|  |
| --- |
|  BỘ GIÁO DỤC VÀ ĐÀO TẠO BỘ Y TẾ**TRƯỜNG ĐẠI HỌC Y HÀ NỘI**http://www.hmu.edu.vn/images/2013/Video/LGDhY.png**LƯU PHƯƠNG LAN****ĐẶC ĐIỂM LÂM SÀNG, CẬN LÂM SÀNG VÀ****CHỨC NĂNG THÔNG KHÍ PHỔI****TRÊN BỆNH NHÂN XƠ CỨNG BÌ HỆ THỐNG** Chuyên ngành: Dị ứng và Miễn dịchMã số: 62720109**TÓM TẮT LUẬN ÁN TIẾN SĨ Y HỌC****HÀ NỘI – 2016** |

Công trình được hoàn thành tại:

Trường Đại học Y Hà Nội



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

**Phản biện 1**:............................................................................

……………………………………………………………….

**Phản biện 2**:............................................................................

……………………………………………………………….

**Phản biện 3**:............................................................................

………………………………………………………………..

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

Họp tại:……………………………………………………….

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

Có thể tìm hiểu luận án tại các thư viện:

- Thư viện Quốc gia;

- Thư viện Trường Đại học Y Hà Nội;

- Thư viện thông tin Y học Trung ương.

**Các chữ viết tắt trong tóm tắt luận án**

ANA: Kháng thể kháng nhân

CRP: Protein C phản ứng

CLVT: Chụp cắt lớp vi tính

dsDNA: Kháng thể kháng chuỗi xoắn kép

DLCO: Khả năng khuyếch tán khí CO

ĐTĐ: Điện tâm đồ

FEV1: Thể tích thở ra tối đa giây đầu tiên

FEF25-75: Lưu lượng thở ra quãng giữa

FRC: Dung tích cặn chức năng

FVC: Dung tích thở ra gắng sức

PEF: Lưu lượng đỉnh

RLTH: Rối loạn tiêu hóa

RV: Thể tích khí cặn

Scl-70: Kháng thể kháng Topoisomerase I

SVC: Dung tích sống thở chậm

TAĐMP: Tăng áp động mạch phổi

TDMT: Tràn dịch màng tim

TLC: Dung tích toàn phổi

TTPK: Tổn thương phổi kẽ

XCBHT: Xơ cứng bì hệ thống

VA: Thể tích phế nang

VC: Dung tích sống

**TÓM TẮT LUẬN ÁN**

**Tính cấp thiết của đề tài**: Tổn thương phổi là biểu hiện rất thường gặp ở bệnh nhân xơ cứng bì hệ thống (XCBHT), có liên quan đến tiên lượng của bệnh. Đây là nguyên nhân hàng đầu gây tử vong ở bệnh nhân XCBHT (trên 50%). Hai biểu hiện chính của tổn thương phổi là tổn thương phổi kẽ (TTPK) và tăng áp động mạch phổi (TAĐMP). Các dấu hiệu lâm sàng của tổn thương phổi thường xuất hiện sớm, 25% bệnh nhân có tổn thương phổi trong vòng 3 năm sau chẩn đoán, được xác định bởi bất thường về sinh lý, chức năng phổi, chẩn đoán hình ảnh và rửa phế quản. Có thể phát hiện các tổn thương phổi qua thăm dò chức năng thông khí phổi, chụp cắt lớp vi tính lồng ngực, siêu âm tim để ước lượng áp lực động mạch phổi từ đó có thái độ điều trị đúng đắn. Thăm dò chức năng phổi là một xét nghiệm không xâm nhập, đơn giản và rất quan trọng để đánh giá mức độ tổn thương phổi ở bệnh nhân XCBHT. Thăm dò thông khí phổi còn dùng để đánh giá mức độ đáp ứng với điều trị của bệnh nhân XCBHT có TTPK.

**Mục tiêu nghiên cứu**:

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

**Những đóng góp mới của luận án**:

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

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

**Chương 1: Tổng quan**

 Xơ cứng bì hệ thống (XCBHT) là bệnh mô liên kết không rõ nguyên nhân, với 3 đặc trưng: bệnh lý các mạch máu nhỏ, tăng sản xuất tự kháng thể, rối loạn chức năng của nguyên bào sợi và lắng đọng quá mức ở tổ chức ngoại bào. Theo mức độ tổn thương của da, XCBHT thường được phân thành hai nhóm riêng biệt: XCBHT khu trú và XCBHT lan tỏa. Hai loại khác nhau chủ yếu về mức độ tổn thương da, tự kháng thể và tổn thương của các cơ quan

Các biểu hiện lâm sàng đa dạng:

* Da cứng, sạm da, mất sắc tố, giãn mạch dưới da
* Tổn thương da đầu chi: hiện tượng Raynaud, loét hoại tử đầu chi, sẹo lõm teo da đầu chi.
* Tổn thương cơ, xương khớp: rất thường gặp ở bệnh nhân XCBHT, khoảng 50 – 60%: đau khớp lớn, tiêu xương, teo cơ, giảm cơ lực.
* Tổn thương đường tiêu hóa gặp ở 50 – 60%, có thể lên tới 90%: Giảm nhu động, viêm loét thực quản, hội chứng trào ngược dạ dày thực quản, khó nuốt, loạn sản Barrett, xơ hóa, giảm hấp thu dẫn đến suy dinh dưỡng.
* Tổn thương tim biểu hiện bằng nhịp tim nhanh, ngoại tâm thu thất, rối loạn dẫn truyền, viêm ngoại tâm mạc cấp và mãn, có thể gặp tràn dịch màng ngoài tim, suy tim. Tổn thương tim mạch là một trong các nguyên nhân chủ yếu gây tử vong ở bệnh nhân XCBHT. 75% bệnh nhân xuất hiện tổn thương tim trong khoảng 3 năm, kể từ khi bị dày da.
* Biểu hiện tại thận: gặp 6% ở bệnh nhân XCBHT, 10-15% XCBHT lan tỏa, còn XCBHT khu trú chỉ 1-2%, 40% bệnh nhân phải lọc máu và tỷ lệ tử vong trong vòng 5 năm là 30-40%.
* Tự kháng thể: ANA dương tính ở 75% - 95% bệnh nhân XCBHT với độ nhạy là 85% và độ đặc hiệu là 54%. Kháng thể kháng Scl-70 dương tính 40% bệnh nhân XCBHT lan tỏa và 10% XCBHT khu trú, độ đặc hiệu của kháng thể kháng Scl-70 từ 90-100%, hầu như không bao giờ thấy kháng thể này ở người khỏe mạnh. Kháng thể kháng centromere gặp ở 28% bệnh nhân, trong đó XCBHT khu trú 48% và lan tỏa 10%. Thường kết hợp với tổn thương da khu trú, liên quan đến biểu hiện calci hóa, thiếu máu cục bộ đầu chi và TAĐMP, nhưng không có xơ phổi. Kháng thể kháng tế bào nội mô: dương tính 28-85% bệnh nhân, tương quan với mức độ tổn thương mạch máu và các biến chứng.

 TAĐMP là áp lực trung bình của động mạch phổi khi nghỉ ngơi trên 25mmHg và áp lực mao mạch phổi bít ≤ 15mmHg thu được khi thông tim phải. Chẩn đoán được thực hiện sau khi loại trừ bệnh phổi kẽ, bệnh tim trái và bệnh huyết khối tắc mạch mạn tính. Các yếu tố nguy cơ TAĐMP: XCBHT khu trú, khởi phát bệnh muộn, khởi phát bệnh sau mãn kinh, có hiện tượng Raynaud, loét đầu ngón tay, giãn mạch dưới da nhiều, giảm mật độ của giường mao mạch đầu chi, giảm DLCO, tỷ lệ FVC/DLCO >1,6, tăng NT-proBNP huyết thanh, có các tự kháng thể như kháng thể kháng U3 RNP.

 Tỷ lệ tổn thương phổi kẽ ở bệnh nhân XCBHT là 25-90%, tùy theo dân tộc và phương pháp nghiên cứu. Chụp CLVT nhu mô phổi độ phân giải cao là nhạy nhất và đặc hiệu cho chẩn đoán và đánh giá đặc điểm của từng loại TTPK trong XCBHT. CLVT phát hiện bất thường ở 90% bệnh nhân XCBHT, thấy một trong hai tổn thương chiếm ưu thế: tổn thương dạng kính mờ hoặc phối hợp giữa tổn thương dạng kính mờ và dạng lưới nốt. Ở giai đoạn sớm của bệnh, dấu hiệu kính mờ nổi bật ở vùng đáy ngoại vi và sau đó tiến triển dần đến tổn thương dạng lưới. TTPK đơn thuần được đặc trưng bởi RLTKHC với giảm FVC, TLC và tăng tỷ số FEV1/FVC. DLCO thường giảm sớm hơn so với các dung tích phổi và giảm trong cả bệnh lý mạch máu phổi.

**Chương 2: Đối tượng và phương pháp nghiên cứu**

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

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

**Phương pháp nghiên cứu**: Nghiên cứu mô tả cắt ngang

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

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

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

**Chương 3: Kết quả nghiên cứu**

 Nghiên cứu trên 106 bệnh nhân XCBHT lan tỏa: Tuổi trung bình 52,5 ± 12,3, độ tuổi 51-60 tuổi chiếm tỷ lệ cao nhất: 42,5%. Tỷ lệ nữ/nam = 3,6/1. Bệnh thường khởi phát ở độ tuổi trung niên 48,6 tuổi và hiện tượng Raynaud xuất hiện trước khi chẩn đoán bệnh 0,7 năm. Thời gian mắc bệnh trung bình: 4 ± 5,2 năm.

**3.1. Tổn thương các cơ quan**

 **Biểu đồ 3.1: Biểu hiện toàn thân**

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

**Bảng 3.1: Đánh giá các chỉ số viêm**

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

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

**Biểu đồ 3.2: Các biểu hiện tổn thương da**

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

**Bảng 3.2: Điểm dày da theo Rodnan sửa đổi**

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **TT** | **Vùng cơ thể** |  **± SD** |
| 1 | Mặt | 1,7 ± 0,5 |
| 2 | Ngực | 1,0 ± 0,6  |
| 3 | Bụng | 0,4 ± 0,6 |
| 4 | Cánh tay | 0,6 ± 1,1 |
| 5 | Cẳng tay | 2,3 ± 1,1 |
| 6 | Bàn tay | 3,7 ± 1,3 |
| 7 | Ngón tay | 4,9 ± 1,3 |
| 8 | Đùi | 0,4 ± 0,9 |
| 9 | Cẳng chân | 1,8 ± 1,2 |
| 10 | Bàn chân | 3 ± 1,3 |
| 11 | Tổng | 20 ± 6,6 |

 **Nhận xét**: Biểu hiện dày da nặng nhất ở bàn ngón tay với điểm dày da của ngón tay 4,9 điểm, bàn tay 3,7 điểm, vùng đùi bụng da bị dày ít nhất (0,4 điểm). Có 78,3% bệnh nhân điểm Rodnan trên 14 điểm. 19,9% bệnh nhân khó nắm tay.

**Biểu đồ 3.3: Các dạng tổn thương đầu chi**

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

**Biểu đồ 3.4: Tổn thương cơ xương khớp**

 **Nhận xét**: 87,7% bệnh nhân có tổn thương cơ, xương khớp, trong đó đau khớp chiếm tỷ lệ cao 83%, cứng khớp, biến dạng khớp chiếm 50%, đặc biệt 9,4% bệnh nhân bị tiêu xương, biểu hiện tổn thương cơ 51,9% và 29,6% có tăng men cơ.

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

 **Nhận xét**: 87,7% bệnh nhân có biểu hiện tổn thương tiêu hóa.

Có 80,2% bệnh nhân có biểu hiện ợ nóng, nuốt nghẹn, nuốt khó có tỷ lệ 58,5% và tổn thương đường tiêu hóa dưới là 10,4%. 71,7% bệnh nhân bị khó há miệng với mức độ há miệng trung bình là 4,2 ± 0,78cm. Có 40 bệnh nhân được soi dạ dày kết quả: viêm dạ dày có tỷ lệ rất cao 90%, ngoài ra còn có các tổn thương khác: loét, trào ngược dạ dày thực quản, có 7,5% bệnh nhân bị nấm thực quản.

**Bảng 3.3: Các biểu hiện tổn thương thận**

|  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- |
|  **TT** | **Loại tổn thương** | **n** | **%** |  **± SD** |
| 1 | Viêm cầu thận | 12 | 11,3 |  |
| 2 | Hội chứng thận hư | 0 | 0 |  |
| 3 | Creatinin máu >106 µmol/l | 4 | 3,8 | 76,9 ± 59,4 |
| 4 | Giảm mức lọc cầu thận | 54 | 50,9 | 90,5 ± 23,9 |

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

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

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

**Bảng 3.4: Giá trị của các tự kháng thể và bổ thể**

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

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

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

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

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

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

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

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

 **Nhận xét**: tổn thương dạng kính mờ thường gặp nhất 58,7%.

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

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

|  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- |
| **TT** | **Áp lực ĐMP** | **n** | **%** | **± SD** |
| 1 | Có TAĐMP | 28 | 26,4 | 54,1 ± 15,5 |
| 2 | Không TAĐMP | 78 | 73,6 | 33,3 ± 4,9 |
| Trung bình | 38,8 ± 12,8 |

**Nhận xét**: Có 26,4% bệnh nhân biểu hiện tăng áp động mạch phổi dựa trên siêu âm Doppler tim, 73,6% có áp lực động mạch phổi bình thường. Phân độ TAĐMP theo WHO: độ I 10,8%, độ II 60,7%, độ III 21,4%, độ IV 7,1%.

**3.2. Kết quả thăm dò chức năng thông khí phổi**

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

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| **TT** | **Chỉ số** |  **± SD**  | **< 80%** |
| **n** | **%** |
| 1 | FVC (%) | 71,4 ± 18,8 | 69 | 65,1 |
| 2 | SVC (%) | 73 ± 18,3 | 65 | 61,3 |
| 3 | FEV1 (%) | 73,8 ± 19,5 | 64 | 60,4 |
| 4 | FEV1/FVC (%) | 102,3 ± 10 | 2 | 1,9 |
| 5 | FEF25-75 (%) | 83,9 ± 35,5 | 56 | 52,8 |
| 6 | PEF (%) | 71,6 ± 26,4 | 70 | 66 |

 **Nhận xét**: 106 bệnh nhân đo phế dung kế thấy giá trị trung bình của các chỉ số FVC, SVC, FEV1, PEF đều giảm.

**Bảng 3.9: Kết quả thăm dò thông khí phổi toàn thân**

**(plethysmography, n = 39)**

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

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

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

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **TT** | **Chỉ số** |  **± SD** |
| 1 | DLCO (%) | 61,9 ± 29,5 |
| 2 | VA (%) | 86,9 ± 29,7 |
| 3 | DLCO/VA (%) | 69,1 ± 28,6 |

**Nhận xét**: 22 bệnh nhân được đo khả năng khuyếch tán của khí CO thấy DLCO giảm rõ rệt với giá trị trung bình 61,9%, 68,1% có DLCO <80% trong đó: 22,7% giảm nhẹ (60-79%), giảm vừa 22,7% (40-59%) và giảm nặng 22,7% (<40%). Tỷ số FVC/DLCO= 1,8

**Biểu đồ 3.7: Các hội chứng rối loạn thông khí**

**Nhận xét**: Đa số bệnh nhân có rối loạn thông khí hạn chế đơn thuần 64,2%, 0,9% có rối loạn thông khí hỗn hợp.

 **Bảng 3.11: Đánh giá mức độ RLTKHC theo FVC**

|  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- |
| **TT** | **Mức độ %FVC** | **n** | **%** | **X ± SD** |
| 1 | Nhẹ (70-79%) | 22 | 20,7 | 70,1 ± 3,2 |
| 2 | Vừa (50-69%) | 30 | 28,3 | 60,5 ± 5,6 |
| 3 | Nặng <50% | 17 | 16,1 | 43,4 ± 5,4 |
| 4 | Tổng | 69 | 65,1 | 60,3 ± 12,4 |

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

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

|  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| Chỉ số | Toàn thân | TT mạch  | TT da | TT khớp | TT cơ  | TT T.hóa | TT phổi | TT tim | TT thận |
| X ± SD | 1,2 ± 0,9 | 2,2 ± 1,1 | 1,9 ± 0,6 | 0,7 ± 0,8 | 0,9 ± 0,7 | 1,1 ± 0,6 | 1,5 ± 1 | 0,4± 0,7 | 0,3± 0,6 |
|  Tổng: **10,23 ± 3,64** |

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

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

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

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

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

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

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

**Bảng 3.12: So sánh điểm Medsger, điểm Rodnan ở bệnh nhân có FVC, TLC giảm**

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

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

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

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

 **Nhận xét**: Có mối liên quan rất rõ ràng có ý nghĩa thống kê giữa RLTKHC và tổn thương phổi kẽ, kháng thể kháng Scl-70 dương tính, điểm Rodnan trên 14. Giữa TAĐMP và RLTKHC nhận thấy mối liên quan không có ý nghĩa.

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

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
|  **Chỉ số** | **Kháng thể Scl70** | **95%CI** | **p** |
|  | **Dương tính n=48** | **Âm tính****n=58** |  |  |
| Điểm Medsger | 11,3 ± 3,5 | 9,3 ± 3,5 | 0,58-3,31 | 0,006 |
| Điểm Rodnan | 22,1 ± 7,5 | 18,1 ± 5,2 | 1,48-6,41 | 0,002 |
| FVC | 67,2 ± 18 | 74,9 ± 18,8 | -14,93: -0,66 | 0,03 |

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

**Bảng 3.15: Tổng các chỉ số giữa bệnh nhân TAĐMP**

|  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- |
| **TT** | **Chỉ số** | **Có TAĐMP n=28** | **Không TAĐMP n=78** | **p** |
| 1 | Tuổi chẩn đoán | 48,4 ± 12,9 | 48,5 ± 14,2 | 0,96 |
| 2 | Tuổi bị Raynaud | 47,6 ± 12,9 | 47,9 ± 14,2 | 0,93 |
| 3 | Giới nữ/nam | 19/9 | 64/14 | 0,16 |
| 4 | T.gian mắc bệnh | 3,8 ± 4,6 | 4 ± 5,4 | 0,8 |
| 5 | BMI | 19,1 ± 2,7 | 19,3 ± 2,5 | 0,8 |
| 6 | Hút thuốc lá | 2/28 | 5/78 | 0,8 |
| 7 | Loét, hoại tử đầu chi | 8/28 | 21/78 | 0,8 |
| 8 | Thiếu máu | 10/28 | 21/78 | 0,4 |
| 9 | TT tiêu hóa | 26/28 | 67/78 | 0,5 |
| 10 | Viêm cầu thận | 4/28 | 8/78 | 0,7 |
| 11 | **ML: sau 1 giờ** **sau 2 giờ** | **63 ± 40,7****84,4 ± 37** | **32,6 ± 22,8****57,8 ± 29,5** | **0,03****0,04** |
| 12 | CRP | 2,5 ± 3,7 | 1,8 ± 2,4 | 0,4 |
| 13 | Procalcitonin | 0,2 ± 0,2 | 0,15 ± 0,27 | 0,6 |
| 14 | Ferritin | 542,3 ± 556,9 | 893,9 ± 1397,2 | 0,1 |
| 15 | CK | 114,7 ± 100 | 502,8 ± 1611,5 | 0,08 |
| 16 | Nồng độ C3 | 1,03 ± 0,39 | 1,06 ± 0,34 | 0,7 |
| 17 | Nồng độ C4 | 0,25 ± 1,09 | 0,25 ± 1,63 | 0,9 |
| 18 | KT Scl-70 | 112,9 ± 175,9 | 88,5 ± 150,6 | 0,4 |
| 19 | ANA | 2,6 ± 1 | 2,3 ± 1,2 | 0,2 |
| 20 | **Thất phải** | **22,2 ± 3,8** | **19,5 ± 2,2** | **0,001** |
| 21 | **TD màng tim** | **13/28** | **18/78** | **0,02** |
| 22 | FVC | 67 ± 21,5 | 73 ± 17,5 | 0,14 |
| 23 | FEV1 | 69,7 ± 22,8 | 75,2 ± 18,1 | 0,25 |
| 24 | TLC | 71,3 ± 17,2 | 76,1 ± 19,9 | 0,5 |
| 25 | DLCO | 49 ± 43,6 | 64 ± 27,8 | 0,6 |
| 26 | **FVC/DLCO** | **4,79 ± 5,5** | **1,38 ± 0,71** | **0,008** |
| 27 | PaO2 | 81,9 ± 12,5 | 84,4 ± 12,4 | 0,5 |
| 28 | PaCO2 | 40,2 ± 6,7 | 42,7 ± 4,5 | 0,2 |
| 29 | SaO2 | 95,6 ± 2,6 | 95,5 ± 2,1 | 0,9 |
| 30 | **NT-ProBNP** | **289,2 ± 829,1** | **107,3 ± 473,2** | **0,03** |
| 31 | **Điểm Medsger** | **11,8 ± 3,1** | **9,6 ± 3,7** | **0,005** |
| 32 | Điểm Rodnan | 20,7 ± 5,7 | 19,6 ± 6,9 | 0,4 |
| 33 | **Rodnan >14** | **26/28** | **57/78** | **0,03** |
| 34 | **Điểm TT tim** | **2,5 ± 2,9** | **1,5 ± 2,1** | **0,02** |

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

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

|  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- |
| **TT** | **Chỉ số** | **Có TTPK** **n=81** | **Không TTPK n=25** | **p** |
| 1 | **Tuổi chẩn đoán** | **50 ± 14,1** | **43,6 ± 12,1** | **0,04** |
| 2 | **Tuổi bị Raynaud** | **49,3 ± 13,9** | **42,8 ± 12,5** | **0,04** |
| 3 | **Giới nữ/nam** | **59/22** | **24/1** | **0,03** |
| 4 | Tgian mắc bệnh | 4,1 ± 5,4 | 3,7 ± 4,5 | 0,7 |
| 5 | **BMI** | **18,9 ± 2,4** | **20,4 ± 2,6** | **0,01** |
| 6 | Hút thuốc lá | 7/81 | 0/25 | 0,1 |
| 7 | Loét, hoại tử đầu chi | 23/81 | 6/25 | 0,8 |
| 8 | TT tiêu hóa | 72/81 | 21/25 | 0,5 |
| 9 | Viêm cầu thận | 7/81 | 5/25 | 0,7 |
| 10 | Tổn thương tim | 41/81 | 11/25 | 0,6 |
| 11 | TAĐMP | 22/81 | 6/25 | 1 |
| 12 | Thiếu máu | 27/81 | 4/25 | 0,1 |
| 13 | ML: sau 1 giờ sau 2 giờ | 42,3 ± 31,267,2 ± 31,2 | 27,9 ± 21,151,1 ± 31,7 | 0,10,1 |
| 14 | **CRP** | **2,4 ± 3,0** | **0,55 ± 0,58** | **0,01** |
| 15 | Procalcitonin | 0,11 ± 0,1 | 0,25 ± 0,38 | 0,1 |
| 16 | Ferritin | 916,5 ± 1405,1 | 501,8 ± 563,7 | 0,2 |
| 17 | CK | 470,6 ± 1570,2 | 157,1 ± 184,4 | 0,4 |
| 18 | **Nồng độ C3** | **1,1 ± 0,3** | **0,9 ± 0,4** | **0,03** |
| 19 | Nồng độ C4 | 0,27 ± 0,16 | 0,2 ± 0,1 | 0,1 |
| 20 | **Kháng thể Scl-70** | **113,9 ± 173,4** | **33,7 ± 52,4** | **0,02** |
| 21 | ANA | 2,3 ± 1,1 | 2,5 ± 1,2 | 0,5 |
| 22 | **FVC** | **68,6 ± 18,5** | **80,5 ± 16,7** | **0,005** |
| 23 | **FEV1** | **71,4 ± 19,3** | **81,5 ± 18,7** | **0,02** |
| 24 | **SVC** | **70,4 ± 17,9** | **81,5 ± 17,4** | **0,007** |
| 25 | **TLC** | **71,9 ± 19,7** | **86,9 ± 11,8** | **0,04** |
| 26 | DLCO | 58,2 ± 28,9 | 78,7 ± 30,3 | 0,2 |
| 27 | FVC/DLCO | 1,99 ± 2,38 | 1,15 ± 0,57 | 0,4 |
| 28 | **PaO2** | **81,9 ± 12,4** | **90,2 ± 10,6** | **0,03** |
| 29 | PaCO2 | 42,6 ± 5,1 | 40,6 ± 5,2 | 0,2 |
| 30 | **SaO2** | **95,1 ± 2,3** | **96,7 ± 1,2** | **0,02** |
| 31 | NT-ProBNP | 159,6 ± 643,7 | 141,5 ± 372 | 0,8 |
| 32 | **Điểm Medsger** | **10,7 ± 3,4** | **8,7 ± 4,1** | **0,01** |
| 33 | **Điểm Rodnan** | **20,9 ± 6,5** | **16,8 ± 6,0** | **0,007** |
| 34 | **Điểm Rodnan >14** | **70/81** | **13/25** | **0,01** |

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

**Chương 4: Bàn luận**

 Bệnh XCBHT thường gặp ở độ tuổi trung niên, đa số là phụ nữ với nữ/nam là 3,6/1. Raynaud là biểu hiện thường gặp nhất và xuất hiện sớm nhất, hiện tượng Raynaud xuất hiện trước khi chẩn đoán bệnh 0,7 năm. Cứng da lan tỏa mặt, đầu chi, toàn thân với rối loạn sắc tố da (thâm nhiễm muối tiêu). Khi đánh giá độ dày da theo điểm Rodnan sửa đổi, trung bình 20 điểm là mức độ dày da nặng. Tổn thương đầu chi rất đa dạng: sẹo lõm teo da, loét, hoại tử đầu chi thậm chí cắt cụt chi làm ảnh hưởng đến cuộc sống của người bệnh. Tỷ lệ bệnh nhân có tăng các yếu tố viêm cao vì XCBHT là bệnh tự miễn nên thường có viêm cơ, viêm mạch và bệnh nhân có giảm miễn dịch do đó dễ bị nhiễm khuẩn. Cơ chế bệnh sinh của XCBHT là tổn thương mạch máu do đó rất nhiều các cơ quan trong cơ thể bị ảnh hưởng. Tổn thương tiêu hóa với viêm dạ dày, trào ngược dạ dày, thực quản, giảm hấp thu các chất nên bệnh nhân thường bị suy dinh dưỡng, thiếu máu. Tỷ lệ viêm cầu thận là 11,3% với biểu hiện protein niệu, hồng cầu, bạch cầu niệu. Tổn thương tim mạch với rối loạn dẫn truyền, thay đổi trục điện tim, tràn dịch màng ngoài tim. Tổn thương huyết học với biểu hiện thiếu máu, tăng hoặc giảm bạch cầu, tăng hoặc giảm tiểu cầu. Tự kháng thể: Kháng thể kháng Scl-70 dương tính 45,3%, đây là kháng thể rất đặc hiệu cho XCBHT liên quan đến chẩn đoán, tiên lượng bệnh. Kháng thể này thường gặp ở bệnh nhân XCBHT lan tỏa, hay gặp ở bệnh nhân xơ phổi, có liên quan với mức độ nặng của bệnh qua chỉ số Medsger và mức độ dày da qua chỉ số Rodnan.

 Các loại tổn thương phổi: TTPK 76,4%, TAĐMP 26,4%, phối hợp cả TTPK và TAĐMP 20,8%. Biến chứng phổi là một trong những biểu hiện thường gặp nhất, là nguyên nhân hàng đầu gây tử vong ở bệnh nhân XCBHT. Tổn thương phổi trong XCBHT được xác định bởi nhiều biện pháp, thường sử dụng nhất là thăm dò chức năng phổi với đánh giá FVC, dung tích toàn phổi và DLCO, chụp X quang ngực, chụp cắt lớp vi tính nhu mô phổi độ phân giải cao hoặc nội soi phế quản với rửa phế nang

 Thăm dò chức năng thông khí phổi với đo phế dung kế (FVC, FEV1, SVC, FEV1/FVC), thăm dò thông khí phổi toàn thân (TLC, RV), khả năng khuyếch tán khí CO (DLCO) thu được kết quả: RLTKHC đơn thuần 64,2%, rối loạn thông khí hỗn hợp 0,9%. Ở bệnh XCBHT đa số là RLTKHC với giảm FVC, TLC. TLC thường giảm sớm hơn FVC, tuy nhiên thăm dò thông khí phổi toàn thân không thể thực hiện thường quy, đo đó thường dựa vào FVC và phối hợp với các xét nghiệm khác để đánh giá các tổn thương phổi. DLCO là chỉ số rất nhạy để đánh giá các tổn thương ở phổi, chỉ số này giảm cả trong bệnh lý nhu mô (tổ chức kẽ) và bệnh lý mạch máu phổi (tăng áp mạch phổi).

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

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

**Kết luận**

1. **Đặc điểm lâm sàng, cận lâm sàng.**
* Tổn thương da: 100% Raynaud, sạm da 89,6%, giảm sắc tố da 72,6%. Điểm dày da theo Rodnan sửa đổi 20 ± 6,6. Tổn thương đầu chi: cắt cụt chi 8,5%, loét đầu chi 26,4%, hoại tử đầu chi 19,8%, sẹo lõm teo da đầu chi 74,5%.
* Tổn thương cơ, xương khớp 87,7%. Tổn thương tiêu hóa 87,7%. Tổn thương thận 11,3%. Tổn thương huyết học: 69,8%. Tổn thương tim: 49,1%.
* Rối loạn miễn dịch: kháng thể kháng Scl-70 dương tính 45,3%,
* Tổn thương phổi kẽ 76,4%, tăng áp động mạch phổi 26,4%, phối hợp cả tổn thương phổi kẽ và tăng áp động mạch phổi 20,8%.
* Điểm Medsger đánh giá mức độ nặng của bệnh: 10,2 ± 3,6.
1. **Rối loạn chức năng thông khí phổi**
* Kết quả thăm dò chức năng thông khí phổi (%): Rối loạn thông khí hạn chế 64,2%, FVC 71,4 ± 18,8, TLC 75 ± 19,2, DLCO 61,9 ± 29,5.
* Tương quan giữa DLCO, TLC, FVC và điểm Medsger (r= -0,56, r = -0,46, r = -0,48).
* Tương quan giữa FVC và điểm Rodnan (r= -0,41).
* Có nguy cơ giảm FVC, tăng điểm Medsger, điểm Rodnan ở bệnh nhân có kháng thể kháng Scl-70 dương tính và.
* Có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê về các chỉ số FVC, FEV1, TLC, PaO2, RLTKHC, kháng thể kháng Scl-70, điểm Medsger, điểm Rodnan giữa bệnh nhân xơ cứng bì hệ thống có tổn thương phổi kẽ và không có tổn thương phổi kẽ.
* Có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê về các chỉ số máu lắng, đường kính thất phải, tràn dịch màng ngoài tim, FVC/DLCO, NT-proBNP, điểm Medsger, điểm Rodnan >14 giữa bệnh nhân có TAĐMP và bệnh nhân không có TAĐMP.
* Có mối liên quan có ý nghĩa thống kê giữa rối loạn thông khí hạn chế và tổn thương phổi kẽ, kháng thể kháng Scl-70. Không thấy có tương quan giữa tăng áp động mạch phổi và rối loạn thông khí hạn chế.

**CÁC CÔNG TRÌNH ĐÃ CÔNG BỐ LIÊN QUAN ĐẾN LUẬN ÁN**

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