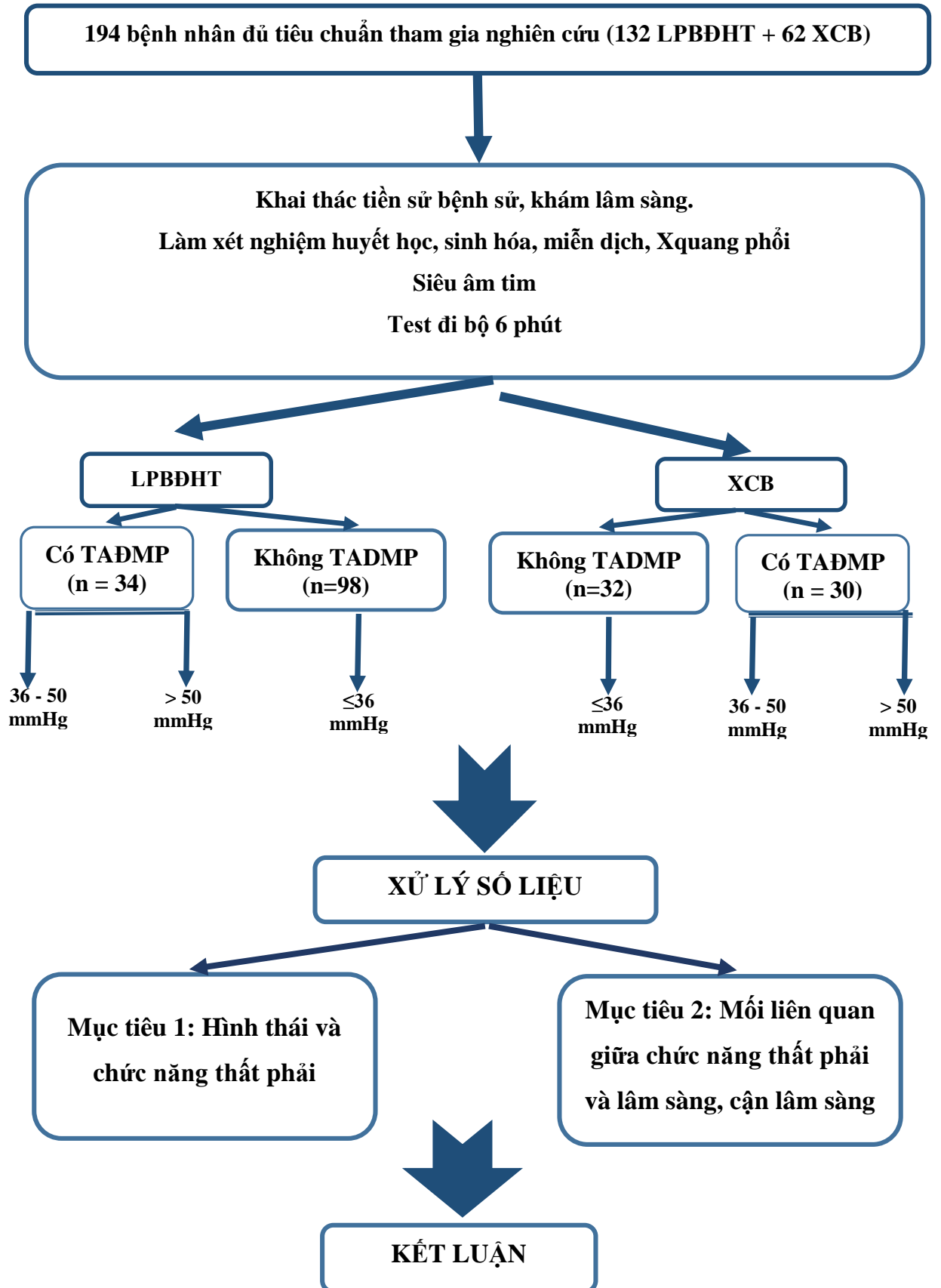
- Sử dụng mô hình diện tích dưới đường cong ROC (Receiver Operating Characteristic) để xác định khả năng chẩn đoán của các xét nghiệm với các phân nhóm có tăng áp và không TADMP. Xác định điểm cut-off của xét nghiệm có khả năng chẩn đoán bằng cách tìm điểm Youden (chỉ số J).

2.4. Đạo đức nghiên cứu

Chúng tôi tiến hành tuyển bệnh nhân nghiên cứu tại Trung tâm Dị ứng-MDLS, Bệnh viện Bạch Mai và Viện Da liễu Trung ương với sự đồng ý của Trung tâm và Bệnh viện. Đối tượng nghiên cứu được lựa chọn chặt chẽ theo tiêu chuẩn lựa chọn và loại trừ. Chúng tôi cam kết tiến hành nghiên cứu một cách trung thực và giữ kín thông tin về người bệnh.

Đạo đức nghiên cứu đã được thông qua và cấp chứng nhận chấp thuận của Hội đồng đạo đức trong nghiên cứu y sinh học của Trường Đại học Y Hà Nội số 36/HĐĐĐĐHYHN ký ngày 06/01/2017 trong quá trình thông qua đề cương nghiên cứu.

SƠ ĐỒ NGHIÊN CỨU



CHƯƠNG 3

KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU

3.1. Đặc điểm chung của nhóm bệnh nhân

3.1.1. Đặc điểm tuổi, giới, chỉ số khối cơ thể của nhóm bệnh nhân

Bảng 3.1. Đặc điểm tuổi, giới phân theo các nhóm bệnh lý (n=194)

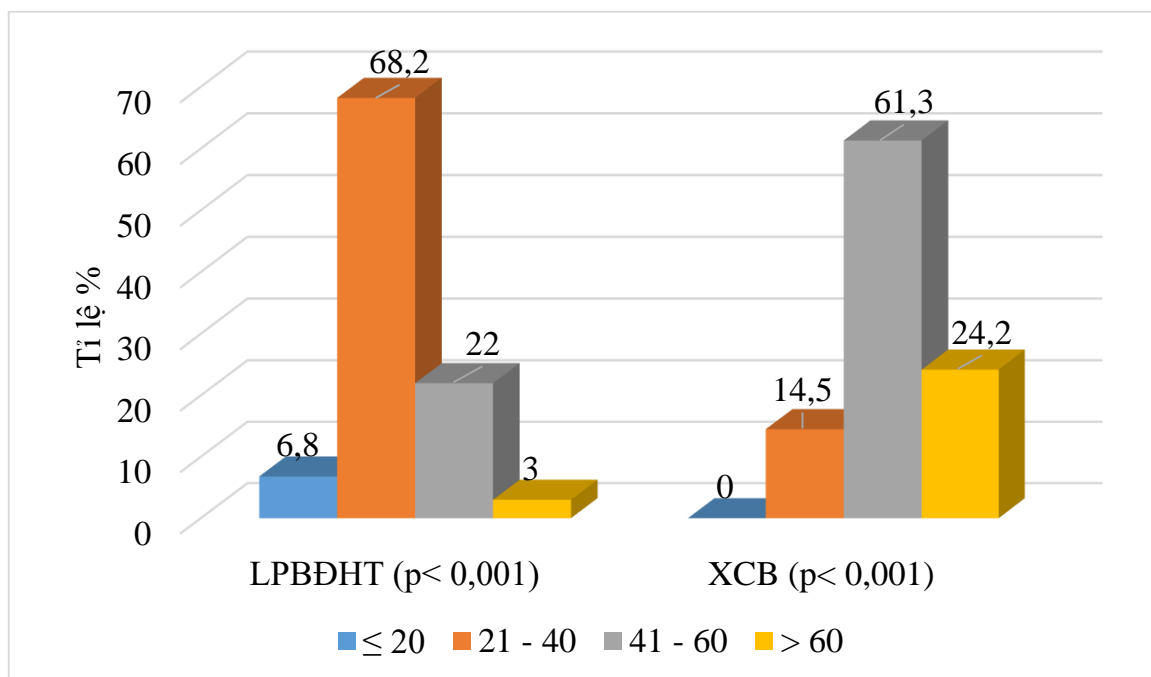
Nhóm bệnh	n	Tuổi trung bình		Tỷ lệ nữ		Tỷ lệ TADMP (%)
		$\bar{X} \pm SD$ (năm)	p	n	%	
LPBDHT	132	34,27 ± 11,15	< 0,001	116	87,9	25,76
XCB	62	52,79 ± 10,24		54	87,1	48,39

Nhận xét: Nhóm bệnh nhân lupus ban đỏ hệ thống có độ tuổi trung bình thấp hơn hẳn so với nhóm bệnh nhân xơ cứng bì. Cả hai bệnh lý đều chủ yếu hay gặp ở nữ giới.

Bảng 3.2. So sánh tuổi của nhóm có và không tăng áp động mạch phổi (n=232)

Nhóm	Có TADMP			Không TADMP			p CI 95%
	n	Min - Max (năm)	$\bar{X} \pm SD$ (năm)	n	Min - Max (năm)	$\bar{X} \pm SD$ (năm)	
LPBDHT	34	18 – 69	36,74 ± 14,04	98	18 – 64	33,42 ± 9,89	0,210 -8,57 – 1,94
XCB	30	31 – 72	53,20 ± 10,96	32	33 – 68	52,41 ± 9,68	0,763 -6,04 – 4,52

Nhận xét: Không có sự khác biệt về tuổi trung bình của nhóm bệnh nhân có và không có tăng áp động mạch phổi ở cả hai nhóm bệnh lý.



Biểu đồ 3.1. Đặc điểm phân bố nhóm tuổi

Nhận xét: Phân bố nhóm tuổi ở bệnh nhân lupus ban đỏ hệ thống hay gặp ở độ tuổi trẻ thuộc nhóm tuổi 21 – 40 tuổi, trong khi đó, các bệnh nhân xơ cứng bì hay gặp nhất ở độ tuổi 41 – 60 tuổi.

Bảng 3.3. Tỷ lệ giới tính nhóm có và không có tăng áp động mạch phổi

Nhóm		Nữ		Nam		p	OR 95% CI
		n	%	n	%		
LPBDHT (n=132)	TAĐMP	30	88,2	4	11,8	0,941	0,956 (0,29 – 3,19)
	Không TAĐMP	86	87,8	12	12,2		
XCB (n=62)	TAĐMP	25	83,3	5	16,7	0,467	1,93 (0,42 – 8,91)
	Không TAĐMP	29	90,6	3	9,4		

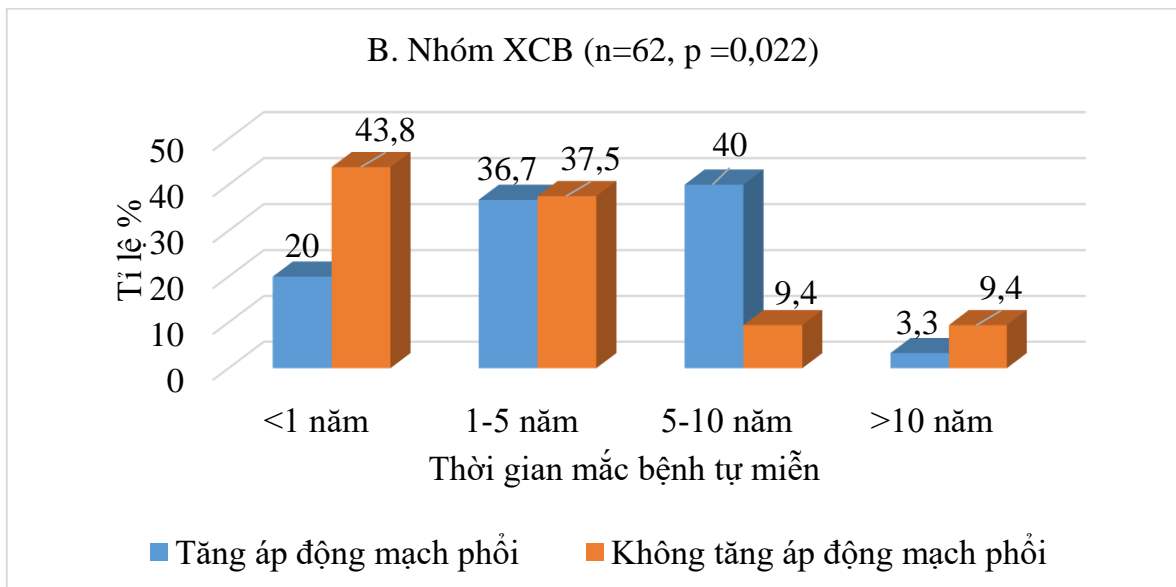
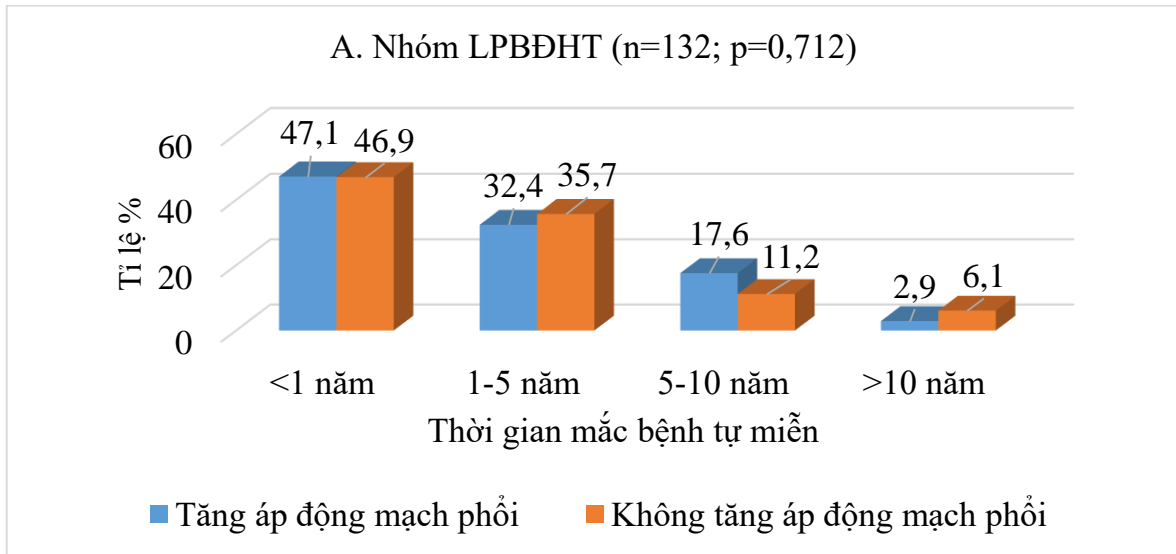
Nhận xét: Tỷ lệ phân bố giới tính giữa nhóm tăng áp động mạch phổi và không tăng áp động mạch phổi là như nhau ở cả bệnh nhân lupus ban đỏ hệ thống và xơ cứng bì.

Bảng 3.4. Đặc điểm thể trạng của nhóm bệnh nhân

Nhóm bệnh		BMI (kg/cm ²)		BSA (m ²)	
		Min-Max	$\bar{X} \pm SD$	Min-Max	$\bar{X} \pm SD$
LPĐHT (n=132)	TADMP	14,02 – 25,63	19,68 ± 2,62	1,26 – 1,95	1,46 ± 0,13
	Không TADMP	14,72 – 29,43	19,99 ± 2,51	1,23 – 1,71	1,45 ± 0,10
	p	0,540		0,863	
	CI 95%	(-0,69) – 1,31		(-0,05) – 0,04	
XCB (n=62)	TADMP	14,98 – 25,53	19,59 ± 2,03	1,23 – 1,72	1,44 ± 0,12
	Không TADMP	15,81 – 27,89	20,03 ± 2,91	1,28 – 1,66	1,42 ± 0,10
	p	0,491		0,646	
	CI 95%	(-0,84) – 1,72		(-0,07) – 0,04	

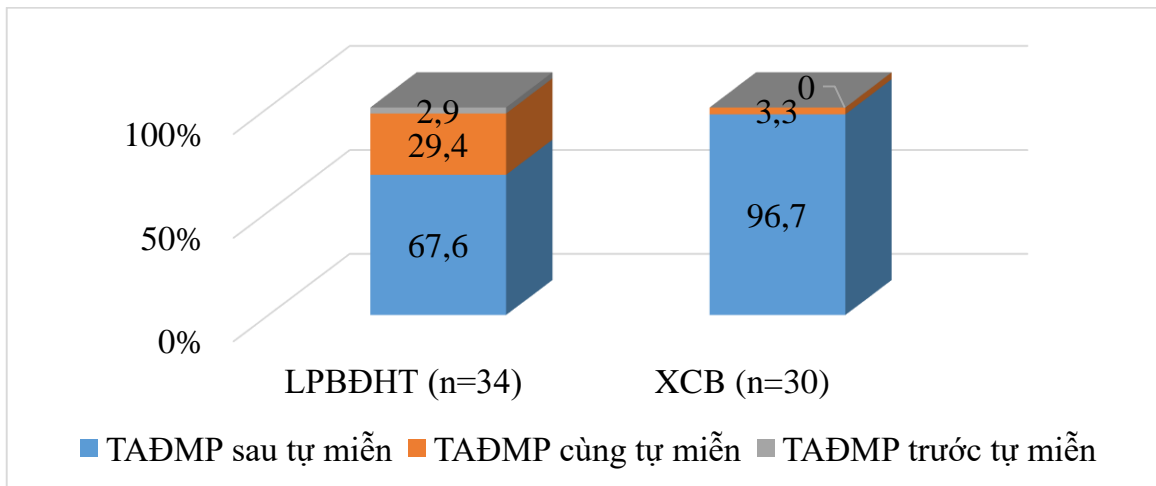
Nhận xét: Chỉ số khối cơ thể, diện tích da của các bệnh nhân thuộc hai nhóm bệnh lý đều nằm trong giới hạn bình thường và không có sự khác biệt giữa bệnh nhân có tăng áp động mạch phổi và không tăng áp động mạch phổi.

3.1.2. Đặc điểm tiền sử bệnh của nhóm bệnh nhân



Biểu đồ 3.2. Đặc điểm thời gian mắc bệnh của nhóm bệnh nhân

Nhận xét: Thời gian mắc bệnh tự miễn ở bệnh nhân lupus ban đỏ hệ thống chủ yếu dưới 5 năm. Ở nhóm bệnh nhân xơ cứng bì, có sự khác biệt rõ về tỷ lệ phân bố thời gian mắc bệnh giữa nhóm tăng áp động mạch phổi và không tăng áp động mạch phổi. Tỷ lệ bệnh nhân có tiền sử mắc bệnh dưới 1 năm ở nhóm không tăng áp động mạch phổi cao hơn nhóm tăng áp động mạch phổi, trong khi tỷ lệ mắc bệnh 5-10 năm ở nhóm có tăng áp động mạch phổi cao hơn nhóm không tăng áp động mạch phổi.



Biểu đồ 3.3. Thời điểm chẩn đoán TADMP so với bệnh tự miễn

Nhận xét: Trong các bệnh nhân TADMP chỉ có 1 bệnh nhân có chẩn đoán TADMP trước khi chẩn đoán bệnh tự miễn (LPBDHT). Còn lại đa số là chẩn đoán TADMP sau khi chẩn đoán bệnh tự miễn. Thời gian từ lúc chẩn đoán mắc bệnh tự miễn đến lúc chẩn đoán TADMP trung bình: nhóm nhóm lupus ban đỏ hệ thống là $44,09 \pm 40,65$ tháng, nhóm xơ cứng bì là $56,05 \pm 50,2$ tháng.

3.1.3. Đặc điểm lâm sàng nhóm bệnh nhân

Bảng 3.5. Đặc điểm chỉ số sinh tồn của nhóm bệnh nhân

Bảng 3.5a. Lupus ban đỏ hệ thống

ALĐMP		≤ 36 mmHg (n=98) (A)	36 – 50mmHg (n=18) (B)	> 50 mmHg (n=16) (C)	p	ES, f2
Mạch (ck/p)	$\bar{X} \pm SD$	89,01 \pm 13,85	89,56 \pm 9,99	89,88 \pm 10,54	0,962	
	Min- Max	65 - 148	76 - 120	70 - 110		
HATT (mmHg)	$\bar{X} \pm SD$	120,0 \pm 14,80	114,44 \pm 13,38	110,0 \pm 8,94	0,018	1,00
	Min- Max	100 - 180	90 - 140	100 - 120		
HATTr (mmHg)	$\bar{X} \pm SD$	75,46 \pm 10,96	73,33 \pm 9,08	68,12 \pm 8,34	0,034	0,78
	Min- Max	60 - 100	60 - 90	60 - 80		
SpO2 (%)	$\bar{X} \pm SD$	98,11 \pm 0,96	97,72 \pm 1,36	97,81 \pm 1,22	0,251	
	Min- Max	96 - 100	95 - 99	95 - 99		

Ghi chú: giá trị p so sánh giữa phân nhóm A với B: a, so sánh giữa phân nhóm A với C: b, so sánh giữa phân nhóm B với C: c. ES: Effect size đánh giá mức độ ý nghĩa của p với các cỡ mẫu nhỏ hơn 30, có ý nghĩa khi $ES > 0,2$.

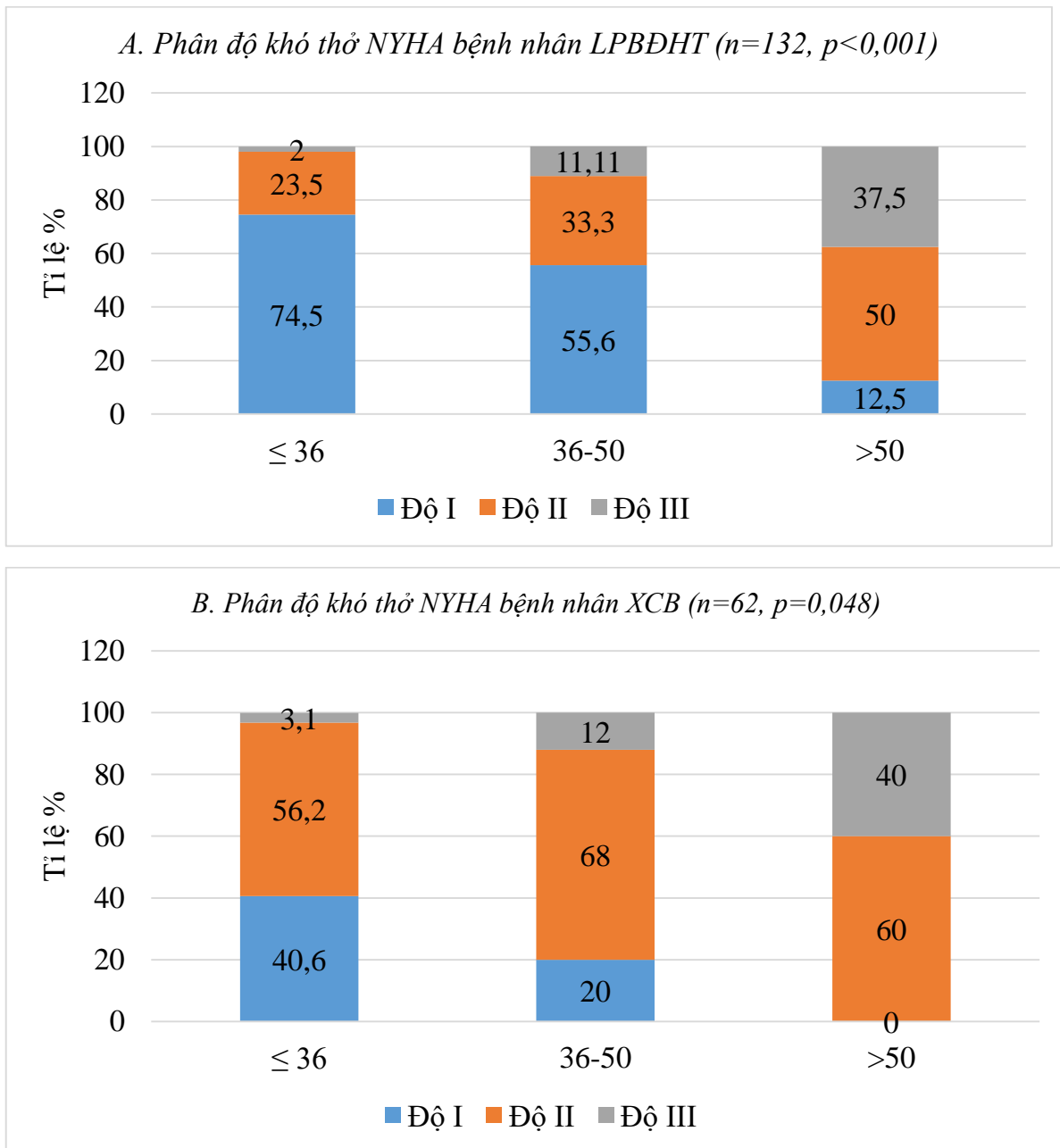
* < 0,05; ** < 0,01; *** < 0,001

Bảng 3.5b. Xơ cứng bì

ALĐMP		≤ 36mmHg (n=32) (A)	36 –50mmHg (n=25) (B)	> 50mmHg (n=5) (C)	p
Mạch (ck/p)	$\bar{X} \pm SD$	85,97 ± 13,13	84,16 ± 10,99	84,0 ± 13,42	0,842
	Min- Max	68 – 131	70 – 110	65 - 95	
HATT (mmHg)	$\bar{X} \pm SD$	112,03 ± 15,95	114,20 ± 13,52	111,0 ± 14,32	0,828
	Min- Max	90 - 150	90 – 150	95 - 130	
HATTr (mmHg)	$\bar{X} \pm SD$	69,69 ± 9,06	70,80 ± 11,52	70,0 ± 10,0	0,919
	Min- Max	60 - 90	60 – 90	60 -80	
SpO2 (%)	$\bar{X} \pm SD$	97,69 ± 1,42	98,28 ± 1,21	96,60 ± 3,72	0,086
	Min- Max	96 – 100	95 – 99	95 – 99	

Nhận xét: Trong nhóm bệnh lupus ban đỏ hệ thống: huyết áp tâm thu, huyết áp tâm trương giảm khi áp lực động mạch phổi tăng lên. Trong khi chỉ số SpO2, mạch ở các bệnh nhân có và không tăng áp động mạch phổi lại không có sự khác biệt.

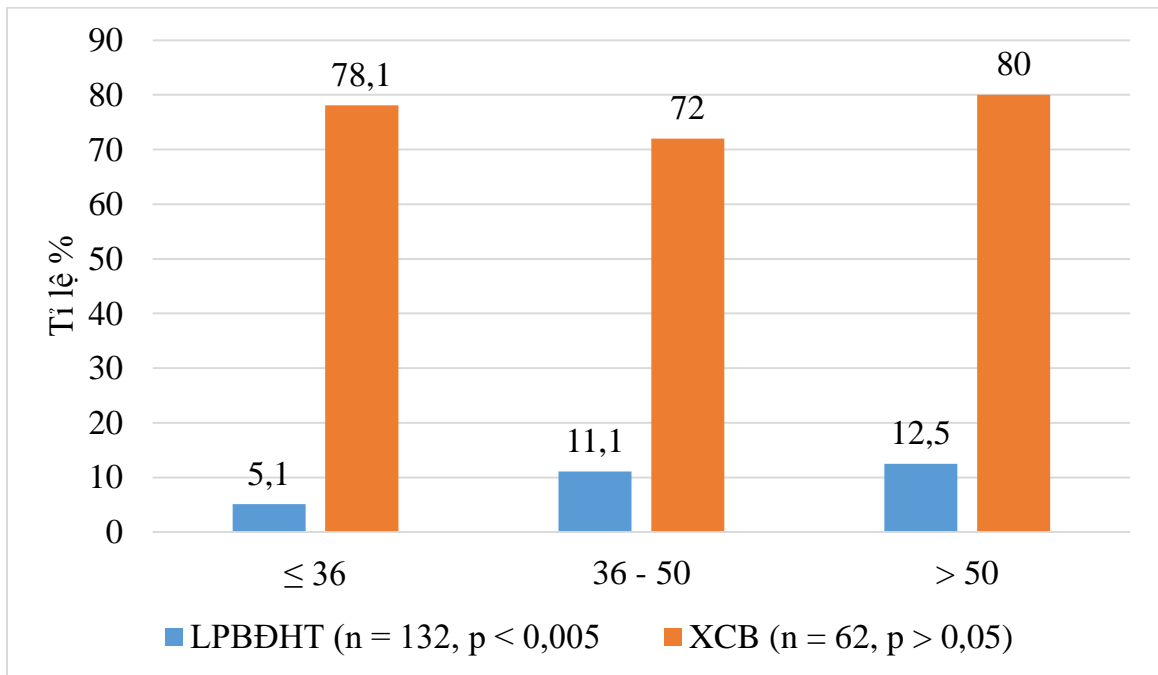
Trong nhóm bệnh nhân xơ cứng bì không thấy có sự khác biệt về huyết động, SPO2, mạch giữa nhóm bệnh nhân có và không có tăng áp động mạch phổi.



Biểu đồ 3.4. Mức độ khó thở của nhóm bệnh nhân

Nhận xét: Ở nhóm lupus ban đỏ hệ thống, tỷ lệ khó thở độ II, III cao nhất ở nhóm tăng áp động mạch phổi vừa- nhiều (> 50 mmHg), trong khi tỷ lệ khó thở độ I cao nhất ở nhóm không tăng áp động mạch phổi đều có ý nghĩa thống kê.

Nhóm xơ cứng bì có tỷ lệ khó thở NYHA III cao nhất ở nhóm áp lực động mạch phổi > 50 mmHg, trong khi mức độ khó thở NYHA II cao nhất ở nhóm áp lực động mạch phổi 36 – 50 mmHg, khác biệt có ý nghĩa thống kê.



Biểu đồ 3.5. Tỷ lệ xuất hiện hội chứng Raynaud

Nhận xét: Tỷ lệ gặp hội chứng Raynaud ở nhóm bệnh nhân xơ cứng bì cao hơn hẳn so với bệnh nhân lupus ban đỏ hệ thống nhưng không có sự khác biệt về tỷ lệ gặp hội chứng Raynaud ở các mức độ tăng áp động phổi. Trong khi đó, nhóm bệnh nhân lupus ban đỏ hệ thống có sự khác biệt về tỷ lệ xuất hiện hội chứng Raynaud giữa các mức áp lực động mạch phổi, ở nhóm có tăng áp phổi nhẹ và vừa-nhiều thì tỷ lệ gặp hội chứng Raynaud cao hơn so với nhóm không tăng áp động mạch phổi.

Bảng 3.6. Khoảng cách test đi bộ 6 phút

Nhóm	n	Test đi bộ 6 phút (m)				Dấu hiệu khó thở đột ngột		
		Min- Max (m)	$\bar{X} \pm SD$ (m)	p	ES, f2	%	p	
LPB ĐHT	≤ 36 mmHg	98	210 – 650	467,96 ± 94,93	< 0,001 a*, b***,c*	4,45	3,1	<0,001
	36-50 mmHg	18	140 – 560	411,11 ± 111,67			11,1	
	>50 mmHg	16	180 – 490	332,31 ± 109,09			37,5	
XCB	≤ 36 mmHg	32	180 – 480	369,69 ± 71,05	0,084		21,9	>0,05
	36-50 mmHg	25	190 – 500	329,60 ± 82,49			36,0	
	>50 mmHg	5	190 – 430	310,0 ± 88,6			60,0	

Nhận xét: Nhóm bệnh nhân lupus ban đỏ hệ thống có sự khác biệt rõ ràng về khoảng cách đi bộ 6 phút, tỷ lệ bệnh nhân có dấu hiệu khó thở đột ngột giữa các

mức độ tăng áp động mạch phổi. Khi áp lực động mạch phổi càng tăng thì khoảng cách đi bộ càng ngắn lại, tỷ lệ bệnh nhân có dấu hiệu khó thở đột ngột càng tăng lên. Trong khi đó, ở nhóm bệnh nhân xơ cứng bì thì không có sự khác biệt về khoảng cách test đi bộ 6 phút và tỷ lệ dấu hiệu khó thở đột ngột giữa có mức áp lực động mạch phổi.

Bảng 3.7. Đặc điểm các chỉ số cận lâm sàng khác của nhóm bệnh nhân

Bảng 3.7a. Nhóm lupus ban đỏ hệ thống (n=132)

Chỉ số		≤ 36 mmHg(A)	36-50 mmHg(B)	>50 mmHg(C)	p	ES, f2
Ure (mmol/L)	$\bar{X} \pm SD$	6,89 ± 5,46	13,54 ± 14,66	9,48 ± 5,18	0,006	0,79
	Min - Max	0,5 – 37,6	3,3 – 56	3,1 – 22,3		
Creatinin (μmol/L)	$\bar{X} \pm SD$	84,52 ± 57,09	100,71 ± 78,41	84,47 ± 43,91	0,583	
	Min - Max	31 – 428	43 – 310	32 -202		
MLCT (ml/phút/1,73m ²)	$\bar{X} \pm SD$	79,91 ± 29,90	70,72 ± 30,91	76,00 ± 43,39	0,530	
	Min - Max	11,58 – 166	17,76 – 118,0	22,36 – 213,64		
NTproBNP (pmol/L)	Mean - Median	121,06 - 23,54	301,91 – 102,21	455,51 – 269,89	0,005 b**	10,22
	Min - Max	0,59 – 3412,89	4,1 – 1023,19	10,58 – 1795		
Hb (g/L)	≥ 120	Tỷ lệ %	36 (39,1%)	4 (23,5%)	8 (50,0%)	0,284
	<120		56 (60,9%)	13 (76,5%)	8 (50,0%)	

Bảng 3.7b. Nhóm xơ cứng bì (n=62)

Chỉ số		≤ 36 mmHg(A)	36-50 mmHg(B)	>50 mmHg(C)	p	
Ure (mmol/L)	$\bar{X} \pm SD$	4,71 ± 1,63	4,85 ± 2,04	7,18 ± 3,62	0,071	
	Min - Max	2,2 – 9,4	2 – 10,9	4 - 11		
Creatinin (μmol/L)	$\bar{X} \pm SD$	61,09 ± 14,17	66,46 ± 22,14	70,68 ± 16,09	0,389	
	Min - Max	31 – 90	41 – 146	52 - 90		
MLCT (ml/phút/1,73m ²)	$\bar{X} \pm SD$	74,43 ± 19,59	67,79 ± 16,10	76,97 ± 33,09	0,416	
	Min - Max	43,42 – 133,36	43,82 – 102,49	56,19 – 133,91		
NTproBNP (pmol/L)	Mean - Median	58,46 – 18,20	278,15 – 134,56	318,18 – 116,28	0,055	
	Min - Max	1,4 – 652,8	4,66 - 912,45	52,6 – 987,56		
Hb (g/L)	≥ 120	Tỷ lệ %	27 (84,4%)	20 (80,0%)	4 (80,0%)	0,903
	<120		5 (15,6%)	5 (20,0%)	1 (20,0%)	

Nhận xét: Ure trung bình của nhóm bệnh nhân lupus ban đỏ hệ thống tăng ở cả ba mức áp lực động mạch phổi, trong khi nhóm bệnh xơ cứng bì trong giới hạn bình thường. Trong cả hai nhóm bệnh không có sự khác biệt về mức lọc cầu thận ở các mức áp lực động mạch phổi. Tỷ lệ thiếu máu ở nhóm bệnh nhân lupus ban đỏ hệ thống cao hơn so với nhóm xơ cứng bì, tuy nhiên không có sự khác biệt ở các mức áp lực độ áp lực động mạch phổi.

Nồng độ NT – proBNP ở nhóm lupus ban đỏ hệ thống tăng có ý nghĩa khi áp lực động mạch phổi tăng, trong khi ở nhóm xơ cứng bì nồng độ này có xu hướng tăng nhưng không có khác biệt giữa các mức áp lực động mạch phổi ($p=0,055$).

Bảng 3.8. Đặc điểm tự kháng thể của các nhóm bệnh nhân

Bảng 3.8a. Nhóm lupus ban đỏ hệ thống (n=132)

Đặc điểm	Không TADMP		TADMP		P CI 95%	OR
	n	%	n	%		
ANA dương tính	65	87,8	26	96,3	0,208 (0,43 – 29,86)	3,6
DsDNA dương tính	60	80	22	81,5	0,868 (0,35 – 3,38)	1,1
Anti Sm dương tính	6	75	2	66,7	>0,05 ^a	
SS-A dương tính	4	80	1	100	>0,05 ^a	
SS-B dương tính	2	40	0	0	>0,05 ^a	
Anti - RNP	4	40	0	0	0,092 ^a	
Cardiolipin IgM dương tính	10	19,6	4	20	0,970 (0,28 – 3,74)	1,03
Cardiolipin IgG dương tính	11	21,6	2	10	0,257	
Beta glycoprotein IgM dương tính	6	11,8	3	14,3	0,769 (0,28 – 5,55)	1,25
Beta glycoprotein IgG dương tính	6	12,0	2	9,5	0,763 (0,14 – 4,18)	0,77
Anti – phospholipid IgM dương tính	5	15,2	3	20	0,676 (0,28 – 6,82)	1,4
Anti – phospholipid IgG dương tính	4	12,1	5	33,3	0,081 (0,81 – 16,22)	3,6

Bảng 3.8b. Nhóm xơ cứng bì (n=62)

Đặc điểm	Không TADMP		TADMP		p
	n	%	n	%	
ANA dương tính	12	100	4	66,7	0,098 ^a
Anti RNP dương tính	4	44,4	0	0	0,491 ^a
Anti Scl - 70 dương tính	8	72,7	3	60	1,00 ^a

a: Fisher's Exact Test

Nhận xét: Tần suất xuất hiện các tự kháng thể không có sự khác biệt giữa phân nhóm có tăng áp động mạch phổi và nhóm không tăng áp động mạch phổi ở cả hai nhóm bệnh.

3.2. Đặc điểm hình thái, chức năng tim phải

3.2.1. Đặc điểm hình thái

Bảng 3.9. Đặc điểm hình thái thất phải
Bảng 3.9a. Nhóm lupus ban đỏ hệ thống

Chỉ số	Nhóm TADMP (n=34)		Nhóm không TADMP (n=98)		P (CI 95%)
	Min-Max	$\bar{X} \pm SD$	Min-Max	$\bar{X} \pm SD$	
D0 (mm)	18 - 29	22,64 ± 2,82	16 - 36	22,33 ± 3,22	0,629 (-1,53) – 0,93
D1 (mm)	22 - 45	30,18 ± 5,98	21 - 40	28,01 ± 4,15	0,057 (-4,40) – (-0,67)
D2 (mm)	17 - 47	25,56 ± 6,72	15 - 38,7	22,65 ± 4,37	0,023 (-5,39) – (-0,42)
D3 (mm)	34 - 82	62,59 ± 9,19	26 - 78	57,40 ± 8,97	0,005 (-8,73) – (-1,62)
S thất phải cuối tâm trương (cm ²)	7,8 - 28	14,44 ± 4,86	7,3 - 24	12,56 ± 3,25	0,042 (-3,68) – (-0,71)
S thất phải cuối tâm thu (cm ²)	3,1 - 22,7	9,05 ± 4,70	2,6 - 14,2	7,55 ± 2,50	0,08 (-3,21) – (-0,21)
Bề dày thất phải cuối tâm trương (mm)	5 - 13,5	7,34 ± 1,73	5 - 10	6,99 ± 1,14	0,293 (-0,98) – 0,30

Bảng 3.9b. Nhóm xơ cứng bì

Đặc điểm	Nhóm TADMP (n=30)		Nhóm không TADMP (n=32)		P CI 95%
	Min- Max	$\bar{X} \pm SD$	Min- Max	$\bar{X} \pm SD$	
D0 (mm)	15 - 31	23,19 ± 4,30	16 - 32	22,72 ± 3,61	0,646 (-2,48) – 1,54
D1 (mm)	21 - 43	30,52 ± 6,37	19 - 46	27,82 ± 5,01	0,067 (-5,6) – 0,2
D2 (mm)	13 - 47	25,72 ± 7,42	17 - 34	22,98 ± 3,89	0,079 (-5,72) – 0,25
D3 (mm)	40 - 88,72	60,76 ± 10,89	40 - 81	59,67 ± 9,71	0,679 (-6,32) – 4,15
S thất phải cuối tâm trương (cm ²)	7,8 - 27,6	14,62 ± 5,64	7,1 - 20,3	12,57 ± 2,67	0,077 (-4,27) – 0,17
S thất phải cuối tâm thu (cm ²)	5,3 - 23,3	10,15 ± 4,43	2,9 - 14	7,73 ± 2,33	0,011 (-4,25) – (-0,59)
Bề dày thất phải cuối tâm trương (mm)	4 - 10	7,49 ± 1,57	5 - 16	6,978 ± 1,98	0,267 (-1,42) – 0,40

Nhận xét: Bệnh nhân lupus ban đỏ hệ thống có kích thước D2, D3, diện tích thất phải cuối tâm trương ở phân nhóm tăng áp động mạch phổi lớn hơn phân nhóm không tăng áp động mạch phổi có ý nghĩa thống kê. Bệnh nhân xơ cứng bì có các chỉ số D0-D3 có xu hướng tăng còn diện tích thất phải cuối tâm thu tăng rõ ở phân nhóm có TADMP. Ở tất cả các nhóm bệnh, bề dày thất phải cuối tâm trương đều tăng ở cả hai phân nhóm có và không tăng áp động mạch phổi và dày hơn ở phân nhóm có tăng áp động mạch phổi nhưng chưa có ý nghĩa thống kê.

Bảng 3.10. Đặc điểm hình thái nhĩ phải

Bảng 3.10a. Nhóm lupus ban đỏ hệ thống (n=132)

Đặc điểm		≤ 36mmHg (n=98) (A)	36 – 50mmHg (n=18) (B)	> 50mmHg (n=16) (C)	P	ES, f2
Chiều dài (mm)	$\bar{X} \pm SD$	43,53 ± 5,83	46,28 ± 5,36	48,62 ± 7,74	0,004 b**	0,71
	Min - Max	23 – 58	35 – 57	39 - 69		
Chiều ngắn (mm)	$\bar{X} \pm SD$	31,41 ± 4,73	31,17 ± 4,94	34,28 ± 7,34	0,107	
	Min - Max	21 – 41,5	23 – 41	22 - 51		
SNP (cm ²)	$\bar{X} \pm SD$	11,36 ± 2,43	12,08 ± 2,56	13,79 ± 4,69	0,006 b**	0,44
	Min - Max	6,5 – 19,3	7,7 – 16,7	9,2 – 27,3		

Bảng 3.10b. Nhóm xơ cứng bì (n=62)

Đặc điểm		≤ 36mmHg (n=32) (A)	36 – 50mmHg (n=25) (B)	> 50mmHg (n=5) (C)	p	ES, f2
Chiều dài (mm)	$\bar{X} \pm SD$	43,72 ± 5,37	45,67 ± 8,71	51,60 ± 5,18	0,061	
	Min - Max	33 – 54	22 – 60	43 - 56		
Chiều ngắn (mm)	$\bar{X} \pm SD$	29,27 ± 4,96	31,96 ± 6,75	33,0 ± 8,72	0,176	
	Min - Max	20 – 43	21 – 50	23 - 40		
SNP (cm ²)	$\bar{X} \pm SD$	10,79 ± 2,47	12,36 ± 3,71	19,48 ± 6,66	<0,001 b*** c***	1,11
	Min - Max	6,8 – 16,8	5,3 – 19,1	12,9 – 27,9		

Nhận xét: Chiều dài, diện tích nhĩ phải ở các mức áp lực động mạch phổi có sự khác biệt rõ ràng ở các bệnh nhân lupus ban đỏ hệ thống, trong khi ở nhóm bệnh

nhân xơ cứng bì chỉ có sự khác biệt về diện tích nhĩ phải ở các mức độ áp lực động mạch phổi.

Bảng 3.11. Đặc điểm chỉ số lệch tâm thất trái D1/D2

Chỉ số lệch tâm D1/D2		≤ 36mmHg(A)	36 – 50mmHg(B)	>50 mmHg(C)	P
LPBDHT (n=132)	$\bar{X} \pm SD$	1,02 ± 0,17	1,04 ± 0,19	0,94 ± 0,32	0,282
	Min - Max	0,75 – 2,04	0,81 – 1,63	0,51 – 1,74	
XCB (n=62)	$\bar{X} \pm SD$	0,99 ± 0,16	1,09 ± 0,40	1,14 ± 0,42	0,442
	Min - Max	0,70 – 1,34	0,09 – 2,63	0,79 – 1,86	

Nhận xét: Ở hai nhóm bệnh lupus ban đỏ hệ thống và xơ cứng bì, không có sự khác biệt về chỉ số lệch tâm D1/D2 ở các mức áp lực động mạch phổi.

3.2.2. Chức năng tâm thu thất phải

Bảng 3.12. Phân suất tổng máu thất trái (EF%)

Nhóm bệnh		Không TADMP	TADMP	P CI 95%
LPBDHT (n=132)	Min – Max (%)	50 - 81	50 - 81	0,630 (-4,01) – 2,43
	$\bar{X} \pm SD$ (%)	66,18 ± 7,89	66,97 ± 8,96	
XCB (n=62)	Min – Max (%)	59 - 85	54 - 91	0,850 (-3,98) – 3,29
	$\bar{X} \pm SD$ (%)	68,69 ± 6,26	69,03 ± 7,98	

Nhận xét: Phân suất tổng máu thất trái trung bình ở các nhóm bệnh nhân đều nằm trong giới hạn bình thường và không có sự khác biệt giữa phân nhóm có và không tăng áp động mạch phổi.

Bảng 3.13. Chức năng tâm thu thất phải**Bảng 3.13a. Nhóm lupus ban đỏ hệ thống (n=132)**

Đặc điểm		≤ 36mmHg (n=98) (A)	36 – 50mmHg (n=18) (B)	> 50mmHg (n=16) (C)	p	ES, f2
TAPSE (mm)	Min - Max	13 - 31	14 - 30	9 - 31	0,006 b**; c**	0,53
	$\bar{X} \pm SD$	21,46 ± 3,58	22,33 ± 4,41	18,22 ± 5,72		
FAC (%)	Min - Max	6,67 - 74,36	8,33 - 65,93	4,33 - 53,49	0,407	
	$\bar{X} \pm SD$	39,30 ± 15,35	41,99 ± 16,29	35,04 ± 12,72		
S'/TDI (cm/s)	Min - Max	8 - 22	11 - 18	8 - 18	0,016 b**; c*	0,44
	$\bar{X} \pm SD$	14,02 ± 2,63	14,17 ± 2,31	12,0 ± 2,92		
Tei thường	Min - Max	0,01 - 1,01	0,09 - 0,84	0,12 - 1,52	< 0,001 b***; c**	0,20
	$\bar{X} \pm SD$	0,24 ± 0,16	0,30 ± 0,22	0,55 ± 0,37		
Tei mô	Min - Max	0,04 - 1,97	0,18 - 0,73	0,18 - 0,98	0,366	
	$\bar{X} \pm SD$	0,43 ± 0,28	0,39 ± 0,15	0,51 ± 0,19		
GS (%)	Min - Max	6,6 - 36,5	15,7 - 31	4,3 - 33	0,006 b***c*	0,67
	$\bar{X} \pm SD$	23,66 ± 5,52	23,56 ± 4,43	18,76 ± 7,18		

Nhận xét: Chỉ số TAPSE, vận tốc sóng S'/TDI, Tei thường, GS có sự khác biệt rõ ràng giữa các mức áp lực động mạch phổi, nhưng chỉ số Tei thường có hệ số ảnh hưởng thấp (f2= 0,2) cho thấy sự khác biệt không thực sự nhiều, trong khi đó FAC, Tei mô không có sự khác biệt.

Giữa phân nhóm không TADMP và TADMP nhẹ - trung bình có sự khác biệt không nhiều ở cả TAPSE, sóng S'/TDI, Tei thường, GS. Nhưng lại có sự khác biệt nhiều ở nhóm TADMP vừa- nhiều ở tất cả các chỉ số trên.

Bảng 3.13b. Nhóm xơ cứng bì (n=62)

Đặc điểm		≤ 36mmHg (n=32) (A)	36 –50mmHg (n=25) (B)	> 50 mmHg (n=5) (C)	p	ES, f2
TAPSE (mm)	Min - Max	12 - 28	11 - 26	15 - 18	0,024 b*	0,79
	$\bar{X} \pm SD$	20,86 ± 3,91	18,92 ± 4,11	16,20 ± 1,30		
FAC (%)	Min - Max	16,67 - 80	2,56 - 52,21	15,58 - 25,39	0,01	1,56
	$\bar{X} \pm SD$	38,41 ± 12,60	32,04 ± 12,49	21,63 ± 3,92		
S'/TDI (cm/s)	Min - Max	8 - 20	8 - 18	8 - 21	0,985	
	$\bar{X} \pm SD$	13,0 ± 2,39	12,88 ± 2,54	13,0 ± 4,85		
Tei thường	Min - Max	0,01 - 0,91	0,01 - 0,57	0,31 - 0,72	0,014	0,17
	$\bar{X} \pm SD$	0,30 ± 0,21	0,33 ± 0,17	0,57 ± 0,18		
Tei mô	Min - Max	0,00 - 1,56	0,1 - 0,81	0,45 - 1,65	0,033 b*;c*	0,17
	$\bar{X} \pm SD$	0,50 ± 0,33	0,47 ± 0,20	0,85 ± 0,46		
GS (%)	Min - Max	7,5 - 28,9	9,1 - 29,8	7,9 - 24,8	0,094	
	$\bar{X} \pm SD$	20,62 ± 4,42	18,74 ± 4,36	16,38 ± 6,57		

Nhận xét: Có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê về giá trị trung bình TAPSE, FAC giữa các mức áp lực động mạch phổi (sự khác biệt mạnh). Trong khi đó, các chỉ số chức năng tâm thu thất phải còn lại (S'/TDI, GS) không có sự khác biệt.

Bảng 3.14. Thay đổi chức năng tâm thu thất phải

Bảng 3.14a. Nhóm lupus ban đỏ hệ thống (n=132)

Chỉ số	Không TADMP		TADMP		p	OR CI 95%
	n	%	n	%		
FAC < 35%	39	39,8	13	38,2	0,873	1,07 (0,48 – 2,38)
SóngS'/TDI<10cm/s	4	4,1	5	14,7	0,034	0,28 (0,06 – 0,98)
GS < 20%	22	22,4	12	35,3	0,14	0,53 (0,23 – 1,24)
TAPSE < 16 mm	3	3,1	7	20,6	0,01	0,12 (0,03 – 0,50)

Bảng 3.14b. Nhóm xơ cứng bì (n = 62)

Chỉ số	Không TADMP		TADMP		p	OR CI 95%
	n	%	n	%		
FAC < 35%	15	46,9	19	63,3	0,193	0,51(0,19 – 1,41)
SóngS'/TDI<10cm/s	1	3,1	2	2,6	0,607	0,45 (0,04 – 5,26)
GS < 20%	12	37,5	19	63,3	0,042	0,35 (0,12 – 0,97)
TAPSE < 16mm	3	9,4	8	26,7	0,075	0,28 (0,07 – 1,20)

^a Fisher Exact Test

Nhận xét: Trong bệnh lupus ban đỏ hệ thống, tỷ lệ thay đổi TAPSE, vận tốc sóng S'/TDI ở phân nhóm không TADMP thấp hơn hẳn so với phân nhóm có TADMP (OR: 0,12 và 0,28 tương ứng), trong khi sự thay đổi về các chỉ số chức năng tâm thu khác thì không khác biệt. Trong bệnh lupus ban đỏ hệ thống, tỷ lệ thay đổi GS ở phân nhóm không TADMP thấp hơn so với phân nhóm có TADMP (OR: 0,35)

3.2.3. Chức năng tâm trương thất phải

Bảng 3.15. Chức năng tâm trương thất phải

Bảng 3.15a. Nhóm lupus ban đỏ hệ thống (n=132)

Đặc điểm		≤ 36mmHg (n=98) (A)	36 – 50mmHg (n=18) (B)	> 50 mmHg (n=16) (C)	P	ES, f2
E (cm/s)	Min - Max	28 – 88	33 – 84	30 - 83	0,033 b*;c*	0,81
	$\bar{X} \pm SD$	55,45 ± 12,42	56,28 ± 14,89	46,38 ± 14,85		
E/A	Min - Max	0,53 – 3,31	0,56 – 2,52	0,57 – 1,26	0,025 b**	0,17
	$\bar{X} \pm SD$	1,21 ± 0,46	1,16 ± 0,54	0,88 ± 0,20		
E/E'	Min - Max	2,05 – 10,83	2,59 – 10	2,32 – 10,38	0,016 b**;c*	0,32
	$\bar{X} \pm SD$	4,58 ± 1,58	4,73 ± 1,75	5,93 ± 2,37		
E' (cm/s)	Min - Max	6 – 21	5 – 19	5 - 22	< 0,001 b***;c**	0,68
	$\bar{X} \pm SD$	12,94 ± 3,57	12,78 ± 3,81	8,81 ± 4,31		
Tg giảm tốc sóng E (ms)	Min - Max	62 – 524	86 – 504	70 - 283	0,390	
	$\bar{X} \pm SD$	186,63 ± 79,03	209,06 ± 101,11	172,31 ± 55,75		
E'/A'	Min - Max	0,42 – 2,57	0,28 – 1,4	0,31 – 1,22	0,003 b**	0,19
	$\bar{X} \pm SD$	0,92 ± 0,36	0,81 ± 0,33	0,59 ± 0,27		

Bảng 3.15b. Nhóm xơ cứng bì (n=62)

Đặc điểm		≤ 36mmHg (n=32) (A)	36 – 50mmHg (n=25) (B)	> 50mmHg (n=5) (C)	p
E (cm/s)	Min - Max	4,1 – 68	32 – 80	33 - 81	0,931
	$\bar{X} \pm SD$	50,32 ± 13,66	51,52 ± 13,16	49,60 ± 19,05	
E/A	Min - Max	0,12 – 3	0,54 – 1,51	0,35 – 1,5	0,393
	$\bar{X} \pm SD$	1,11 ± 0,59	0,96 ± 0,27	0,86 ± 0,47	
E/E'	Min - Max	0,59 – 12,4	3,2 – 20,67	2,54 - 10,13	0,620
	$\bar{X} \pm SD$	5,12 ± 2,09	5,89 ± 3,73	5,39 ± 3,03	
E' (cm/s)	Min - Max	5 – 17	3 - 15	8 - 13	0,884
	$\bar{X} \pm SD$	10,44 ± 2,86	10,08 ± 3,19	10,0 ± 2,12	
Tg giảm tốc sóng E (ms)	Min - Max	72,5 – 274	81 – 327	95 - 257	0,988
	$\bar{X} \pm SD$	162,30 ± 50,78	163,08 ± 56,51	159,0 ± 62,82	
E'/A'	Min - Max	0,26 – 2,12	0,15 – 1,27	0,43 – 1,14	0,900
	$\bar{X} \pm SD$	0,71 ± 0,35	0,67 ± 0,24	0,69 ± 0,29	

Nhận xét: Giá trị trung bình của vận tốc sóng E, E', A và thời gian giảm tốc sóng E ở các mức áp lực động mạch phổi đều nằm trong giới hạn bình thường trong cả hai nhóm bệnh. Trong nhóm lupus ban đỏ hệ thống, sóng E và E' có sự khác biệt rõ rệt, sóng E/E' khác biệt trung bình, trong khi đó tỉ lệ sóng E/A và E'/A' không có sự khác biệt. Ở nhóm xơ cứng bì không có sự khác biệt về tất cả các chỉ số chức năng tâm trương giữa các mức áp lực động mạch phổi.

Bảng 3.16. Đặc điểm hai nhóm lupus ban đỏ hệ thống và xơ cứng bì có TADMP

Đặc điểm	LPBĐHT	XCB	p	CI 95%
Tuổi (năm)	36,74 ± 14,04	53,20 ± 10,96	<0,001	(-22,82) – (-10,11)
Giới nữ (%)	29 (53,7%)	25 (46,3%)	>0,05	OR: 1,16 (0,301 – 4,475)
ALĐMP tâm thu (mmHg)	53,84 ± 15,84	45,04 ± 11,32	0,012	1,98 – 15,63
NYHA III (%)	8 (61,5%)	5 (38,5%)	>0,05	OR: 0,65 (0,187 – 2,252)
Test đi bộ 6p (m)	374,03 ± 115,88	326,33 ± 82,27	0,06	(-2,14) – 97,54
NT-proBNP (pmol/L)	274,19 ± 464,99	288,82 ± 333,84	0,525	(-182,84) – 353,58
Raynaud (%)	4 (15,4%)	22 (84,6%)	<0,001	OR: 20,63 (5,51 – 77,23)
D0 (mm)	22,64 ± 2,82	23,19 ± 4,30	0,551	(-2,41) – 1,23
D1(mm)	30,18 ± 5,98	30,52 ± 6,37	0,823	(-3,44) – 2,74
D2(mm)	25,56 ± 6,72	25,72 ± 7,42	0,928	(-3,69) – 3,37
D3(mm)	62,59 ± 9,19	60,76 ± 10,89	0,469	(-3,19) – 6,85
Chiều dài NP (mm)	47,38 ± 6,59	46,66 ± 8,45	0,704	(-3,05) – 4,48
Chiều ngắn NP (mm)	32,63 ± 6,29	32,13 ± 6,96	0,764	(-2,81) – 3,81
SNP (cm ²)	12,89 ± 3,76	13,55 ± 4,98	0,546	(-2,85) – 1,52
D1/D2	0,99 ± 0,26	1,09 ± 0,40	0,231	(-0,27) – 0,07
Bề dày TP (mm)	7,34 ± 1,73	7,49 ± 1,57	0,714	(-0,98) – 0,68
TAPSE (mm)	20,39 ± 5,41	18,46 ± 3,91	0,104	(-0,41) – 4,27
FAC (%)	38,72 ± 14,93	30,31 ± 12,12	0,017	1,56 – 15,27
S'/TDI (cm/s)	13,15 ± 2,79	12,90 ± 2,93	0,731	(-1,18) – 1,68
Tei thường	0,42 ± 0,33	0,37 ± 0,19	0,428	(-0,08) – 0,19
Tei mô	0,44 ± 0,20	0,53 ± 0,29	0,151	(-0,20) – 0,03
GS (%)	21,29 ± 6,28	18,35 ± 4,74	0,04	0,14 – 5,76
TAPSE/sPAP	0,42 ± 0,16	0,43 ± 0,12	0,711	(-0,09) – 0,06
(a-b) của Tei mô	114,74 ± 40,40	120,57 ± 41,32	0,571	(-26,28) – 14,62
E (cm/s)	51,62 ± 15,48	51,20 ± 13,92	0,911	(-6,98) – 7,82
E/A	1,03 ± 0,43	0,94 ± 0,31	0,374	(-0,11) – 0,28
E/E'	5,29 ± 2,12	5,80 ± 3,58	0,486	(-1,96) – 0,94
E' (cm/s)	10,91 ± 4,47	10,07 ± 3,0	0,374	(-1,04) – 2,73
Thời gian giảm tốc sóng E (ms)	191,76 ± 83,19	162,40 ± 56,48	0,108	(-6,66) – 65,39
E'/A'	0,71 ± 0,32	0,67 ± 0,24	0,576	(-0,10) – 0,18

Nhận xét: Bệnh nhân lupus ban đỏ hệ thống có tăng áp phổi thường trẻ hơn và có mức áp lực động mạch phổi tâm thu ước tính trên siêu âm cao hơn so với bệnh nhân xơ cứng bì có tăng áp phổi. Tỷ lệ bệnh nhân xơ cứng bì kèm tăng áp phổi có tình trạng Raynaud cao hơn rất nhiều so với bệnh nhân lupus ban đỏ hệ thống. FAC và GS lớn hơn ở nhóm lupus ban đỏ hệ thống có tăng áp phổi so với nhóm xơ cứng bì có ý nghĩa thống kê ($p < 0,05$). Các chỉ số khác không khác biệt giữa hai nhóm bệnh.

3.3. Mối liên quan giữa chức năng thất phải với đặc điểm lâm sàng, cận lâm sàng lupus ban đỏ hệ thống và xơ cứng bì có tăng áp động mạch phổi

3.3.1. Mối liên quan giữa chỉ số chức năng tâm thu thất phải với đặc điểm lâm sàng, cận lâm sàng

Bảng 3.17. Mối tương quan giữa chức năng tâm thu thất phải với khoảng thời gian chẩn đoán bệnh tự miễn

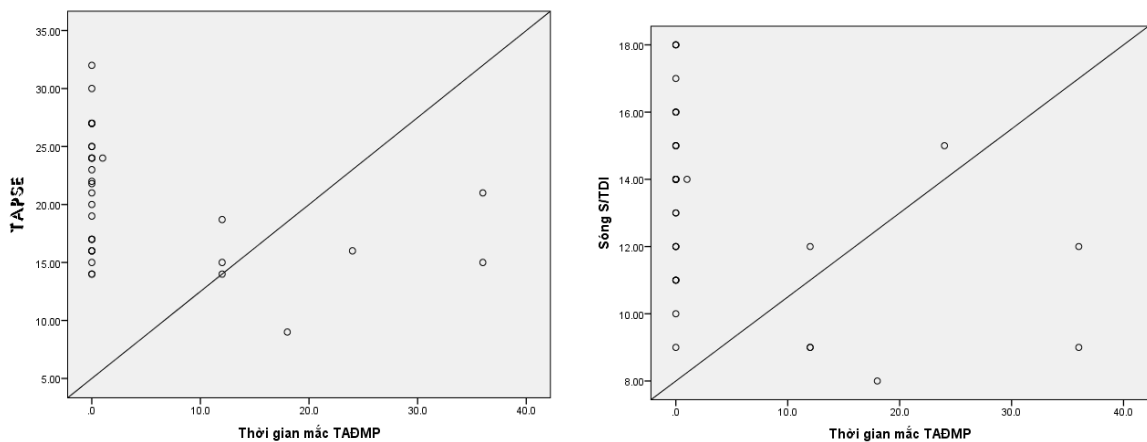
Chức năng tâm thu	LPBDHT		XCB	
	r	p	r	p
TAPSE	0,041	0,820	0,129	0,496
FAC	-0,10	0,957	0,214	0,257
S'/TDI	-0,199	0,259	0,006	0,974
GS	-0,008	0,966	-0,076	0,690
Tei thường	0,093	0,602	0,068	0,722
Tei mô	-0,230	0,191	-0,031	0,873

Nhận xét: Không có mối tương quan giữa thời gian mắc bệnh tự miễn và chức năng tâm thu thất phải.

Bảng 3.18. Mối tương quan giữa chức năng tâm thu thất phải với khoảng thời gian chẩn đoán tăng áp động mạch phổi

Chức năng tâm thu	LPBDHT		XCB	
	r	p	r	p
TAPSE	-0,362	0,035	-0,072	0,707
FAC	-0,077	0,667	0,108	0,570
S'/TDI	-0,383	0,025	0,039	0,839
GS	-0,163	0,357	0,355	0,054
Tei thường	0,209	0,235	0,025	0,897
Tei mô	-0,168	0,342	-0,167	0,377

Nhận xét: Không có mối tương quan giữa thời gian có tăng áp động mạch phổi và chức năng tâm thu thất phải ngoại trừ TAPSE và sóng S'/TDI.



Biểu đồ 3.6. Biểu đồ tương quan giữa TAPSE, vận tốc sóng S'/TDI và thời gian mắc TADMP

Nhận xét: Ở nhóm bệnh nhân mắc lupus ban đỏ hệ thống có TADMP, TAPSE, vận tốc sóng S'/TDI có mối tương quan nghịch với thời gian mắc TADMP, hệ số tương quan lần lượt là $r = -0,362$ và $r = -0,383$, phương trình tương quan: $y = 21,273 - 0,197x$ và $y = 13,626 - 0,108x$.

Bảng 3.19. Mối liên quan giữa TAPSE và các chỉ số lâm sàng, cận lâm sàng nhóm lupus ban đỏ hệ thống có TADMP

Chỉ số	TAPSE < 16mm (n=7)	TAPSE ≥ 16mm (n=27)	p	CI 95%
Tuổi (năm)	34,57 ± 8,14	37,30 ± 15,28	0,654	-15,00 – 9,56
Thời gian mắc tự miễn (tháng)	50,71 ± 49,07	29,56 ± 38,55	0,230	(-14,03) – 56,35
Thời gian TADMP (tháng)	11,14 ± 13,16	2,70 ± 8,37	0,043	0,27 – 16,60
BMI (kg/cm ²)	18,36 ± 2,97	20,03 ± 2,47	0,135	(-3,89) – 0,55
HA tâm thu (mmHg)	110 ± 8,17	112,96 ± 12,35	0,554	(-13,05) – 7,13
HA tâm trương (mmHg)	68,57 ± 6,90	71,48 ± 9,49	0,454	(-10,74) – 4,92)
Nhịp tim (ck/phút)	84,43 ± 9,96	91,07 ± 9,85	0,122	(-15,18) – 1,89
Khoảng cách đi bộ 6 phút (m)	318,14 ± 116,06	388,52 ± 113,47	0,155	(-168,83) – 28,08
NT-proBNP (pmol/L)	525,72 ± 638,28	334,91 ± 415,49	0,341	(-211,32) – 592,94
Tỉ lệ NYHA III (%)	57,1%	14,8%	0,019	OR: 0,13 0,021 – 0,817
sPAP (mmHg)	71,43 ± 21,25	49,29 ± 10,47	0,033	2,43 – 41,86
S cuối tâm trương (cm ²)	17,99 ± 6,88	13,52 ± 3,84	0,143	(-1,93) – 10,86
S cuối tâm thu (cm ²)	12,43 ± 7,05	8,17 ± 3,57	0,167	(-2,29) – 10,80
SNP (cm ²)	15,14 ± 6,00	12,30 ± 2,81	0,264	(-2,27) – 8,41
FAC (%)	34,83 ± 13,15	39,73 ± 15,42	0,448	(-17,87) – 8,08
Chỉ số lệch tâm D1/D2	0,78 ± 0,21	1,05 ± 0,25	0,014	(-0,47) – (-0,06)
Tei mô	0,41 ± 0,14	0,46 ± 0,19	0,474	(-0,21) – 0,10
Tei thường	0,69 ± 0,48	0,35 ± 0,23	0,11	(-0,10) – 0,79
Sóng S'/TDI (cm/s)	9,71 ± 1,70	14,04 ± 2,30	<0,001	(-6,22) – (-2,43)
E/A	0,85 ± 0,23	1,08 ± 0,46	0,212	(-0,60) – 0,14
E/E'	4,98 ± 1,33	5,38 ± 2,30	0,668	(-2,25) – 1,46
Bề dày thất phải cuối tâm trương (mm)	7,86 ± 1,68	7,20 ± 1,75	0,380	(-0,85) – 2,16

Nhận xét: Ở bệnh nhân lupus ban đỏ hệ thống có TADMP, tỷ lệ khó thở NYHA III nhiều hơn, áp lực động mạch phổi tâm thu tăng hơn, thời gian đi kèm tăng áp động mạch phổi lâu hơn, vận tốc sóng S'/TDI thấp hơn ở phân nhóm có TAPSE < 16 mm so với phân nhóm TAPSE ≥ 16 mm. Sự khác biệt có ý nghĩa thống kê (p<0,05).

Bảng 3.20. Mối liên quan giữa bất thường TAPSE và các chỉ số lâm sàng, cận lâm sàng nhóm xơ cứng bì có TADMP

Chỉ số	TAPSE < 16mm (n=8)	TAPSE ≥ 16mm (n=22)	p	CI 95%
Tuổi (năm)	54,5 ± 14,72	52,73 ± 9,64	0,758	(-10,82) – 14,37
Thời gian mắc tự miễn (tháng)	55,75 ± 38,04	65,46 ± 54,74	0,649	(-52,90) – 33,49
Thời gian TADMP (tháng)	6,06 ± 9,03	9,64 ± 18,31	0,604	(-17,52) – 10,37
BMI (kg/cm ²)	18,91 ± 2,07	19,83 ± 2,00	0,279	(-2,63) – 0,79
HA tâm thu (mmHg)	116,25 ± 15,06	112,73 ± 13,07	0,535	(7,97) – 15,02
HA tâm trương (mmHg)	66,25 ± 9,16	72,27 ± 11,52	0,195	(-15,31) – 3,26
Nhịp tim (ck/phút)	86,25 ± 12,17	83,36 ± 10,99	0,541	(-6,67) – 12,44
Khoảng cách đi bộ 6 phút (m)	323,75 ± 69,89	327,27 ± 87,84	0,920	(-74,32) – 67,27
NT-proBNP (pmol/L)	431,41 ± 504,07	253,18 ± 297,86	0,429	(-292,94) – 649,40
Tỉ lệ NYHA III (%)	25%	13,6%	0,589 ^a	
sPAP (mmHg)	52,91 ± 19,07	42,17 ± 4,84	0,157	(-5,24) – 26,72
S cuối tâm trương (cm ²)	17,91 ± 6,69	13,43 ± 4,83	0,052	(-0,04) – 9,01
S cuối tâm thu (cm ²)	13,28 ± 6,03	9,01 ± 3,14	0,091	(-0,84) – 9,37
SNP (cm ²)	15,33 ± 6,98	12,90 ± 4,04	0,245	(-1,76) – 6,60
FAC (%)	27,48 ± 11,80	31,33 ± 12,34	0,451	(-14,18) – 6,47
Chỉ số lệch tâm D1/D2	1,24 ± 0,30	1,04 ± 0,42	0,235	(-0,14) – 0,53
Tei mô	0,78 ± 0,38	0,45 ± 0,18	0,002	0,13 – 0,54
Tei thường	0,55 ± 0,11	0,30 ± 0,17	<0,001	0,12 – 0,39
Sóng S'/TDI (cm/s)	11,38 ± 2,13	13,45 ± 3,02	0,085	(-4,47) – 0,31
E/A	0,91 ± 0,41	0,96 ± 0,27	0,758	(-0,40) – 0,30
E/E'	6,62 ± 3,51	5,51 ± 3,64	0,462	(-1,94) – 4,16
Bề dày thất phải cuối tâm trương (mm)	7,75 ± 1,38	7,39 ± 1,65	0,592	(-0,99) – 1,70

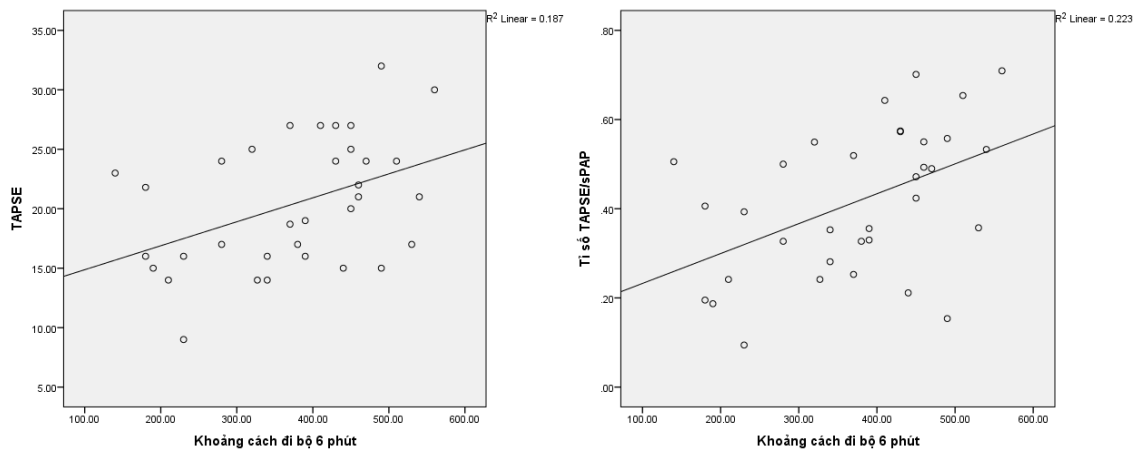
^aFisher Exact Test

Nhận xét: Ở bệnh nhân xơ cứng bì có TADMP, chỉ số Tei mô, Tei thường cao hơn ở phân nhóm có TAPSE < 16 mm so với phân nhóm có TAPSE ≥ 16 mm, khác biệt có ý nghĩa thống kê. Các chỉ số lâm sàng, cận lâm sàng khác không có sự khác biệt giữa 2 phân nhóm có TAPSE ≥ 16 và TAPSE < 16 mm.

Bảng 3.21. Mối liên quan giữa chức năng tâm thu thất phải với khoảng cách đi bộ 6 phút

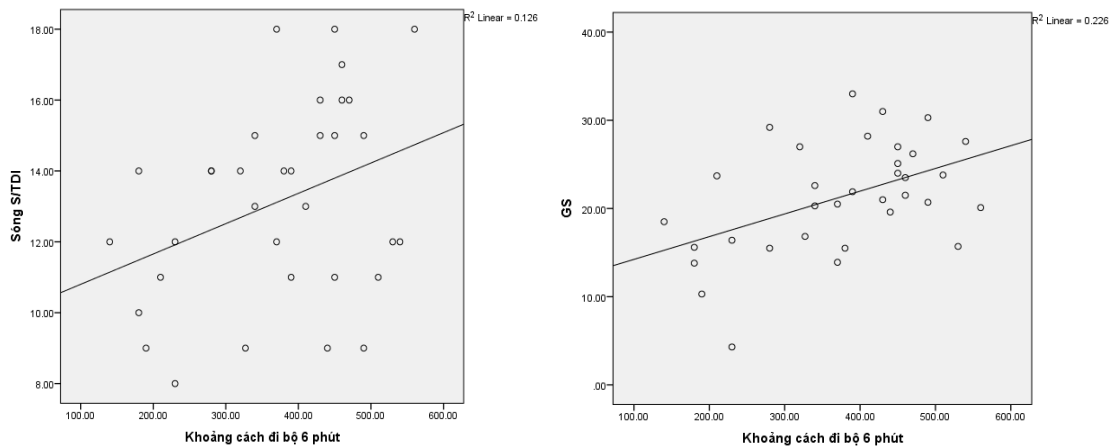
Chức năng tâm thu	LPBDHT (n=34)		XCB (n=30)	
	r	p	r	p
TAPSE (mm)	0,432	0,011	0,092	0,630
FAC (%)	0,038	0,831	-0,135	0,476
S'/TDI (cm/s)	0,354	0,040	-0,092	0,630
GS (%)	0,475	0,004	0,185	0,329
Tei thường	-0,403	0,017	0,071	0,709
Tei mô	-0,315	0,069	-0,178	0,345
TAPSE/sPAP	0,473	0,005	0,061	0,747

Nhận xét: Trong nhóm lupus ban đỏ hệ thống có TADMP khoảng cách đi bộ 6 phút có mối tương quan với hầu hết các chỉ số chức năng tâm thu thất phải, ngoại trừ FAC và Tei mô. Trong khi đó, ở nhóm xơ cứng bì có TADMP, khoảng cách đi bộ 6 phút không có mối tương quan với bất kỳ chỉ số chức năng tâm thu thất phải nào.



Biểu đồ 3.7. Biểu đồ tương quan khoảng cách đi bộ 6 phút với TAPSE, tỉ lệ TAPSE/sPAP ở nhóm lupus ban đỏ hệ thống có TADMP

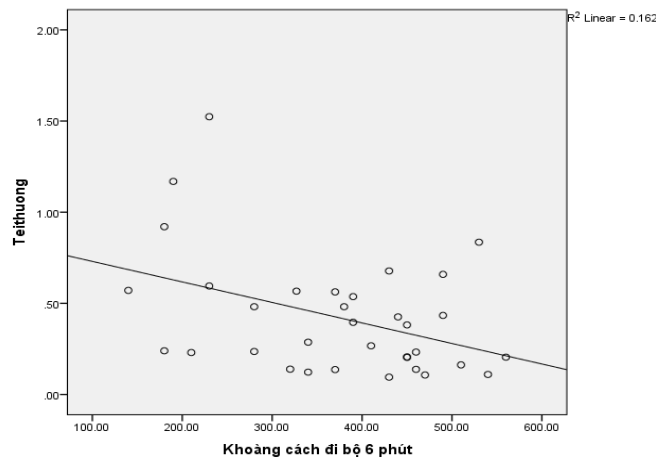
Nhận xét: Khoảng cách đi bộ 6 phút ở nhóm bệnh lupus ban đỏ hệ thống tương quan thuận với TAPSE và tỉ lệ TAPSE/sPAP với hệ số tương quan $r=0,432$) và $r = 0,473$. Phương trình tương quan lần lượt là: $y = 12,858 + 0,02x$ và $y = 0,166 + 0,001x$.



Biểu đồ 3.8. Biểu đồ tương quan khoảng cách đi bộ 6 phút với vận tốc sóng

S'/TDI và GS ở nhóm lupus ban đỏ hệ thống có TADMP

Nhận xét: Vận tốc sóng S'/TDI và GS có mối tương quan thuận với khoảng cách đi bộ 6 phút ở nhóm bệnh lupus ban đỏ hệ thống có TADMP, khi khoảng cách đi bộ 6 phút càng ngắn thì vận tốc sóng S'/TDI càng thấp ($r = 0,354$), và giá trị GS càng giảm ($r = 0,475$). Phương trình tương quan: $y = 9,946 + 0,009x$ và $y = 11,66 + 0,026x$.



Biểu đồ 3.9. Biểu đồ tương quan khoảng cách đi bộ 6 phút với Tei thường nhóm

lupus ban đỏ hệ thống có TADMP

Nhận xét: Khoảng cách đi bộ 6 phút có mối tương quan nghịch với Tei thường. Khi khoảng cách đi bộ 6 phút càng ngắn thì Tei thường càng tăng ($r = -0,403$). Phương trình tương quan tuyến tính lần lượt là: $y = 0,842 - 0,001x$.

Bảng 3.22. Mối liên quan giữa chức năng tâm thu thất phải với nồng độ NTproBNP ở nhóm bệnh lupus ban đỏ hệ thống và xơ cứng bì có TADMP

Chức năng tâm thu	LPBDHT (n=34)		XCB (n=30)	
	r	p	r	p
TAPSE (mm)	0,80	0,652	0,264	0,341
FAC (%)	-0,322	0,063	0,115	0,683
S'/TDI (cm/s)	-0,120	0,500	0,044	0,876
GS (%)	-0,148	0,403	-0,216	0,439
Tei thường	0,020	0,909	-0,038	0,892
Tei mô	0,195	0,270	0,107	0,703
TAPSE/sPAP	-0,075	0,675	0,039	0,892

Nhận xét: Không có sự tương quan giữa chức năng tâm thu thất phải với nồng độ NT-proBNP huyết thanh ở cả nhóm lupus ban đỏ hệ thống và xơ cứng bì có TADMP.

Bảng 3.23. Mối liên quan giữa chức năng tâm thu thất phải với mức độ khó thở NYHA

Bảng 3.23a. Nhóm lupus ban đỏ hệ thống (n=34)

Chức năng tâm trương		NYHA			p	ES,f2
		Độ I (n=12)	Độ II (n=14)	Độ III (n=8)		
TAPSE (mm)	$\bar{X} \pm SD$	25,17 ± 3,79	18,76 ± 4,00	16,10 ± 4,48	<0,001	1,82
	Min - Max	20 - 32	14 - 25	9 - 23		
FAC (%)	$\bar{X} \pm SD$	45,15 ± 14,88	35,03 ± 15,05	35,51 ± 13,12	0,181	
	Min - Max	23,81 - 65,93	4,33 - 58,28	18,93 - 53,49		
S'/TDI (cm/s)	$\bar{X} \pm SD$	15,33 ± 2,35	12,71 ± 2,13	10,63 ± 1,99	<0,001	1,23
	Min - Max	11 - 18	9 - 16	8 - 14		
GS (%)	$\bar{X} \pm SD$	24,57 ± 3,36	22,14 ± 6,10	14,93 ± 5,75	0,001	1,64
	Min - Max	20,1 - 30,3	13,9 - 33	4,3 - 23,7		
Tei thường	$\bar{X} \pm SD$	0,19 ± 0,09	0,44 ± 0,21	0,73 ± 0,45	<0,001	0,41
	Min - Max	0,09 - 0,43	0,12 - 0,84	0,23 - 1,52		
Tei mô	$\bar{X} \pm SD$	0,35 ± 0,14	0,46 ± 0,23	0,54 ± 0,19	0,038	0,17
	Min - Max	0,18 - 0,73	0,18 - 0,88	0,36 - 0,98		
TAPSE/sPAP	$\bar{X} \pm SD$	0,57 ± 0,08	0,36 ± 0,12	0,28 ± 0,14	<0,001	0,35
	Min - Max	0,47 - 0,71	0,15 - 0,57	0,09 - 0,51		

Bảng 3.23b. Nhóm xơ cứng bì

Chức năng tâm thu		NYHA			p	ES,f2
		Độ I (n=5)	Độ II (n=20)	Độ III (n=5)		
TAPSE (mm)	$\bar{X} \pm SD$	21,45 ± 4,36	18,12 ± 3,91	16,85 ± 1,99	0,140	
	Min - Max	15 - 25	11 - 26	15 - 20		
FAC (%)	$\bar{X} \pm SD$	23,24 ± 13,48	31,59 ± 11,67	32,25 ± 12,73	0,372	
	Min - Max	2,56 - 38,65	6,67 - 47,34	20,68 - 52,21		
S'/TDI (cm/s)	$\bar{X} \pm SD$	14,60 ± 2,07	12,05 ± 2,61	14,6 ± 3,84	0,075	
	Min - Max	13 - 18	8 - 18	11 - 21		
GS (%)	$\bar{X} \pm SD$	17,76 ± 4,96	18,76 ± 5,12	17,30 ± 3,37	0,801	
	Min - Max	9,1 - 21,4	7,9 - 29,8	12,1 - 20,3		
Tei thường	$\bar{X} \pm SD$	0,29 ± 0,15	0,38 ± 0,19	0,41 ± 0,22	0,586	
	Min - Max	0,11 - 0,52	0,01 - 0,72	0,17 - 0,72		
Tei mô	$\bar{X} \pm SD$	0,40 ± 0,17	0,49 ± 0,19	0,83 ± 0,51	0,029	0,26
	Min - Max	0,15 - 0,57	0,1 - 0,8	0,26 - 1,65		
TAPSE/sPAP	$\bar{X} \pm SD$	0,51 ± 0,11	0,42 ± 0,12	0,37 ± 0,12	0,203	
	Min - Max	0,35 - 0,6	0,17 - 0,67	0,19 - 0,51		

Nhận xét: Trong nhóm lupus ban đỏ hệ thống có TADMP, có sự khác biệt ở một số chỉ số chức năng tâm thu thất phải (trong đó, TAPSE, sóng S'/TDI, GS khác

biệt mạnh, Tei thường và tỉ lệ TAPSE/sPAP khác biệt trung bình) giữa các mức độ khó thở NYHA, trong khi đó FAC và Tei mô không có sự khác biệt. Khi mức độ khó thở NYHA tăng lên thì TAPSE, vận tốc sóng S'/TDI, GS, tỷ số TAPSE/sPAP giảm dần, còn Tei thường, Tei mô tăng dần.

Trong nhóm xơ cứng bì có TADMP, hầu hết các chỉ số chức năng tâm thu thất phải không có sự khác biệt giữa các mức độ khó thở NYHA khác nhau, trừ Tei mô tăng dần khi mức độ khó thở tăng dần, sự khác biệt ở mức trung bình.

3.3.2. *Mối tương quan giữa chỉ số chức năng tâm trương với đặc điểm lâm sàng, cận lâm sàng ở nhóm bệnh nhân có TADMP*

Bảng 3.24. *Mối liên quan giữa chức năng tâm trương thất phải với thời gian mắc bệnh*

Chức năng tâm trương	LPBDHT (n=34)		XCB (n=30)	
	r	p	r	p
Sóng E (cm/s)	-0,18	0,308	0,117	0,537
E/A	-0,217	0,218	0,184	0,331
E/E'	-0,180	0,309	-0,103	0,589
Sóng E' (cm/s)	0,043	0,807	0,317	0,088
E'/A'	0,146	0,409	0,286	0,125
Thời gian giảm tốc sóng E (ms)	0,014	0,936	-0,006	0,977

Nhận xét: Không có mối tương quan giữa chức năng tâm trương thất phải với khoảng thời gian mắc bệnh tự miễn.

Bảng 3.25. *Mối liên quan giữa chức năng tâm trương thất phải với thời gian mắc TADMP*

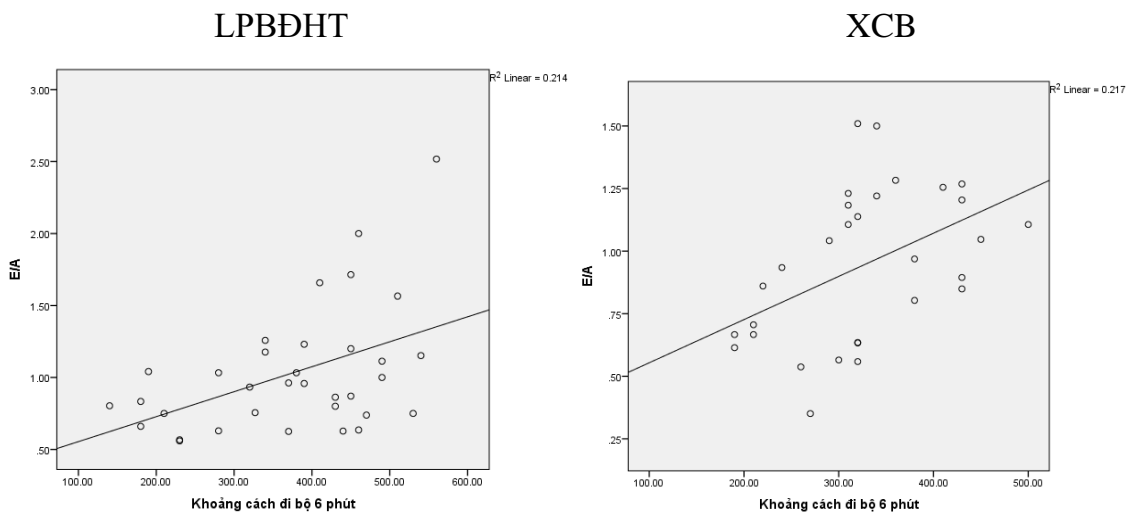
Chức năng tâm trương	LPBDHT (n=34)		XCB (n=30)	
	r	p	r	p
Sóng E (cm/s)	-0,076	0,669	0,219	0,244
E/A	-0,056	0,754	0,304	0,102
E/E'	0,245	0,162	0,023	0,905
Sóng E' (cm/s)	-0,300	0,743	0,113	0,551
E'/A'	-0,058	0,743	-0,023	0,904
Thời gian giảm tốc sóng E (ms)	-0,091	0,609	0,060	0,754

Nhận xét: Không có mối tương quan giữa chức năng tâm trương thất phải với khoảng thời gian mắc bệnh tự miễn.

Bảng 3.26. Mối tương quan giữa chức năng tâm trương thất phải với test đi bộ 6 phút ở nhóm lupus ban đỏ hệ thống và xơ cứng bì có TADMP

Chức năng tâm thu	LPBDHT (n=34)		XCB (n=30)	
	r	p	r	p
Sóng E (cm/s)	0,415	0,015	0,390	0,033
E/A	0,436	0,006	0,465	0,010
E/E'	-0,033	0,853	0,223	0,236
Sóng E'(cm/s)	0,301	0,084	-0,006	0,975
E'/A'	0,181	0,307	-0,065	0,734
Thời gian giảm tốc sóng E (ms)	0,096	0,590	-0,129	0,498

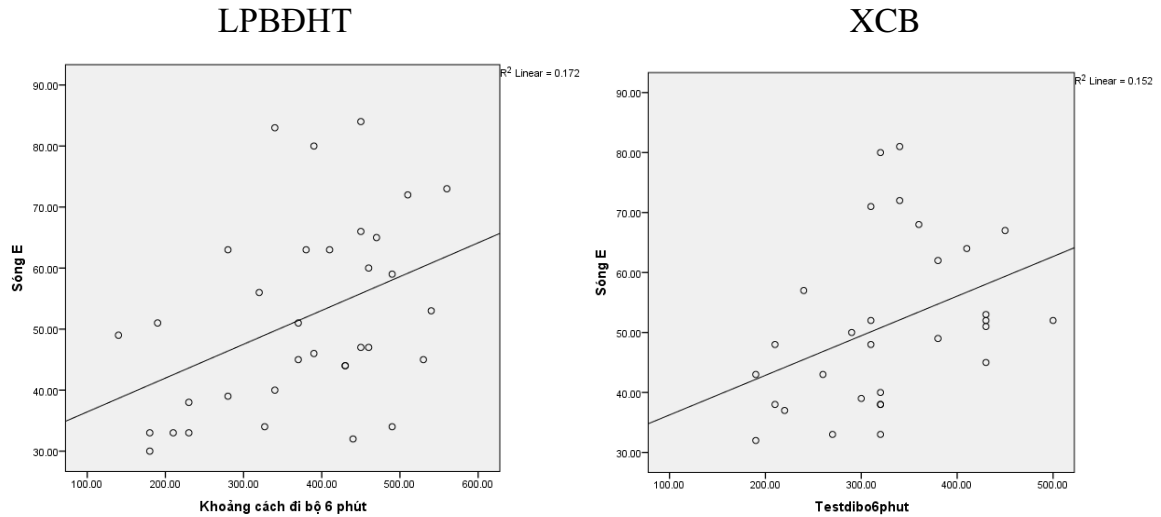
Nhận xét: Khoảng cách đi bộ 6 phút có mối tương quan với vận tốc sóng E và tỉ lệ E/A ở cả hai nhóm lupus ban đỏ hệ thống và xơ cứng bì có TADMP.



Biểu đồ 3.10. Biểu đồ tương quan giữa tỉ lệ E/A với khoảng cách đi bộ 6 phút ở nhóm lupus ban đỏ hệ thống và xơ cứng bì có TADMP

Nhận xét: Tỷ lệ E/A có tương quan thuận với khoảng cách đi bộ 6 phút ở cả hai nhóm bệnh. Khi tỷ lệ E/A càng cao thì khoảng cách đi bộ 6 phút của bệnh nhân

càng dài (hệ số tương quan lần lượt $r = 0,463$ và $r = 0,465$), phương trình tương quan $y = 0,381 + 0,02x$ và $y = 0,382 + 0,02x$.



Biểu đồ 3.11. Biểu đồ tương quan vận tốc sóng E với khoảng cách đi bộ 6 phút ở nhóm lupus ban đỏ hệ thống và xơ cứng bì có TADMP

Nhận xét: Vận tốc sóng E có mối tương quan thuận với khoảng cách đi bộ 6 phút ở cả nhóm bệnh lupus ban đỏ hệ thống và xơ cứng bì có TADMP. Khi khoảng cách đi bộ càng ngắn thì vận tốc sóng E càng giảm, hệ số tương quan $r=0,415$ và $r = 0,39$. Phương trình tương quan lần lượt là: $y=30,89 + 0,06x$ và $y = 29,65 + 0,066x$.

Bảng 3.27. Mối liên quan giữa chức năng tâm trương thất phải với NT proBNP

Chức năng tâm trương	LPBDHT (n=34)		XCB (n=30)	
	r	p	r	p
Sóng E (cm/s)	-0,096	0,591	-0,070	0,805
E/A	-0,097	0,587	-0,038	0,892
E/E'	0,040	0,822	0,009	0,975
Sóng E'(cm/s)	-0,084	0,636	0,286	0,302
E'/A'	-0,020	0,909	0,043	0,878
Thời gian giảm tốc sóng E (ms)	-0,210	0,232	0,252	0,365

Nhận xét: Không có mối tương quan giữa chức năng tâm trương thất phải với nồng độ NT proBNP ở cả hai nhóm lupus ban đỏ hệ thống và xơ cứng bì có TADMP.

Bảng 3.28. Mối liên quan giữa chức năng tâm trương thất phải với mức độ khó thở NYHA

Bảng 3.28a. Nhóm LPBDHT

Chức năng tâm trương		NYHA			P	ES, f2
		Độ I (n=12)	Độ II (n=14)	Độ III (n=8)		
Sóng E (cm/s)	$\bar{X} \pm SD$	61,42 ± 11,64	51,21 ± 15,82	37,63 ± 7,96	0,001	2,6
	Min - Max	44 - 84	32 - 83	30 - 51		
E/A	$\bar{X} \pm SD$	1,34 ± 0,56	0,92 ± 0,22	0,75 ± 0,16	0,003	0,43
	Min - Max	0,64 - 2,52	0,63 - 1,26	0,56 - 1,04		
E/E'	$\bar{X} \pm SD$	4,20 ± 1,12	6,38 ± 2,58	5,05 ± 1,54	0,025	0,73
	Min - Max	2,32 - 6,46	2,79 - 10,38	2,75 - 6,8		
Sóng E' (cm/s)	$\bar{X} \pm SD$	15,25 ± 3,41	8,71 ± 2,76	8,25 ± 3,41	<0,001	1,89
	Min - Max	10 - 22	5 - 14	5 - 14		
E'/A'	$\bar{X} \pm SD$	0,98 ± 0,29	0,52 ± 0,16	0,66 ± 0,30	<0,001	0,41
	Min - Max	0,45 - 1,4	0,28 - 0,82	0,31 - 1,13		
Thời gian giảm tốc sóng E (ms)	$\bar{X} \pm SD$	207,42 ± 118,34	185,07 ± 49,68	180,00 ± 73,29	0,726	
	Min - Max	86 - 504	115 - 277	70 - 283		

Bảng 3.28b. Nhóm XCB

Chức năng tâm trương		NYHA			P
		Độ I (n=5)	Độ II (n=20)	Độ III (n=5)	
Sóng E (cm/s)	$\bar{X} \pm SD$	57,20 ± 7,66	52,10 ± 15,19	41,60 ± 9,32	0,187
	Min - Max	51 - 67	32 - 81	33 - 57	
E/A	$\bar{X} \pm SD$	1,11 ± 0,15	0,97 ± 0,32	0,69 ± 0,23	0,067
	Min - Max	0,89 - 1,27	0,54 - 1,51	0,35 - 0,93	
E/E'	$\bar{X} \pm SD$	5,04 ± 0,46	6,31 ± 4,24	4,54 ± 1,77	0,552
	Min - Max	4,64 - 5,78	3,2 - 20,67	2,54 - 7,13	
Sóng E' (cm/s)	$\bar{X} \pm SD$	11,4 ± 1,67	9,80 ± 3,38	9,80 ± 2,38	0,570
	Min - Max	9 - 13	3 - 15	7 - 13	
E'/A'	$\bar{X} \pm SD$	0,63 ± 0,13	0,67 ± 0,25	0,71 ± 0,34	0,876
	Min - Max	0,44 - 0,76	0,15 - 1,14	0,47 - 1,27	
Thời gian giảm tốc sóng E (ms)	$\bar{X} \pm SD$	184,00 ± 48,56	152,10 ± 61,32	182,00 ± 36,20	0,381
	Min - Max	125 - 246	81 - 327	154 - 244	

Nhận xét: Nhóm xơ cứng bì có TADMP không có sự khác biệt về tất cả các chỉ số chức năng tâm trương thất phải ở các mức độ khó thở NYHA. Trong khi đó, ở nhóm lupus ban đỏ hệ thống có TADMP thấy sự khác biệt về chức năng tâm

trương thất phải ở các mức độ khó thở NYHA, trừ thời gian giảm tốc sóng E. Trong đó, sóng E, sóng E', tỉ lệ E/E' khác biệt mạnh, tỉ lệ E/A và E'/A' khác biệt trung bình. Vận tốc sóng E, sóng E', tỉ lệ E/A giảm dần khi mức độ NYHA tăng dần. Tỷ lệ E/E' ở mức độ NYHA II cao hơn hẳn so với mức độ khó thở NYHA I và III. Tỷ lệ E'/A' ở mức độ khó thở NYHA I cao hơn hẳn so với mức độ khó thở NYHA II, III.

3.3.3. Yếu tố nguy cơ dự báo TALĐMP ở nhóm lupus ban đỏ hệ thống và xơ cứng bì

**Bảng 3.29. Yếu tố nguy cơ TALĐMP nhóm lupus ban đỏ hệ thống
(phân tích đơn biến)**

Yếu tố		TALĐMP		p	OR	95%CI
		Có	Không			
NYHA	Độ I-II	26 (21,3%)	96 (78,7%)	<0,001	14,77	2,955 – 73,809
	Độ III	8 (80%)	2 (20%)			
C3 (g/L)	Giảm	17 (20,7%)	65 (79,3%)	0,154	0,523	0,21 – 1,29
	Không	11 (33,3%)	22 (66,7%)			
C4 (g/L)	Giảm	11 (22,0%)	39 (78,0%)	0,607	0,796	0,33 – 1,89
	Không	17 (26,2%)	48 (73,8%)			
DsDNA	DT	22 (26,8%)	60 (73,2%)	0,868	1,10	0,36 – 3,38
	Không	5 (25,0%)	15 (75,0%)			
Cardiolipin	DT	6 (30,0%)	14 (70,0%)	0,830	1,133	0,36 – 3,53
	Không	14 (27,5%)	37 (72,5%)			
Beta glycoprotein	DT	5 (35,7%)	9 (64,3%)	0,745	1,424	0,41 – 4,90
	Không	16 (28,1%)	41 (71,9%)			
Raynaud	Có	4 (11,8%)	5 (5,1%)	0,184	2,480	(0,625 – 9,835)
	Không	30 (88,2%)	93 (94,9%)			
NTproBNP (pg/mL)	< 93,90	20 (55,6%)	16 (44,4%)	< 0,001	7,32	3,074 – 17,440
	≥ 93,90	14 (14,6%)	82 (85,4%)			
TG mắc bệnh tự miễn (năm)	≤ 5 năm	27 (25%)	81 (75%)	0,673	1,24	0,46 – 3,29
	> 5 năm	7 (29,2%)	17 (70,8%)			

Nhận xét: Mức độ khó thở NYHA cao và nồng độ NT-proBNP cao hơn 93,90 pg/mL là yếu tố độc lập làm tăng nguy cơ tăng áp động mạch phổi ở nhóm lupus

ban đở hệ thống. Khi nồng độ NT-proBNP lớn hơn 93,90 pg/mL làm tăng nguy cơ TADMP lên 7,32 lần.

Bảng 3.30. Yếu tố nguy cơ TALĐMP nhóm xơ cứng bì (phân tích đơn biến)

Yếu tố		TALĐMP		p	OR	95%CI
		Có	Không			
NYHA	Độ I – II	25 (44,6%)	31 (55,4%)	0,071	6,2	0,68 – 56,56
	Độ III	5 (83,3%)	1 (16,7%)			
C3 (g/L)	Giảm	4 (66,7%)	2 (33,3%)	0,371	2,857	0,41 – 20,14
	Không	7 (41,2%)	10 (58,8%)			
C4 (g/L)	Giảm	1 (50,0%)	1 (50,0%)	>0,05	1,0	0,06 – 18,30
	Không	10 (50,0%)	10 (50,0%)			
Scl70	DT	3 (27,3%)	8 (72,7%)	>0,05	0,562	0,06 – 5,22
	Không	2 (40,0%)	3 (60,0%)			
Raynaud	Có	22 (46,8%)	25 (53,2%)	0,660	0,770	0,24 – 2,47
	Không	8 (53,3%)	7 (46,7%)			
NTproBNP (pg/mL)	≥ 52,32	11 (84,6%)	2 (15,4%)	<0,001	20,63	3,19 – 133,45
	< 52,32	4 (21,1%)	15 (78,9%)			
Thời gian mắc bệnh (năm)	≤ 5 năm	17 (39,5%)	26 (60,5%)	0,036	3,3	1,06 – 10,41
	>5 năm	13 (68,4%)	13 (31,6%)			

Nhận xét: Nồng độ NT - proBNP ≥ 52,32 pg/mL, và thời gian mắc bệnh > 5 năm là yếu tố làm tăng nguy cơ tăng áp động mạch phổi ở bệnh nhân xơ cứng bì. Khi nồng độ NT – proBNP cao hơn 52,32 thì nguy cơ tăng áp động mạch phổi tăng lên 20,63 lần. Khi mắc bệnh trên 5 năm thì nguy cơ tăng áp động mạch phổi tăng 3,3 lần.

Bảng 3.31. Hồi quy logistic nguy cơ tăng áp động mạch phổi
Bảng 3.31a. Hồi quy logistic nguy cơ tăng áp động mạch phổi
nhóm lupus ban đỏ hệ thống

Yếu tố nguy cơ	p	OR	CI 95%
NYHA III	0,31	2,82	3,82 – 20,76
Khoảng cách đi bộ 6 phút (m)	0,016	0,99	0,99 – 1,00
Hiện tượng Raynaud	0,459	1,81	0,38 – 8,66
Nồng độ NT – proBNP (pg/mL)	0,019	1,001	1,00 – 1,002
Thời gian mắc tự miễn > 5 năm	0,618	1,34	0,428 – 4,17

Nhận xét: Ở bệnh nhân lupus ban đỏ hệ thống, chỉ có khoảng cách đi bộ 6 phút và nồng độ NT- proBNP là yếu tố nguy cơ độc lập của tăng áp động mạch phổi. Cứ khoảng cách đi bộ 6 phút giảm 1m thì nguy cơ tăng áp động mạch phổi tăng 0,99 lần. Cứ nồng độ NT – proBNP tăng 1 pg/mL thì nguy cơ tăng áp động mạch phổi tăng lên 1,001 lần

Bảng 3.31b. Hồi quy logistic nguy cơ tăng áp động mạch phổi nhóm xơ cứng bì

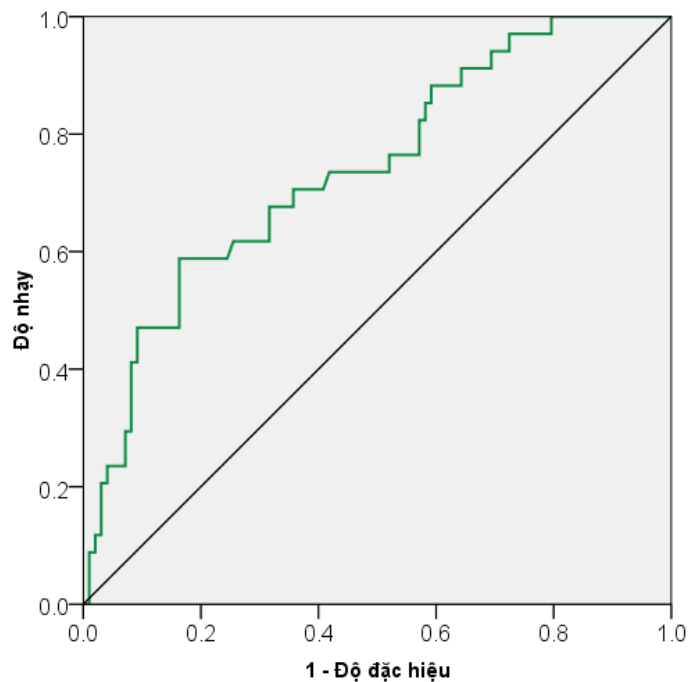
Yếu tố nguy cơ	p	OR	CI 95%
NYHA III	0,119	19,65	0,46 – 832,25
Khoảng cách đi bộ 6 phút (m)	0,483	1,01	0,99 – 1,03
Hiện tượng Raynaud	1,00	1,00	0,06 – 17,01
Nồng độ NT – proBNP (pg/mL)	0,177	1,00	0,998 – 1,009
Thời gian mắc tự miễn > 5 năm	0,217	3,16	0,51 – 19,64

Nhận xét: Không có yếu tố nguy cơ độc lập nào dự báo tăng áp động mạch phổi ở bệnh nhân xơ cứng bì.

3.3.4. Giá trị của nồng độ NT-proBNP trong chẩn đoán tăng áp động mạch phổi
Bảng 3.32. So sánh nồng độ NT-proBNP ở nhóm có TADMP và không TADMP
(pmol/L)

Nhóm	Không TADMP	Có TADMP	p
LPBDHT	121,06 ± 386,02	374,19 ± 464,99	0,006
XCB	58,46 ± 153,97	288,82 ± 333,84	0,024

Nhận xét: Nồng độ NT-proBNP ở nhóm có tăng áp động mạch phổi trên bệnh nhân lupus ban đỏ hệ thống và xơ cứng bì cao hơn có ý nghĩa thống kê so với nhóm không tăng áp động mạch phổi.

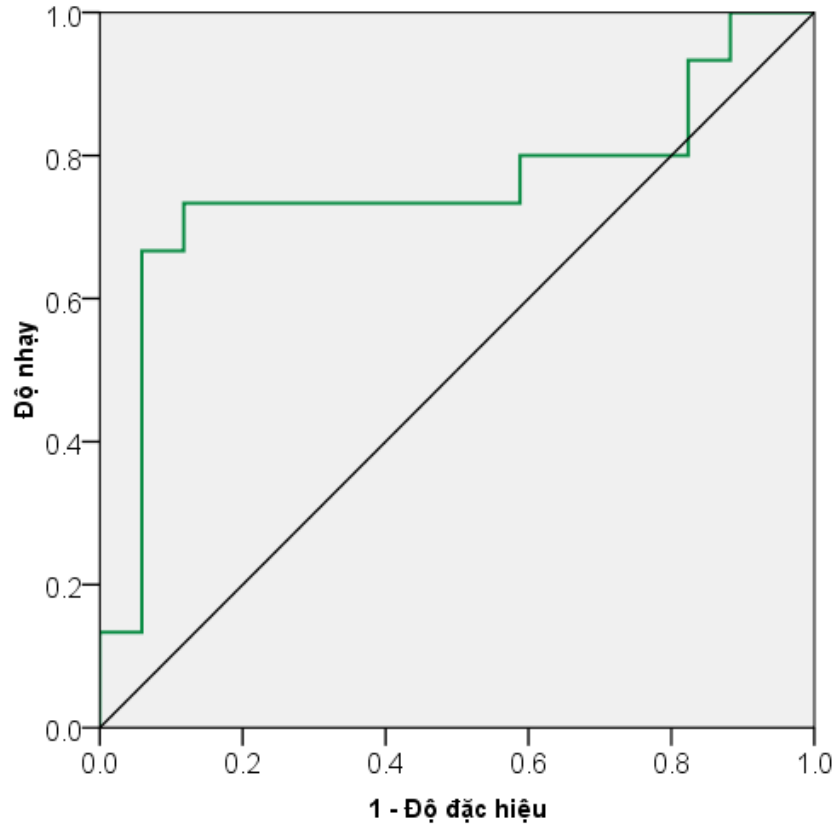


Biểu đồ 3.12. Biểu diễn đường cong ROC giá trị NT-proBNP ở bệnh nhân mắc lupus ban đỏ hệ thống có TADMP và không TADMP

Nhận xét:

- Diện tích dưới đường cong của NT-proBNP là 0,74 (95% CI: 0,644 - 0,837) với $p < 0,001$.
- Giá trị NT-proBNP có giá trị tiên lượng sớm các trường hợp TADMP ở bệnh nhân mắc lupus ban đỏ hệ thống ở mức khá.

- Tại điểm cắt là **93,90** có độ nhạy và độ đặc hiệu lớn nhất. Độ nhạy bằng 58,82% và độ đặc hiệu là 83,67%.



Biểu đồ 3.13. Biểu diễn đường cong ROC giá trị NT-proBNP ở bệnh nhân mắc xơ cứng bì có TADMP và không TADMP

Nhận xét:

- Diện tích dưới đường cong của NT-proBNP là 0,753 (95% CI: 0,564 - 0,941) với $p < 0,05$.

- Giá trị NT-proBNP có giá trị tiên lượng sớm các trường hợp TADMP ở bệnh nhân mắc xơ cứng bì ở mức khá.

- Tại điểm cắt là **52,32** có độ nhạy và độ đặc hiệu lớn nhất. Độ nhạy bằng 73,33% và độ đặc hiệu là 88,24%.

CHƯƠNG 4

BÀN LUẬN

Tăng áp phổi vẫn luôn là bệnh lý có tiên lượng nặng nề do tỷ lệ mắc và tử vong cao bất chấp những tiến bộ trong hiểu biết về bệnh từ ba thập kỷ qua. Nhận thức về tăng áp phổi ở các nhóm nguy cơ giúp cải thiện khả năng chẩn đoán sớm nhờ các biện pháp sàng lọc cũng như giúp họ được tiếp cận nhanh nhất các biện pháp điều trị đặc hiệu. Sau IPAH thì bệnh tự miễn là nhóm bệnh nguy cơ cao thứ hai mắc tăng áp phổi và được xếp vào nhóm 1 theo bảng phân loại tăng áp phổi. Tuy nhiên, tăng áp phổi ở nhóm bệnh tự miễn chủ yếu gặp ở một vài bệnh như XCBHT, LPBDHT, bệnh mô liên kết hỗn hợp hơn là các bệnh tự miễn khác nhưng phổ biến nhất vẫn là khi kết hợp với XCBHT. Tại Việt Nam nói riêng và Đông Á nói chung, mô hình bệnh tật có hơi khác so với các nước phương Tây. Đó là tỷ lệ tăng áp phổi gặp ở LPBDHT cũng rất phổ biến. Mặt khác, tuy được xếp chung trong cùng một nhóm trong bảng phân loại về tăng áp phổi nhưng cơ chế bệnh sinh dẫn đến tăng áp phổi, yếu tố nguy cơ, tiên lượng, mức độ rối loạn chức năng TP của hai nhóm bệnh này không hoàn toàn giống nhau nên đòi hỏi có các phân tích dưới nhóm để hướng dẫn cho chẩn đoán, điều trị và tiên lượng bệnh. Hầu hết các dữ liệu trên bệnh nhân tự miễn có được là từ các nghiên cứu trên nhóm bệnh nhân XCBHT có tăng áp phổi. Chính vì vậy nhóm bệnh này được coi là mô hình cho các nghiên cứu tương lai về bệnh tự miễn có tăng áp phổi. Nghiên cứu của chúng tôi thực hiện trên 194 đối tượng mắc LPBDHT và XCBHT, phát hiện 64 bệnh nhân có tăng áp phổi trên siêu âm tim tại Bệnh viện Bạch Mai và Viện Da liễu Trung ương từ tháng 8 năm 2016 đến tháng 8 năm 2020.

4.1. Đặc điểm chung nhóm bệnh nhân nghiên cứu

4.1.1. Đặc điểm tuổi, giới, thể trạng

Kết quả từ *bảng 3.1, 3.2 và 3.3* cho thấy: nghiên cứu 194 bệnh nhân có số lượng bệnh nhân LPBDHT là 132 (68%), trong đó có 34 (25,7%) bệnh nhân kèm tăng áp phổi. Số lượng bệnh nhân XCBHT là 62 (31,9%), trong đó có 30 (48,4%) bệnh nhân kèm tăng áp phổi. Tuổi trung bình ở nhóm bệnh nhân LPBDHT là 34,27

$\pm 11,15$, nữ giới chiếm 87,9%. Tuổi trung bình nhóm XCBHT là $52,79 \pm 10,24$, nữ giới chiếm 87,1%. Tuổi trung bình của bệnh nhân LPBĐHT kèm tăng áp phổi là $36,74 \pm 14,04$, nữ giới chiếm 88,2%. Tuổi trung bình của bệnh nhân XCBHT kèm tăng áp phổi là $53,20 \pm 10,96$, tỷ lệ nữ chiếm 83,3%. Tuổi trung bình của 2 nhóm có tăng áp phổi và không tăng áp phổi ở cả 2 bệnh này khác nhau không có ý nghĩa thống kê. Bệnh tự miễn thường xảy ra ở nữ giới, tuổi trung bình ở bệnh nhân mắc LPBĐHT thấp hơn tuổi trung bình ở bệnh nhân mắc XCBHT. Chỉ số khối cơ thể giữa các nhóm bệnh nhân không có sự khác biệt (bảng 3.4).

• **Đối với các bệnh nhân LPBĐHT:**

Tỷ lệ hiện mắc PH ở bệnh nhân LPBĐHT dao động trong khoảng từ 0,5% đến 17,5%.¹⁰² Vào năm 1995, trong một nghiên cứu theo dõi 5 năm dùng siêu âm Doppler tim, các tác giả ghi nhận tỷ lệ hiện mắc PH ở các bệnh nhân LPBĐHT từ 14- 43%.¹³¹ Một nghiên cứu trên tử thi 20 trường hợp LPBĐHT thấy chỉ có 1/8 bệnh nhân với tổn thương mạch phổi có PH rõ ràng.¹³² Chung (2006) trong một nghiên cứu hồi cứu, đã báo cáo phát hiện được 181 bệnh nhân PH bằng siêu âm Doppler tim và thông tim trên tổng số 725 bệnh nhân LPBĐHT, ghi nhận tỷ lệ 11% với mức chẩn đoán PH trên siêu âm là trên 45 mmHg bao gồm 10 mmHg của áp lực NP.¹³³ Prabu (2008) báo cáo từ một nghiên cứu thuần tập lớn ở Anh gồm 288 bệnh nhân LPBĐHT có tỷ lệ hiện mắc PH là 4,2% với mức chẩn đoán là >30 mmHg.¹⁰¹ Tại châu Á mà cụ thể ở Trung Quốc, Xia (2012) điểm lại 22 nghiên cứu hồi cứu cho thấy tỷ lệ hiện mắc dao động trong khoảng 2,8- 23,3%.¹³⁴ Trong nghiên cứu của chúng tôi, tỷ lệ này cao hơn (25,75%) có thể được giải thích do phương pháp dùng để chẩn đoán PH là siêu âm Doppler tim và cỡ mẫu nhỏ. Ngoài ra các bệnh nhân trong nghiên cứu là những bệnh nhân được điều trị ngoại trú và nội trú tại Bệnh viện Bạch Mai, là một trong những bệnh viện tuyến cuối về điều trị nhóm bệnh này nên tình trạng bệnh thường nặng hơn với nhiều biến chứng hơn trong đó có PH. Tuổi trung bình của bệnh nhân LPBĐHT tại thời điểm được chẩn đoán PH thường rất trẻ do đó việc thăm dò sâu những đặc điểm của bệnh nhân LPBĐHT kèm PH là rất quan trọng. Trong nghiên cứu của Eric Hachulla (2018), tuổi trung bình của

bệnh nhân LPBĐHT có PAH là $47,6 \pm 12,2$, tương tự như nhóm bệnh nhân LPBĐHT không có PAH, nữ giới chiếm 91,8%.¹³⁵ Trong nghiên cứu của chúng tôi, tuổi trung bình của bệnh nhân LPBĐHT nói chung là $34,27 \pm 11,15$ và nhóm có PH là $36,74 \pm 14,04$, các bệnh nhân đều nằm trong nhóm tuổi từ 21- 40 (*biểu đồ 3.1*). Độ tuổi này cũng phù hợp với các nghiên cứu trước đó trên quần thể người châu Á.¹³⁶

Tăng áp phổi có thể xuất hiện vào bất kỳ thời gian nào trong quá trình mắc bệnh LPBĐHT, thông thường trong 5 năm đầu với thời gian xuất hiện trung bình là $4,9 \pm 3,7$ năm hay được biểu hiện như triệu chứng ban đầu của bệnh theo như nghiên cứu của Goupille và cộng sự năm 1994.¹³⁷ Theo Hung-An Chen (2019) trong một nghiên cứu thuần tập dựa trên cơ sở dữ liệu quốc gia của Đài Loan thì hầu hết PAH cũng xảy ra trong vòng 5 năm đầu sau khi được chẩn đoán LPBĐHT. Điều này gợi ý rằng các bác sỹ lâm sàng cần theo dõi chặt chẽ những triệu chứng dù là nhỏ nhất, có liên quan đến PAH đồng thời chỉ định các test sàng lọc thích hợp trong 5 năm đầu sau khi người bệnh được chẩn đoán LPBĐHT.¹³⁸ Kết quả ở *biểu đồ 3.2* cho thấy hầu hết bệnh nhân LPBĐHT có tăng áp phổi trong nghiên cứu của chúng tôi cũng được chẩn đoán trong 5 năm đầu sau khi mắc bệnh. Cá biệt có một bệnh nhân được chẩn đoán tăng áp phổi trước khi được chẩn đoán LPBĐHT.

• Đối với các bệnh nhân XCBHT:

Tỷ lệ hiện mắc tăng áp phổi ở bệnh nhân XCBHT từ 6-60% phụ thuộc vào quần thể bệnh nhân nghiên cứu và phương pháp chẩn đoán PH được sử dụng, cụ thể là 16-59%^{139,140} và 7-29%^{141,142} khi dùng phương pháp chẩn đoán là siêu âm Doppler tim hay thông tim phải. Đa số các nghiên cứu đưa ra tỷ lệ hiện mắc ở giới hạn thấp của khoảng dao động tỷ lệ ở trên. Trong một nghiên cứu ở Anh (2003) trên 794 bệnh nhân XCBHT thì tỷ lệ hiện mắc PH là 18% và 12% trên siêu âm và thông tim phải.¹⁴³ Tỷ lệ này trong nghiên cứu của chúng tôi là 48,38%, nữ giới chiếm 83,3% (*bảng 3.3*). Trong nghiên cứu của Ami A.Shah và cộng sự (2012) tại trường đại học Johns Hopkins tuổi trung bình lúc được chẩn đoán XCBHT là 45,2 và đa số là phụ nữ.¹⁴⁴ Khác biệt về tỷ lệ hiện mắc PH ở nhóm bệnh nhân XCBHT của chúng tôi là do cỡ mẫu nhỏ, phương pháp chẩn đoán bằng siêu âm tim và các bệnh nhân được tuyển chọn từ các bệnh

viện tuyền cuối chuyên nhận bệnh nhân nặng. Tuổi cao là yếu tố nguy cơ phát triển PAH trong số các bệnh nhân mắc XCBHT. Tăng nguy cơ xuất hiện PH ở bệnh nhân XCBHT là 22 % cho mỗi 10 năm tuổi trong đó nguy cơ cao nhất trong nhóm bệnh nhân mắc XCBHT ở độ tuổi 70.¹⁴⁵ Tăng áp phổi cũng là biến chứng muộn của XCBHT, thường xuất hiện sau khi mắc XCBHT trung bình là 14,4 năm.¹⁴⁶

Hachulla (2009) nhận thấy PAH thường xuất hiện sau khi được chẩn đoán XCBHT $6,3 \pm 6,6$ năm, trường hợp xuất hiện PAH sớm gặp ở bệnh nhân XCBHT được chẩn đoán khi đã lớn tuổi và biểu hiện lâm sàng thường nặng hơn những trường hợp bệnh xuất hiện muộn tại thời điểm chẩn đoán. Việc sàng lọc PAH nên được bắt đầu sớm ngay khi XCBHT được chẩn đoán.¹⁴⁷ Nghiên cứu của chúng tôi cho thấy phần lớn bệnh nhân XCBHT ở nhóm không tăng áp phổi có thời gian mắc bệnh dưới 1 năm, còn số đông bệnh nhân XCBHT có tăng áp phổi có thời gian mắc bệnh tự miễn 5-10 năm (*biểu đồ 3.2*).

Lorinda Chung nghiên cứu đặc điểm bệnh tự miễn có PAH từ REVEAL (2010) nhận thấy tỷ lệ mới được chẩn đoán PAH trên nhóm bệnh nhân LPBĐHT và XCBHT là như nhau. Bệnh nhân XCBHT mắc PH thường lớn tuổi hơn các bệnh tự miễn khác với tuổi trung bình là $61,8 \pm 11,1$ tuổi so với $45,5 \pm 11,9$ tuổi ở bệnh nhân LPBĐHT.

Ở cả hai nhóm bệnh tự miễn, nữ giới chiếm đa số và không khác nhau về chỉ số khối cơ thể (BMI), thậm chí nhóm bệnh nhân có bệnh tự miễn đi kèm PH còn có mức cân nặng dưới bình thường.¹²³ Một nghiên cứu hồi cứu 401 bệnh nhân PH tại Mayor Clinic ở Florida, Hoa Kỳ cũng không thấy có mối tương quan giữa BMI và chẩn đoán PH khi so với nhóm chứng.¹⁴⁸ Tuy nhiên trong nghiên cứu của Schreiber (2010) cho thấy bệnh nhân có bệnh tự miễn kèm béo phì rất thường gặp PH đặc biệt tăng áp phổi hậu mao mạch.¹⁴⁹ Trong nghiên cứu của chúng tôi không thấy có sự khác biệt về chỉ số khối cơ thể và diện tích da giữa các phân nhóm có và không có PH của cả hai nhóm bệnh tự miễn (*bảng 3.4*)

Trong nghiên cứu của chúng tôi tất cả bệnh nhân đều có phân suất tổng máu TT bình thường, không có rối loạn vận động vùng TT và không có bệnh van tim đáng kể, điều này cho thấy sơ bộ các bệnh nhân không có PH hậu mao mạch (*bảng 3.12*).

Bảng 4.1. Tổng hợp các nghiên cứu về tuổi, giới bệnh nhân LPBĐHT và XCBHT có PAH

TT	Lupus ban đỏ hệ thống		Xơ cứng bì hệ thống	
	Tác giả (nước)	Kết quả	Tác giả(nước)	Kết quả
1	Condliffe (Anh), n = 28 ¹⁵⁰	Tuổi 42,0±12,9, nữ 96%	Thakkar (Australia), n= 15 ¹⁵¹	Tuổi 63,3±10,5, nữ 80%
2	Nghiên cứu REVEAL Chung (Mỹ), n = 110 ¹²³	Tuổi 45,5±11,9, nữ 94,5%	Nghiên cứu REVEAL, Chung (Mỹ), n= 399 ¹²³	Tuổi 61,8±11,1, nữ 88,5%
3	Shirai (Nhật Bản), n = 20 ¹⁵²	Tuổi 32± 12, nữ 100%	Overbeek (Hà Lan), n= 13 ¹⁵³	Tuổi 68,6±12,4, nữ 100%
4	Hao (Trung Quốc), n = 62 ¹⁵⁴	Tuổi 37,2± 12,2, nữ 98,4%	Nagel (Đức), n= 22 ¹⁵⁵	Tuổi 67,6±8,8
5	Sobanski 2016 (Anh), n = 23 ¹⁵⁶	Tuổi 42,32 ± 11, nữ 91,6%	Tedford (Mỹ), n= 145 ¹⁵⁷	Tuổi 60±11, nữ 60%
6	Qian (Trung Quốc), n = 111 ¹⁵⁶	Tuổi 34,6± 8,6, nữ 97,3%	Kai (Hong Kông), n= 19 ¹⁵⁸	Tuổi 58±19, nữ 73%
7	Hung An Chen (Đài Loan), n = 336 ¹³⁸	Tuổi 47,6 ±12,2, nữ 91,8%	Condliffe(Anh),n= 259 ¹⁵⁹	Tuổi 63
9	Xia (Trung Quốc), n= 642 ¹³⁴	Tuổi 35,5, nữ 93,4%	Hurdman, n= 156 ¹⁶⁰	Tuổi 66
10	Xiangfang Chen (Trung Quốc), n= 39 ¹⁶¹	Tuổi 38,2±14,9, nữ 94,5%	Launay, n= 85 ¹⁶²	Tuổi 65
11	NC của chúng tôi, n= 34	Tuổi 36,74±14,04, nữ 85,3%	NC của chúng tôi, n= 30	Tuổi 53,20±10,96, nữ 83,3%

4.1.2. Đặc điểm lâm sàng, cận lâm sàng

Không có sự khác biệt về các thông số mạch và bão hòa oxy trong số các bệnh nhân có và không có PH ở cả hai nhóm bệnh nhân XCB và LPBĐHT. Huyết áp tâm thu và tâm trương ở bệnh nhân LPBĐHT trong phân nhóm C thấp hơn đáng kể huyết áp ở phân nhóm A ($p < 0,05$), trong khi không có sự khác biệt về huyết áp ở các bệnh nhân XCB (bảng 3.5a, 3.5b).

Phân độ chức năng NYHA và test đi bộ 6 phút có sự khác biệt giữa các mức độ ước tính PASP ở nhóm bệnh nhân LPBĐHT nhưng lại không khác biệt ở nhóm

bệnh nhân XCB, điều này có thể do bệnh nhân XCB ngoài bệnh lý tim phổi ảnh hưởng đến phân độ chức năng và test đi bộ thì tuổi cao khi mắc bệnh có thể ảnh hưởng đến hoạt động thể lực và quãng đường đi bộ của bệnh nhân (*bảng 3.6 và biểu đồ 3.4*)

• Đối với bệnh nhân LPBĐHT:

Cũng giống như các nghiên cứu trước đó, hội chứng Raynaud trong nghiên cứu của chúng tôi, thường gặp ở nhóm bệnh nhân LPBĐHT đi kèm PH, sự khác biệt có ý nghĩa thống kê (*biểu đồ 3.5*). Tỷ lệ gặp hội chứng Raynaud ở bệnh nhân LPBĐHT ước tính 20-25% trong nghiên cứu của Ceft và tương tự trong nghiên cứu của chúng tôi với tỷ lệ là 28,12%.¹⁶³ Còn trong nghiên cứu của Asherson (1990) ghi nhận 75% bệnh nhân LPBĐHT có PH đi kèm với hội chứng Raynaud trong khi chỉ có 50% bệnh nhân LPBĐHT không có PH đi kèm với hội chứng này.¹⁶⁴ Điều này gợi ý vai trò của co thắt động mạch phổi là một trong các cơ chế bệnh sinh của PH ở bệnh nhân LPBĐHT.¹⁶⁵ Lượng ET-1 tăng ở bệnh nhân LPBĐHT đi kèm PH cũng hỗ trợ cho giả thiết này.¹⁶⁶ Điềm lại 7 nghiên cứu trước kia ở Trung Quốc, người ta thấy 51,2% bệnh nhân LPBĐHT đi kèm PH có hội chứng Raynaud, trong khi chỉ có 19,9% bệnh nhân LPBĐHT không PH có hội chứng này.¹³⁴ Ngược lại, Ghofraniha (2017) lại không thấy khác nhau có ý nghĩa về tần suất xuất hiện hội chứng Raynaud giữa hai nhóm có và không PH ở các bệnh nhân LPBĐHT trong nghiên cứu của mình.¹⁶⁷ Hay trong một nghiên cứu thuần tập với số lượng lớn bệnh nhân LPBĐHT ở Anh thì sự liên quan giữa hội chứng Raynaud với PH ở bệnh nhân LPBĐHT không có ý nghĩa thống kê.¹⁰¹

Đặc điểm bệnh học điển hình của LPBĐHT là viêm mạch hệ thống với lắng đọng các phức hợp miễn dịch.¹⁶⁸ Một vài tự kháng thể có liên quan đến một loại tổn thương cơ quan đích nhất định của LPBĐHT, trong đó các kháng thể kháng nhân là đặc trưng của bệnh. Hầu hết bệnh nhân LPBĐHT đều có kháng thể kháng nhân lúc mới chẩn đoán nhưng cũng gặp kháng thể này ở cả các bệnh tự miễn khác. Kháng thể kháng DsDNA (Double strains Desoxyribonucleic Acid) gặp với độ đặc hiệu cao 92-96% và độ nhạy trung bình 57% ở bệnh nhân LPBĐHT và là một trong những tiêu chuẩn chẩn đoán bệnh. Chien (2001) thấy mối liên quan của tự kháng thể này với hội chứng Raynaud.¹⁶⁹ Hội chứng Raynaud và tăng lượng kháng thể kháng SSA, SSB (Sjogren Syndrom A và B) cũng thường gặp ở các bệnh nhân LPBĐHT có kèm PH.¹⁶⁵ Kháng thể kháng Sm (Smith) cũng được coi là một dấu chỉ chẩn đoán bệnh LPBĐHT và có liên quan đến ban đỏ, ban dạng đĩa, viêm màng ngoài tim trong nghiên cứu của Tang và Lu.^{170,171} Ngoài ra, kháng thể aCL và kháng

thể kháng U1-RNP là các yếu tố nguy cơ mắc PH ở các bệnh nhân LPBĐHT,¹⁷² đặc biệt kháng thể kháng U1- RNP còn được coi là yếu tố bảo vệ khỏi PH nặng và tăng khả năng sống còn ở bệnh nhân LPBĐHT có PH.¹³⁵ Trong nghiên cứu của chúng tôi, các tự kháng thể khác nhau không có ý nghĩa thống kê giữa các bệnh nhân LPBĐHT có và không PH có thể do sai số về mẫu và cỡ mẫu nghiên cứu nhỏ (*bảng 3.8a*). Tuy nhiên, nghiên cứu của Xiangfang Chen (2019) cũng không thấy có sự khác nhau về tỷ lệ gặp kháng thể kháng SSA giữa hai nhóm có và không PH.¹⁶¹ Điều này cũng thấy ở các nghiên cứu của Petri và Anderson.^{173,174} Johnson SR (2004) thì không ghi nhận sự có mặt của kháng thể aCL với PAH ở bệnh nhân LPBĐHT.¹⁷⁵ Còn Ghofraniha không thấy khác biệt về sự có mặt của kháng thể aPL, yếu tố dạng thấp dương tính và kháng thể kháng RNP dương tính giữa hai nhóm.¹⁶⁷ Bonderman (2009) ghi nhận khi có mặt của kháng đông lupus và kháng thể kháng phospholipid thường làm tăng gấp 4 lần nguy cơ PH do thuyên tắc mạn tính.¹⁷⁶ Nhưng trong một nghiên cứu khác thì lại thấy sự có mặt của kháng thể kháng phospholipid ở bệnh nhân LPBĐHT có PAH mà không do thuyên tắc phổi.¹⁷⁷ Kháng thể kháng phospholipid cũng được tìm thấy ở các bệnh nhân có và không có PH do thuyên tắc phổi nhưng không mắc LPBĐHT. Tần suất gặp kháng thể này là 30-40 % ở bệnh nhân LPBĐHT nói chung nhưng với hiệu giá thấp, trong khi gặp đến 80% ở bệnh nhân LPBĐHT có kèm PH.¹⁶³ Tuy nhiên, trong khuôn khổ của nghiên cứu, chúng tôi chưa làm được các tự kháng thể này đồng đều trên các bệnh nhân nên chưa thấy sự khác biệt đáng kể về sự có mặt của các tự kháng thể này giữa các phân nhóm có và không có PH.

Do tình trạng tự miễn dịch mà chức năng thận cũng bị suy giảm khi có tổn thương thận ở bệnh nhân LPBĐHT. Tổn thương thận là loại tổn thương đi kèm thường gặp nhất, là yếu tố nguy cơ độc lập cho tiên lượng xấu ở bệnh nhân LPBĐHT và thường nặng lên khi có PH đi kèm.¹⁷⁸ Chức năng thận suy giảm và N-TproBNP tăng là các yếu tố cho thấy chức năng TP bị ảnh hưởng. Một số nghiên cứu còn cho thấy sự thay đổi của các yếu tố này có liên quan đến sự tiến triển các tổn thương tim phổi do PH.¹⁷⁹ Sức cản mạch phổi tăng làm nặng thêm tiền gánh trong PH và làm hoạt động điện của tim thay đổi. Trong nghiên cứu của chúng tôi, tuy chức năng thận không khác nhau có ý nghĩa nhưng N-TproBNP khác biệt thực sự giữa các bệnh nhân LPBĐHT có và không có PH (*bảng 3.7a*). Trong lịch sử, nồng độ N-T proBNP huyết tương là một dấu ấn sinh học được dùng cho theo dõi, điều trị và tiên lượng suy tim¹⁸⁰ và dấu ấn này cũng được sử dụng một cách hữu ích

để phân tầng nguy cơ tim mạch trong quần thể dân số chung thậm chí ở người không có bệnh tim mạch từ trước¹⁸¹ hoặc có suy tim kín đáo trên lâm sàng. Về sau này người ta còn biết đến vai trò của dấu chỉ này trong PAH. Điều này cũng được công nhận ở bệnh nhân LPBĐHT.¹⁸² Trong nghiên cứu của chúng tôi, lượng N-TproBNP của phân nhóm C ở bệnh nhân LPBĐHT cao hơn có ý nghĩa thống kê so với phân nhóm A.

Tselios (2016) nhận thấy thời gian mắc bệnh, hội chứng Raynaud, tràn dịch màng phổi, kháng thể kháng U1-RNP, kháng SSA và kháng cardiolipin dương tính là các yếu tố tiên lượng PH độc lập ở bệnh nhân LPBĐHT.¹⁸³ Trong nghiên cứu của chúng tôi, dấu hiệu khó thở đột ngột xuất hiện ở phân nhóm B và C trong khi những bệnh nhân LPBĐHT thuộc phân nhóm A rất ít gặp dấu hiệu này (*bảng 3.6*). Khi loại trừ các bệnh lý tim, phổi làm tăng áp động mạch phổi trong nghiên cứu thì dấu hiệu khó thở đột ngột có thể được coi là dấu chỉ quan trọng cho sự xuất hiện PH ở bệnh nhân LPBĐHT. Sự kết hợp giữa test đi bộ 6 phút, N-T pro BNP, các dấu hiệu lâm sàng và theo dõi PASP ước tính trên siêu âm giúp ích rất nhiều cho việc chẩn đoán sớm và theo dõi đáp ứng với điều trị. Các bệnh nhân LPBĐHT được hưởng lợi đáng kể khi các dấu hiệu báo hiệu PH được xác định một cách có hiệu quả. Các yếu tố viêm miễn dịch cùng với sự phì đại cơ trơn lớp giữa thành mạch, tăng sinh và xơ hóa lớp trong và hiện tượng vỡ mạch đều có vai trò trong cơ chế bệnh sinh của LPBĐHT đi kèm PH, chính vì vậy sử dụng các thuốc ức chế miễn dịch có thể cải thiện tình trạng PH ở bệnh nhân LPBĐHT.¹⁸⁴

•Đối với bệnh nhân XCB:

Trong XCB, hội chứng Raynaud có thể được coi như một yếu tố nguy cơ mắc PH. Trong một nghiên cứu 673 bệnh nhân XCB, tác giả thấy rằng 100% bệnh nhân XCB có PH đều đi kèm với hội chứng Raynaud như một triệu chứng bệnh tự miễn ban đầu, trong khi ở nhóm XCB không có PH thì chỉ gặp hội chứng này trong 68% bệnh nhân.¹⁸⁵ Ngược lại, Steen và Medsger nhận thấy bệnh nhân XCB có và không PH đều đi kèm hội chứng Raynaud với tỷ lệ như nhau nhưng bệnh nhân có PH thì triệu chứng Raynaud thường nặng hơn và tỷ lệ loét đầu chi cao hơn.¹⁴⁶ Trong nghiên cứu của chúng tôi cũng không thấy sự khác nhau có ý nghĩa về tỷ lệ gặp hội chứng Raynaud giữa các bệnh nhân có và không PH (*biểu đồ 3.5*).

Các bệnh tự miễn khác nhau được đặc trưng bởi sự có mặt của các tự kháng thể đặc hiệu. XCB là một tình trạng tự miễn dịch nên dường như yếu tố viêm và tự miễn cũng đóng vai trò quan trọng trong sự phát triển PH. Người ta thấy có sự kết

hợp của một vài tự kháng thể với XCB như kháng thể kháng centromere (ACA), kháng topoisomerase-1 (Scl-70), kháng RNA- polymerase III và kháng Th/To với PH. ACA gặp trong khoảng 20- 42% bệnh nhân ở Bắc Mỹ chủ yếu ở bệnh nhân XCB khu trú với độ đặc hiệu lên đến 97% và giá trị tiên đoán dương tính là 89,5%.¹⁸⁶ Tuy nhiên, vai trò chính xác của nó trong bệnh sinh của PAH còn chưa rõ ràng.¹⁸⁶ Các kháng thể kháng Scl-70 gặp chủ yếu ở XCB lan tỏa với độ đặc hiệu 99,5%, giá trị tiên đoán 98% và ghi nhận ở 14- 42% bệnh nhân Bắc Mỹ. Tự kháng thể này thường có liên quan với xơ phổi tiến triển, có tỷ lệ sống còn tốt hơn và ít kèm với bệnh phổi kẽ hơn nên lại được coi là yếu tố bảo vệ.¹⁸⁷ Tuy nhiên cũng chỉ thấy 17% bệnh nhân XCB có PH là có tự kháng thể này,¹⁴⁵ điều này cho thấy còn có các yếu tố khác nữa tham gia vào sự phát triển của PH ở nhiều bệnh nhân XCB. Mặc dù kháng thể kháng U1-RNP dương tính có liên quan đến sự phát triển của PH nhưng dường như nó cũng là yếu tố bảo vệ và đi kèm với tỷ lệ sống còn được cải thiện hay nói cách khác sự có mặt của kháng thể kháng U1-RNP làm tăng khả năng phát triển PH nhưng những bệnh nhân PH có kháng thể có tiên lượng tốt hơn bệnh nhân PH không có kháng thể này.¹⁸⁸ Trong khuôn khổ của nghiên cứu, chúng tôi không thấy sự khác biệt về tự kháng thể giữa các nhóm không và có PH ở bệnh nhân XCB (*bảng 3.8b*), cần có những nghiên cứu với cỡ mẫu lớn hơn cũng như đi sâu về từng thể XCB để đánh giá về các tự kháng thể này.

Năm 2010 trong một nghiên cứu thuần tập về các bệnh nhân PAH lớn nhất tại Mỹ, Chung và cộng sự đã nhận thấy tăng BNP và N-TproBNP là đặc hiệu cho các bệnh nhân XCB có kèm PAH. Mặc dù cơ chế của nó còn cần được chứng minh thêm nhưng việc xơ hóa cơ tim thường gặp đến 50-80% ở các bệnh nhân XCB có thể giải thích phần nào điều này. Thêm vào đó tỷ lệ hay gặp suy thận ở nhóm bệnh nhân có bệnh tự miễn đi kèm PH đặc biệt là bệnh nhân XCB cũng góp phần làm tăng N-T proBNP tuy sau này các phân tích đồng biến cho thấy dù suy thận có được kiểm soát thì nồng độ N-TproBNP vẫn cao hơn nhiều ở nhóm bệnh nhân mắc bệnh tự miễn có kèm PAH.¹²³ N-T proBNP cũng được chứng minh là một dấu ấn giúp chẩn đoán sớm PAH ở bệnh nhân XCB và IPAH nhưng không phải ở bệnh nhân LPBĐHT. Cơ quan quản lý PAH Hoa Kỳ trong một nghiên cứu thuần tập đã so sánh mức BNP (pg/ml) của 59 bệnh nhân LPBĐHT (263.8 ± 338.8) và 179 bệnh nhân LPBĐHT (552.2 ± 977.8) thấy sự khác biệt có ý nghĩa thống kê. Mức tăng BNP thực sự đáng kể ở các bệnh nhân XCB có PAH, trong khi điều này không gặp ở các bệnh nhân mắc bệnh tự miễn khác như LPBĐHT và bệnh mô liên kết hỗn hợp

là do tỷ lệ xơ hóa cơ tim và suy thận là thường gặp ở bệnh nhân SSc.¹²³ Từ mối tương quan giữa N-TproBNP và áp lực phổi ở bệnh nhân IPAH và bệnh nhân XCB có PAH mà dấu ấn sinh học này đã được sử dụng để theo dõi sự tiến triển của PAH. Xét nghiệm định lượng N-TproBNP là một thăm dò rẻ tiền, thuận lợi, không xâm lấn giúp tránh phải thông tim phải nhiều lần không cần thiết trong quá trình theo dõi tăng áp phổi. Nghiên cứu của chúng tôi ghi nhận sự tăng dần mức N-T proBNP qua các phân nhóm A, B và C ở các bệnh nhân XCB tuy sự khác biệt chưa có ý nghĩa thống kê. Tuy nhiên, khi gộp chung các dưới nhóm tăng áp động mạch phổi thành phân nhóm tăng áp động mạch phổi chung thì chúng tôi thấy nồng độ N-TproBNP có sự khác biệt rõ rệt giữa hai phân nhóm có và không tăng áp động mạch phổi (bảng 3.32). Mức lọc cầu thận thì không thay đổi giữa các phân nhóm có mức áp động mạch phổi tâm thu ước tính khác nhau. Giải thích cho điều này có thể do số lượng bệnh nhân nghiên cứu còn nhỏ và thời gian lấy mẫu máu định lượng N-T proBNP khác nhau giữa các bệnh nhân. Việc số lượng bệnh nhân XCB ít và 25/30 bệnh nhân (83.33%) có mức PASP ước tính trong khoảng từ 37-50 mmHg làm ảnh hưởng đến kết quả nghiên cứu, điều này cần được kiểm chứng qua nghiên cứu với cỡ mẫu lớn hơn.

4.2. Đặc điểm hình thái, chức năng tim phải nhóm bệnh nhân nghiên cứu

4.2.1. Đặc điểm hình thái tim phải

Hình thái TP ở bệnh nhân mắc LPBĐHT và XCB có kèm PH dường như không có gì khác biệt so với hình thái TP ở bệnh nhân PH do các nguyên nhân khác. Do PH, TP phải có sự thay đổi cả về hình thái và chức năng để thích nghi, thể hiện bằng việc TP tái cấu trúc mà ban đầu thường được biểu hiện bởi dày thành thất sau đó là giãn thất làm tăng tiền gánh để bù trừ cho việc phân suất co giãn cơ thất giảm giúp duy trì thể tích nhát bóp. Tuy nhiên qua các nghiên cứu người ta thấy hình thái TP ở các bệnh nhân LPBĐHT và XCB đi kèm PH có những đặc điểm riêng. Theo kết quả nghiên cứu của chúng tôi, ở bệnh nhân LPBĐHT có PH cho thấy D2, D3 lớn hơn có ý nghĩa so với phân nhóm không có PH. Cơ TP dày hơn ở cả hai phân nhóm LPBĐHT (bảng 3.9a). Diện tích cuối tâm trương TP cũng lớn hơn có ý nghĩa ở phân nhóm có PH, còn diện tích cuối tâm thu TP dù không có khác biệt thống kê, nhưng cũng có xu hướng lớn hơn ở phân nhóm có PH. Diện tích và chiều dài NP tăng có ý nghĩa ở phân nhóm C so với A nhưng tăng không ý nghĩa ở phân nhóm A so với B và B so với C trong khi chiều ngang NP không có sự khác biệt giữa các phân nhóm (bảng 3.10a). Chỉ số lệch tâm TT thay đổi không có ý

nghĩa thống kê giữa hai phân nhóm bệnh nhân có và không có PH (*bảng 3.11a*). Số liệu về hình thái tim phải ở nhóm bệnh nhân XCB cho thấy kích thước TP không khác biệt giữa hai phân nhóm nhưng có xu hướng lớn hơn ở phân nhóm có PH (*bảng 3.9b*). Diện tích cuối tâm thu TP lớn hơn một cách có ý nghĩa thống kê ở phân nhóm có PH. Còn diện tích cuối tâm trương TP dù không có khác biệt thống kê, nhưng có xu hướng lớn hơn ở phân nhóm có PH. Độ dày thành TP cuối tâm trương không khác biệt giữa hai phân nhóm nhưng có xu hướng dày hơn bình thường với độ dày trên 5 mm ở 61/62 bệnh nhân XCB. Diện tích NP ở các bệnh nhân XCB tăng hơn ở các phân nhóm C so với A và C so với B một cách có ý nghĩa với $p < 0,001$. Chiều dài và chiều ngang NP tăng dần ở các phân nhóm tuy không có ý nghĩa rõ rệt (*bảng 3.10b*). Nhóm bệnh nhân này cũng có chỉ số lệch tâm TT tăng ở các phân nhóm có PASP trên 36 mmHg (*bảng 3.11a*) nhưng chưa thấy có ý nghĩa thống kê.

Tuy nhiên, Giunta (2000) nghiên cứu 77 bệnh nhân XCB so sánh với nhóm chứng 33 người khỏe mạnh, ông nhận thấy các bệnh nhân XCB trong nghiên cứu không thấy có phì đại thành thất. Theo tác giả, xơ cơ tim có thể đóng vai trò một phần trong việc khởi phát rối loạn đổ đầy TP. Xơ cơ tim ở bệnh nhân XCB được phân bố theo từng mảng khắp các vùng TP nhưng bề dày thành thất bình thường là do cơ tim bị phá hủy và thay thế bằng tổ chức xơ và không có sự tăng lắng đọng collagen, dẫn đến rối loạn chức năng tâm trương.¹⁸⁹

Leary (2012) phân tích hình thể TP bằng siêu âm 3D 53 bệnh nhân mắc tăng áp phổi so sánh với 19 người bình thường nhận thấy có sự phình phần đáy thành bên TP và góc vùng mỏm TP trở nên tù hơn ở người bệnh có PH do các nguyên nhân khác nhau. Chính vì thế mà các kích thước phần đáy của TP thường biến đổi trước tiên và nhiều nhất. Tuy nhiên tác giả nhận thấy TP ở đối tượng bệnh nhân XCB có xu hướng nhỏ hơn về thể tích, ít rối loạn chức năng tâm thu hơn bất chấp một tỷ lệ tử vong cao hơn so với bệnh nhân mắc IPAH.¹⁹⁰

Lukas Fischer (2018) cũng chứng minh tồn tại một mối quan hệ nghịch giữa kích thước TP và chức năng bơm của thất. Bệnh nhân có diện tích TP lớn thì đi kèm với chỉ số tim và chỉ số nhát bóp cả lúc nghỉ và lúc gắng sức đều thấp. Những bệnh nhân này cũng có áp lực động mạch phổi trung bình, sức cản mạch phổi lúc nghỉ và mức N-TproBNP cao phản ánh tình trạng bệnh nặng hơn. Nghiên cứu cũng cho thấy diện tích TP là yếu tố tiên đoán độc lập duy nhất cho dự trữ cung lượng TP.¹⁹¹

Nobuya Abe (2019) nghiên cứu 84 bệnh nhân mắc bệnh tự miễn khác nhau trong đó có 65 trường hợp có PH (54 PAH và 11PH nhóm khác) thấy rằng kích

thước TP cuối tâm trương theo chiều cao, cân nặng đo ở vùng đáy trên MRI tim có ý nghĩa quyết định trong giai đoạn sớm và là yếu tố tiên lượng sớm đối với các bệnh nhân mắc bệnh tự miễn có PH.⁸² Các nghiên cứu trước kia đã chứng minh các chỉ số thể tích vượt trội hơn các chỉ số kích thước về khả năng tiên lượng ở bệnh nhân PAH do việc kích thước có thể không tương ứng với mức độ giãn thất và kích thước thất có thể bị ước tính thiếu. Tuy nhiên nghiên cứu của Nobuya Abe chỉ ra sự vượt trội của phép đo kích thước so với phép đo thể tích. Sự tái cấu trúc TP không đồng nhất tùy theo vùng thường đi kèm với sự thay đổi về kích thước hơn là thay đổi thể tích. Ở bệnh nhân PAH sự không đồng nhất này là do có phì đại ở vùng đường ra thất phải (ĐRTP). Các bệnh nhân có rối loạn chức năng TP nặng thường có phì đại toàn bộ thành thất trong khi các bệnh nhân có rối loạn chức năng TP ít nặng nề hơn lại có sự thay đổi cấu trúc và chức năng theo vùng mà đặc biệt là ở ĐRTP xuất hiện trước khi có mất bù về huyết động thật sự. Sự co của các sợi cơ vùng phổi TP thường ít hơn vùng xoang làm đáp ứng phì đại không cân đối của cơ vùng phổi. Phổi TP của bệnh nhân PAH thường cong hơn và vùng mòm phẳng hơn so với người bình thường. Kích thước TP cuối tâm trương thể hiện giãn vùng đáy TP dưới tác động của tăng áp lực lên thành thất. Nên về mặt sinh học mà nói kích thước TP cuối tâm trương theo chiều cao và cân nặng có tương quan với rối loạn chức năng TP và tỷ lệ tử vong ở giai đoạn sớm của PH. Tác giả cũng nhận thấy bệnh nhân XCB kèm PAH có kích thước cuối tâm trương TP lớn hơn các bệnh nhân khác.

Mặc dù giãn NP được cho là yếu tố tiên lượng âm tính ở các bệnh nhân mắc IPAH⁹⁵ và hướng dẫn của Hiệp hội Tim mạch và Hô hấp châu Âu 2015 cũng đề nghị dùng diện tích NP được đánh giá trên siêu âm hoặc cMRI để phân tầng nguy cơ bệnh nhân PH do vai trò của nó trong tiên lượng các bệnh nhân này, nhưng có rất ít nghiên cứu về diện tích NP trên đối tượng bệnh tự miễn. Lindqvist (2005) đã chứng minh rằng bệnh nhân XCB thường có chức năng tâm trương TP thay đổi đi cùng với tăng bề dày thành TP và diện tích NP trong khi đường kính cuối tâm trương TP còn bình thường.¹⁹² Đặc biệt, ở bệnh nhân XCB, chức năng tâm thu TP còn đang bình thường thì đã quan sát thấy có bất thường thư giãn và đổ đầy TP cùng với phì đại TP và giãn NP trong khi không có bằng chứng của PAH.¹⁹³ Dumus (2014) và D'Andrea (2015) nghiên cứu strain thành bên và vách liên nhĩ của NP, đều nhận thấy giá trị này giảm một cách có ý nghĩa ở bệnh nhân XCB so với nhóm chứng và được coi như một dấu chỉ để phát hiện sớm rối loạn chức năng TP bị gây ra bởi PH.^{194,195}

Pigatto (2015) dùng siêu âm tim 3D và phương pháp đánh dấu mô cơ tim bằng siêu âm 2D để đánh giá chức năng TP ở 45 bệnh nhân XCB chưa có các dấu hiệu của bệnh tim do PH so sánh với 43 cá thể khỏe mạnh. Ông nhận thấy có sự tăng đáng kể kích thước TP ở nhóm bệnh nhân XCB với thể tích cuối tâm thu và cuối tâm trương cao hơn so với nhóm chứng và phân suất tổng máu TP giảm.¹⁹⁶

Luo (2018) nghiên cứu 102 bệnh nhân LPBĐHT được chia thành 3 nhóm tùy thuộc mức PASP ước tính ≤ 30 mmHg (nhóm B), 30-50 mmHg (nhóm C) và ≥ 50 mmHg (nhóm D) so sánh với nhóm chứng gồm 30 người khỏe mạnh (nhóm A). Tác giả nhận thấy bề dày thành tự do TP và đường kính cuối tâm trương TP lớn hơn ở nhóm D nhưng không có sự khác biệt ở các nhóm còn lại.¹¹⁸ Điều đó chứng minh rằng có sự tái cấu trúc TP ở nhóm D đi kèm với chức năng tâm thu TP suy giảm. Sự tăng áp phổi lâu ngày ở bệnh nhân LPBĐHT làm tăng hậu gánh TP, giảm khả năng giãn nở mạch phổi và tăng bù trừ co bóp của TP. Việc dày thành thất và giãn buồng TP là để duy trì chức năng TP.^{89,197} Khi áp lực tâm thu TP ở bệnh nhân LPBĐHT tăng hơn nữa sẽ làm cơ TP bị thiếu ô xy làm thể tích TP tăng, hở van ba lá tăng dần và tăng cả tiền gánh TP. Điều này dần dần làm giãn NP, tái cấu trúc TP, co bóp thất giảm và cuối cùng suy TP trên lâm sàng.⁸⁹

4.2.2. Đặc điểm chức năng tim phải

4.2.2.1. Chức năng tâm thu thất phải

• Đối với các bệnh nhân LPBĐHT:

Kết quả ở *bảng 3.13a* cho thấy với nhóm bệnh nhân LPBĐHT, TAPSE tăng ở phân nhóm B nhưng giảm ở phân nhóm C đều có ý nghĩa thống kê. FAC cũng theo xu hướng như trên nhưng không khác biệt có ý nghĩa. S'/TDI giảm ở phân nhóm C. Tei thường tăng có ý nghĩa không nhiều ở phân nhóm C so với A và C so với B, Tei mô tăng ở phân nhóm C, giảm ở phân nhóm B không có ý nghĩa thống kê. GS giảm dần ở các phân nhóm B, C đều có ý nghĩa thống kê. Trong đó phân nhóm A là phân nhóm không tăng áp động mạch phổi, phân nhóm B là phân nhóm tăng áp động mạch phổi nhẹ, phân nhóm C là phân nhóm tăng áp động mạch phổi vừa- nhiều.

Các nghiên cứu trước đó đã chứng minh rằng chức năng TP là yếu tố quyết định cho mức độ nặng và tiên lượng ở bệnh nhân LPBĐHT có PH.¹⁴ Do đó việc đánh giá chức năng TP ở bệnh nhân LPBĐHT có PH hết sức quan trọng để quyết định điều trị, dự phòng rối loạn chức năng TP trên lâm sàng giúp làm tăng tỷ lệ sống còn cho nhóm bệnh nhân này. Hơn nữa, các chỉ số chức năng TP trên siêu âm

tim cung cấp thông tin về chức năng thất chính xác hơn so với thông tin phải tiêu chuẩn ở bệnh nhân PH.¹⁹⁸ Chức năng TP bị suy giảm rõ rệt trong phân nhóm C nhưng không khác biệt trong các phân nhóm còn lại cho thấy tăng lâu ngày áp lực động mạch phổi tâm thu ở bệnh nhân LPBĐHT làm tăng hậu gánh TP, giảm độ co giãn mạch phổi và tăng co bóp TP bù trừ (TAPSE, FAC tăng ở phân nhóm B, Tei mô giảm ở phân nhóm B). Về mặt cấu trúc, TP giãn, thành TP dày dần để duy trì chức năng thất.¹⁹⁷ Khi áp lực động mạch phổi tâm thu tiếp tục tăng, cơ TP suy, đi kèm giảm oxy gây tăng thể tích TP, hở van ba lá và tăng tiền gánh TP. Quá trình này làm tăng các kích thước NP và suy cơ tim dẫn đến tái cấu trúc và mất bù, co bóp thất giảm và cuối cùng suy TP trên lâm sàng.⁸⁹ Ngoài ra, các nghiên cứu đã cho thấy ước tính PASP trên siêu âm tim thường cao hơn nếu so với thông tin phải,⁴⁰ trong đó nhóm có PASP ước tính trên siêu âm tăng nhẹ và vừa còn được coi là nhóm có thể có PH sẽ bao gồm những ca có tăng áp phổi nhẹ và cả những ca không tăng áp phổi. Dựa trên các chỉ số truyền thống (TAPSE, FAC, S'/TDI) thấy phân nhóm C có rối loạn chức năng tâm thu TP rõ rệt đi kèm với một tiên lượng bệnh xấu, trong khi phân nhóm B vẫn có chức năng TP bình thường. Nhưng chỉ số strain tâm thu toàn bộ theo chiều dọc thành tự do TP giảm dần ngay từ phân nhóm B và giảm nhiều hơn ở phân nhóm C và đều có ý nghĩa thống kê. Chỉ số này cung cấp thông tin về sức căng sợi cơ TP cho thấy mức độ biến dạng cơ TP ở phân nhóm C thấp nhất và phân nhóm B thấp hơn phân nhóm A. Ngoài ra, trong nghiên cứu, chúng tôi cũng ghi nhận 22/98 bệnh nhân trong nhóm không có PH có giá trị tuyệt đối của chỉ số này giảm < 20% (*bảng 3.14a*). Điều này gợi ý rằng chức năng TP có lẽ bắt đầu giảm ngay khi chưa có PH và sau đó giảm ở cả hai phân nhóm C và B nhưng giảm nhiều hơn ở C. Sử dụng strain đã giúp phát hiện sớm suy giảm chức năng tâm thu TP ở phân nhóm B (áp lực động mạch phổi ước tính tâm thu tăng nhẹ) trong khi các chỉ số chức năng kinh điển còn chưa thay đổi đáng kể thậm chí còn thay đổi theo hướng tăng chức năng tâm thu TP bù trừ. Kết quả này cũng tương tự như trong nghiên cứu của Luo (2018).¹¹⁸ Strain và strain rate đo bằng phương pháp đánh dấu mô cơ tim trên siêu âm tim 2D trở thành biện pháp thay thế trong đánh giá chức năng tâm thu TP. Strain theo chiều dọc thành tự do TP có giá trị tiên lượng ở các bệnh nhân có dấu hiệu và triệu chứng của bệnh tim phổi như suy tim, nhồi máu cơ tim, tăng áp phổi.¹⁹⁹ Wang (2018) nghiên cứu trên 60 bệnh nhân LPBĐHT có PAH thấy rằng siêu âm tim 2D, 3D đánh dấu mô TP là phương pháp hứa hẹn để đánh giá chức năng tâm thu TP ở bệnh nhân LPBĐHT có PAH, các chỉ số này có

mối tương quan tốt với các chỉ số huyết động đánh giá chức năng thất. Tuy nhiên, phương pháp này khi dùng để đánh giá TP có điểm hạn chế là lúc ban đầu phần mềm được tạo ra cho đánh giá chức năng tâm thu TT sau đó được điều chỉnh cho TP là một bộ phận có cấu trúc hình học và định hướng không gian khác hẳn, phức tạp hơn rất nhiều nên không tránh khỏi những sai số nhất định. Hơn nữa, kỹ thuật cần phân tích offline, cần chuyên gia và mất nhiều thời gian thực hiện làm nó khó được ứng dụng thường quy trong thực hành lâm sàng. Trong khi đó, TAPSE dễ dàng được thực hiện và có giá trị tiên lượng tốt hơn các chỉ số đánh giá chức năng khác.¹⁰³

•Đối với các bệnh nhân XCB:

Kết quả ở *bảng 3.13b* cho thấy trong các chỉ số đánh giá chức năng tâm thu TP ở bệnh nhân XCB thì TAPSE giảm ngay từ phân nhóm B nhưng chỉ thực sự có ý nghĩa ở phân nhóm C ($p= 0.024$). Chỉ số Tei trên siêu âm 2D và TDI tăng nhưng có ý nghĩa thấp ở phân nhóm C. Phân suất thay đổi diện tích FAC giảm có ý nghĩa từ phân nhóm A đến phân nhóm C. S'/TDI không thay đổi giữa các phân nhóm. Giá trị tuyệt đối của GS giảm dần ở các phân nhóm có PH tuy không có ý nghĩa thống kê nhưng có đến 19/30 bệnh nhân XCB đi kèm PH có giá trị tuyệt đối của chỉ số này dưới 20% (*bảng 3.14b*).

Hiện nay, tỷ lệ rối loạn chức năng TP ở bệnh nhân XCB chưa được biết một cách chính xác. Theo Schattke (2010) thì ở bệnh nhân XCB không có PH, chức năng tâm thu và tâm trương TP đã suy giảm và điều này xảy ra ở cả XCB khu trú và lan tỏa.¹⁰⁴ Siêu âm tim vẫn là phương pháp sẵn có được áp dụng rộng rãi nhất để đánh giá chức năng TP ở các bệnh nhân này. Vì co bóp TP chủ yếu xảy ra theo trục dọc của thất nên TAPSE là chỉ số được dùng phổ biến nhất trong siêu âm tim để ước tính chức năng tâm thu TP. Chỉ số này tương quan với các chỉ số đo được trên thông tim phải và được chứng minh là yếu tố tiên lượng ở nhóm bệnh nhân XCB có PH.⁹¹ Tuy nhiên các nghiên cứu nhỏ trước kia sử dụng TAPSE cho kết quả rất trái ngược nhau: một số nghiên cứu cho thấy có sự suy giảm TAPSE ở nhóm bệnh XCB so với nhóm chứng như nghiên cứu của Lee CY,²⁰⁰ một số khác lại không thấy có sự khác biệt.²⁰¹ Mathai và cộng sự nghiên cứu một nhóm gồm 50 bệnh nhân XCB có PAH thấy rằng TAPSE là một chỉ số hết sức thiết thực trong đánh giá chức năng TP và là yếu tố tiên lượng sự sống còn ở nhóm bệnh nhân này. Người ta nhận thấy chỉ số này cũng có ý nghĩa tiên lượng sống còn ở nhóm bệnh nhân IPAHA chứ không hoàn toàn đặc hiệu cho bệnh nhân XCB tuy có thấp hơn đáng kể ở các bệnh nhân XCB có PH.¹⁰⁵ Trong nghiên cứu của chúng tôi ở phân nhóm có áp lực động mạch phổi càng

tăng thì TAPSE càng giảm và sự khác biệt có ý nghĩa thống kê ở phân nhóm C. Sở dĩ có sự khác nhau này có thể do TAPSE chỉ phản ánh sự co bóp của một vùng cơ tim TP đơn lẻ (vùng đáy của thành tự do TP sát vòng van ba lá), không đại diện được một cách chính xác chức năng tâm thu TP toàn bộ. Hơn nữa, phép đo này có thể không đủ nhạy để phát hiện được những rối loạn chức năng TP khi còn kín đáo mà chỉ phát hiện khi chức năng này đã giảm đáng kể lúc bệnh đã ở giai đoạn muộn.

Sức căng cơ tim (strain) TT đo bằng phương pháp đánh dấu mô trên siêu âm tim 2D được cho là công cụ nhạy bén để tìm những rối loạn chức năng thất kín đáo. Tuy nhiên, giá trị của chỉ số này trong đánh giá chức năng TP ở bệnh nhân XCB chưa được biết rộng rãi. Kai Hang Yiu (2015) đã dùng chỉ số này đánh giá chức năng TP trên 102 bệnh nhân XCB giúp phát hiện sớm những rối loạn chức năng TP ngay cả khi hình thái TP và TAPSE còn đang bình thường. Tác giả cũng thấy chỉ số này giảm nhiều nhất ở nhóm bệnh nhân XCB vừa có xơ phổi và PH khi so với nhóm bệnh nhân XCB có xơ phổi nhưng không có PH.¹⁵⁸ Các nghiên cứu trước đó cũng chỉ ra giảm chức năng TP phát hiện bằng strain ở bệnh nhân XCB ngay cả khi chưa có PH.^{194,202} Mukherjee và cộng sự tại trường đại học Y Johns Hopkins (2016) nhận thấy giảm giá trị tuyệt đối của strain ở phần mỏm và phần giữa trong khi tăng ở phần đáy của thành tự do TP ở nhóm bệnh nhân XCB có áp lực tâm thu TP dưới 35 mmHg làm chỉ số này hứa hẹn cho phép các bác sỹ lâm sàng phát hiện sự suy giảm chức năng cơ tim TP kín đáo trước khi có PH thực sự ở bệnh nhân XCB. Việc sử dụng phép đo strain từng vùng thành tự do TP phát hiện những thay đổi chức năng co bóp tại vùng mỏm là đóng góp quan trọng tiên lượng quá trình tiến triển bệnh lý cơ tim TP trong khi TAPSE, phép đo độ dịch chuyển của vòng van ba lá và vùng đáy thành TP về phía mỏm tim không ghi nhận được bất thường này. Những kết quả này được khẳng định bằng những nghiên cứu tương lai sẽ thúc đẩy sự cần thiết phải theo dõi về tim mạch chặt chẽ và điều trị sớm bệnh nhân XCB.²⁰³ Việc thay đổi sớm và không đồng nhất của strain thành tự do TP ở bệnh nhân XCB ngay cả khi không có PH có thể được giải thích do sự cứng và hoặc xơ thành động mạch phổi làm hậu gánh TP cao hơn bình thường hay do rối loạn chức năng cơ tim nội sinh tiên phát. Bằng các thăm dò huyết động xâm lấn, người ta thấy rằng sự suy chức năng TP thực sự là do rối loạn chức năng cơ tim nội sinh và phản ánh sự giảm khả năng đáp ứng của cơ tim TP ở bệnh nhân XCB với hậu gánh tăng.²⁰⁴ Các kết quả trên MRI tim sau này cũng đã chứng minh sự có mặt của các tổn thương cấu trúc (xơ) thành tự do cơ tim TP, giải thích cho việc hình thái strain thay đổi theo

từng vùng cơ tim ở bệnh nhân XCB. Hơn nữa, strain theo chiều dọc TP chỉ đo sự ngăn lại theo chiều dọc từ đáy đến đỉnh của TP thể hiện sự co ngắn của các sợi cơ dọc ở lớp dưới nội mạc, trong khi thành tự do TP còn bao gồm lớp nông của các sợi cơ theo chu vi, cũng đóng góp vào chức năng bơm của TP tuy sự đóng góp này thay đổi tùy theo các bệnh lý khác nhau. Như ở bệnh nhân XCB có PAH, sự co ngắn các sợi cơ theo chu vi và theo đường tròn làm tăng sự đóng góp của nó vào chức năng bơm của TP chứ không phải chỉ có vai trò của sự co ngắn sợi cơ theo chiều dọc thành tự do TP nữa. Kerpez (2008) chỉ ra rằng bệnh nhân XCB chưa có PH hay chưa có tổn thương tim rõ ràng trên lâm sàng đã có giảm sức căng và tỷ suất căng cơ tim dù cho các chỉ số trên 2D, Doppler mô, Doppler tiêu chuẩn còn đang bình thường.⁹⁹ Tuy nhiên, trong một nghiên cứu gần đây, Karadag (2019) đánh giá chức năng TP bằng phương pháp đánh dấu mô cơ tim trên 2D cho 47 bệnh nhân XCB chưa có tổn thương tim đáng kể so sánh với 36 người khỏe mạnh tương ứng theo tuổi và giới. Tác giả đưa ra những kết quả khác biệt so với những nghiên cứu trước đó. Cụ thể ông nhận thấy sức căng cơ tim theo chiều dọc TP cùng với các chỉ số siêu âm tim kinh điển khác đều bình thường trên các đối tượng mắc XCB.²⁰⁵ Trong quá khứ, nghiên cứu của Kepez (2007) cũng cho các kết quả tương tự. Nhóm tác giả còn quan sát thấy sự giảm sức căng ở một trong hai vùng của TP nhưng không làm khác biệt trong sức căng trung bình.²⁰⁶ Tuy nhiên ở cả hai nghiên cứu này nhóm bệnh nhân XCB có mức độ bệnh nhẹ, áp lực động mạch phổi trung bình thấp, tần suất gặp bệnh phổi kẽ ít và nhẹ hơn so với các nghiên cứu trước đó. Trong nghiên cứu của chúng tôi, giá trị tuyệt đối của strain TP giảm ở cả hai phân nhóm XCB nhưng phân nhóm có PH giảm nhiều hơn dù không có ý nghĩa thống kê và có 19/30 trường hợp trong phân nhóm này có giá trị tuyệt đối của chỉ số này thấp hơn bình thường.

Tei (1996) ghi nhận tăng giá trị trung bình của chỉ số Tei ở 26 bệnh nhân PAH so với 37 bệnh nhân khỏe mạnh và chứng minh giá trị tiên lượng của chỉ số này.⁹⁹ Hsiao (2006) cũng thấy kết quả tương tự khi nghiên cứu 40 bệnh nhân XCB.²⁰⁷ Michal (2014) cho thấy việc dùng chỉ số Tei có lợi ích trong việc đánh giá chức năng TP ở bệnh nhân XCB.²⁰⁸ Trong một nghiên cứu khác, tác giả sử dụng chỉ số Tei/TDI có lợi thế là đo trên cùng một chu chuyển tim thì cũng nhận thấy chỉ số này tăng có ý nghĩa ở nhóm bệnh nhân XCB khi so với nhóm chứng.²⁰⁹ Ở bệnh nhân có PH thì tăng thời gian co và giãn đồng thể tích, giảm thời gian tổng máu, khi kết hợp với các thông số trên siêu âm tim về tăng áp động mạch phổi khác nữa thì chỉ số Tei trên

0.36 được cho là có giá trị tiên đoán PH cao ở bệnh nhân XCB.²¹⁰ Karna (2015) nghiên cứu trên 30 bệnh nhân XCB nhận thấy qua phân tích hồi quy logistic thì độ dày thành tự do TP là yếu tố tiên đoán độc lập cho sự bất thường của chỉ số Tei TP. Qua phân tích đường cong ROC thì độ dày thành tự do TP ≥ 6 mm tiên đoán Tei bất thường với độ nhạy 82% và độ đặc hiệu 72%.¹⁰⁶ Điều này cho thấy vai trò của chỉ số Tei không chỉ trong phát hiện rối loạn chức năng tâm thu mà còn trong phát hiện rối loạn chức năng tâm trương hay nói cách khác nó thể hiện chức năng toàn bộ của TP. Trong nghiên cứu của chúng tôi cả giá trị Tei thường và Tei/TDI đều tăng với p ở mức có ý nghĩa nhưng f2 thấp hơn 0,2 cho thấy mức độ ý nghĩa chưa thực sự nhiều nên có thể cần được đánh giá thêm ở các nghiên cứu có cỡ mẫu lớn hơn.

S'/TDI giảm phản ánh rối loạn chức năng cơ tim nội sinh và có tương quan tốt với EF TP trên MRI tim. S'/TDI là công cụ hữu ích để xác định rối loạn chức năng tâm thu TP sớm ở bệnh nhân XCB dù cho hình thái và EF TP không khác nhau so với nhóm chứng và chỉ số này thấp nhưng vẫn trong ngưỡng bình thường.¹⁰⁴ Niklas (2018) nghiên cứu trên 69 bệnh nhân XCB cho thấy giảm có ý nghĩa sóng S'/TDI và TAPSE ở nhóm bệnh nhân có PH. TAPSE được cho là một trong những yếu tố chính để theo dõi hiệu quả điều trị PH và S'/TDI được sử dụng để ước tính khả năng PH.²¹¹ Các nghiên cứu sử dụng phương pháp Doppler mô đã tiên đoán được sự xuất hiện rối loạn chức năng tâm thu và tâm trương TP của bệnh nhân XCB trong tương lai và các chỉ số này có tương quan với thời gian mắc bệnh cũng như với mức độ tăng áp lực tâm thu trong TP.²¹² Dumus (2015) đánh giá chức năng TP ở bệnh nhân XCB chưa có PH nhận thấy TAPSE, S'/TDI thấp hơn, strain toàn bộ theo chiều dọc thành tự do TP giảm có ý nghĩa ở nhóm bệnh nhân XCB.¹⁹⁴ Điều này cũng tương tự với kết quả thu được từ nghiên cứu trước đó của Schattke và cộng sự.¹⁰⁴

4.2.2.2. Chức năng tâm trương thất phải

•Đối với các bệnh nhân LPBĐHT:

Bảng 3.15a chỉ ra hầu hết các chỉ số thể hiện chức năng tâm trương TP đều có sự khác biệt giữa các mức độ áp lực động mạch phổi tâm thu ước tính ở nhóm bệnh nhân LPBĐHT trừ thời gian giảm tốc sóng E không có sự khác biệt, E/A và E'/A' có sự khác biệt không nhiều. LPBĐHT là một bệnh biểu hiện ở đa cơ quan trong đó có tổn thương tim mạch. Tỷ lệ viêm cơ tim ghi nhận từ khám nghiệm tử thi lên đến 40-70% trong khi đó tỷ lệ gặp trên lâm sàng chỉ 5-10%.²¹³ Phần lớn các nghiên cứu đều tập trung vào đánh giá rối loạn chức năng tâm thu thất, số ít các

nghiên cứu đánh giá chức năng tâm trương thất trong đó đánh giá chức năng tâm trương TP lại càng ít.²¹⁴ Rối loạn chức năng tâm trương thường đi trước các rối loạn chức năng tâm thu do đó là các biểu hiện sớm của tổn thương cơ tim hoặc là hậu quả của việc quá tải về áp lực như trong trường hợp tăng huyết áp đối với TT hay tăng áp phổi đối với TP. Kết quả trong nghiên cứu của chúng tôi thể hiện ảnh hưởng của PH lên chức năng tâm trương TP ở nhóm bệnh này. Elnady (2016) nghiên cứu 56 bệnh nhân LPBĐHT nhận thấy các bệnh nhân này có khả năng có rối loạn chức năng tâm trương cao với vận tốc sóng A tăng là biểu hiện đầu tiên của rối loạn thu giãn thất, đặc biệt là với TP. Điều này cho thấy TP dễ bị tổn thương và nhấn mạnh vai trò của bệnh lý vi mạch trên TP hơn là trên TT có thể do khối lượng của TP nhỏ hơn TT. PH có thể cũng đóng vai trò trong việc TP dễ tổn thương.²¹⁵ Trên phương diện tự miễn, LPBĐHT được đặc trưng bởi các rối loạn trong hệ thống miễn dịch có khiếm khuyết đã được thay đổi để thích nghi, trong đó nhấn mạnh đến vai trò của các kháng thể kháng phospholipid trong rối loạn chức năng nội mô, bệnh lý van và mạch.^{216,217} Tektonidou (2001) cũng nhận thấy rối loạn chức năng tâm trương đặc biệt là chức năng tâm trương TP hay gặp nhất ở các bệnh nhân có hội chứng kháng phospholipid tiên phát rồi đến thứ phát và LPBĐHT có kháng thể kháng phospholipid. Điều này củng cố cho giả thuyết là rối loạn chức năng tâm trương TP liên quan đến kháng thể kháng phospholipid và hội chứng kháng phospholipid.¹⁰⁷ Có nhiều yếu tố tham gia vào cơ chế tổn thương mà nếu không có cơ hội để chứng minh được thì một trong các yếu tố đó là sự dễ tổn thương của TP hơn so với TT. Bệnh lý vi mạch cũng hay ảnh hưởng đến TP là thất có khối lượng cơ nhỏ hơn. Hơn nữa, PH hay gây suy giảm chức năng tâm trương TP hơn. Trong tiêu chuẩn loại trừ của chúng tôi thì không tuyển bệnh nhân có bệnh động mạch vành, rối loạn chức năng tâm thu TT, bệnh van tim đáng kể hay tăng huyết áp để có thể giải thích tình trạng suy tâm trương TP này ngoài tình trạng tăng áp phổi.

• **Đối với các bệnh nhân XCB:**

Kết quả *bảng 3.15b* cho thấy không có sự khác biệt đáng kể các chỉ số đánh giá chức năng tâm trương TP giữa các phân nhóm A, B và C của các bệnh nhân XCB. Sóng E' có xu hướng giảm dần từ phân nhóm A sang B rồi sang C nhưng không có ý nghĩa thống kê. E/A giảm dần và < 1 ở phân nhóm B và giảm hơn nữa ở C tuy không có ý nghĩa thống kê. Tuy nhiên chỉ số Tei- chỉ số thể hiện chức năng toàn bộ TP- tăng dần qua các phân nhóm B và C.

XCB là bệnh mô liên kết đặc trưng bởi tổn thương mạch và xơ lan rộng ở da

và các tạng như tim, thận và phổi. Tổn thương tim đặc trưng của XCB là xơ hóa và thiếu máu cơ tim do phì đại từ từ cơ tim và rối loạn chức năng tâm thu và tâm trương.²¹⁸ PH là biến chứng rất thường gặp ở bệnh nhân XCB với tỷ lệ dao động từ 5-50% số bệnh nhân dẫn đến tiên lượng không tốt và cũng là nguyên nhân làm thay đổi chức năng tâm trương cả TP và TT.²¹⁹ Tuy nhiên, Armstrong (1996) ngay từ rất sớm đã chỉ ra rằng có những thay đổi dưới lâm sàng xảy ra ở cơ tim người bệnh XCB ngay khi bắt đầu có hội chứng Raynaud²²⁰ và ngày càng có nhiều bằng chứng cho thấy rối loạn chức năng tâm trương dưới lâm sàng ở TP xảy ra trong các giai đoạn khác nhau của bệnh XCB.^{192,221} Đánh giá chức năng tâm trương TP thường rất khó do các hạn chế của các phương pháp thăm dò. Tuy nhiên, các phép đo lường vẫn nên được cân nhắc ở những bệnh nhân nghi ngờ có suy giảm chức năng TP nhằm phát hiện sớm ngay khi rối loạn chức năng TP còn kín đáo.⁴¹ Có rất ít dữ liệu về đánh giá chức năng tâm trương TP ở bệnh nhân XCB và cũng thường là những nghiên cứu trên cỡ mẫu nhỏ. Giunta (2000) ghi nhận rối loạn chức năng tâm trương TP ở 31 (40%) trong số 77 bệnh nhân XCB mà không thấy trường hợp nào trong nhóm chứng. Nhóm tác giả dùng các thông số siêu âm tim thường quy nhận thấy rối loạn chức năng tâm trương TP ở các bệnh nhân này thường kèm theo PAH.¹⁸⁹ Nghiên cứu của Ciurzynski (2013) cho thấy có rối loạn thư giãn TP ở các bệnh nhân XCB với E/A < 0.8 được tìm thấy ở 25 (22.5%) bệnh nhân trong khi ở nhóm chứng chỉ có 1 bệnh nhân có rối loạn chức năng tâm trương TP. Giá trị trung bình của E/A thấp hơn đáng kể, trong khi đó giá trị trung bình của Tei TP cao hơn đáng kể ở các bệnh nhân XCB.²²² Có một số dữ liệu về giá trị tiên lượng của chỉ số Tei TP ở các bệnh nhân có PH.⁹⁹ Hơn nữa, sự thay đổi chỉ số Tei TP có tương quan với tình trạng lâm sàng của các bệnh nhân.²²³ Tuy vậy, vẫn còn rất ít bằng chứng về chỉ số Tei TP ở các bệnh nhân XCB. Ivanovic (2012) báo cáo chỉ số Tei TP tăng ở 50 bệnh nhân XCB so với nhóm chứng.²²⁴ Các nghiên cứu sử dụng các chỉ số siêu âm tim kinh điển này sau đó được khẳng định bằng một nghiên cứu dùng Doppler mô xung của Lindqvist cho thấy bệnh nhân XCB thường có rối loạn chức năng tâm trương TP sớm ngay cả khi chưa có PAH.¹⁹² Điều này cho thấy chức năng tâm trương TP bất thường ở bệnh nhân XCB liên quan đến hậu quả của bệnh hoặc kết hợp với bệnh mạch phổi tiềm tàng. Trong nghiên cứu của chúng tôi, cơ TP của bệnh nhân XCB dày hơn bình thường ở cả các bệnh nhân có mức PASP ước tính bình thường nhưng diện tích NP thì tăng đáng kể ở các phân nhóm có tăng PASP ước tính cho thấy

chức năng thư giãn TP bị suy giảm. Kết quả này cũng tương tự trong nghiên cứu của Lindqvist (2005) trên 26 bệnh nhân XCB so sánh với 25 người khỏe mạnh cho thấy bệnh nhân XCB có suy giảm chức năng tâm trương TP cùng với tăng bề dày thành TP và diện tích NP.¹⁹² Karna (2015) nghiên cứu 30 bệnh nhân XCB trong đó có 5 ca có PH, ông nhận thấy khi loại bỏ 5 ca PH này khi xử lý kết quả thì vẫn thấy có rối loạn chức năng tâm trương TP có ý nghĩa thống kê ở nhóm bệnh so với nhóm chứng, cho thấy PH không phải là yếu tố duy nhất chịu trách nhiệm cho rối loạn chức năng tâm trương hoặc do phương pháp sử dụng không đủ nhạy để tìm sự hiện diện của PH ở các bệnh nhân.¹⁰⁶ Theo nghiên cứu của Meune (2016) thì TP ở bệnh nhân XCB thường bị tổn thương mà nổi trội là rối loạn chức năng tâm trương và còn có một số yếu tố khác góp phần vào sự suy giảm chức năng này trong đó có PH.²²⁵ Hiện tượng xơ hóa cơ tim và tổn thương mạch vành trong cơ tim đã được Fernandes (2003) chứng minh ở bệnh nhân XCB. Tác giả phân tích các mẫu bệnh phẩm nội mạc cơ tim của bệnh nhân XCB chưa có triệu chứng và dấu hiệu của suy tim, tăng áp phổi, rối loạn chức năng tâm trương và phì đại TT, ông nhận thấy có lắng đọng collagen trong 94% các trường hợp.³⁷ Nhiều nghiên cứu về siêu âm tim ở bệnh nhân XCB có PH cũng chỉ ra rối loạn chức năng tâm trương TP rất thường gặp thậm chí là ngay cả khi PASP ước tính bình thường như nghiên cứu của Huez (2007) sử dụng Doppler mô lúc nghỉ và khi gắng sức ở bệnh nhân XCB có áp lực động mạch phổi tâm thu bình thường so sánh với nhóm chứng khỏe mạnh. Kết quả cho thấy chức năng tâm trương TP biến đổi có tương quan với thời gian tăng tốc của dòng qua van động mạch phổi gợi ý có PH tiềm tàng là nguyên nhân quan trọng gây nên sự rối loạn chức năng này²²⁶ hay như nghiên cứu của D'Alto (2017) cho thấy chức năng tâm trương và tâm thu TP có liên quan chặt chẽ với nhau vì sự phân bố các tổn thương mô kẽ và tổn thương mạch ở tim của bệnh nhân XCB. Ngoài ra còn luôn có sự thêm vào của PAH rất thường gặp ở bệnh nhân XCB. Cơ chế gây bất thường chức năng tâm thu và tâm trương ở bệnh nhân XCB còn rất nhiều tranh cãi. Tuy nhiên, có một hướng giải thích cho rằng hội chứng Raynaud đi kèm với các tổn thương thiếu máu liên quan đến các tiểu động mạch vành và tổn thương các nội tạng khác có thể xuất hiện trước làm tăng xơ hóa các cơ quan trong đó có lắng đọng mô xơ cơ tim tăng. Điều này được chứng minh qua các mẫu bệnh phẩm sinh thiết nội mạc cơ tim ở 94% số bệnh nhân XCB không có dấu hiệu bệnh lý tim mạch và/ hoặc PH trong một nghiên cứu.^{37,221} Điều này giải thích cho việc rối loạn chức năng tâm trương TP

thường có trước tiên.²²⁷ Tuy các kết quả nghiên cứu của chúng tôi có chung xu hướng với các nghiên cứu nhưng chưa có ý nghĩa thống kê do cỡ mẫu còn nhỏ và chưa so sánh trên nhóm chứng người khỏe mạnh.

4.2.3. So sánh đặc điểm tuổi, giới, lâm sàng, cận lâm sàng và chức năng TP giữa hai nhóm lupus ban đỏ hệ thống và xơ cứng bì hệ thống có kèm tăng áp phổi

Khi so sánh hai nhóm bệnh tự miễn hay gặp PH là LPBĐHT và XCBHT, chúng tôi nhận thấy bệnh nhân LPBĐHT đi kèm PH hoàn toàn khác bệnh nhân XCB kèm PH. Tại châu Âu và châu Mỹ, khi so sánh với XCB thì PH ít gặp ở bệnh nhân LPBĐHT hơn. Tỷ lệ hiện mắc chính xác của PH ở bệnh nhân LPBĐHT không được biết rõ và thay đổi tùy theo phương pháp đánh giá áp lực phổi. Các nghiên cứu sử dụng siêu âm tim thường đi kèm nguy cơ đáng kể ước tính quá mức áp lực phổi. Trong một nghiên cứu ở Anh người ta thấy rằng tỷ lệ bệnh nhân mắc LPBĐHT ít hơn 3 lần so với bệnh nhân mắc XCB nhưng tỷ lệ bệnh nhân LPBĐHT đi kèm PH chỉ chiếm 11% số bệnh nhân XCB có PH, có nghĩa là tỷ lệ hiện mắc PH thực sự ở bệnh nhân LPBĐHT chỉ dưới 1%.^{150,228} Do đó Hội Hô hấp châu Âu không khuyến cáo sàng lọc hàng năm bệnh nhân LPBĐHT để phát hiện sớm PH. Ngược lại, ở các nước châu Á, từ các nghiên cứu dịch tễ gần đây của Nhật Bản, Hàn Quốc và Trung Quốc cho thấy LPBĐHT thường gặp ở Trung Quốc hơn ở các nước phương Tây trong khi đó XCB thì ít gặp ở Đông Á hơn là ở châu Âu, châu Úc và Bắc Mỹ và LPBĐHT là nguyên nhân hàng đầu gây PH trong số các trường hợp có PH liên quan đến bệnh tự miễn còn hơn cả XCB.²²⁹⁻²³¹ Một nghiên cứu tiến cứu toàn quốc tại Đài Loan công bố năm 2019 cho thấy tỷ lệ mắc mới trong 5 năm của PAH ở bệnh nhân LPBĐHT là 1,8%.¹³⁸ Người ta cũng thấy tiên lượng ở bệnh nhân LPBĐHT có PH tốt hơn so với XCB có kèm PH, tuy không tốt bằng IPAH nhưng liệu điều này là do tình trạng bệnh nhẹ hơn, cơ chế bệnh sinh dẫn tới PH khác nhau hay do bệnh đáp ứng với điều trị tốt hơn thì còn chưa rõ ràng.²³²

Bảng 3.16 cho thấy tuổi trung bình của bệnh nhân XCB kèm PH cao hơn hẳn tuổi bệnh nhân mắc LPBĐHT kèm PH một cách có ý nghĩa thống kê ($p < 0,001$). Các bệnh nhân LPBĐHT thường trẻ hơn, gặp bệnh nhân nữ nhiều hơn. Đối với XCB, tuổi cao lại là yếu tố nguy cơ phát triển PAH. Tăng nguy cơ phát triển PH ở bệnh nhân XCB là 22 % cho mỗi 10 năm tuổi trong đó nguy cơ cao nhất trong nhóm bệnh nhân mắc XCB ở độ tuổi 70.¹⁴⁵ Bệnh nhân LPBĐHT kèm PH có PASP ước tính cao hơn các bệnh nhân XCB. Tuy nhiên, nghiên cứu của Wislow (1995) và

Prabu (2008) đều cho thấy hầu hết các bệnh nhân LPBĐHT có mức tăng áp phổi nhẹ <40 mmHg.^{133,233} Bệnh nhân LPBĐHT kèm PH có đặc điểm sinh lý bệnh khác hẳn trong đó hay gặp là hiện tượng viêm mạch phổi và bệnh lý thuyên tắc phổi. Bất thường trong hệ thống miễn dịch cũng khác nhau giữa LPBĐHT và XCB, điều này có ảnh hưởng đến sự đáp ứng với điều trị của mỗi bệnh.

Giới tính nữ là một yếu tố nguy cơ mắc PH ở bệnh nhân có bệnh tự miễn. Người ta thấy rằng tỷ lệ bệnh nhân nữ mắc bệnh tự miễn đi kèm PAH gấp từ 3,8-10 lần so với nam giới. Trong XCB có PH tỷ lệ gặp bệnh nhân nữ gấp 8 lần so với bệnh nhân nam và thường xuất hiện sau khi mãn kinh. Còn trong LPBĐHT, bệnh nhân nữ dễ mắc PAH hơn gấp 17 lần so với nam giới. Điều này có thể do hậu quả trực tiếp của hormon giới tính lên chức năng tim phổi, yếu tố quyết định di truyền, ảnh hưởng của địa chất và môi trường cũng như điều kiện văn hóa tác động khác nhau lên giường mạch phổi và chức năng TP. Người ta cũng nhận thấy là dường như mãn kinh cũng là yếu tố nguy cơ mắc PAH ở bệnh nhân có bệnh tự miễn và điều trị hormon có thể là yếu tố bảo vệ cho các bệnh nhân nữ mắc XCB đi kèm PAH có được các chỉ số huyết động tốt hơn và tỷ lệ sống còn cao hơn nhóm không được điều trị hormon.²³⁴

Biểu đồ 3.3 cho thấy hầu hết bệnh nhân LPBĐHT có PH trong nghiên cứu của chúng tôi được chẩn đoán trong vòng 5 năm đầu sau khi mắc bệnh. Cá biệt có một bệnh nhân được chẩn đoán PAH trước khi được chẩn đoán LPBĐHT. Ngược lại, phần lớn bệnh nhân XCB ở nhóm không TAP có thời gian mắc bệnh dưới 1 năm, còn số đông bệnh nhân XCB có PH có thời gian mắc bệnh 5-10 năm. PH có thể phát triển cùng lúc với LPBĐHT khi được chẩn đoán hoặc nhiều năm sau khi mắc LPBĐHT. Đôi khi PH còn là một biểu hiện của LPBĐHT. Trong nghiên cứu sử dụng dữ liệu quản lý PH của Pháp cho thấy một nửa số bệnh nhân có PH trong vòng 5 năm sau khi chẩn đoán LPBĐHT.¹³⁵ Còn nghiên cứu của Chen (2019) có số bệnh nhân được chẩn đoán PH dưới 5 năm sau khi mắc LPBĐHT lên đến 70%.¹³⁸ Đối với bệnh nhân XCB, PH là biến chứng muộn của bệnh, thường xuất hiện sau khi mắc XCB trung bình là 14,4 năm.¹⁴⁶

Hội chứng Raynaud gặp phổ biến ở bệnh nhân XCB hơn ở bệnh nhân LPBĐHT ($p < 0,01$). Điều này cũng tương tự trong nghiên cứu của Schreiber (2010) và Chung (2010).^{123,149}

So sánh hai nhóm bệnh nhân XCB và LPBĐHT có PAH thấy các thông số hình thái TP và NP không có sự khác biệt. Có thể giải thích điều này dựa trên nhiều bằng chứng cho thấy bản thân bệnh tự miễn có ảnh hưởng trực tiếp đến cơ tim TP

gây tăng sinh xơ như trong XCB hay vai trò của các yếu tố viêm trong LPBĐHT làm cơ tim TP dày, buồng TP giãn hơn ngay cả khi bệnh nhân không có PH, tuy nhiên hình thái TP bị ảnh hưởng nặng nề hơn khi có PH kèm theo.^{35,196}

Trong nghiên cứu của chúng tôi, mức N-T proBNP ở các bệnh nhân XCB kèm PH cao hơn mức dấu chỉ sinh học này ở bệnh nhân LPBĐHT có PH tuy sự khác nhau không có ý nghĩa thống kê. Schreiber (2010) khi so sánh các bệnh nhân LPBĐHT và XCB có PH trong nghiên cứu của mình cũng không thấy sự khác biệt về mức N-T proBNP.¹⁴⁹ Trong một nghiên cứu khác của Chung (2010) lại ghi nhận mức tăng đáng kể của BNP và N-T proBNP đặc hiệu cho các bệnh nhân XCB đi kèm PH.¹²³ Mặc dù sự khác nhau này còn cần phải chứng minh nhưng điều này gợi ý rằng xơ hóa cơ tim gặp trong 50- 80% trường hợp XCB có thể có vai trò nhất định.²³⁵

Không có sự khác biệt giữa tỷ lệ bệnh nhân có NYHA III và quãng đường đi bộ 6 phút tuy bệnh nhân XCB kèm PH có quãng đường đi được ít hơn so với bệnh nhân LPBĐHT là 47,7 mét. Điều này cũng tương tự như trong nghiên cứu của Schreiber.¹⁴⁹

Trong các chỉ số chức năng TP, FAC và GS cao hơn có ý nghĩa thống kê ở nhóm bệnh nhân LPBĐHT so với nhóm XCB có kèm PH. Điều này cho thấy dường như chức năng tâm thu TP ở các bệnh nhân LPBĐHT có PH tốt hơn so với các bệnh nhân XCB. Liệu đây có phải là lý do mà các bệnh nhân LPBĐHT kèm PH có tiên lượng và tỷ lệ sống còn tốt hơn các bệnh nhân XCB kèm PH thì còn cần được chứng minh.

4.3. Mối liên quan giữa chức năng thất phải và các biến đổi lâm sàng, cận lâm sàng ở nhóm bệnh nhân nghiên cứu

4.3.1. Mối liên quan giữa chức năng thất phải với một số chỉ số lâm sàng, cận lâm sàng

PH là một trong những biến chứng nghiêm trọng của nhóm bệnh tự miễn được đặc trưng bằng tăng dần sức cản mạch phổi dẫn đến tái cấu trúc mạch phổi, suy TP, giảm khả năng dung nạp với gắng sức và kết cục là tử vong.¹⁰³ Siêu âm tim không chỉ là phương tiện được dùng phổ biến nhất để chẩn đoán và đánh giá mức độ nặng của PH mà còn là phương pháp thuận tiện để đánh giá chức năng TP.²³⁶ Các nghiên cứu đã chứng minh rằng siêu âm tim cung cấp thông tin chính xác về chức năng TP hơn là thông tin phải ở bệnh nhân PH.²³⁶ Cụ thể, các chỉ số chức năng TP đánh giá trên siêu âm không chỉ tương quan với biểu hiện cơ năng và các chỉ số huyết động mà còn có mối liên quan đến chất lượng sức khỏe của bệnh nhân mắc bệnh tự miễn có PH cho phép việc theo dõi chức năng TP bằng các phương

pháp không xâm lấn ngày càng có giá trị và được chấp thuận. Veerdon (2011) tìm hiểu mối quan hệ giữa hiệu quả điều trị PH trên hậu gánh và chức năng TP, tác giả nhận thấy sức cản mạch phổi thay đổi có tương quan một cách vừa phải với thay đổi của EF TP nhưng lại có 25% số bệnh nhân có sức cản mạch phổi được cải thiện nhưng rối loạn chức năng TP vẫn tiến triển nặng dần đi kèm với tiên lượng bệnh xấu dần.²³⁷ Tuy nhiên có rất ít nghiên cứu về mối liên quan giữa các thông số chức năng TP trên siêu âm với các biến đổi lâm sàng và cận lâm sàng để tìm ra chỉ số siêu âm tối ưu nhất cho đánh giá chức năng TP của nhóm bệnh này.

• Mối liên quan giữa chức năng thất phải với một số chỉ số lâm sàng, cận lâm sàng của các bệnh nhân LPBĐHT:

Bảng 3.23a và *3.28a* cho thấy hầu hết các chỉ số đánh giá chức năng tâm thu và tâm trương TP ở bệnh nhân LPBĐHT đều có liên quan tới phân độ chức năng NYHA (trừ FAC, thời gian giảm tốc của sóng E qua van ba lá và Tei mô) và phân độ chức năng càng nặng (NYHA III) thì mối liên quan càng chặt. Trong thực hành lâm sàng hàng ngày, việc đánh giá chức năng TP chủ yếu dựa vào siêu âm tim và hầu hết các tham số siêu âm Doppler liên quan đến chức năng tâm thu đều cung cấp những giá trị tiên lượng thích đáng và sâu sắc. Cùng với các chỉ số khác, TAPSE được sử dụng ngày càng tăng do phép đo đơn giản, độ lặp lại cao và giá trị tiên đoán mạnh. Chỉ số này được cho là mạnh bằng hay thậm chí mạnh hơn các chỉ số chức năng TP khác như FAC, S'/TDI²³⁸⁻²⁴⁰ mà không phụ thuộc vào tần số và nhịp tim. Những bằng chứng gần đây trên quần thể lớn bệnh nhân sử dụng mô hình đa biến gợi ý cut-off 16 mm có khả năng tiên đoán mạnh nhất.^{241,242} Thậm chí, khi so sánh với các tham số giúp cho tiên lượng đã biết trước đó như E/E', EF hay tuổi thì TAPSE còn tỏ ra mạnh hơn và ngang bằng với PASP. *Bảng 3.19* cho thấy bệnh nhân với TAPSE <16 mm có thời gian phát hiện PH lâu hơn, tỷ lệ bệnh nhân có NYHA III nhiều hơn, áp lực động mạch phổi tâm thu cao hơn, vận tốc sóng S'/TDI thấp hơn một cách có ý nghĩa so với các bệnh nhân có TAPSE ≥16 mm. Wang (2018) nhận thấy TAPSE có tương quan mạnh nhất với huyết động. Một giá trị TAPSE càng thấp thì chất lượng sức khỏe càng tồi.¹⁰³ TAPSE phản ánh chức năng tâm thu TP và tiên lượng bệnh nhân PH, đặc biệt việc đo thường xuyên đều đặn chỉ số này đóng vai trò quan trọng trong theo dõi đáp ứng với điều trị đặc hiệu PH.^{232,243} Các nghiên cứu trong quá khứ chỉ ra rằng siêu âm tim giúp cung cấp những thông tin chính xác và thích đáng về chức năng TP hơn là thông tin phải ở các bệnh nhân

PH.¹⁹⁸ Các chỉ số chức năng TP trên siêu âm tim không chỉ tương quan với tình trạng cơ năng và huyết động mà còn thể hiện chất lượng sức khỏe của người bệnh LPBĐHT có PH, cho thấy việc theo dõi chức năng TP bằng siêu âm tim ngày càng được chấp thuận và có giá trị với các bệnh nhân. Guazzi (2013) đưa chỉ số TAPSE/sPAP đánh giá cơ bóp TP trong nghiên cứu bệnh nhân suy tim. Tác giả nhận thấy TAPSE/sPAP có liên quan nghịch với NYHA và có ý nghĩa tiên lượng đáng kể. Việc tiếp cận này giúp phân định giai đoạn bệnh theo triệu chứng nhanh chóng để ứng phó với suy giảm dự trữ chức năng TP ngay từ giai đoạn đầu tiên¹¹⁷ trong bối cảnh lúc đó chưa có những thăm dò đánh giá liệu các chỉ số chức năng TP khác như GS, FAC có thể hiện chính xác chức năng TP theo chiều dọc và theo chiều ngang và có thể được thêm vào hay thậm chí mạnh hơn TAPSE để đánh giá chức năng TP. Mặc dầu TAPSE là chỉ số siêu âm đáng tin cậy phản ánh rối loạn chức năng TP nhưng nó vẫn có một số hạn chế nhất định như nó không đề cập hết các vùng cơ tim và vách liên thất, chỉ số này phụ thuộc góc, phụ thuộc gánh và bị ảnh hưởng bởi mức độ hở ba lá và chức năng TT.²¹² Tello (2018) nghiên cứu trên 290 bệnh nhân PAH cũng nhận thấy ý nghĩa tiên lượng của chỉ số TAPSE/sPAP ở bệnh nhân PAH và có mối liên hệ với phân độ chức năng.¹¹³ Saeed (2020) thì nhận thấy có mối liên quan chặt giữa chỉ số này với S'/TDI thậm chí sau khi đã điều chỉnh theo tuổi, bệnh tim mạch thông thường mắc kèm và bệnh phổi mạn.¹¹⁴ Cả S'/TDI và strain cơ tim TP được xem như chỉ số chức năng của cơ tim và có tương quan tốt với các dấu chỉ đánh giá chức năng tâm thu TP khác⁴¹ nên mối tương quan chặt giữa S'/TDI TP và TAPSE/sPAP làm tăng giá trị sử dụng của chỉ số này trên lâm sàng. Ngoài ra, Candales (2005) nhận thấy strain theo chiều dọc thành tự do TP cũng có mối liên quan với phân độ chức năng NYHA.^{244,245}

Giảm khả năng dung nạp với gắng sức là đặc trưng lâm sàng chính của bệnh nhân PAH nên việc đánh giá khả năng gắng sức của người bệnh có vai trò quan trọng trong thực hành lâm sàng. Test đi bộ 6 phút và các chỉ số huyết động như áp lực NP, cung lượng tim được cho là các dấu chỉ quan trọng để đánh giá tỷ lệ sống còn cho bệnh nhân mắc PAH.²⁴⁶ Nếu như phân độ chức năng NYHA khá phụ thuộc vào chủ quan của người bệnh thì test đi bộ 6 phút đánh giá khách quan hơn khả năng gắng sức của bệnh nhân. *Bảng 3.21 và 3.26* cho thấy trong nghiên cứu của chúng tôi, test đi bộ 6 phút có mối liên quan với TAPSE, S'/TDI, GS, chỉ số Tei, TAPSE/sPAP, sóng E và E/A (*biểu đồ 3.7, 3.8, 3.9, 3.10, 3.11*). Gin (2005) nghiên cứu trên 40 bệnh nhân LPBĐHT trong đó có 20 bệnh nhân có PH thấy S'/TDI, chỉ

số Tei tương quan chặt chẽ với test đi bộ 6 phút.²⁴⁷ Nghiên cứu của Miyamoto (2000) cho thấy test đi bộ 6 phút có liên quan thuận với phân độ chức năng NYHA và có ý nghĩa tiên lượng ở bệnh nhân PH¹¹⁵ và nghiên cứu của Yeo (1998) chứng minh chỉ số Tei TP có giá trị tiên đoán hữu ích kết cục ở bệnh nhân PH¹¹⁶ nên Gin từ kết quả nghiên cứu của mình gợi ý rằng S'/TDI và chỉ số Tei có giá trị tiên lượng quan trọng ở bệnh nhân LPBĐHT. Điều này cũng tương đồng trong nghiên cứu của chúng tôi. Như trong nghiên cứu của Guazzi (2013) được đề cập ở trên thì chỉ số TAPSE/sPAP có liên quan nghịch với NYHA và có ý nghĩa tiên lượng đáng kể, trong khi phân độ chức năng thì có mối liên quan thuận với test đi bộ 6 phút.^{115,117}

Bảng 3.22 và 3.27 cho thấy trong nghiên cứu của chúng tôi, N-T proBNP không có mối liên quan nào với các chỉ số chức năng tâm thu và tâm trương ở các bệnh nhân LPBĐHT. Nghiên cứu của Fijalkowska (2006) trên 55 bệnh nhân PH mạn tính trong đó có 36 bệnh nhân IPAH cho thấy mức N-T proBNP có liên quan với biến đổi hình thái và rối loạn chức năng TP.²⁴⁸ Trong một nghiên cứu rất lớn trên 138 bệnh nhân IPAH năm 2018, Helgeson phát hiện mối tương quan của mức BNP đồng thời với các thông số huyết động trên thông tim phải và các thông số kích thước, chức năng tim phải trên siêu âm tim. Tác giả nhấn mạnh rằng từ mối tương quan tìm được thì việc đánh giá định kỳ mức BNP cho phép thay thế một số dữ liệu siêu âm tim ở bệnh nhân PAH.²⁴⁹ Trên cơ sở đó, các nghiên cứu trên bệnh nhân LPBĐHT có PH được tiến hành. Tuy nhiên, vai trò của N-T proBNP ở các bệnh nhân LPBĐHT còn được biết rất ít. Người ta thấy rằng mức N-T proBNP ở bệnh nhân LPBĐHT cao hơn ở người bình thường nhưng mối quan hệ của dấu chỉ sinh học này với chức năng tim và mạch còn chưa được thăm dò đầy đủ.^{182,250,251} N-T proBNP có tương quan với thời gian mắc bệnh và mức độ tổn thương của bệnh nhưng không thấy có tương quan với bệnh lý mạch máu như sự vôi hóa động mạch vành.^{182,251} Sự liên quan của BNP và đường kính nhĩ trái cũng được ghi nhận ở 59 bệnh nhân.²⁵⁰ Goldenberg (2012) công bố vai trò của N-T proBNP trong việc phát hiện bệnh tim mà không phải trong các bệnh về mạch máu ở bệnh nhân LPBĐHT.²⁵² Nồng độ N-TproBNP cũng được coi là yếu tố giúp cho chẩn đoán, theo dõi và tiên lượng suy tim ở bệnh nhân LPBĐHT^{182,253} và cả bệnh nhân viêm khớp dạng thấp.²⁵⁴ Nếu như nhiều nghiên cứu chỉ ra vai trò của N-TproBNP trong sàng lọc phát hiện cũng như theo dõi mức độ tiến triển của PAH ở bệnh nhân XCB và IPAH, thậm chí còn được đưa vào khuyến cáo^{151,255} thì Prabu (2013) không thấy có mối liên quan nào giữa dấu chỉ này với PASP và với các chỉ số siêu âm đánh giá

chức năng TP ở bệnh nhân LPBĐHT.²⁵¹ Ngược lại, một nghiên cứu trên một nhóm nhỏ gồm 50 bệnh nhân LPBĐHT trong đó có 5 bệnh nhân có PASP ước tính trên siêu âm > 30 mmHg (từ 31-40 mmHg) thì ghi nhận có mối liên quan giữa N-T proBNP và PASP.¹⁶⁷ Cần tiến hành nhiều thăm dò hơn nữa về vai trò của dấu chỉ sinh học này trên chức năng tim phải ở các bệnh nhân LPBĐHT có PH đi kèm. Nghiên cứu của chúng tôi chưa chú ý đến thời điểm lấy mẫu máu định lượng N-TproBNP so với thời điểm thực hiện siêu âm tim nên có thể tạo sai số.

Bảng 3.17, 3.18, 3.24, 3.25 cho thấy có mối tương quan giữa TAPSE và S'/TDI với thời gian mắc PH (*biểu đồ 3.6*). Không có mối tương quan giữa các chỉ số chức năng TP còn lại với thời gian mắc bệnh và thời gian mắc PH ở các bệnh nhân LPBĐHT. Giunta (1993) trong nghiên cứu của mình đã chứng minh thời gian mắc PH có ảnh hưởng đến cả nội mạc và cơ tim của bệnh nhân mắc LPBĐHT.²⁵⁶ Bản thân bệnh lý LPBĐHT thường có rối loạn chức năng tâm thu thất nội sinh.²⁵⁷ PH ở bệnh nhân LPBĐHT có thể xuất hiện ngay tại thời điểm chẩn đoán bệnh hoặc nhiều năm sau khi bắt đầu bệnh. Đôi khi PH lại là biểu hiện ban đầu của bệnh.²⁵⁸ Trong một nghiên cứu sử dụng dữ liệu quản lý PH của Pháp, các tác giả chỉ ra rằng một nửa số bệnh nhân phát triển PH trong vòng 5 năm sau khi mắc LPBĐHT.¹³⁵ Nghiên cứu của chúng tôi cũng có gần 80% số bệnh nhân có PH trong vòng 5 năm sau khi được chẩn đoán LPBĐHT. Vậy nên việc luận giải sự tương quan giữa thời gian mắc tăng áp phổi với các chỉ số chức năng tâm thu TP ở các bệnh nhân LPBĐHT cần hết sức thận trọng và cần thêm những nghiên cứu tiến cứu để đánh giá chính xác mối tương quan này. Một số nghiên cứu trong quá khứ cho thấy có rối loạn chức năng tâm trương TP ở bệnh nhân LPBĐHT có kháng thể kháng cardiolipin và hội chứng kháng phospholipid.^{107,257} Tektonidou (2000) cũng nhận thấy có mối liên quan giữa thời gian mắc bệnh ở nhóm bệnh nhân này với các chỉ số đánh giá chức năng tâm trương TP và mức độ rối loạn chức năng tâm trương TP thì tăng dần theo thời gian.¹⁰⁷ Tuy nhiên vận tốc dòng qua van ba lá phụ thuộc vào nhịp tim, tuổi, tình trạng gánh, tương tác giữa hai thất nên cần tính đến các yếu tố này để giảm thiểu sai số khi đọc kết quả. Trong nghiên cứu của chúng tôi chưa phân tích đến các dưới nhóm bệnh nhân LPBĐHT có các tự kháng thể kháng cardiolipin nên một nghiên cứu tiến cứu trong tương lai phân tích thêm các dưới nhóm là cần thiết để tìm hiểu mối tương quan này một cách đầy đủ và chính xác.

- **Mối liên quan giữa chức năng thất phải với một số chỉ số lâm sàng, cận lâm sàng của các bệnh nhân XCB:**

Bảng 3.23b, 3.26 và 3.28b cho thấy trong các chỉ số đánh giá chức năng tâm thu, tâm trương và toàn bộ TP ở bệnh nhân XCB chỉ có chỉ số Tei mô có tương quan với các mức độ chức năng NYHA và vận tốc sóng E cùng với tỷ lệ E/A của dòng qua van ba lá có tương quan với test đi bộ 6 phút (*biểu đồ 3.10, 3.11*). Hệ thống phân độ chức năng NYHA lần đầu tiên được công bố năm 1928 và đến năm 1994 được nhắc lại. Mặc dù được cho là có khả năng tiên lượng bệnh mạnh mẽ nhưng hệ thống này dường như còn dựa nhiều vào chủ quan của người bệnh nhất là với phân độ nhẹ, ít triệu chứng. Tuy nhiên, hệ thống này cung cấp nhanh những đánh giá về tình trạng cơ năng của người bệnh trong thực hành lâm sàng và thông tin tiên lượng trong phân loại bệnh nhân.²⁵⁹ Tei là chỉ số được dùng để đánh giá chức năng TP toàn bộ, bao gồm cả chức năng tâm thu và tâm trương TP và không thay đổi đáng kể theo nhịp tim và tình trạng đổ đầy.⁹⁹ Sebbag (2001) cũng nhận thấy có mối tương quan giữa chỉ số Tei TP với mức độ triệu chứng cơ năng ở bệnh nhân mắc IPAH.²⁶⁰ *Bảng 3.20* cho thấy các bệnh nhân XCB với TAPSE <16 mm có chỉ số Tei cao hơn một cách có ý nghĩa so với các bệnh nhân có TAPSE ≥16 mm. Như vậy, trên các bệnh nhân XCB, chúng tôi vẫn thấy vai trò của TAPSE trong cả việc đánh giá chức năng TP toàn bộ của người bệnh PH. D'Alto (2014) nghiên cứu 74 bệnh nhân XCB nhận thấy E/A <1 của dòng qua van ba lá có liên quan với phân độ chức năng NYHA ≥2.²¹² Tổn thương tim ở bệnh nhân XCB là một trong những yếu tố tiên lượng sống còn. Trước kia tỷ lệ gặp tổn thương tim trên tử thi người bệnh XCB cao hơn hẳn khi khám xét lâm sàng và thăm dò chức năng. Khi siêu âm tim được sử dụng ngày càng rộng rãi, đặc biệt siêu âm tim Doppler mô, đã giúp phát hiện ngày càng nhiều và càng sớm rối loạn chức năng tâm thu và tâm trương TP và TT trên nhóm bệnh này.^{261,262} Các nghiên cứu cho thấy rối loạn chức năng tâm trương TP ở bệnh nhân XCB thường xuất hiện sớm trước các rối loạn chức năng tâm thu^{192,226} điều này cũng phù hợp khi rối loạn thư giãn TP liên quan với mức độ khó thở NYHA ngay từ độ II. Tuy nhiên nghiên cứu của chúng tôi không thấy mối liên quan này có thể do sự khác nhau trong quần thể nghiên cứu và các đặc tính lâm sàng.

Test đi bộ 6 phút được sử dụng rộng rãi để đánh giá khả năng hoạt động thể lực của người mắc bệnh lý về phổi.^{115,263} Quảng đường mà người bệnh đi được phản ánh mức độ hoạt động hàng ngày và cung cấp thông tin quan trọng về tử vong và

bệnh tật.²⁶⁴ Hơn nữa, sự giảm sút về quãng đường đi bộ được dùng như một dấu chỉ lâm sàng đại diện trong nhiều thử nghiệm lâm sàng về PH.²⁶⁵ Đây là một test đơn giản, dễ thực hiện và mặc dù thể hiện khả năng gắng sức dưới mức tối đa nhưng đã được chứng minh có mối liên quan chặt chẽ với test gắng sức tim phổi tối đa.²⁶⁶ XCB là một trong những yếu tố nguy cơ của PH²⁶⁷ và đối với người bệnh XCB, test đi bộ 6 phút được sử dụng để đánh giá khả năng hoạt động thể lực và tiên lượng bệnh.²⁶⁴ Kenya Kusunose (2017) nghiên cứu 81 bệnh nhân XCB nhận thấy có mối liên quan giữa quãng đường đi bộ trong 6 phút với chức năng tâm thu TP (FAC), tuần hoàn phổi nhưng sự suy giảm quãng đường đi bộ không có mối liên quan với PASP ước tính trên siêu âm cũng như với thời gian mắc bệnh và sự giảm quãng đường đi được này độc lập với chức năng phổi. Điều này gợi ý rằng các tổn thương tim do bệnh lý XCB và bệnh lý mạch phổi sớm có thể đóng vai trò quan trọng trong sự giảm sút quãng đường đi bộ trong 6 phút.²⁶⁸ Trong một nghiên cứu trước đó, các tác giả đã chứng minh chức năng tâm thu và tâm trương TP có liên quan đến khó thở khi gắng sức hay sự hạn chế trong khả năng gắng sức.²⁶⁹ Hệ tim mạch là một trong những hệ cơ quan dễ tổn thương trong XCB, trong đó tổn thương cơ tim do xơ hóa từng mảng được gây ra bởi quá trình viêm miễn dịch làm rối loạn chức năng tâm trương TP dẫn đến suy tim.²²¹ Test đi bộ 6 phút được khuyến cáo để đánh giá tiên lượng ở bệnh nhân PAH vì là yếu tố tiên đoán độc lập tử vong và có tương quan với phân độ khó thở theo NYHA.¹¹⁵ Nghiên cứu của chúng tôi không tìm thấy mối tương quan giữa các thông số chức năng tâm thu TP với quãng đường đi bộ trong 6 phút nhưng lại có tương quan giữa chỉ số này với vận tốc sóng E và tỷ lệ E/A của dòng qua van ba lá ở các bệnh nhân XCB (bảng 3.21 và 3.26). Thay đổi chức năng tâm trương quan sát được ở bệnh nhân XCB chủ yếu ở pha thư giãn thất dẫn đến kết quả tăng vận tốc sóng A và giảm vận tốc sóng E.²⁷⁰ Số lượng bệnh nhân XCB trong nghiên cứu không đủ lớn, nghiên cứu không tuyển chọn các bệnh nhân có tiền sử suy tim và EF TT giảm, các bệnh nhân không được đo chức năng phổi thường quy, tổn thương cơ xương thường gặp trong nhóm bệnh nhân có thể làm ảnh hưởng đến kết quả nghiên cứu.

Hoạt hóa hormon thần kinh trong đáp ứng với quá trình suy tim phải ở bệnh nhân có PAH có thể có vai trò góp phần vào tiến triển và kết cục bệnh, mặc dầu bệnh tim trái được cho là trung tâm của cơ chế bệnh sinh dẫn đến suy tim. Các nghiên cứu cũng cho thấy sự hoạt hóa hormon thần kinh này ở các bệnh nhân XCB có kèm PH khác với các bệnh nhân mắc PH do các nguyên nhân khác.²⁷¹ N-T

proBNP là dấu chỉ rất nhạy phát hiện sức căng thành TP tăng cũng như tình trạng giảm ô xy và là phương tiện hữu dụng trong đánh giá rối loạn chức năng tim và PAH ở bệnh nhân XCB.²⁷² N-T proBNP có vai trò tương tự ở cả bệnh nhân XCB và bệnh nhân mắc IPAHA và cùng có mức tăng tỷ lệ với mức độ phì đại và rối loạn chức năng TP²⁷³ cũng như với tình trạng cơ năng của bệnh nhân.²⁷⁴ Xét nghiệm này có mối liên quan với các phép đo đánh giá quá tải TP trên siêu âm tim ở bệnh nhân XCB và PH.²⁷⁵ Mức N-T proBNP cũng tương quan với huyết động và tiên lượng bệnh và được coi là yếu tố nguy cơ độc lập xuất hiện PH ở bệnh nhân XCB.^{255,276,277} Tuy nhiên có rất ít dữ liệu so sánh các mức N-T proBNP cũng như sự tương quan của hormon này với các chỉ số chức năng trên siêu âm tim. Allanore (2008) trong một nghiên cứu trên 69 bệnh nhân XCB đã sử dụng N-T proBNP để phát hiện một cách đáng tin cậy tổn thương tim. Tác giả nhận thấy giảm sóng S'/TDI (thể hiện sự co bóp) của TP cùng với PASP ước tính trên siêu âm là các yếu tố tiên đoán độc lập của nồng độ N-T proBNP. Việc xét nghiệm định kỳ N-T proBNP phối hợp cùng các chỉ số siêu âm tim và đánh giá lâm sàng hứa hẹn giúp ích cho theo dõi, phân tầng nguy cơ và hướng dẫn điều trị để làm giảm phì đại cơ tim và PH ở bệnh nhân XCB.²⁷⁸ Ciurzynski (2013) phát hiện nồng độ N-T proBNP trong huyết thanh có tương quan với chỉ số Tei TP và áp lực tâm thu TP trên siêu âm.²⁰⁸ Neskovic (2018) nghiên cứu trên 42 bệnh nhân mới mắc XCB lại thấy BNP (một chất chỉ thị ít nhạy hơn N-T proBNP) có mối tương quan thuận với FAC và được giải thích là do các bệnh nhân nghiên cứu không có suy TP.²⁷⁹ Tương tự, Blyth (2007) tìm thấy giá trị ngưỡng của N-T proBNP cho phép phát hiện rối loạn chức năng tâm thu TP so sánh với MRI tim trên 25 bệnh nhân gồm 11 trường hợp IPAHA, 8 trường hợp PAH ở bệnh nhân có bệnh tự miễn và 6 trường hợp thuyên tắc phổi mãn tính.²⁸⁰ Một số tác giả nhận thấy sự thay đổi của nồng độ N-T proBNP trong đáp ứng với điều trị PAH đặc hiệu qua mối liên quan với chức năng TP được cải thiện.¹¹² Tuy nhiên, nghiên cứu của chúng tôi không thấy có mối tương quan của chỉ số chức năng tâm thu, tâm trương TP với nồng độ N-T proBNP (bảng 3.22 và 3.27). Có thể giải thích điều này do khoảng thời gian từ lúc lấy xét nghiệm định lượng N-T proBNP đến lúc được làm siêu âm tim là khác nhau giữa các bệnh nhân có thể ảnh hưởng đến kết quả nghiên cứu. Trong nhóm bệnh nhân XCB có một số bệnh nhân mắc bệnh phổi kẽ và một số được dùng thuốc điều trị PAH đặc hiệu đều có thể ảnh hưởng đến kết quả nghiên cứu. Karadag (2019) đánh giá chức năng TP và TT bằng

phương pháp siêu âm đánh dấu mô cơ tim trên 2D ở 47 bệnh nhân XCB cũng không thấy có mối tương quan giữa sức căng cơ tim toàn bộ theo chiều dọc TT và TP với nồng độ N-T proBNP. Các bệnh nhân XCB trong nghiên cứu này có bệnh nhẹ và áp lực động mạch phổi trung bình thấp, mức độ nặng và tần suất gặp bệnh phổi kẽ ít có thể là nguyên nhân có những khác biệt này.²⁰⁵ Một nghiên cứu khác của Shokufeh Shahlaee (2020) cũng không tìm thấy mối tương quan giữa chỉ số Tei TP và TT với mức N-T proBNP trên đối tượng là bệnh nhân suy tim tâm thu.²⁸¹ Cần có những nghiên cứu tương lai với cỡ mẫu lớn hơn, đa trung tâm, chia nhiều dưới nhóm bệnh nhân để tìm các mối tương quan này.

Bảng 3.17, 3.18, 3.24, 3.25 cho thấy trong nghiên cứu của chúng tôi không có mối tương quan nào giữa thời gian mắc bệnh XCB cũng như thời gian được chẩn đoán có PH với chức năng tâm thu và tâm trương TP. Tuy nhiên, D'Alto (2014) nghiên cứu 74 bệnh nhân XCB có thời gian mắc bệnh từ 1-43 năm (trung bình là 12 năm) theo dõi trong 3 năm nhận thấy có mối tương quan nghịch giữa thời gian mắc bệnh với chức năng tâm trương TP (E/A của dòng qua van ba lá) ($r = -0,302$, $p = 0,009$) và với chức năng tâm thu TP ($S' < 11,5$ cm/s) ($r = -0,240$, $p = 0,04$). Các chỉ số siêu âm thường quy không thay đổi so giữa lúc đầu và khi kết thúc nghiên cứu nhưng chỉ số siêu âm Doppler mô tả ra nhạy hơn để phát hiện các rối loạn chức năng tâm thu và tâm trương TP. Tác giả cũng phát hiện có sự tăng đáng kể PASP trong thời gian nghiên cứu. Điều này cho thấy tổn thương tim và mạch phổi người bệnh XCB tiến triển dần theo thời gian và đi trước các biểu hiện lâm sàng.²¹² Poanta (2008) nghiên cứu 20 bệnh nhân XCB nhận thấy thay đổi tỷ số E/E' có tương quan với thời gian mắc bệnh và hội chứng Raynaud.²⁸² Chúng ta biết rằng dòng Doppler qua van hai lá và ba lá luôn phụ thuộc vào tuổi. Kiểu hình điển hình sẽ gặp ở người dưới 50 tuổi và thay đổi dần sau 70 tuổi, sau 60 tuổi thì $E/A < 1$.²⁸³ E/E' cung cấp những thông tin về sự hiện diện cũng như mức độ nặng của rối loạn chức năng tâm trương không phụ thuộc vào tuổi và có mối tương quan với áp lực mao mạch phổi bít.^{284,285} Tuy nhiên, thay đổi chức năng tâm trương ở bệnh nhân XCB chủ yếu gặp ở pha thư giãn với việc tăng sự góp phần của yếu tố nhĩ vào đổ đầy (sóng A tăng) và giảm sự đổ đầy tâm trương sớm (sóng E giảm). Bệnh cơ tim nội sinh và rối loạn thư giãn ở bệnh XCB là kết quả của xơ hóa cơ tim. Xơ cơ tim tiến triển có thể dẫn đến suy tim nhưng trong giai đoạn sớm có thể chỉ có rối loạn chức năng tâm trương và tâm thu kín đáo. Vậy nên các tham số siêu âm Doppler có thể chưa đủ để đánh giá những thay đổi trong chức năng tâm trương sớm và cần thêm nhiều nghiên cứu

hơn nữa về mối tương quan này đặc biệt là các nghiên cứu có theo dõi theo thời gian. Trong một nghiên cứu có theo dõi theo thời gian khác, Kusunose (2017) đánh giá yếu tố tiên đoán của suy giảm quãng đường đi bộ trong test 6 phút bằng siêu âm tim trên 81 bệnh nhân XCB. Tác giả nhận thấy test đi bộ 6 phút lúc ban đầu có tương quan với chức năng tâm thu TP (FAC) và sự suy giảm quãng đường đi bộ có liên quan đến FAC trong khi trong quá trình theo dõi thì sự suy giảm quãng đường đi bộ không liên quan đến thời gian mắc bệnh hay nói một cách gián tiếp thì chức năng tâm thu TP ở bệnh nhân XCB không liên quan đến thời gian mắc bệnh.²⁶⁸ Abdelaziz (2013) nghiên cứu 20 nữ bệnh nhân XCB khu trú ghi nhận mối tương quan giữa thời gian mắc bệnh với chỉ số Tei TP và S'/TDI. Điều này được giải thích bởi tổn thương cơ tim từ cơ chế co thắt mạch gây suy giảm tưới máu và chức năng. Xơ hóa cơ tim xảy ra sau khi có thiếu máu từng ổ tái phát nhiều lần gây nên phản ứng mạch bất thường đi kèm với bệnh lý mạch cấu trúc. Bệnh cơ tim nội sinh và rối loạn thư giãn ở bệnh nhân XCB là kết quả của tổn thương xơ.²⁰⁹ Cần có những nghiên cứu theo dõi dọc theo thời gian để có những kết luận chính xác về mối tương quan này.

4.3.2. Yếu tố dự báo nguy cơ tăng áp phổi

- **Đối với các bệnh nhân LPBĐHT:**

Ở bệnh nhân LPBĐHT có một số yếu tố dự báo nguy cơ PAH bao gồm: hội chứng Raynaud, kháng thể kháng U1-RNP, kháng thể kháng cardiolipin, viêm thanh mạc. Hội chứng Raynaud là một yếu tố dự đoán chính trong PAH, gặp ở 75% bệnh nhân LPBĐHT có PAH, còn trong LPBĐHT nói chung thì tỷ lệ này chỉ chiếm 10-45%.¹⁸³ Tuy nhiên, trong nghiên cứu của chúng tôi tỷ lệ xuất hiện Raynaud ở nhóm LPBĐHT có PAH không có sự khác biệt có ý nghĩa ($p=0,184$) so với nhóm LPBĐHT không đi kèm với PAH (bảng 3.29). Ngoài ra, còn một số yếu tố nguy cơ khác làm tăng nguy cơ PAH ở bệnh nhân LPBĐHT như giới tính nữ, tổn thương thận, loét ngón, viêm mạch da, yếu tố dạng thấp, kháng thể U1-RNP, kháng thể kháng cardiolipin, kháng thể kháng nội mô. Hội chứng kháng phospholipid được định nghĩa là sự hiện diện của kháng thể kháng phospholipid với tổn thương huyết khối tĩnh mạch và các mạch nhỏ, có hoặc không có sảy thai liên tục, có thể xuất hiện liên quan đến LPBĐHT. Kháng thể kháng phospholipid có tỉ lệ cao ở bệnh nhân LPBĐHT có PAH (83%) so với LPBĐHT không có PAH (30-50%) và so với nhóm XCB có PAH chỉ có 7% bệnh nhân có hội chứng kháng phospholipid.¹⁶³ Những kháng thể này cũng được báo cáo trong 10 đến 15% bệnh nhân mắc IPAH và những bệnh nhân này có nguy cơ phát triển bệnh cảnh của bệnh mô liên kết, như

LPBĐHT, sau khi đã phát hiện IPAH. Trong nghiên cứu của chúng tôi, các tự kháng thể không có sự khác biệt làm tăng nguy cơ PAH. Tuy nhiên, kết quả phân tích đơn biến lại cho thấy N-TproBNP là một trong các yếu tố nguy cơ gây PAH và khi nồng độ N-TproBNP $\geq 93,90$ pmol/L thì nguy cơ PAH tăng lên 7,32 lần (*biểu đồ 3.12*). Việc đánh giá mức độ khó thở của bệnh nhân có thể không chính xác hoặc khó khăn vì khả năng dung nạp khác nhau, cũng có thể bị ảnh hưởng bởi những bệnh cảnh đồng mắc khác như là viêm khớp/ đau khớp, béo phì, bệnh cơ hoặc bệnh thần kinh.²⁸⁶ Nghiên cứu của chúng tôi cho thấy, với những bệnh nhân có mức độ khó thở NYHA từ độ III trở lên có nguy cơ phát triển PAH tăng 14,77 lần so với khó thở NYHA độ I-II (*bảng 3.29*). Mô hình hồi quy logistic đa biến trong nghiên cứu cho thấy ở bệnh nhân LPBĐHT, khoảng cách đi bộ 6 phút và nồng độ N-T proBNP là yếu tố nguy cơ độc lập của PAH. Cứ khoảng cách đi bộ 6 phút giảm 1 m thì nguy cơ PAH tăng 0,99 lần. Cứ nồng độ N-T proBNP tăng 10 pmol/L thì nguy cơ PAH tăng 10,01 lần (*bảng 3.31a*)

- **Đối với các bệnh nhân XCB:**

PAH trong SSc được xem như biểu hiện muộn của tiến triển bệnh, ít nhất 10 năm sau khi mắc bệnh XCB. Một nghiên cứu hồi cứu bệnh nhân XCB cho thấy có 55% bệnh nhân được chẩn đoán PAH sau 5 năm có triệu chứng đầu tiên không phải Raynaud, điển hình xuất hiện ở những người lớn tuổi.²⁸⁷ Nghiên cứu của chúng tôi ở nhóm bệnh nhân mắc XCB trên 5 năm có tỉ lệ PAH cao hơn nhóm mắc bệnh ≤ 5 năm (68,4% so với 39,5 %). Khi mắc bệnh trên 5 năm thì nguy cơ PAH cao hơn 3,3 lần (CI95%: 1,06 – 10,41, $p = 0,036$) (*bảng 3.30*)

Yếu tố lâm sàng nguy cơ phát triển PAH trong XCB được xác định gồm: tuổi, tổn thương da, sau mãn kinh, bệnh lý mạch máu ngoại vi nặng, tổn thương xơ phổi, trào ngược dạ dày thực quản và khó nuốt.²⁸⁸ Tỷ lệ DLCO/VA (thể tích phế nang: alveolar volume) $< 70\%$ với N-TproBNP tăng có giá trị dự đoán cao PAH trong XCB trên 29 tháng. Biểu hiện giãn mao mạch và bất thường giường móng góp phần tăng nguy cơ phát triển PAH ở XCB.²⁸⁹ Trong nghiên cứu của chúng tôi, khi nồng độ N-TproBNP $\geq 52,32$ pmol/L thì nguy cơ phát triển PAH tăng lên 20,63 lần (*bảng 3.30 và biểu đồ 3.13*).

Sự xuất hiện của kháng thể kháng ANA hoặc Scl 70 không làm tăng nguy cơ PAH. Kết quả này phù hợp với nghiên cứu của Kampolis năm 2005. Tác giả không thấy sự khác biệt về tỷ lệ kháng thể kháng Scl – 70 dương tính ở 2 nhóm có và không có PAH với tỷ lệ lần lượt là 50% và 60% ($p = 0,56$) khi nghiên cứu từ năm 1993 đến năm 2005 trên 71 bệnh nhân, được sàng lọc PAH bằng siêu âm tim.²⁹⁰

Phân tích hồi quy đa biến cho thấy kháng thể kháng centromere (OR 8,75, CI 1,12 – 68,38, $p = 0,039$) và tuổi ≥ 50 tuổi (OR = 8,76, CI 1,28 – 60,12, $p = 0,027$) là yếu tố nguy cơ độc lập trong tiến triển PAH $\geq 2,5$ mmHg/năm. Tuy nhiên, trong nghiên cứu của chúng tôi, mô hình hồi quy logistic đa biến (bao gồm khó thở NYHA III, khoảng cách đi bộ 6 phút, hiện tượng Raynaud, nồng độ N-TproBNP huyết thanh và thời gian mắc bệnh > 5 năm) thì không có yếu tố nguy cơ độc lập nào gây PAH ở bệnh nhân XCB (bảng 3.31b).

4.3.3. Giá trị N-TproBNP trong chẩn đoán tăng áp động mạch phổi

BNP (Brain Natriuretic Peptide) thuộc một họ lớn các peptide lợi niệu bao gồm các phân tử cùng chia sẻ một cấu trúc vòng có 17 acid amin có ảnh hưởng đến động học tim mạch, điều hành thể tích nội mạch thông qua 3 receptor tế bào chính A, B và C. BNP là một hormon thần kinh được giải phóng ra từ các tế bào cơ tâm TP và tâm TT và từ các tế bào xơ non trong đáp ứng với quá tải áp lực và áp lực cơ tim tăng. Các gene BNP nằm trên các chromosome 1 được bộc lộ chỉ trong vòng 1 giờ sau khi có sức căng trên cơ tim. Các BNP được tổng hợp như một tiền hormon thì đầu gồm 134 acid amin, sau khi được xử lý còn 108 acid amin tiền thân và một peptide truyền tín hiệu gồm 26 acid amin. Tiền hormon gồm 108 acid amin được gọi là proBNP, sau khi được cắt đuôi thành BNP gồm 32 acid amin có hoạt động sinh học và phần đuôi N gọi là N-TproBNP.²⁹¹ Thời gian bán hủy của các BNP lưu hành chỉ có 23 phút, trong khi của các N-TproBNP dài hơn đến 60-120 phút.²⁹² Những đặc trưng này giúp N-TproBNP được sử dụng như một phương tiện chẩn đoán và sàng lọc trong thực hành lâm sàng. N-TproBNP đầu tiên được sử dụng như một dấu chỉ sinh học để chẩn đoán phân biệt khó thở do nguyên nhân tim mạch hay hô hấp^{293,294} và nó cũng có giá trị tiên lượng ở bệnh nhân suy tim mãn tính vì tương quan với mức độ nặng của suy tim và nguy cơ đột tử.^{295,296} Sau này, sự quan tâm đến N-TproBNP tăng lên ở những bệnh nhân có rối loạn chức năng tâm thu TP do quá tải áp lực TP được gây ra bởi IPAHA và thuyên tắc mạch phổi.²⁹⁷ Sự gia tăng sức cản mạch phổi trong PAH dẫn đến suy giảm chức năng TP và tử vong. Một số nghiên cứu cho thấy N-TproBNP là một dấu chỉ độc lập cho PAH do XCB. Các bệnh nhân XCB có PAH thường đi kèm với mức N-TproBNP cao hơn so với các bệnh nhân XCB không có PAH. N-TproBNP cũng có mối tương quan với EF TP đánh giá trên siêu âm tim,²⁸⁰ huyết động phổi không xâm lấn²⁷⁶ và tỷ lệ sống còn ở bệnh nhân PAH.^{277,298} N-TproBNP có độ nhạy 56%, độ đặc hiệu 95% khi tiên đoán sự có mặt của PAH ở bệnh nhân XCB tại ngưỡng 395 pg/ml.²⁷⁷ Một nghiên cứu

khác thì ghi nhận độ nhạy 100%, độ đặc hiệu 72,3% với giá trị tiên đoán dương tính 39,1% và âm tính 100% tại ngưỡng 157,8 pg/ml.²⁹⁹ Nồng độ N-TproBNP tăng trên 3 lần giới hạn trên của mức bình thường có thể nghĩ đến PAH. Nồng độ N-TproBNP có thể dự đoán sự phát triển PAH ở bệnh nhân XCB^{278,300} và liên quan đến mức độ nặng và tỷ lệ sống còn ở bệnh nhân PAH.^{35,277}

Mặt khác, người ta nhận thấy PAH ảnh hưởng đến 0,5- 15% bệnh nhân mắc bệnh tự miễn và là một trong những nguyên nhân hàng đầu dẫn đến tử vong ở XCB và bệnh mô liên kết hỗn hợp.^{301,302} Việc phát hiện PAH chậm trễ ở các bệnh nhân mắc bệnh tự miễn dẫn đến những kết cục bất lợi cho các bệnh nhân này đã thúc đẩy nhu cầu cần các phương tiện nhanh gọn, không xâm lấn để sàng lọc, phát hiện sớm những bệnh nhân có nguy cơ cao phát triển PAH như đối với trường hợp các bệnh nhân mắc bệnh tự miễn để được chỉ định thông tim phải sớm giúp chẩn đoán xác định PAH, kê thuốc điều trị đặc hiệu kịp thời nhằm làm chậm tiến triển của bệnh, giảm tỷ lệ tử vong cho các bệnh nhân. Trên cơ sở đó, N-TproBNP cùng với siêu âm tim và đo chức năng phổi trở thành các phương tiện sàng lọc không xâm lấn, được khuyến cáo để phát hiện PAH sớm trên các bệnh nhân mắc bệnh tự miễn, đặc biệt đối với bệnh nhân mắc XCB, bệnh mô liên kết hỗn hợp và các bệnh tự miễn khác có cùng đặc điểm của XCB, sau đó là cho các bệnh nhân mắc các bệnh tự miễn còn lại nhưng có các dấu hiệu hoặc triệu chứng của PAH không giải thích được.³⁰³

Trong nghiên cứu của chúng tôi, nồng độ N-TproBNP có giá trị chẩn đoán PAH cả ở nhóm bệnh nhân XCB và bệnh nhân LPBDHT (bảng 3.32).

Bảng 4.2. Giá trị N-TproBNP trong chẩn đoán tăng áp động mạch phổi

Nhóm bệnh	Ngưỡng chẩn đoán (pmol/L)	Độ nhạy	Độ đặc hiệu
Nhóm xơ cứng bì	52,32	73,33	88,24
Nhóm lupus ban đỏ hệ thống	93,90	58,82	83,67

Các bệnh nhân LPBDHT thường có nguy cơ cao mắc xơ vữa động mạch mặc dù không có yếu tố nguy cơ tim mạch khác. Các nghiên cứu trước đây chỉ ra rằng nồng độ N-TproBNP ở nhóm LPBDHT cao hơn nhóm chứng và liên quan đến thang điểm tổn thương SLICC.¹⁸² Nồng độ N-TproBNP trong những nghiên cứu gần đây cũng được coi là một dấu ấn sinh học trong dự báo nguy cơ PAH không chỉ ở XCB mà cả ở LPBDHT. Trong nghiên cứu của chúng tôi, nồng độ N-TproBNP ở

nhóm LPBĐHT có PAH cao hơn hẳn so với nhóm không PAH (374,19 so với 121,06 pmol/L; $p = 0,006$). Ngưỡng chẩn đoán nguy cơ PAH là N-TproBNP $\geq 93,90$ pmol/L (*bảng 4.2 và biểu đồ 3.12*). Nghiên cứu của Gregorio (2015) trên 205 bệnh nhân LPBĐHT, nồng độ N-TproBNP ở nhóm có siêu âm tim gắng sức dương tính, có PAH cao hơn hẳn nhóm siêu âm tim gắng sức âm tính, không PAH. Trong nghiên cứu này, tác giả cũng lấy mốc 209,5 pg/mL đánh giá ngưỡng chẩn đoán PAH thì có 6 bệnh nhân thực sự có PAH nhưng không có biểu hiện lâm sàng, kết luận của nghiên cứu cũng cho thấy N-TproBNP là yếu tố dự báo nguy cơ PAH ở bệnh nhân LPBĐHT, tuy nhiên tác giả không đưa ra ngưỡng chẩn đoán cụ thể.³⁰⁴

Trong các nghiên cứu trước đây, nồng độ N-TproBNP được chứng minh là có giá trị trong chẩn đoán PAH trên bệnh nhân XCB và IPAH. Nghiên cứu của chúng tôi cũng có ngưỡng chẩn đoán gần tương tự với các nghiên cứu trước đó (52,32 pmol/L) (*bảng 4.2 và biểu đồ 3.13*). Mathai (2010) nghiên cứu 98 bệnh nhân PAH, trong đó có 55 bệnh nhân có PAH do XCB và 43 bệnh nhân IPAH, cho thấy N-TproBNP ở nhóm PAH do XCB cao hơn và có mối quan hệ với huyết động học chặt hơn là nhóm IPAH với mức N-Tpro BNP trung bình là 3419 ± 3784 pg/mL. Nồng độ N-TproBNP > 395 pg/mL (46,6 pmol/L) có giá trị dự báo dương tính cao trong chẩn đoán PAH. Đánh giá biến đổi sau điều trị, bệnh nhân có nồng độ N-TproBNP tăng gấp 10 lần sẽ có nguy cơ tử vong tăng gấp 3 lần, chính vì vậy N-TproBNP cũng được coi là dấu chỉ đánh giá đáp ứng điều trị PAH ở bệnh nhân XCB.³⁵ Tác giả Thakkar (2012) lấy mức N-TproBNP chẩn đoán PAH là 209,8 pg/mL (24,76 pmol/L) với độ nhạy 92,9% và độ đặc hiệu 100%, còn giá trị N-TproBNP $\geq 360,5$ pg/mL (42,54 pmol/L) có giá trị chẩn đoán PAH với độ nhạy 85,7% và đặc hiệu 100%.¹⁵¹ Dù các ngưỡng chẩn đoán N-TproBNP có khác biệt nhưng nghiên cứu của chúng tôi cùng kết luận với các nghiên cứu khác rằng nồng độ N-TproBNP có giá trị trong dự báo và chẩn đoán sớm PAH ở bệnh nhân XCB.

Như vậy, kết quả nghiên cứu của chúng tôi bổ sung thêm quan điểm về giá trị chẩn đoán PAH của N-TproBNP và đưa ra ngưỡng chẩn đoán.

KẾT LUẬN

Nghiên cứu hình thái, chức năng thất phải bằng siêu âm tim ở 194 bệnh nhân mắc lupus ban đỏ hệ thống và xơ cứng bì trong đó có 64 trường hợp có tăng áp động mạch phổi tại Bệnh viện Bạch Mai và Viện Da liễu Trung ương từ tháng 8 năm 2016 đến tháng 8 năm 2020, chúng tôi rút ra kết luận như sau:

2. Đặc điểm hình thái, chức năng thất phải trên siêu âm tim:

- Hình thái tim phải:

- + Bệnh nhân lupus ban đỏ hệ thống: Buồng thất phải và nhĩ phải giãn ở phân nhóm có tăng áp động mạch phổi có ý nghĩa thống kê. Cơ thất phải dày hơn ở cả hai phân nhóm.
- + Bệnh nhân xơ cứng bì: Kích thước thất phải không khác biệt giữa hai phân nhóm. Nhưng buồng nhĩ phải giãn hơn ở phân nhóm có tăng áp động mạch phổi. Cơ thất phải cũng dày hơn ở cả hai phân nhóm.

- Chức năng tâm thu:

- + Bệnh nhân lupus ban đỏ hệ thống: Có sự tăng bù trừ chức năng tâm thu thất phải ở phân nhóm tăng áp động mạch phổi nhẹ sau đó giảm ở phân nhóm có mức áp lực động mạch phổi tăng vừa- nhiều thể hiện trên chỉ số khoảng cách dịch chuyển của vòng van ba lá thì tâm thu (TAPSE) và vận tốc tâm thu cơ thất phải vùng đáy trên siêu âm Doppler mô (S'/TDI). Với chỉ số sức căng toàn bộ thất phải thì tâm thu (GS) thì giảm dần khi mức áp lực động mạch phổi tâm thu tăng dần. Chỉ số này giúp phát hiện sớm suy giảm chức năng tâm thu thất phải ngay cả khi chưa có tăng áp động mạch phổi.
- + Bệnh nhân xơ cứng bì: Chức năng tâm thu thất phải giảm ở các phân nhóm có mức áp lực động mạch phổi tăng trên các chỉ số TAPSE và phân suất thay đổi diện tích thất phải (FAC). Chỉ số GS cũng có xu hướng phát hiện sớm suy giảm chức năng tâm thu thất phải ngay cả khi chưa có tăng áp động mạch phổi.

- Chức năng tâm trương:

- + Bệnh nhân lupus ban đỏ hệ thống: Có rối loạn chức năng tâm trương thất phải ở các phân nhóm có mức áp lực động mạch phổi tăng.
- + Bệnh nhân xơ cứng bì: Thất phải có xu hướng rối loạn chức năng thư giãn ở phân nhóm có tăng áp lực động mạch phổi.

- Chức năng thất phải toàn bộ:

- + Bệnh nhân lupus ban đỏ hệ thống: Chức năng thất phải toàn bộ giảm ngay từ phân nhóm có tăng áp động mạch phổi nhẹ thể hiện ở chỉ số hiệu năng cơ tim thất phải trên siêu âm hai bình diện (chỉ số Tei thường) tăng.
- + Bệnh nhân xơ cứng bì: Chức năng thất phải toàn bộ giảm ở phân nhóm có tăng áp lực động mạch phổi vừa- nhiều.

Tuy nhiên, đối với cả hai nhóm bệnh nhân, điều này cần được khẳng định thêm ở các nghiên cứu có cỡ mẫu lớn hơn.

2. Mối liên quan giữa chức năng thất phải và các biến đổi lâm sàng và cận lâm sàng ở các nhóm bệnh nhân nghiên cứu.

2.1. Bệnh lupus ban đỏ hệ thống

- Có mối liên quan giữa các chỉ số đánh giá chức năng tâm thu và tâm trương thất phải ở bệnh nhân đi kèm với tăng áp phổi với phân độ chức năng NYHA và phân độ chức năng càng cao (NYHA III) thì mối liên quan càng chặt.

- Có mối tương quan thuận giữa test đi bộ 6 phút với TAPSE ($p = 0,011$), với S'/TDI ($p = 0,04$), với GS ($p = 0,004$), với chỉ số Tei ($p = 0,017$), với TAPSE/sPAP ($p = 0,005$), với vận tốc sóng E ($p = 0,015$) và với tỷ lệ E/A ($p = 0,006$). Các tương quan này mới được ghi nhận ở mức độ vừa.

- Có mối tương quan giữa TAPSE ($p = 0,035$) và S'/TDI ($p = 0,025$) với thời gian chẩn đoán tăng áp động mạch phổi.

- Chưa thấy có mối liên quan giữa NT-ProBNP trong huyết tương với các chỉ số chức năng tâm thu và tâm trương thất phải trên siêu âm tim. Tuy nhiên, chúng tôi thấy có mối tương quan giữa nồng độ NT-proBNP huyết tương với tình trạng tăng áp động mạch phổi: NT-proBNP $\geq 93,90$ pmol/L có thể dự đoán nguy cơ tăng áp động mạch phổi ở bệnh nhân lupus ban đỏ hệ thống với độ nhạy là 58,82%, độ đặc hiệu là 83,67%.

2.2. Bệnh xơ cứng bì hệ thống

- Chỉ số Tei mô có tương quan với các phân độ chức năng NYHA ($p = 0,029$) và vận tốc sóng E ($p = 0,033$) cùng với tỷ lệ E/A ($p = 0,01$) của dòng qua van ba lá có tương quan với test đi bộ 6 phút.

- Chưa thấy có mối tương quan giữa các chỉ số chức năng tâm thu, tâm trương thất phải với nồng độ NT-proBNP, nhưng ngưỡng chẩn đoán nguy cơ tăng áp động mạch phổi ở các bệnh nhân xơ cứng bì là NT-proBNP $\geq 52,32$ pmol/L với độ nhạy là 73,33%, độ đặc hiệu là 88,24%.

- Không có mối tương quan nào giữa thời gian mắc bệnh xơ cứng bì cũng như thời gian được chẩn đoán có tăng áp phổi với chức năng tâm thu và tâm trương thất phải.

HẠN CHẾ CỦA ĐỀ TÀI

Ở nhóm bệnh nhân xơ cứng bì chúng tôi chưa thấy biến đổi hình thái, chức năng tâm trương thất phải một cách rõ rệt, có thể cần khảo sát thêm nhóm bệnh nhân này tại các chuyên khoa liên quan trong các nghiên cứu tương lai để có thể đại diện cho toàn thể nhóm bệnh nhân xơ cứng bì.

KHUYẾN NGHỊ

- Hình thái, chức năng thất phải ở bệnh nhân mắc lupus ban đỏ hệ thống và xơ cứng bì bị ảnh hưởng ngay cả khi chưa có tăng áp phổi và sự ảnh hưởng sẽ nặng nề hơn khi đi kèm tăng áp phổi. Siêu âm tim nên được chỉ định sàng lọc và thường quy trên các đối tượng bệnh nhân này ngay cả khi chưa có biểu hiện khó thở trên lâm sàng để phát hiện sớm tổn thương tim mạch nói chung và tăng áp phổi nói riêng. Sức căng toàn bộ thất phải thì tâm thu giúp phát hiện sớm suy giảm chức năng thất phải ở bệnh nhân lupus ban đỏ hệ thống ngay khi chưa có tăng áp động mạch phổi nên được thực hành thường quy trên siêu âm tim.

- Khi thăm khám các đối tượng bệnh nhân nguy cơ cao mắc tăng áp phổi như nhóm bệnh nhân bệnh tự miễn trong đó đặc biệt chú ý đến các bệnh có tỷ lệ gặp tăng áp phổi cao như lupus ban đỏ hệ thống và xơ cứng bì cần phối hợp đánh giá các triệu chứng khó thở, hạn chế gắng sức với test đi bộ 6 phút và siêu âm tim giúp phát hiện sớm tăng áp phổi từ đó chỉ định kịp thời thông tim phải chẩn đoán hoặc trong quá trình điều trị, test đi bộ 6 phút cùng siêu âm tim được thực hiện thường xuyên lặp lại giúp đánh giá điều trị nhanh chóng và tiện lợi.

CÔNG TRÌNH KHOA HỌC ĐÃ CÔNG BỐ
LIÊN QUAN ĐẾN LUẬN ÁN

1. Trần Thị Linh Tú, Trương Thanh Hương (2020). Mối liên quan giữa sức căng cơ tim thất phải với một số chỉ số trên siêu âm Doppler tim ở bệnh nhân lupus ban đỏ hệ thống có tăng áp động mạch phổi. *Tạp chí Y học thực hành* (1133) 5/2020: 168- 172.
2. Trần Thị Linh Tú, Trương Thanh Hương (2021). Một số yếu tố nguy cơ liên quan tăng áp động mạch phổi trên bệnh nhân xơ cứng bì, lupus ban đỏ hệ thống. *Tạp chí nghiên cứu y học* 139 (3)- 2021, 63- 70.
3. Trần Thị Linh Tú, Trương Thanh Hương (2022). Nghiên cứu hình thái, chức năng thất phải trên siêu âm tim ở bệnh nhân mắc xơ cứng bì và lupus ban đỏ hệ thống thường gặp có tăng áp động mạch phổi. *Tạp chí nghiên cứu y học* 153 (5)- 2022, 171- 179.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Anaya J-M, Castiblanco J, Rojas-Villarraga A, et al. The multiple autoimmune syndromes. A clue for the autoimmune tautology. *Clinical reviews in allergy & immunology*. 2012;43(3):256-264.
2. Shoenfeld Y, Cervera R, Gershwin ME. *Diagnostic criteria in autoimmune diseases*. Springer Science & Business Media; 2010.
3. McLaughlin VV, Archer SL, Badesch DB, et al. ACCF/AHA 2009 expert consensus document on pulmonary hypertension: a report of the American College of Cardiology Foundation Task Force on expert consensus documents and the American Heart Association developed in collaboration with the American College of Chest Physicians; American Thoracic Society, Inc.; and the Pulmonary Hypertension Association. *Journal of the American college of cardiology*. 2009;53(17):1573-1619.
4. Galiè N, Hoeper MM, Humbert M, et al. Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension: the Task Force for the Diagnosis and Treatment of Pulmonary Hypertension of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Respiratory Society (ERS), endorsed by the International Society of Heart and Lung Transplantation (ISHLT). *European heart journal*. 2009;30(20):2493-2537.
5. Sommer N, Dietrich A, Schermuly R, et al. Regulation of hypoxic pulmonary vasoconstriction: basic mechanisms. *European Respiratory Journal*. 2008;32(6):1639-1651.
6. Gan CT-J, Lankhaar J-W, Westerhof N, et al. Noninvasively assessed pulmonary artery stiffness predicts mortality in pulmonary arterial hypertension. *Chest*. 2007;132(6):1906-1912.

7. Montani D, Price L, Dorfmüller P, et al. Pulmonary veno-occlusive disease. *European Respiratory Journal*. 2009;33(1):189-200.
8. Ito K, Ichiki T, Ohi K, et al. Pulmonary capillary hemangiomatosis with severe pulmonary hypertension. *Circulation journal*. 2003;67(9):793-795.
9. Humbert M, Sitbon O, Chaouat A, et al. Pulmonary arterial hypertension in France: results from a national registry. *American journal of respiratory and critical care medicine*. 2006;173(9):1023-1030.
10. Kähler C, Colleselli D. Pulmonary arterial hypertension (PAH) in connective tissue diseases. *Rheumatology*. 2006;45(suppl_3):iii11-iii13.
11. Yang X, Mardekian J, Sanders KN, Mychaskiw MA, Thomas J. Prevalence of pulmonary arterial hypertension in patients with connective tissue diseases: a systematic review of the literature. *Clinical rheumatology*. 2013;32(10):1519-1531.
12. Ruiz-Irastorza G, Garmendia M, Villar I, Egurbide M-V, Aguirre C. Pulmonary hypertension in systemic lupus erythematosus: prevalence, predictors and diagnostic strategy. *Autoimmunity reviews*. 2013;12(3):410-415.
13. Ngian G-S, Stevens W, Prior D, et al. Predictors of mortality in connective tissue disease-associated pulmonary arterial hypertension: a cohort study. *Arthritis research & therapy*. 2012;14(5):R213.
14. Batyraliev T, Ekinsi E, Pataraiia S, Pershukov I, Sidorenko B, Preobrazhenskiĭ D. Pulmonary hypertension and right ventricular failure. Part XIV. Differentiated therapy of primary (idiopathic) and associated forms of pulmonary arterial hypertension. *Kardiologiia*. 2008;48(3):78-84.

15. Bleeker G, Steendijk P, Holman E, et al. Assessing right ventricular function: the role of echocardiography and complementary technologies. *Heart*. 2006;92(suppl 1):i19-i26.
16. von Siebenthal C, Aubert J-D, Mitsakis P, Yerly P, Prior JO, Nicod LP. Pulmonary Hypertension and indicators of Right ventricular Function. *Frontiers in medicine*. 2016;3:23.
17. Kalogeropoulos AP, Georgiopoulou VV, Howell S, et al. Evaluation of right intraventricular dyssynchrony by two-dimensional strain echocardiography in patients with pulmonary arterial hypertension. *Journal of the American Society of Echocardiography*. 2008;21(9):1028-1034.
18. Pirat B, McCulloch ML, Zoghbi WA. Evaluation of global and regional right ventricular systolic function in patients with pulmonary hypertension using a novel speckle tracking method. *The American journal of cardiology*. 2006;98(5):699-704.
19. Nguyễn Ngọc Lanh, Văn Đình Hoa. *Bệnh tự miễn*. Trường Đại học Y Hà Nội: Miễn dịch học; 2006.
20. Fanouriakis A, Tziolos N, Bertsias G, Boumpas DT. Update on the diagnosis and management of systemic lupus erythematosus. *Annals of the rheumatic diseases*. 2021;80(1):14-25.
21. Hachulla E, Agard C, Allanore Y, et al. French recommendations for the management of systemic sclerosis. *Orphanet Journal of Rare Diseases*. 2021;16(2):1-61.
22. Weening JJ, D'agati VD, Schwartz MM, et al. The classification of glomerulonephritis in systemic lupus erythematosus revisited. *Kidney international*. 2004;65(2):521-530.

23. Iftimie G, Pantea Stoian A, Socea B, et al. Complications of systemic lupus erythematosus: A review. *Rom J Mil Med.* 2018;121(3):9-15.
24. Steen VD, Medsger Jr TA. Severe organ involvement in systemic sclerosis with diffuse scleroderma. *Arthritis & Rheumatism: Official Journal of the American College of Rheumatology.* 2000;43(11):2437-2444.
25. Fanouriakis A, Kostopoulou M, Alunno A, et al. 2019 update of the EULAR recommendations for the management of systemic lupus erythematosus. *Annals of the rheumatic diseases.* 2019;78(6):736-745.
26. Galiè N, Humbert M, Vachiery J-L, et al. 2015 ESC/ERS guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension: the joint task force for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Respiratory Society (ERS): endorsed by: Association for European Paediatric and Congenital Cardiology (AEPC), International Society for Heart and Lung Transplantation (ISHLT). *European heart journal.* 2015;37(1):67-119.
27. Lin C-Y, Ko C-H, Hsu C-Y, Chen H-A. Epidemiology and mortality of connective tissue disease-associated pulmonary arterial hypertension: A national cohort study in taiwan. Paper presented at: Seminars in Arthritis and Rheumatism2020.
28. Pope J. An update in pulmonary hypertension in systemic lupus erythematosus—do we need to know about it? *Lupus.* 2008;17(4):274-277.
29. Fois E, Le Guern V, Dupuy A, Humbert M, Mouthon L, Guillevin L. Noninvasive assessment of systolic pulmonary artery pressure in systemic lupus erythematosus: retrospective analysis of 93 patients. *Clinical and Experimental Rheumatology-Incl Supplements.* 2010;28(6):836.

30. Chaisson NF, Hassoun PM. Systemic sclerosis-associated pulmonary arterial hypertension. *Chest*. 2013;144(4):1346-1356.
31. Riemekasten G, Philippe A, Näther M, et al. Involvement of functional autoantibodies against vascular receptors in systemic sclerosis. *Annals of the rheumatic diseases*. 2011;70(3):530-536.
32. Morrisroe KB, Stevens W, Nandurkar H, et al. The association of antiphospholipid antibodies with cardiopulmonary manifestations of systemic sclerosis. *Clinical and experimental rheumatology*. 2014;32(Suppl 86):S133-S137.
33. Johnson S, Granton J. Pulmonary hypertension in systemic sclerosis and systemic lupus erythematosus. *European Respiratory Review*. 2011;20(122):277-286.
34. Fahey PJ, Utell MJ, Condemi JJ, Green R, Hyde RW. Raynaud's phenomenon of the lung. *The American journal of medicine*. 1984;76(2):263-269.
35. Mathai SC, Bueso M, Hummers LK, et al. Disproportionate elevation of N-terminal pro-brain natriuretic peptide in scleroderma-related pulmonary hypertension. *European Respiratory Journal*. 2010;35(1):95-104.
36. Noguchi A, Kato M, Kono M, et al. Bi-ventricular interplay in patients with systemic sclerosis-associated pulmonary arterial hypertension: detection by cardiac magnetic resonance. *Modern rheumatology*. 2017;27(3):481-488.
37. Fernandes F, Ramires FJA, Arteaga E, Ianni BM, Bonfá ESDO, Mady C. Cardiac remodeling in patients with systemic sclerosis with no signs or symptoms of heart failure: an endomyocardial biopsy study. *Journal of cardiac failure*. 2003;9(4):311-317.

38. Narang A, Freed BH. The Future of Imaging in Pulmonary Hypertension: Better Assessment of Structure, Function, and Flow. *Advances in Pulmonary Hypertension*. 2019;18(4):126-133.
39. Tong M, Wong K. Cardiac Magnetic Resonance Imaging for Right Ventricular. *Hong Kong Journal Radiology*. 2018;21:228-40.
40. Fisher MR, Forfia PR, Chamera E, et al. Accuracy of Doppler echocardiography in the hemodynamic assessment of pulmonary hypertension. *American journal of respiratory and critical care medicine*. 2009;179(7):615-621.
41. Rudski LG, Lai WW, Afilalo J, et al. Guidelines for the echocardiographic assessment of the right heart in adults: a report from the American Society of Echocardiography: endorsed by the European Association of Echocardiography, a registered branch of the European Society of Cardiology, and the Canadian Society of Echocardiography. *Journal of the American Society of Echocardiography*. 2010;23(7):685-713.
42. Gottdiener JS, Gay JA, Maron BJ, Fletcher RD. Increased right ventricular wall thickness in left ventricular pressure overload: echocardiographic determination of hypertrophic response of the “nonstressed” ventricle. *Journal of the American college of cardiology*. 1985;6(3):550-555.
43. Matsukubo H, Matsuura T, Endo N, Asayama J, Watanabe T. Echocardiographic measurement of right ventricular wall thickness. A new application of subxiphoid echocardiography. *Circulation*. 1977;56(2):278-284.
44. Lang RM, Bierig M, Devereux RB, et al. Recommendations for chamber quantification: a report from the American Society of Echocardiography’s Guidelines and Standards Committee and the Chamber Quantification Writing Group, developed in conjunction with the European Association of Echocardiography, a branch of the European Society of Cardiology. *Journal of the American Society of Echocardiography*. 2005;18(12):1440-1463.

45. Lai WW, Gauvreau K, Rivera ES, Saleeb S, Powell AJ, Geva T. Accuracy of guideline recommendations for two-dimensional quantification of the right ventricle by echocardiography. *The international journal of cardiovascular imaging*. 2008;24(7):691-698.
46. Foale R, Nihoyannopoulos P, Ribeiro P, et al. Right ventricular abnormalities in ventricular tachycardia of right ventricular origin: relation to electrophysiological abnormalities. *Heart*. 1986;56(1):45-54.
47. Haddad F, Hunt SA, Rosenthal DN, Murphy DJ. Right ventricular function in cardiovascular disease, part I: anatomy, physiology, aging, and functional assessment of the right ventricle. *Circulation*. 2008;117(11):1436-1448.
48. Haddad F, Doyle R, Murphy DJ, Hunt SA. Right ventricular function in cardiovascular disease, part II: pathophysiology, clinical importance, and management of right ventricular failure. *Circulation*. 2008;117(13):1717-1731.
49. Burgess MI, Mogulkoc N, Bright-Thomas RJ, Bishop P, Egan JJ, Ray SG. Comparison of echocardiographic markers of right ventricular function in determining prognosis in chronic pulmonary disease. *Journal of the American Society of Echocardiography*. 2002;15(6):633-639.
50. Quiroz R, Kucher N, Schoepf UJ, et al. Right ventricular enlargement on chest computed tomography: prognostic role in acute pulmonary embolism. *Circulation*. 2004;109(20):2401-2404.
51. Frémont B, Pacouret G, Jacobi D, Puglisi R, Charbonnier B, de Labriolle A. Prognostic value of echocardiographic right/left ventricular end-diastolic diameter ratio in patients with acute pulmonary embolism: results from a monocenter registry of 1,416 patients. *Chest*. 2008;133(2):358-362.

52. Karunanithi MK, Feneley MP. Limitations of unidimensional indexes of right ventricular contractile function in conscious dogs. *The Journal of thoracic and cardiovascular surgery*. 2000;120(2):302-312.
53. Sugishita Y, Watanabe M, Fisher SA. The development of the embryonic outflow tract provides novel insights into cardiac differentiation and remodeling. *Trends in cardiovascular medicine*. 2004;14(6):235-241.
54. Dell'Italia LJ. The right ventricle: anatomy, physiology, and clinical importance. *Current problems in cardiology*. 1991;16(10):658-720.
55. Anwar AM, Soliman O, van den Bosch AE, et al. Assessment of pulmonary valve and right ventricular outflow tract with real-time three-dimensional echocardiography. *The international journal of cardiovascular imaging*. 2007;23(2):167-175.
56. Lin SS, Reynertson SI, Louie EK, Levitsky S. Right ventricular volume overload results in depression of left ventricular ejection fraction. Implications for the surgical management of tricuspid valve disease. *Circulation*. 1994;90(5 Pt 2):II209-213.
57. Louie EK, Bieniarz T, Moore AM, Levitsky S. Reduced atrial contribution to left ventricular filling in patients with severe tricuspid regurgitation after tricuspid valvectomy: a Doppler echocardiographic study. *Journal of the American College of Cardiology*. 1990;16(7):1617-1624.
58. Reynertson SI, Kundur R, Mullen GM, Costanzo MR, McKiernan TL, Louie EK. Asymmetry of right ventricular enlargement in response to tricuspid regurgitation. *Circulation*. 1999;100(5):465-467.
59. Ryan T, Petrovic O, Dillon JC, Feigenbaum H, Conley MJ, Armstrong WF. An echocardiographic index for separation of right ventricular volume and pressure overload. *Journal of the American College of Cardiology*. 1985;5(4):918-924.

60. Kaul S, Tei C, Hopkins JM, Shah PM. Assessment of right ventricular function using two-dimensional echocardiography. *American heart journal*. 1984;107(3):526-531.
61. Lopez-Candales A, Dohi K, Rajagopalan N, Edelman K, Gulyasy B, Bazaz R. Defining normal variables of right ventricular size and function in pulmonary hypertension: an echocardiographic study. *Postgraduate medical journal*. 2008;84(987):40-45.
62. Miller D, Farah MG, Liner A, Fox K, Schluchter M, Hoit BD. The relation between quantitative right ventricular ejection fraction and indices of tricuspid annular motion and myocardial performance. *Journal of the American Society of Echocardiography*. 2004;17(5):443-447.
63. Schenk P, Globits S, Koller J, et al. Accuracy of echocardiographic right ventricular parameters in patients with different end-stage lung diseases prior to lung transplantation. *The Journal of heart and lung transplantation*. 2000;19(2):145-154.
64. Anavekar NS, Gerson D, Skali H, Kwong RY, Kent Yucel E, Solomon SD. Two-Dimensional Assessment of Right Ventricular Function: An Echocardiographic–MRI Correlative Study. *Echocardiography*. 2007;24(5):452-456.
65. Müller H, Noble S, Keller P-F, et al. Batrial anatomical reverse remodelling after radiofrequency catheter ablation for atrial fibrillation: evidence from real-time three-dimensional echocardiography. *Europace*. 2008;10(9):1073-1078.
66. Anconina J, Danchin N, Selton-Suty C, et al. Measurement of right ventricular dP/dt. A simultaneous/comparative hemodynamic and Doppler echocardiographic study. *Archives des maladies du coeur et des vaisseaux*. 1992;85(9):1317-1321.

67. Anconina J, Danchin N, Selton-Suty C, et al. Noninvasive estimation of right ventricular dP dt in patients with tricuspid valve regurgitation. *American Journal of Cardiology*. 1993;71(16):1495-1497.
68. Karnati PK, El-Hajjar M, Torosoff M, Fein SA. Myocardial performance index correlates with right ventricular ejection fraction measured by nuclear ventriculography. *Echocardiography*. 2008;25(4):381-385.
69. Dyer KL, Pauliks LB, Das B, et al. Use of myocardial performance index in pediatric patients with idiopathic pulmonary arterial hypertension. *Journal of the American Society of Echocardiography*. 2006;19(1):21-27.
70. Jamal F, Bergerot C, Argaud L, Loufouat J, Ovize M. Longitudinal strain quantitates regional right ventricular contractile function. *American Journal of Physiology-Heart and Circulatory Physiology*. 2003;285(6):H2842-H2847.
71. Sutherland GR, Di Salvo G, Claus P, D'hooge J, Bijnens B. Strain and strain rate imaging: a new clinical approach to quantifying regional myocardial function. *Journal of the American Society of Echocardiography*. 2004;17(7):788-802.
72. Kjaergaard J, Sogaard P, Hassager C. Right ventricular strain in pulmonary embolism by Doppler tissue echocardiography. *Journal of the American Society of Echocardiography*. 2004;17(11):1210-1212.
73. Kittipovanonth M, Bellavia D, Chandrasekaran K, Villarraga HR, Abraham TP, Pellikka PA. Doppler myocardial imaging for early detection of right ventricular dysfunction in patients with pulmonary hypertension. *Journal of the American Society of Echocardiography*. 2008;21(9):1035-1041.

74. Chow P-C, Liang X-C, Cheung EW, Lam WW, Cheung Y. Novel two-dimensional global longitudinal strain and strain rate imaging for assessment of systemic right ventricular function. *Heart*. 2008.
75. Koyama J, Ray-Sequin PA, Falk RH. Longitudinal myocardial function assessed by tissue velocity, strain, and strain rate tissue Doppler echocardiography in patients with AL (primary) cardiac amyloidosis. *Circulation*. 2003;107(19):2446-2452.
76. Sun JP, Stewart WJ, Yang XS, et al. Differentiation of hypertrophic cardiomyopathy and cardiac amyloidosis from other causes of ventricular wall thickening by two-dimensional strain imaging echocardiography. *The American journal of cardiology*. 2009;103(3):411-415.
77. Youssef A, Ibrahim E-SH, Korosoglou G, Abraham MR, Weiss RG, Osman NF. Strain-encoding cardiovascular magnetic resonance for assessment of right-ventricular regional function. *Journal of Cardiovascular Magnetic Resonance*. 2008;10(1):33.
78. Kowalski M, Kukulski T, Jamal F, et al. Can natural strain and strain rate quantify regional myocardial deformation? A study in healthy subjects. *Ultrasound in medicine & biology*. 2001;27(8):1087-1097.
79. Moreno FL, Hagan AD, Holmen JR, Pryor TA, Strickland RD, Castle CH. Evaluation of size and dynamics of the inferior vena cava as an index of right-sided cardiac function. *American Journal of Cardiology*. 1984;53(4):579-585.
80. Lam CS, Borlaug BA, Kane GC, Enders FT, Rodeheffer RJ, Redfield MM. Age-associated increases in pulmonary artery systolic pressure in the general population. *Circulation*. 2009;119(20):2663-2670.

81. McQuillan BM, Picard MH, Leavitt M, Weyman AE. Clinical correlates and reference intervals for pulmonary artery systolic pressure among echocardiographically normal subjects. *Circulation*. 2001;104(23):2797-2802.
82. Abe N, Kato M, Kono M, et al. Right ventricular dimension index by cardiac magnetic resonance for prognostication in connective tissue diseases and pulmonary hypertension. *Rheumatology*. 2020;59(3):622-633.
83. Dabestani A, Mahan G, Gardin JM, et al. Evaluation of pulmonary artery pressure and resistance by pulsed Doppler echocardiography. *American Journal of Cardiology*. 1987;59(6):662-668.
84. Aduen JF, Castello R, Lozano MM, et al. An alternative echocardiographic method to estimate mean pulmonary artery pressure: diagnostic and clinical implications. *Journal of the American Society of Echocardiography*. 2009;22(7):814-819.
85. Ristow B, Schiller NB. Stepping away from ritual right heart catheterization into the era of noninvasively measured pulmonary artery pressure. *Journal of the American Society of Echocardiography*. 2009;22(7):820-822.
86. Abbas AE, Fortuin FD, Schiller NB, Appleton CP, Moreno CA, Lester SJ. A simple method for noninvasive estimation of pulmonary vascular resistance. *Journal of the American College of Cardiology*. 2003;41(6):1021-1027.
87. Farzaneh-Far R, Na B, Whooley MA, Schiller NB. Usefulness of noninvasive estimate of pulmonary vascular resistance to predict mortality, heart failure, and adverse cardiovascular events in patients with stable coronary artery disease (from the Heart and Soul Study). *The American journal of cardiology*. 2008;101(6):762-766.

88. Ghio S, Pazzano AS, Klersy C, et al. Clinical and prognostic relevance of echocardiographic evaluation of right ventricular geometry in patients with idiopathic pulmonary arterial hypertension. *The American journal of cardiology*. 2011;107(4):628-632.
89. Noordegraaf AV, Galie N. The role of the right ventricle in pulmonary arterial hypertension. *European Respiratory Review*. 2011; 20(122):243-253.
90. Howard L. Prognostic factors in pulmonary arterial hypertension: assessing the course of the disease. *European Respiratory Review*. 2011;20(122):236-242.
91. Forfia PR, Fisher MR, Mathai SC, et al. Tricuspid annular displacement predicts survival in pulmonary hypertension. *American journal of respiratory and critical care medicine*. 2006;174(9):1034-1041.
92. Kind T, Mauritz G-J, Marcus JT, van de Veerdonk M, Westerhof N, Vonk-Noordegraaf A. Right ventricular ejection fraction is better reflected by transverse rather than longitudinal wall motion in pulmonary hypertension. *Journal of Cardiovascular Magnetic Resonance*. 2010;12(1):35.
93. Mauritz G-J, Kind T, Marcus JT, et al. Progressive changes in right ventricular geometric shortening and long-term survival in pulmonary arterial hypertension. *Chest*. 2012;141(4):935-943.
94. Pica S, Ghio S, Tonti G, et al. Analyses of longitudinal and of transverse right ventricular function provide different clinical information in patients with pulmonary hypertension. *Ultrasound in medicine & biology*. 2014;40(6):1096-1103.

95. Raymond RJ, Hinderliter AL, Willis PW, et al. Echocardiographic predictors of adverse outcomes in primary pulmonary hypertension. *Journal of the American College of Cardiology*. 2002;39(7):1214-1219.
96. López-Candales A. Determinants of an abnormal septal curvature in chronic pulmonary hypertension. *Echocardiography*. 2015;32(1):49-55.
97. Ghio S, Klersy C, Magrini G, et al. Prognostic relevance of the echocardiographic assessment of right ventricular function in patients with idiopathic pulmonary arterial hypertension. *International journal of cardiology*. 2010;140(3):272-278.
98. Howard LS, Grapsa J, Dawson D, et al. Echocardiographic assessment of pulmonary hypertension: standard operating procedure. *European Respiratory Review*. 2012;21(125):239-248.
99. Tei C, Dujardin KS, Hodge DO, et al. Doppler echocardiographic index for assessment of global right ventricular function. *Journal of the American Society of Echocardiography*. 1996;9(6):838-847.
100. Peacock A, Murphy N, McMurray J, Caballero L, Stewart S. An epidemiological study of pulmonary arterial hypertension in Scotland. *European Respiratory Journal*. 2007.
101. Prabu A, Patel K, Yee C-S, et al. Prevalence and risk factors for pulmonary arterial hypertension in patients with lupus. *Rheumatology*. 2009;48(12):1506-1511.
102. Dhala A. Pulmonary arterial hypertension in systemic lupus erythematosus: current status and future direction. *Clinical and Developmental Immunology*. 2012;2012.
103. Wang H, Wang Q, Tian Z, et al. Right Ventricular Function is Associated With Quality of Life in Patients With Systemic Lupus Erythematosus Associated Pulmonary Arterial Hypertension. *Heart, Lung and Circulation*. 2019;28(11):1655-1663.

104. Schattke S, Knebel F, Grohmann A, et al. Early right ventricular systolic dysfunction in patients with systemic sclerosis without pulmonary hypertension: a Doppler Tissue and Speckle Tracking echocardiography study. *Cardiovascular Ultrasound*. 2010;8(1):1-9.
105. Mathai SC, Sibley CT, Forfia PR, et al. Tricuspid annular plane systolic excursion is a robust outcome measure in systemic sclerosis-associated pulmonary arterial hypertension. *The Journal of rheumatology*. 2011;38(11):2410-2418.
106. Karna SK, Rohit M, Wanchu A. Right ventricular thickness as predictor of global myocardial performance in systemic sclerosis: a Doppler tissue imaging study. *Indian heart journal*. 2015;67(6):521-528.
107. Tektonidou M, Ioannidis J, Moysakis I, et al. Right ventricular diastolic dysfunction in patients with anticardiolipin antibodies and antiphospholipid syndrome. *Annals of the rheumatic diseases*. 2001;60(1):43-48.
108. Li X, Liu J, Chen L, Zhang X, Wei X, Tang H. GW26-e0214 Assessment of left ventricular myocardial function in systemic lupus erythematosus patients with varying degrees of pulmonary hypertension by two-dimensional speckle tracking imaging. *Journal of the American College of Cardiology*. 2015;66(16S):C238-C238.
109. Vũ Thị Hằng. Vai trò chẩn đoán tăng áp động mạch phổi của NT-proBNP huyết thanh trên bệnh nhân xơ cứng bì hệ thống. *Tạp chí nghiên cứu Y học*. 2018;115(6):102.
110. Nguyễn Thị Thanh Xuân. Tăng áp động mạch phổi và tổn thương tim mạch ở bệnh nhân lupus ban đỏ hệ thống. *Tạp chí Y học dự phòng*. 2014;158(10):71.

111. Luu Phương Lan. *Đặc điểm lâm sàng, cận lâm sàng và chức năng thông khí phổi trên bệnh nhân xơ cứng bì hệ thống*, Trường Đại học Y Hà Nội; 2016.
112. Gan T, McCann GP, Marcus JT, et al. NT-proBNP reflects right ventricular structure and function in pulmonary hypertension. *European Respiratory Journal*. 2006.
113. Tello K, Axmann J, Ghofrani HA, et al. Relevance of the TAPSE/PASP ratio in pulmonary arterial hypertension. *International journal of cardiology*. 2018;266:229-235.
114. Saeed S, Smith J, Grigoryan K, Lysne V, Rajani R, Chambers JB. The tricuspid annular plane systolic excursion to systolic pulmonary artery pressure index: association with all-cause mortality in patients with moderate or severe tricuspid regurgitation. *International journal of cardiology*. 2020;317:176-180.
115. Miyamoto S, Nagaya N, Satoh T, et al. Clinical correlates and prognostic significance of six-minute walk test in patients with primary pulmonary hypertension: comparison with cardiopulmonary exercise testing. *American journal of respiratory and critical care medicine*. 2000;161(2):487-492.
116. Yeo TC, Dujardin KS, Tei C, Mahoney DW, McGoon MD, Seward JB. Value of a Doppler-derived index combining systolic and diastolic time intervals in predicting outcome in primary pulmonary hypertension. *The American journal of cardiology*. 1998;81(9):1157-1161.
117. Guazzi M, Bandera F, Pelissero G, et al. Tricuspid annular plane systolic excursion and pulmonary arterial systolic pressure relationship in heart failure: an index of right ventricular contractile function and prognosis. *American Journal of Physiology-Heart and Circulatory Physiology*. 2013;305(9):H1373-H1381.

118. Luo R, Cui H, Huang D, et al. Early assessment of right ventricular function in systemic lupus erythematosus patients using strain and strain rate imaging. *Arquivos brasileiros de cardiologia*. 2018;111:75-81.
119. van den Hoogen F, Khanna D, Fransen J, et al. Classification criteria for systemic sclerosis: an ACR-EULAR collaborative initiative. *Arthritis and rheumatism*. 2013;65(11):2737.
120. Petri M, Orbai AM, Alarcon GS, et al. Derivation and validation of the Systemic Lupus International Collaborating Clinics classification criteria for systemic lupus erythematosus. *Arthritis & Rheumatism*. 2012;64(8):2677-2686.
121. Oeing C, Tschöpe C, Pieske B. The new ESC Guidelines for acute and chronic heart failure 2016. *Herz*. 2016;41(8):655-663.
122. Tuder RM, Abman SH, Braun T, et al. Development and pathology of pulmonary hypertension. *Journal of the American College of Cardiology*. 2009;54(1_Supplement_S):S3-S9.
123. Chung L, Liu J, Parsons L, et al. Characterization of connective tissue disease-associated pulmonary arterial hypertension from REVEAL: identifying systemic sclerosis as a unique phenotype. *Chest*. 2010;138(6):1383-1394.
124. Montani D, Günther S, Dorfmüller P, et al. Pulmonary arterial hypertension. *Orphanet Journal of Rare Diseases*. 2013;8(97):1-28.
125. Hausteil U-F. Systemic sclerosis-an update. *Laboratory Medicine*. 2011;42(9):562-572.
126. Gupta R, Bammigatti C, Dinda A, Marwaha V, Gupta S. Prevalence of renal involvement in Indian patients with systemic sclerosis. *Indian journal of medical sciences*. 2007;61(2):91-96.

127. Lang RM, Bierig M, Devereux RB, et al. Recommendations for chamber quantification. *European Journal of Echocardiography*. 2006;7:79-108.
128. Lancellotti P, Moura L, Pierard LA, et al. European Association of Echocardiography recommendations for the assessment of valvular regurgitation. Part 2: mitral and tricuspid regurgitation (native valve disease). *Eur J Echocardiogr*. 2010;11(4):307-332.
129. Nagueh SF, Appleton CP, Gillebert TC, et al. Recommendations for the evaluation of left ventricular diastolic function by echocardiography. *European Journal of Echocardiography*. 2009;10:165–193.
130. Rudski LG, Lai WW, Afilalo J, et al. Guidelines for the Echocardiographic Assessment of the Right Heart in Adults: A Report from the American Society of Echocardiography. *J Am Soc Echocardiogr*. 2010;23:685-713.
131. Simonson J, Schiller N, Petri M, Hellmann D. Pulmonary hypertension in systemic lupus erythematosus. *The Journal of rheumatology*. 1989;16(7):918-925.
132. Olusegun Fayemi A. Pulmonary vascular disease in systemic lupus erythematosus. *American journal of clinical pathology*. 1976; 65(3):284-290.
133. Chung S-M, Lee C-K, Lee EY, Yoo B, Lee S-D, Moon H-B. Clinical aspects of pulmonary hypertension in patients with systemic lupus erythematosus and in patients with idiopathic pulmonary arterial hypertension. *Clinical rheumatology*. 2006;25(6):866-872.
134. Xia Y, Tu S, Hu Y, et al. Pulmonary hypertension in systemic lupus erythematosus: a systematic review and analysis of 642 cases in Chinese population. *Rheumatology international*. 2013;33(5):1211-1217.

135. Hachulla E, Jais X, Cinquetti G, et al. Pulmonary arterial hypertension associated with systemic lupus erythematosus: results from the French pulmonary hypertension registry. *Chest*. 2018;153(1):143-151.
136. D'Alonzo GE, Barst RJ, Ayres SM, et al. Survival in patients with primary pulmonary hypertension: results from a national prospective registry. *Annals of internal medicine*. 1991;115(5):343-349.
137. Goupille P, Fauchier L, Babuty D, Fauchier J, Valat J. Precapillary pulmonary hypertension dramatically improved with high doses of corticosteroids during systemic lupus erythematosus. *The Journal of rheumatology*. 1994;21(10):1976-1977.
138. Chen H-A, Hsu T-C, Yang S-C, et al. Incidence and survival impact of pulmonary arterial hypertension among patients with systemic lupus erythematosus: a nationwide cohort study. *Arthritis research & therapy*. 2019;21(1):1-8.
139. Battle RW, Davitt MA, Cooper SM, et al. Prevalence of pulmonary hypertension in limited and diffuse scleroderma. *Chest*. 1996;110(6):1515-1519.
140. Yamane K, Ihn H, Asano Y, et al. Clinical and laboratory features of scleroderma patients with pulmonary hypertension. *Rheumatology*. 2000;39(11):1269-1271.
141. MURATA I, KIHARA H, SHINOHARA S, ITO K. Echocardiographic evaluation of pulmonary arterial hypertension in patients with progressive systemic sclerosis and related syndromes. *Japanese circulation journal*. 1992;56(10):983-991.
142. Ungerer RG, Tashkin DP, Furst D, et al. Prevalence and clinical correlates of pulmonary arterial hypertension in progressive systemic sclerosis. *The American journal of medicine*. 1983;75(1):65-74.

143. Mukerjee D, St George D, Coleiro B, et al. Prevalence and outcome in systemic sclerosis associated pulmonary arterial hypertension: application of a registry approach. *Annals of the rheumatic diseases*. 2003;62(11):1088-1093.
144. Shah AA, Chung S-E, Wigley FM, Wise RA, Hummers LK. Changes in estimated right ventricular systolic pressure predict mortality and pulmonary hypertension in a cohort of scleroderma patients. *Annals of the rheumatic diseases*. 2013;72(7):1136-1140.
145. Schachna L, Wigley FM, Chang B, White B, Wise RA, Gelber AC. Age and risk of pulmonary arterial hypertension in scleroderma. *Chest*. 2003;124(6):2098-2104.
146. Steen V, Medsger Jr TA. Predictors of isolated pulmonary hypertension in patients with systemic sclerosis and limited cutaneous involvement. *Arthritis & Rheumatism*. 2003;48(2):516-522.
147. Hachulla E, Launay D, Mouthon L, et al. Is pulmonary arterial hypertension really a late complication of systemic sclerosis? *Chest*. 2009;136(5):1211-1219.
148. Williams III WH, Safford RE, Heckman MG, Crook JE, Burger CD. Pulmonary arterial hypertension and obesity. *The open Obesity Journal*. 2010;2(1).
149. Schraber BE. *Diagnosis and prognosis on connective tissue disease associated pulmonary hypertension*, University college London; 2010.
150. Condliffe R, Kiely DG, Peacock AJ, et al. Connective tissue disease-associated pulmonary arterial hypertension in the modern treatment era. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*. 2009;179(2):151-157.

151. Thakkar V, Stevens WM, Prior D, et al. N-terminal pro-brain natriuretic peptide in a novel screening algorithm for pulmonary arterial hypertension in systemic sclerosis: a case-control study. *Arthritis research & therapy*. 2012;14(3):R143.
152. Shirai Y, Yasuoka H, Okano Y, Takeuchi T, Satoh T, Kuwana M. Clinical characteristics and survival of Japanese patients with connective tissue disease and pulmonary arterial hypertension: a single-centre cohort. *Rheumatology*. 2012;51(10):1846-1854.
153. Overbeek M, Lankhaar J, Westerhof N, et al. Right ventricular contractility in systemic sclerosis-associated and idiopathic pulmonary arterial hypertension. *European Respiratory Journal*. 2008;31(6):1160-1166.
154. Hao Y-J, Jiang X, Zhou W, et al. Connective tissue disease-associated pulmonary arterial hypertension in Chinese patients. *European Respiratory Journal*. 2014;44(4):963-972.
155. Nagel C, Henn P, Ehlken N, et al. Stress Doppler echocardiography for early detection of systemic sclerosis-associated pulmonary arterial hypertension. *Arthritis research & therapy*. 2015;17(1):1-11.
156. Qian J, Li M, Zhao J, Wang Q, Tian Z, Zeng X. The role of anti-U1 RNP positivity in predicting survival in patients with connective tissue disease-associated pulmonary arterial hypertension: angel or demon? Comment on the article by Sobanski et al. *Arthritis & rheumatology (Hoboken, NJ)*. 2016;68(7):1788-1789.
157. Tedford RJ, Mudd JO, Girgis RE, et al. Right ventricular dysfunction in systemic sclerosis-associated pulmonary arterial hypertension. *Circulation: Heart Failure*. 2013;6(5):953-963.

158. Yiu KH, Ninaber MK, Kroft LJ, et al. Impact of pulmonary fibrosis and elevated pulmonary pressures on right ventricular function in patients with systemic sclerosis. *Rheumatology*. 2016;55(3):504-512.
159. Condliffe R, Howard LS. Connective tissue disease-associated pulmonary arterial hypertension. *F1000prime reports*. 2015;7.
160. Hurdman J, Condliffe R, Elliot C, et al. ASPIRE registry: assessing the Spectrum of Pulmonary hypertension Identified at a REferral centre. *European Respiratory Journal*. 2012;39(4):945-955.
161. Xiangfang C, Wenzhong Q, Xiangxiong ZHENG SZ, Pin L, Xuwei Y. Clinical features and risk factors of pulmonary hypertension in Chinese patients with systemic lupus erythematosus. *Archives of Rheumatology*. 2019;34(1):88.
162. Launay D, Sitbon O, Hachulla E, et al. Survival in systemic sclerosis-associated pulmonary arterial hypertension in the modern management era. *Annals of the rheumatic diseases*. 2013;72(12):1940-1946.
163. Cefle A, Inanc M, Sayarlioglu M, et al. Pulmonary hypertension in systemic lupus erythematosus: relationship with antiphospholipid antibodies and severe disease outcome. *Rheumatology international*. 2011;31(2):183-189.
164. Asherson R, Higenbottam T, AT DX, Khamashta M, Hughes G. Pulmonary hypertension in a lupus clinic: experience with twenty-four patients. *The Journal of rheumatology*. 1990;17(10):1292-1298.
165. Lian F, Chen D, Wang Y, et al. Clinical features and independent predictors of pulmonary arterial hypertension in systemic lupus erythematosus. *Rheumatology international*. 2012;32(6):1727-1731.
166. Shen J-Y, Chen S-L, Wu Y-X, et al. Pulmonary hypertension in systemic lupus erythematosus. *Rheumatology international*. 1999;18(4):147-151.

167. Ghofraniha L, Mirfeizi Z, Khabbaz FS, Vakilian F, Eslami S. Correlation of echocardiographic findings of pulmonary hypertension with six-minute walk test and plasma pro b-type natriuretic peptide level in systemic lupus erythematosus. *Electronic physician*. 2017;9(8):5122.
168. Cruse JM, Lewis RE, Dilioglou S. Fate of immune complexes, glomerulonephritis, and cell-mediated vasculitis in lupus-prone MRL/Mp lpr/lpr mice. *Experimental and molecular pathology*. 2000; 69(3):211-222.
169. Chien J-W, Lin C-Y, Yang L-Y. Correlation between anti-Ro/La titers and clinical findings of patients with systemic lupus erythematosus. *Zhonghua yi xue za zhi= Chinese medical journal; Free China ed*. 2001;64(5):283-291.
170. Tang X, Huang Y, Deng W, Tang L, Weng W, Zhang X. Clinical and serologic correlations and autoantibody clusters in systemic lupus erythematosus: a retrospective review of 917 patients in South China. *Medicine*. 2010;89(1):62-67.
171. Lu R, Robertson JM, Bruner BF, et al. Multiple autoantibodies display association with lymphopenia, proteinuria, and cellular casts in a large, ethnically diverse SLE patient cohort. *Autoimmune diseases*. 2012;2012.
172. Li M, Wang Q, Zhao J, et al. Chinese SLE Treatment and Research group (CSTAR) registry: II. Prevalence and risk factors of pulmonary arterial hypertension in Chinese patients with systemic lupus erythematosus. *Lupus*. 2014;23(10):1085-1091.
173. Petri M, rheinschmidt m, whiting-o'keefe q, hellmann d, corash l. The frequency of lupus anticoagulant in systemic lupus erythematosus: a study of sixty consecutive patients by activated partial thromboplastin time, Russell viper venom time, and anticardiolipin antibody level. *Annals of Internal Medicine*. 1987;106(4):524-531.

174. Anderson N, Ali M. The lupus anticoagulant, pulmonary thromboembolism, and fatal pulmonary hypertension. *Annals of the rheumatic diseases*. 1984;43(5):760-763.
175. Johnson S, Gladman D, Urowitz M, Ibanez D, Granton J. Pulmonary hypertension in systemic lupus. *Lupus*. 2004;13(7):506-509.
176. Bonderman D, Lang IM. Risk factors for chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Textbook of Pulmonary Vascular Disease*: Springer; 2011:1253-1259.
177. Karmochkine M, Cacoub P, Dorent R, et al. High prevalence of antiphospholipid antibodies in precapillary pulmonary hypertension. *The Journal of rheumatology*. 1996;23(2):286-290.
178. Nickel N, O'Leary J, Brittain E, et al. Kidney dysfunction in patients with pulmonary arterial hypertension. *Pulmonary circulation*. 2017;7(1):38-54.
179. Benza RL, Miller DP, Gomberg-Maitland M, et al. Predicting survival in pulmonary arterial hypertension: insights from the registry to evaluate early and long-term pulmonary arterial hypertension disease management (REVEAL). *Circulation*. 2010;122(2):164-172.
180. Troughton RW, Frampton CM, Yandle TG, Espine EA, Nicholls MG, Richards AM. Treatment of heart failure guided by plasma aminoterminal brain natriuretic peptide (N-BNP) concentrations. *The Lancet*. 2000;355(9210):1126-1130.
181. Ashley KE, Galla JM, Nicholls SJ. Brain natriuretic peptides as biomarkers for atherosclerosis. *Preventive cardiology*. 2008;11(3):172-176.
182. Chung CP, Solus JF, Oeser A, et al. N-terminal pro-brain natriuretic peptide in systemic lupus erythematosus: relationship with inflammation, augmentation index, and coronary calcification. *The Journal of rheumatology*. 2008;35(7):1314-1319.

183. Tselios K, Gladman DD, Urowitz MB. Systemic lupus erythematosus and pulmonary arterial hypertension: links, risks, and management strategies. *Open access rheumatology: research and reviews*. 2017;9:1.
184. Yasuoka H, Shirai Y, Tamura Y, Takeuchi T, Kuwana M. Predictors of favorable responses to immunosuppressive treatment in pulmonary arterial hypertension associated with connective tissue disease. *Circulation Journal*. 2018;82(2):546-554.
185. Stupi AM, Steen VD, Owens GR, Barnes EL, Rodnan GP, Medsger Jr TA. Pulmonary hypertension in the CREST syndrome variant of systemic sclerosis. *Arthritis & Rheumatism: Official Journal of the American College of Rheumatology*. 1986;29(4):515-524.
186. Koenig M, Dieudé M, Senécal J-L. Predictive value of antinuclear autoantibodies: the lessons of the systemic sclerosis autoantibodies. *Autoimmunity reviews*. 2008;7(8):588-593.
187. Cepeda EJ, Reveille JD. Autoantibodies in systemic sclerosis and fibrosing syndromes: clinical indications and relevance. *Current opinion in rheumatology*. 2004;16(6):723-732.
188. Sobanski V, Giovannelli J, Lynch BM, et al. Characteristics and survival of anti-U1 RNP antibody-positive patients with connective tissue disease-associated pulmonary arterial hypertension. *Arthritis & rheumatology*. 2016;68(2):484-493.
189. Giunta A, Tirri E, Maione S, et al. Right ventricular diastolic abnormalities in systemic sclerosis. Relation to left ventricular involvement and pulmonary hypertension. *Annals of the rheumatic diseases*. 2000;59(2):94-98.
190. Leary PJ, Kurtz CE, Hough CL, Waiss M-P, Ralph DD, Sheehan FH. Three-dimensional analysis of right ventricular shape and function in pulmonary hypertension. *Pulmonary circulation*. 2012;2(1):34-40.

191. Fischer L, Benjamin N, Blank N, et al. Right heart size and function significantly correlate in patients with pulmonary arterial hypertension—a cross-sectional study. *Respiratory research*. 2018;19(1):1-13.
192. Lindqvist P, Caidahl K, Neuman-Andersen G, et al. Disturbed right ventricular diastolic function in patients with systemic sclerosis: a Doppler tissue imaging study. *Chest*. 2005;128(2):755-763.
193. Hirooka K, Naito J, Koretsune Y, et al. Analysis of transmural trends in myocardial integrated backscatter in patients with progressive systemic sclerosis. *Journal of the American Society of Echocardiography*. 2003;16(4):340-346.
194. Durmus E, Sunbul M, Tigen K, et al. Right ventricular and atrial functions in systemic sclerosis patients without pulmonary hypertension. *Herz*. 2015;40(4):709-715.
195. D'Andrea A, D'Alto M, Di Maio M, et al. Right atrial morphology and function in patients with systemic sclerosis compared to healthy controls: a two-dimensional strain study. *Clinical rheumatology*. 2016;35(7):1733-1742.
196. Pigatto E, Peluso D, Zanatta E, et al. Evaluation of right ventricular function performed by 3D-echocardiography in scleroderma patients. *Reumatismo*. 2014;66(4):259-263.
197. Harrison A, Hatton N, Ryan JJ. The right ventricle under pressure: evaluating the adaptive and maladaptive changes in the right ventricle in pulmonary arterial hypertension using echocardiography (2013 Grover Conference series). *Pulmonary circulation*. 2015;5(1):29-47.
198. Naeije R. Assessment of right ventricular function in pulmonary hypertension. *Current hypertension reports*. 2015;17(5):35.

199. Venkatachalam S, Wu G, Ahmad M. Echocardiographic assessment of the right ventricle in the current era: Application in clinical practice. *Echocardiography*. 2017;34(12):1930-1947.
200. Lee CY, Chang SM, Hsiao SH, Tseng JC, Lin SK, Liu CP. Right heart function and scleroderma: insights from tricuspid annular plane systolic excursion. *Echocardiography*. 2007;24(2):118-125.
201. Serra W, Chetta A, Santilli D, et al. Echocardiography may help detect pulmonary vasculopathy in the early stages of pulmonary artery hypertension associated with systemic sclerosis. *Cardiovascular ultrasound*. 2010;8(1):1-6.
202. Matias C, de Isla LP, Vasconcelos M, et al. Speckle-tracking-derived strain and strain-rate analysis: a technique for the evaluation of early alterations in right ventricle systolic function in patients with systemic sclerosis and normal pulmonary artery pressure. *Journal of Cardiovascular Medicine*. 2009;10(2):129-134.
203. Hoffmann-Vold A, Hopp E, Midtvedt Ø, et al. FRI0376 Differences in right ventricular function and morphology in SSC-PAH and IPAH assessed by right heart catheterization and cardiac MRI. BMJ Publishing Group Ltd; 2017.
204. Badano LP, Muraru D. Subclinical right ventricular dysfunction by strain analysis: refining the targets of echocardiographic imaging in systemic sclerosis. *Am Heart Assoc*; 2016.
205. Karadag DT, Sahin T, Tekeoglu S, et al. Evaluation of left and right ventricle by two-dimensional speckle tracking echocardiography in systemic sclerosis patients without overt cardiac disease. *Clinical rheumatology*. 2020;39(1):37-48.

206. Kepez A, Akdogan A, Sade LE, et al. Detection of subclinical cardiac involvement in systemic sclerosis by echocardiographic strain imaging. *Echocardiography*. 2008;25(2):191-197.
207. Hsiao S-H, Lee C-Y, Chang S-M, Lin S-K, Liu C-P. Right heart function in scleroderma: insights from myocardial Doppler tissue imaging. *Journal of the American Society of Echocardiography*. 2006;19(5):507-514.
208. Ciurzyński M, Bienias P, Irzyk K, et al. Serum endothelin-1 and NT-proBNP, but not ADMA, endoglin and TIMP-1 levels, reflect impaired right ventricular function in patients with systemic sclerosis. *Clinical rheumatology*. 2014;33(1):83-89.
209. Abdelaziz AA, Alashry SE. Tissue Doppler assessment of right ventricular function in female patients with limited form of systemic sclerosis. *The Egyptian Heart Journal*. 2013;65(3):191-197.
210. Vonk M, Sander M, Van Den Hoogen F, Van Riel P, Verheugt F, Van Dijk A. Right ventricle Tei-index: a tool to increase the accuracy of non-invasive detection of pulmonary arterial hypertension in connective tissue diseases. *European Journal of Echocardiography*. 2007;8(5):317-321.
211. Niklas K, Niklas A, Mularek-Kubzdela T, Puszczewicz M. Prevalence of pulmonary hypertension in patients with systemic sclerosis and mixed connective tissue disease. *Medicine*. 2018;97(28).
212. D'Alto M, Cuomo G, Romeo E, et al. Tissue Doppler imaging in systemic sclerosis: a 3-year longitudinal study. Paper presented at: Seminars in arthritis and rheumatism 2014.
213. Sasson Z, Rasooly Y, chow CW. *Impairment of left ventricular diastolic functionr in SLE. ALE. An J Cardiol*. 1992;69:629.

214. Leung W-H, Wong K-L, Lau C-P, Wong C-K, Cheng C-H, Tai Y-T. Doppler echocardiographic evaluation of left ventricular diastolic function in patients with systemic lupus erythematosus. *American heart journal*. 1990;120(1):82-87.
215. Elnady BM, Abdelghafar ASM, El Shazly Abdul Khalik MM, Algethami A, Al-Otaibi MDA, Al-Otaibi ME. The implication of tissue Doppler echocardiography and cardiopulmonary exercise in early detection of cardiac dysfunction in systemic lupus erythematosus patients. *European journal of rheumatology*. 2016;3(3):109.
216. Kao AH, Sabatine JM, Manzi S. Update on vascular disease in systemic lupus erythematosus. *Current opinion in rheumatology*. 2003;15(5):519-527.
217. Cervera R. Coronary and valvular syndromes and antiphospholipid antibodies. *Thrombosis research*. 2004;114(5-6):501-507.
218. Follansbee WP, Curtiss EI, Medsger Jr TA, et al. Physiologic abnormalities of cardiac function in progressive systemic sclerosis with diffuse scleroderma. *New England Journal of Medicine*. 1984; 310(3):142-148.
219. McGoon M, Gutterman D, Steen V, et al. Screening, early detection, and diagnosis of pulmonary arterial hypertension: ACCP evidence-based clinical practice guidelines. *Chest*. 2004;126(1):14S-34S.
220. Armstrong G, Whalley G, Doughty R, et al. Left ventricular function in scleroderma. *Rheumatology*. 1996;35(10):983-988.
221. Kahan A, Allanore Y. Primary myocardial involvement in systemic sclerosis. *Rheumatology*. 2006;45(suppl_4):iv14-iv17.
222. Ciurzyński M, Bienias P, Irzyk K, et al. Heart diastolic dysfunction in patients with systemic sclerosis. *Archives of medical science: AMS*. 2014;10(3):445.

223. Sebbag I, Rudski LG, Therrien J, Hirsch A, Langleben D. Effect of chronic infusion of epoprostenol on echocardiographic right ventricular myocardial performance index and its relation to clinical outcome in patients with primary pulmonary hypertension. *American Journal of Cardiology*. 2001;88(9):1060-1063.
224. Ivanovic BA, Tadic MV, Zlatanovic MM, Damjanov NN, Ostojić PM, Bonaci-Nikolic BN. Which factors impact myocardial function in systemic sclerosis? *Echocardiography*. 2012;29(3):307-317.
225. Meune C, Khanna D, Aboulhossn J, et al. A right ventricular diastolic impairment is common in systemic sclerosis and is associated with other target-organ damage. Paper presented at: Seminars in arthritis and rheumatism2016.
226. Huez S, Roufosse F, Vachiéry J-L, et al. Isolated right ventricular dysfunction in systemic sclerosis: latent pulmonary hypertension? *European Respiratory Journal*. 2007;30(5):928-936.
227. D'Alto M, Riccardi A, Argiento P, et al. Cardiac involvement in undifferentiated connective tissue disease at risk for systemic sclerosis (otherwise referred to as very early–early systemic sclerosis): a TDI study. *Clinical and experimental medicine*. 2018;18(2):237-243.
228. Danchenko N, Satia J, Anthony M. Epidemiology of systemic lupus erythematosus: a comparison of worldwide disease burden. *Lupus*. 2006;15(5):308-318.
229. Jing Z-C, Xu X-Q, Han Z-Y, et al. Registry and survival study in Chinese patients with idiopathic and familial pulmonary arterial hypertension. *Chest*. 2007;132(2):373-379.
230. Kang KY, Jeon CH, Choi SJ, et al. Survival and prognostic factors in patients with connective tissue disease-associated pulmonary hypertension diagnosed by echocardiography: results from a Korean nationwide registry. *International journal of rheumatic diseases*. 2017;20(9):1227-1236.

231. Seyfeli E, Guler H, Akoglu S, et al. Right ventricular diastolic abnormalities in rheumatoid arthritis and its relationship with left ventricular and pulmonary involvement. A tissue Doppler echocardiographic study. *The international journal of cardiovascular imaging*. 2006;22(6):745-754.
232. Brown SB, Raina A, Katz D, Szerlip M, Wiegers SE, Forfia PR. Longitudinal shortening accounts for the majority of right ventricular contraction and improves after pulmonary vasodilator therapy in normal subjects and patients with pulmonary arterial hypertension. *Chest*. 2011;140(1):27-33.
233. Winslow TM, Ossipov MA, Fazio GP, Simonson JS, Redberg RF, Schiller NB. Five-year follow-up study of the prevalence and progression of pulmonary hypertension in systemic lupus erythematosus. *American heart journal*. 1995;129(3):510-515.
234. Austin ED. Gender, sex hormones, and pulmonary arterial hypertension. *Advances in Pulmonary Hypertension*. 2011;10(3):160-166.
235. Tzelepis GE, Kelekis NL, Plastiras SC, et al. Pattern and distribution of myocardial fibrosis in systemic sclerosis: a delayed enhanced magnetic resonance imaging study. *Arthritis & Rheumatism: Official Journal of the American College of Rheumatology*. 2007;56(11):3827-3836.
236. Hinderliter AL, Willis IV PW, Barst RJ, et al. Effects of long-term infusion of prostacyclin (epoprostenol) on echocardiographic measures of right ventricular structure and function in primary pulmonary hypertension. *Circulation*. 1997;95(6):1479-1486.
237. van de Veerdonk MC, Kind T, Marcus JT, et al. Progressive right ventricular dysfunction in patients with pulmonary arterial hypertension responding to therapy. *Journal of the American College of Cardiology*. 2011; 58(24):2511-2519.

238. Guazzi M, Borlaug BA. Pulmonary hypertension due to left heart disease. *Circulation*. 2012;126(8):975-990.
239. Hirata K, Hyodo E, Hozumi T, et al. Usefulness of a combination of systolic function by left ventricular ejection fraction and diastolic function by E/E' to predict prognosis in patients with heart failure. *The American journal of cardiology*. 2009;103(9):1275-1279.
240. Valsangiacomo Buechel ER, Mertens LL. Imaging the right heart: the use of integrated multimodality imaging. *European heart journal*. 2012;33(8):949-960.
241. Damy T, Kallvikbacka-Bennett A, Goode K, et al. Prevalence of, associations with, and prognostic value of tricuspid annular plane systolic excursion (TAPSE) among out-patients referred for the evaluation of heart failure. *Journal of cardiac failure*. 2012;18(3):216-225.
242. de Groote P, Fertin M, Goeminne C, et al. Right ventricular systolic function for risk stratification in patients with stable left ventricular systolic dysfunction: comparison of radionuclide angiography to echoDoppler parameters. *European heart journal*. 2012;33(21):2672-2679.
243. Mazurek JA, Vaidya A, Mathai SC, Roberts JD, Forfia PR. Follow-up tricuspid annular plane systolic excursion predicts survival in pulmonary arterial hypertension. *Pulmonary circulation*. 2017; 7(2):361-371.
244. López-Candales A, Dohi K, Bazaz R, Edelman K. Relation of right ventricular free wall mechanical delay to right ventricular dysfunction as determined by tissue Doppler imaging. *The American journal of cardiology*. 2005;96(4):602-606.

245. López-Candales A, Dohi K, Rajagopalan N, et al. Right ventricular dyssynchrony in patients with pulmonary hypertension is associated with disease severity and functional class. *Cardiovascular ultrasound*. 2005;3(1):1-10.
246. Humbert M, Sitbon O, Chaouat A, et al. Survival in patients with idiopathic, familial, and anorexigen-associated pulmonary arterial hypertension in the modern management era. *Circulation*. 2010;122(2):156-163.
247. Gin P-L, Wang W-C, Yang S-H, Hsiao S-H, Tseng J-C. Right heart function in systemic lupus erythematosus: insights from myocardial Doppler tissue imaging. *Journal of the American Society of Echocardiography*. 2006;19(4):441-449.
248. Fijalkowska A, Kurzyna M, Torbicki A, et al. Serum N-terminal brain natriuretic peptide as a prognostic parameter in patients with pulmonary hypertension. *Chest*. 2006;129(5):1313-1321.
249. Helgeson SA, Imam JS, Moss JE, Hodge DO, Burger CD. Comparison of brain natriuretic peptide levels to simultaneously obtained right heart hemodynamics in stable outpatients with pulmonary arterial hypertension. *Diseases*. 2018;6(2):33.
250. Stone JH, Khosroshahi A, Deshpande V, Stone JR. IgG4-related systemic disease accounts for a significant proportion of thoracic lymphoplasmacytic aortitis cases. *Arthritis care & research*. 2010;62(3):316-322.
251. Prabu A. *Prevalence and risk factors for pulmonary arterial hypertension in patients with lupus* [Doctor of medicine]: College of Medical and Dental Sciences, University of Birmingham; 2013.

252. Feinkohl I, Sattar N, Welsh P, et al. Association of N-terminal pro-brain natriuretic peptide with cognitive function and depression in elderly people with type 2 diabetes. *Arthritis & Rheumatism*. 2012;64(1):316-319.
253. Karadag O, Calguneri M, Yavuz B, et al. B-type natriuretic peptide (BNP) levels in female systemic lupus erythematosus patients: what is the clinical significance? *Clinical rheumatology*. 2007;26(10):1701-1704.
254. Harney S, Timperley J, Daly C, et al. Brain natriuretic peptide is a potentially useful screening tool for the detection of cardiovascular disease in patients with rheumatoid arthritis. *Annals of the rheumatic diseases*. 2006;65(1):136-136.
255. Allanore Y, Borderie D, Avouac J, et al. 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*. 2008;58(1):284-291.
256. Giunta A, Picillo U, Maione S, et al. Spectrum of cardiac involvement in systemic lupus erythematosus: echocardiographic, echo-Doppler observations and immunological investigation. *Acta cardiologica*. 1993;48(2):183-197.
257. Paran D, Caspi D, Levartovsky D, et al. Cardiac dysfunction in patients with systemic lupus erythematosus and antiphospholipid syndrome. *Annals of the rheumatic diseases*. 2007;66(4):506-510.
258. Prete M, Fatone M, Vacca A, Racanelli V, Perosa F. Severe pulmonary hypertension as the initial manifestation of systemic lupus erythematosus: a case report and review of the literature. *Clin Exp Rheumatol*. 2014;32(2):267-274.

259. Raphael C, Briscoe C, Davies J, et al. Limitations of the New York Heart Association functional classification system and self-reported walking distances in chronic heart failure. *Heart*. 2007;93(4):476-482.
260. Sebbag I, Rudski LG, Therrien J, Hirsch A, Langleben D. Effect of chronic infusion of epoprostenol on echocardiographic right ventricular myocardial performance index and its relation to clinical outcome in patients with primary pulmonary hypertension. *The American journal of cardiology*. 2001;88(9):1060-1063.
261. D'Angelo WA, Fries JF, Masi AT, Shulman LE. Pathologic observations in systemic sclerosis (scleroderma): a study of fifty-eight autopsy cases and fifty-eight matched controls. *The American journal of medicine*. 1969;46(3):428-440.
262. Deswal A, Follansbee WP. Cardiac involvement in scleroderma. *Rheumatic Disease Clinics of North America*. 1996;22(4):841-860.
263. Butland R, Pang J, Gross E, Woodcock A, Geddes D. Two-, six-, and 12-minute walking tests in respiratory disease. *British medical journal (Clinical research ed.)*. 1982;284(6329):1607.
264. Savarese G, Paolillo S, Costanzo P, et al. Do changes of 6-minute walk distance predict clinical events in patients with pulmonary arterial hypertension?: a meta-analysis of 22 randomized trials. *Journal of the American College of Cardiology*. 2012;60(13):1192-1201.
265. McLaughlin VV, Badesch DB, Delcroix M, et al. End points and clinical trial design in pulmonary arterial hypertension. *Journal of the American College of Cardiology*. 2009;54(1_Supplement_S):S97-S107.
266. Deboeck G, Taboada D, Hagan G, et al. Maximal cardiac output determines 6 minutes walking distance in pulmonary hypertension. *PloS one*. 2014;9(3):e92324.

267. Galie N, Manes A, Negro L, Palazzini M, Bacchi-Reggiani ML, Branzi A. A meta-analysis of randomized controlled trials in pulmonary arterial hypertension. *European heart journal*. 2009;30(4):394-403.
268. Kusunose K, Yamada H, Nishio S, et al. Echocardiographic predictors for worsening of six-minute walk distances in patients with systemic sclerosis (scleroderma). *The American journal of cardiology*. 2017;120(2):315-321.
269. Hummel YM, Bugatti S, Damman K, et al. Functional and hemodynamic cardiac determinants of exercise capacity in patients with systolic heart failure. *The American journal of cardiology*. 2012;110(9):1336-1341.
270. Dimitroulas T, Giannakoulas G, Papadopoulou K, et al. Early detection of cardiac involvement in systemic sclerosis assessed by tissue-Doppler echocardiography: relationship with neurohormonal activation and endothelial dysfunction. *The Journal of rheumatology*. 2010;37(5):993-999.
271. Mathai Sc, Forfia DR, Girgis RE, Hassoun PM, Hc C. Plasma catecholamine levels differ between idiopathic and scleroderma - related pulmonary arterial hypertension. *Proc Am Thorac Soc*. 2008;A444
272. Dimitroulas T, Giannakoulas G, Karvounis H, Gatzoulis MA, Settas L. Natriuretic peptides in systemic sclerosis-related pulmonary arterial hypertension. Paper presented at: Seminars in arthritis and rheumatism2010.
273. Nagaya N, Nishikimi T, Okano Y, et al. Plasma brain natriuretic peptide levels increase in proportion to the extent of right ventricular dysfunction in pulmonary hypertension. *Journal of the American College of Cardiology*. 1998;31(1):202-208.

274. Leuchte HH, Holzapfel M, Baumgartner RA, et al. Clinical significance of brain natriuretic peptide in primary pulmonary hypertension. *Journal of the American College of Cardiology*. 2004;43(5):764-770.
275. Dimitroulas T, Giannakoulas G, Karvounis H, et al. Neurohormonal activation in patients with systemic sclerosis-related pulmonary arterial hypertension. *International journal of cardiology*. 2007;121(1):135-137.
276. Mukerjee D, Yap L, Holmes A, et al. Significance of plasma N-terminal pro-brain natriuretic peptide in patients with systemic sclerosis-related pulmonary arterial hypertension. *Respiratory medicine*. 2003;97(11):1230-1236.
277. Williams MH, Handler CE, Akram R, et al. Role of N-terminal brain natriuretic peptide (N-TproBNP) in scleroderma-associated pulmonary arterial hypertension. *European heart journal*. 2006;27(12):1485-1494.
278. Allanore Y, Wahbi K, Borderie D, Weber S, Kahan A, Meune C. N-terminal pro-brain natriuretic peptide in systemic sclerosis: a new cornerstone of cardiovascular assessment? *Annals of the rheumatic diseases*. 2009;68(12):1885-1889.
279. Nešković JS, Ristić A, Petronijević M, et al. B-type natriuretic peptide as a marker of different forms of systemic sclerosis. *Journal of medical biochemistry*. 2018;37(4):406.
280. Blyth KG, Groenning BA, Mark PB, et al. NT-proBNP can be used to detect right ventricular systolic dysfunction in pulmonary hypertension. *European Respiratory Journal*. 2007;29(4):737-744.
281. Shahlaee S, Alimi H, Poorzand H, Morovatdar N, Vakilian F, Shahlaee S. Relationship Between Isovolumic Acceleration (IVA) and TEI Index with Pro-BNP in Heart Failure. *Research Reports in Clinical Cardiology*. 2020;11:57.

282. Poanta L, Dadu R, Tiboc C, Rednic S, Dumitrascu D. Systolic and diastolic function in patients with systemic sclerosis. *European journal of internal medicine*. 2009;20(4):378-382.
283. Otto C. Echocardiographic evaluation of ventricular diastolic filling and function. *Textbook of Clinical Echocardiography*. 2000:132-152.
284. Meune C, Avouac J, Wahbi K, et al. Cardiac involvement in systemic sclerosis assessed by tissue-doppler echocardiography during routine care: A controlled study of 100 consecutive patients. *Arthritis & Rheumatism: Official Journal of the American College of Rheumatology*. 2008;58(6):1803-1809.
285. Feigenbaum H. Evaluation of systolic and diastolic function of the left ventricle. *Feigenbaum's echocardiography*. 2005.
286. Kamen DL, Strange C. Pulmonary manifestations of systemic lupus erythematosus. *Clinics in chest medicine*. 2010;31(3):479-488.
287. Hachulla E, Launay D, Clerson P, Humbert M. Is Pulmonary Arterial Hypertension Really a Late Complication of Systemic Sclerosis? *CHEST*. 2010;138(2):462-463.
288. Steen V, Medsger TA. Predictors of isolated pulmonary hypertension in patients with systemic sclerosis and limited cutaneous involvement. *Arthritis & Rheumatology*. 2003;48(2):516-522.
289. Shah AA, Wigley FM, Hummers LK. Telangiectases in scleroderma: a potential clinical marker of pulmonary arterial hypertension. *The Journal of rheumatology*. 2010;37(1):98-104.
290. Kampolis C, Plastiras S, Vlachoyiannopoulos P, Moysakakis I, Tzelepis G. The presence of anti-centromere antibodies may predict progression of estimated pulmonary arterial systolic pressure in systemic sclerosis. *Scandinavian journal of rheumatology*. 2008;37(4):278-283.

291. Hall C. Essential biochemistry and physiology of (NT-pro) BNP. *European journal of heart failure*. 2004;6(3):257-260.
292. Helal I, Belhadj R, Mohseni A, et al. Clinical significance of N-terminal Pro-B-type natriuretic peptide (NT-proBNP) in hemodialysis patients. *Saudi Journal of Kidney Diseases and Transplantation*. 2010;21(2):262.
293. Silvers SM, Howell JM, Kosowsky JM, Rokos IC, Jagoda AS. Clinical policy: Critical issues in the evaluation and management of adult patients presenting to the emergency department with acute heart failure syndromes. *Annals of emergency medicine*. 2007;49(5):627-669.
294. Carpenter CR, Keim SM, Worster A, Rosen P, BEEM. Brain natriuretic peptide in the evaluation of emergency department dyspnea: is there a role? *The Journal of emergency medicine*. 2012;42(2):197-205.
295. Maisel AS, Krishnaswamy P, Nowak RM, et al. Rapid measurement of B-type natriuretic peptide in the emergency diagnosis of heart failure. *New England Journal of Medicine*. 2002;347(3):161-167.
296. Hartmann F, Packer M, Coats AJ, et al. Prognostic impact of plasma N-terminal pro-brain natriuretic peptide in severe chronic congestive heart failure: a substudy of the Carvedilol Prospective Randomized Cumulative Survival (COPERNICUS) trial. *Circulation*. 2004;110(13):1780-1786.
297. Yap LB, Mukerjee D, Timms PM, Ashrafian H, Coghlan JG. Natriuretic peptides, respiratory disease, and the right heart. *Chest*. 2004;126(4):1330-1336.
298. Andreassen AK, Wergeland R, Simonsen S, Geiran O, Guevara C, Ueland T. N-terminal pro-B-type natriuretic peptide as an indicator of disease severity in a heterogeneous group of patients with chronic precapillary pulmonary hypertension. *The American journal of cardiology*. 2006;98(4):525-529.

299. Oravec RM, Bredemeier M, Laurino CC, et al. NT-proBNP levels in systemic sclerosis: association with clinical and laboratory abnormalities. *Clinical biochemistry*. 2010;43(9):745-749.
300. Dimitroulas T, Giannakoulas G, Papadopoulou K, et al. Left atrial volume and N-terminal pro-B type natriuretic peptide are associated with elevated pulmonary artery pressure in patients with systemic sclerosis. *Clinical rheumatology*. 2010;29(9):957-964.
301. Mukerjee D, St. George D, Knight C, et al. Echocardiography and pulmonary function as screening tests for pulmonary arterial hypertension in systemic sclerosis. *Rheumatology*. 2004;43(4):461-466.
302. Udayakumar N, Venkatesan S, Rajendiran C. Pulmonary hypertension in rheumatoid arthritis—relation with the duration of the disease. *International journal of cardiology*. 2008;127(3):410-412.
303. Khanna D, Gladue H, Channick R, et al. Recommendations for screening and detection of connective tissue disease–associated pulmonary arterial hypertension. *Arthritis & Rheumatism*. 2013;65(12):3194-3201.
304. Pérez-Peñate GM, Rúa-Figueroa I, Juliá-Serdá G, et al. Pulmonary arterial hypertension in systemic lupus erythematosus: prevalence and predictors. *The Journal of rheumatology*. 2016;43(2):323-329.

PHỤ LỤC 1
BỆNH ÁN NGHIÊN CỨU

1.1 HÀNH CHÍNH	
Họ và tên:	_____ Tuổi: _____
Giới:	Nữ <input type="checkbox"/> Nam <input type="checkbox"/>
Địa chỉ:	_____
Điện thoại:	_____
Ngày vào viện:	_____
Ngày ra viện:	_____
Mã bệnh án:	_____

2.1 TIỀN SỬ	
Tiền sử cá nhân	
Tiền sử chẩn đoán CTD:	_____
Tiền sử TADMP:	_____
Tiền sử bệnh khác:	_____
Thuốc điều trị	_____
Tiền sử gia đình	
Có người mắc bệnh tự miễn	Có <input type="checkbox"/> Không <input type="checkbox"/>
Cụ thể:	_____

3.1 BỆNH SỬ

KHÁM LÂM SÀNG

Triệu chứng cơ năng

Giới hạn hoạt động gắng sức Có Không

Cơn khó thở đột ngột Có Không

Phân độ NYHA: Độ I Độ II Độ III Độ IV

Toàn thân

Mạch: _____ CK/phút Huyết áp: _____ mmHg

Nhiệt độ: _____ °C SpO₂: _____ %

Cân nặng: _____ kg Chiều cao: _____ cm BMI: _____

Phù: Có Không

Bộ phận

Da, niêm mạc: Bình thường Không bình thường

Tình trạng Raynaud: Có Không

Cụ thể: _____

Tim mạch:

Tần số tim: lần/phút

Tần số thở: lần/phút

Tiếng T2 ổ van ĐMP:

Dấu hiệu harzer:

Gan to:

Phản hồi gan – TM cổ:

Suy tim:

Test đi bộ 6 phút

Hô hấp: Bình thường Không bình thường

Cụ thể: _____

Thần kinh: Bình thường Không bình thường

Cụ thể: _____

Bụng: Bình thường Không bình thường

Cụ thể: _____

Cơ-xương-khớp: Bình thường Không bình thường

Cụ thể: _____

Các cơ quan khác: _____

CẬN LÂM SÀNG

Công thức máu

HC: _____ T/l HGB: _____ g/l TC: _____ G/l BC: _____ G/l
TT: _____ G/l Lym: _____ G/l Mono: _____ G/l BCAT: _____ G/l
BCAK: _____ G/l

Sinh hóa máu

Ure: _____ Creatinin: _____ Glucose: _____ Procalcitonin: _____
Albumin: _____ GOT: _____ GPT: _____ GGT: _____
Triglycerid: _____ Cholesterol: _____ LDL: _____ HDL: _____
C3: _____ C4: _____ Ferritin: _____
Na⁺: _____ K⁺: _____ Cl⁻: _____ proBNP

Xét nghiệm miễn dịch

ANA	Âm tính <input type="checkbox"/>	Dương tính <input type="checkbox"/>	_____
dsDNA	Âm tính <input type="checkbox"/>	Dương tính <input type="checkbox"/>	_____
RNP-70	Âm tính <input type="checkbox"/>	Dương tính <input type="checkbox"/>	_____
Scl-70	Âm tính <input type="checkbox"/>	Dương tính <input type="checkbox"/>	_____
SSA	Âm tính <input type="checkbox"/>	Dương tính <input type="checkbox"/>	_____
SSB	Âm tính <input type="checkbox"/>	Dương tính <input type="checkbox"/>	_____
Histone	Âm tính <input type="checkbox"/>	Dương tính <input type="checkbox"/>	_____
Anti-cardiolipin	Âm tính <input type="checkbox"/>	Dương tính <input type="checkbox"/>	_____
Anti-phospholipid	Âm tính <input type="checkbox"/>	Dương tính <input type="checkbox"/>	_____
Anti-β2glycoprotein	Âm tính <input type="checkbox"/>	Dương tính <input type="checkbox"/>	_____

Thăm dò chức năng và chẩn đoán hình ảnh

X-Quang tim phổi:

Siêu âm bụng: _____

Điện tâm đồ: _____

Siêu âm tim:

ĐK thất trái cuối tâm trương:

ĐK thất trái cuối tâm thu:

Phân suất tổng máu thất trái:

ĐK thất phải cuối tâm trương:

D0.....D1.....D2.....D3.....

Bề dày thành thất phải cuối tâm trương

Phân suất tổng máu thất phải (FAC) Sttr.....Stt.....

Sóng S'/TDI:.....Áp lực nhĩ phải.....

Chỉ số lệch tâm thất trái: D1.....D2.....

Phân suất co hồi thất phải: TAPSE:

Chỉ số Tei thường: a.....b.....

Chỉ số Tei mô thất phải: a.....b.....

GS:

Nhĩ phải: Chiều dài.....Chiều ngắn.....SNP.....

Chức năng tâm trương thất phải: Vận tốc sóng E

Vận tốc sóng A

Thời gian giảm tốc sóng E

Vận tốc sóng E'

Vận tốc sóng A'

ALĐMP tâm thu.....trung bình.....tâm trương.....

Kháng lực mạch phổi qua van ba lá.....

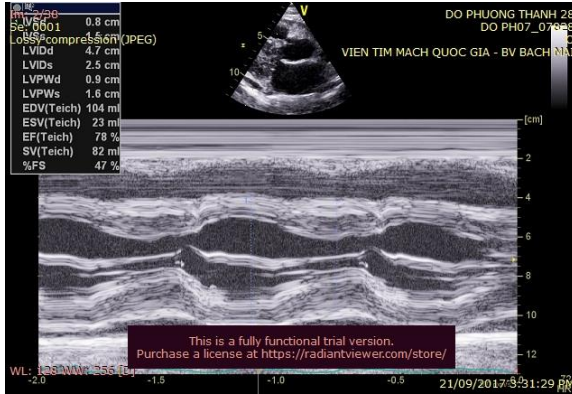
Kháng lực mạch phổi qua ĐRTP:.....

Dịch màng ngoài tim:

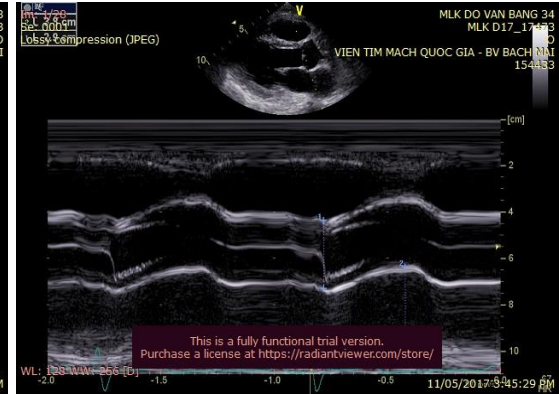
Khác: _____

PHỤ LỤC 2

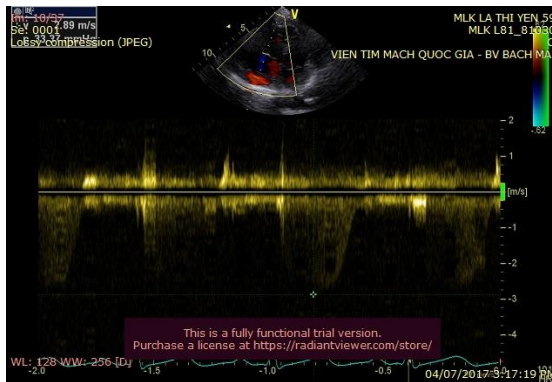
MỘT SỐ HÌNH ẢNH SIÊU ÂM TIM Ở BỆNH NHÂN NGHIÊN CỨU



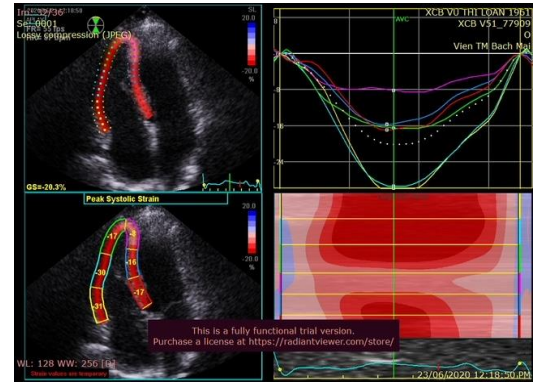
Hình 12: Đo TM qua thất trái tại mặt cắt trục dài cạnh ức. Bệnh nhân Đỗ Phương T (STT 3, danh sách bệnh nhân TT Dự ứng- MDLS), chẩn đoán Lupus ban đỏ hệ thống.



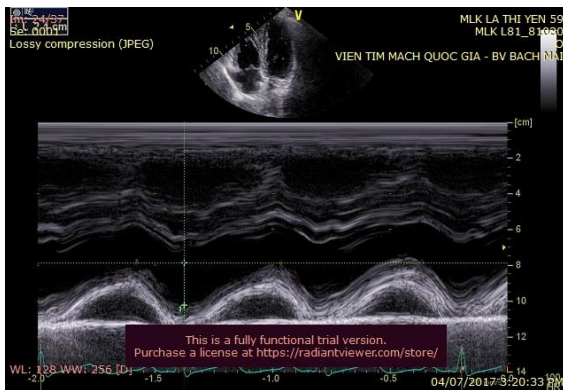
Hình 13: Đo TM qua động mạch chủ, nhĩ trái tại mặt cắt trục dài cạnh ức. Bệnh nhân Đỗ Văn B (STT 129, danh sách bệnh nhân TT Dự ứng – MDLS), chẩn đoán bệnh mô liên kết hỗn hợp.



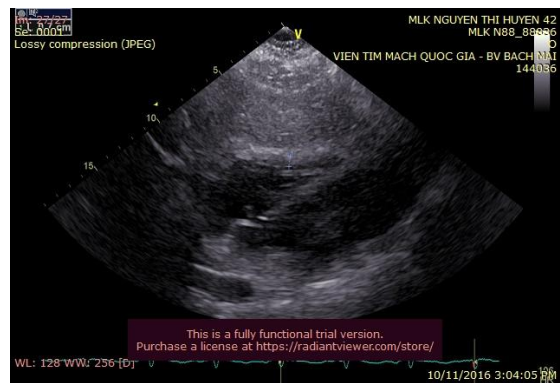
Hình 14: Doppler liên tục của dòng qua van ba lá. Bệnh nhân La Thị Y (STT 100, danh sách bệnh nhân TT Dự ứng- MDLS), chẩn đoán bệnh mô liên kết hỗn hợp.



Hình 15: Đo sức căng toàn bộ theo chiều dọc thất phải bằng phương pháp đánh dấu mô cơ tim. Bệnh nhân Vũ Thị L (STT 6, danh sách bệnh nhân viện Da liễu TW), chẩn đoán xơ cứng bì



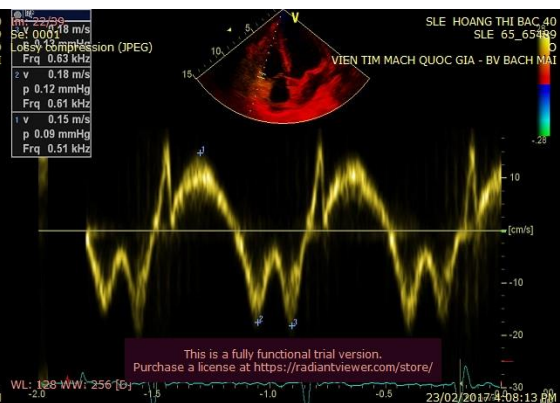
Hình 16: Đo TAPSE tại mặt cắt 4 buồng từ mỏm tập trung vào thất phải. Bệnh nhân La Thị Y, chẩn đoán bệnh mô liên kết hỗn hợp.



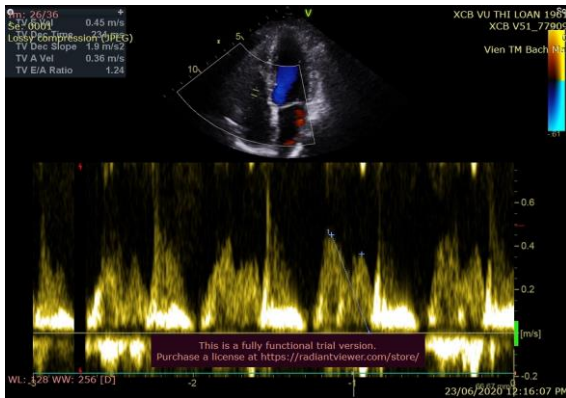
Hình 17: Đo bề dày cuối tâm trương thành thất phải tại mặt cắt dưới sườn. Bệnh nhân Nguyễn Thị H (STT 9, danh sách bệnh nhân TT Dự ứng- MDLS), chẩn đoán bệnh mô liên kết hỗn hợp.



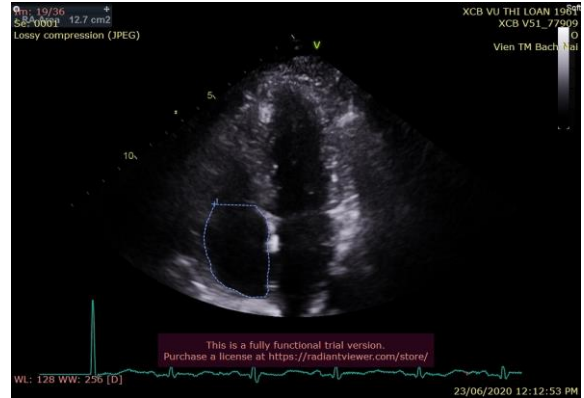
Hình 18: Đo chỉ số lệch tâm thất trái tại mặt cắt trực diện cắt thất trái ngang mức cơ nhú. Bệnh nhân Hoàng Thị B, (STT 28, danh sách bệnh nhân TT dự ứng- MDLS) chẩn đoán Lupus ban đỏ hệ thống.



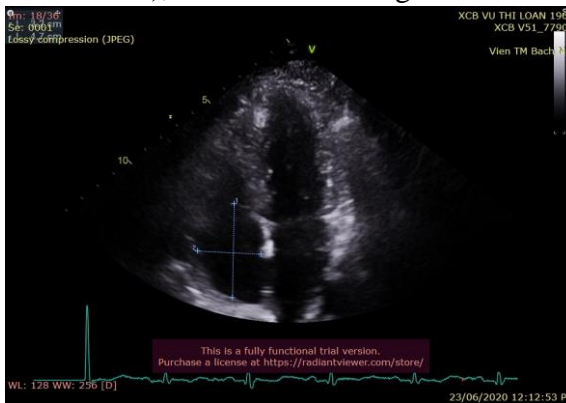
Hình 19: Doppler mô cơ tim thất phải với công lấy mẫu đặt tại vòng van ba lá phía thành tự do thất phải. Bệnh nhân Hoàng Thị B, chẩn đoán Lupus ban đỏ hệ thống.



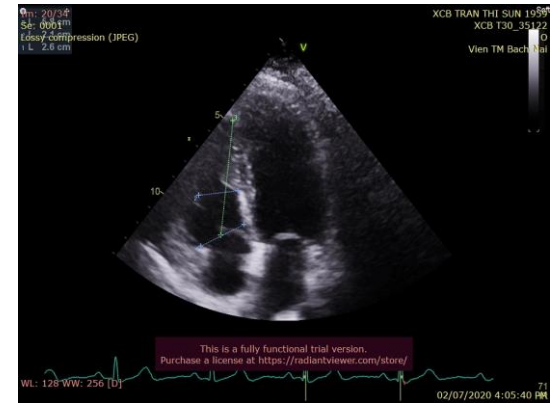
Hình 20: Doppler xung của dòng qua van ba lá tại mặt cắt 4 buồng từ mỏm. Bệnh nhân Vũ Thị L (STT 6, danh sách bệnh nhân viện Da liễu TW), chẩn đoán xơ cứng bì



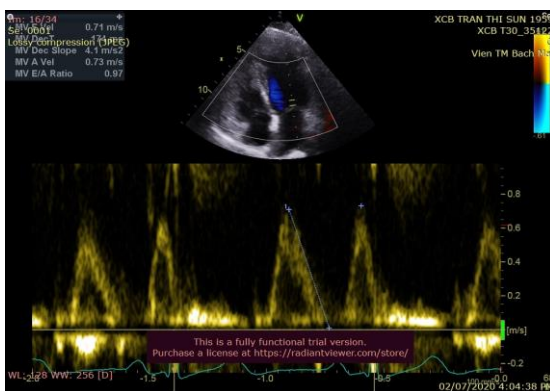
Hình 21: Đo diện tích nhĩ phải tại mặt cắt 4 buồng từ mỏm. Bệnh nhân Vũ Thị L, chẩn đoán xơ cứng bì



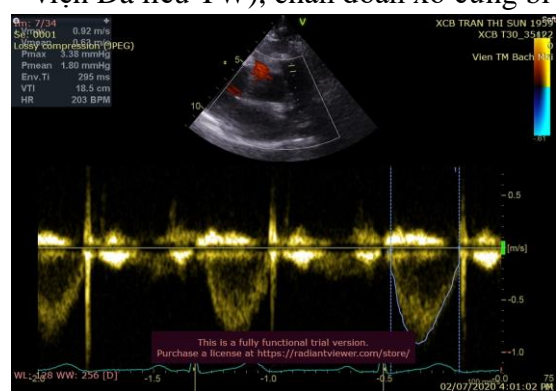
Hình 22: Đo chiều dài và chiều ngắn nhĩ phải tại mặt cắt 4 buồng từ mỏm. Bệnh nhân Vũ Thị L, chẩn đoán xơ cứng bì



Hình 23: Đo kích thước thất phải tại mặt cắt 4 buồng tập trung thất phải. Bệnh nhân Trần Thị S (STT 17, danh sách bệnh nhân viện Da liễu TW), chẩn đoán xơ cứng bì



Hình 24: Doppler xung của dòng qua van hai lá tại mặt cắt 4 buồng từ mỏm. Bệnh nhân Trần Thị S, chẩn đoán xơ cứng bì



Hình 25: Doppler xung của dòng qua van động mạch phổi tại mặt cắt trực ngăn cạnh ức. Bệnh nhân Trần Thị S, chẩn đoán xơ cứng bì