

ĐẠI HỌC HUẾ
TRƯỜNG ĐẠI HỌC Y - DƯỢC

DƯƠNG MINH TRÍ

**NGHIÊN CỨU ĐẶC ĐIỂM LÂM SÀNG,
CẬN LÂM SÀNG VÀ BIẾN THỂ RS35705950
CỦA GEN MUC5B TRÊN BỆNH NHÂN
VIÊM KHỚP DẠNG THẤP CÓ BỆNH PHỔI MÔ KẾ**

TÓM TẮT LUẬN ÁN TIẾN SĨ Y HỌC

Ngành: NỘI KHOA

Mã số: 9720107

HUẾ, NĂM 2026

Công trình được hoàn thành tại:

.....
.....

Người hướng dẫn khoa học:

1. PGS.TS. HOÀNG BÙI BẢO

2. TS. TRỊNH HOÀNG KIM TÚ

Phản biện 1:

Phản biện 2:

Phản biện 3:

Luận án sẽ được bảo vệ tại Hội đồng chấm luận án cấp

Đại học Huế họp tại:

Vào hồi giờ.....ngày.....tháng.....năm.....

Có thể tìm hiểu luận án tại thư viện:

.....
.....
.....

ĐẠI HỌC HUẾ
TRƯỜNG ĐẠI HỌC Y - DƯỢC

DƯƠNG MINH TRÍ

**NGHIÊN CỨU ĐẶC ĐIỂM LÂM SÀNG,
CẬN LÂM SÀNG VÀ BIẾN THỂ RS35705950
CỦA GEN MUC5B TRÊN BỆNH NHÂN
VIÊM KHỚP DẠNG THẤP CÓ BỆNH PHỔI MÔ KẼ**

TÓM TẮT LUẬN ÁN TIẾN SĨ Y HỌC

Ngành: NỘI KHOA

Mã số: 9720107

HUẾ, NĂM 2026

ĐẶT VẤN ĐỀ

Viêm khớp dạng thấp (VKDT) là bệnh khớp viêm mạn tính, có tính chất tự miễn, hay gặp nhất trong các bệnh lý về khớp. Đây là bệnh phổ biến ở Việt Nam cũng như nhiều nước khác trên thế giới. Tỷ lệ mắc bệnh khoảng 0,5-1% dân số một số nước Châu Âu và khoảng 0,17-0,3% ở các nước châu Á. Tổn thương cơ bản và sớm nhất của bệnh là viêm màng hoạt dịch của nhiều khớp, thường biểu hiện ở các khớp nhỏ và trung bình.

Trong số các phát hiện quan trọng, biến thể gen đoạn *MUC5B* được tìm thấy có mối liên quan rõ ràng hơn cả đến bệnh phổi mô kẽ ở bệnh nhân VKDT, đặc biệt ở quần thể Châu Âu. Bệnh nhân VKDT có mang các biến thể gen đoạn *MUC5B* sẽ có nguy cơ bị bệnh phổi mô kẽ tăng gấp 3,1 lần và tăng nguy cơ viêm phổi kẽ được phát hiện trên chụp CLVT độ phân giải cao gấp 6,1 lần.

Tại Việt Nam, hiện nay việc điều trị bệnh VKDT vẫn đang là một thách thức trong thực hành lâm sàng. Bên cạnh đó, việc phát hiện, điều trị và quản lý bệnh lý phổi mô kẽ ở bệnh nhân VKDT vẫn còn nhiều tranh cãi giữa các nhà lâm sàng. Các nghiên cứu báo cáo về lâm sàng, các yếu tố nguy cơ và điều trị cho bệnh phổi mô kẽ trên bệnh VKDT còn rất ít. Tại khu vực phía Nam vẫn chưa ghi nhận báo cáo nào về vấn đề này và đặc biệt là nghiên cứu về biến thể gen. Chính vì vậy chúng tôi tiến hành nghiên cứu này với câu hỏi nghiên cứu là: ***Như vậy tỉ lệ biến thể gen MUC5B, đặc điểm lâm sàng, cận lâm sàng của bệnh phổi mô kẽ trên bệnh VKDT là như thế nào?***. Từ đó chúng tôi cho ra mục tiêu nghiên cứu:

1. *Xác định tỉ lệ BPMK, đặc điểm lâm sàng, cận lâm sàng và mô tả biến thể rs35705950 của gen MUC5B trên BN VKDT có BPMK.*

2. *Đánh giá mối liên quan giữa đặc điểm LS, CLS, biến thể rs35705950 gen MUC5B, hoạt tính bệnh với 4 thể BPMK.*

Chương 1 TỔNG QUAN TÀI LIỆU

1.3. CÁC YẾU TỐ NGUY CƠ TIỀN TRIỂN BỆNH PHỔI MÔ KẼ TRÊN BỆNH NHÂN VIÊM KHỚP DẠNG THẤP

Có nhiều yếu tố liên quan đến viêm phổi kẽ ở bệnh nhân viêm khớp dạng thấp: tuổi, giới, hút thuốc, nồng độ cao của anti CCP, RF huyết thanh, mức độ hoạt động bệnh.

1.3.1. Tuổi

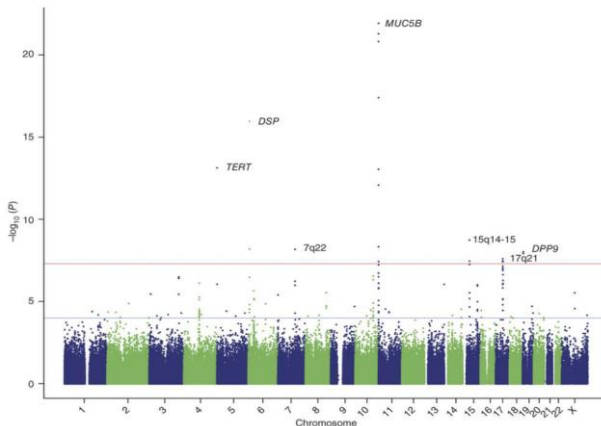
1.3.2. Giới

1.3.3. Hút thuốc lá

1.3.4. RF và anticyclic citrullinated protein antibodies (ACPAs)

1.3.5. Yếu tố di truyền - *MUC5B*

Nghiên cứu của Juge P.A phát hiện ra rằng có một nền tảng di truyền chung giữa viêm phổi mô kẽ thường gặp trên bệnh nhân viêm khớp dạng thấp và bệnh xơ phổi vô căn gồm rs35705950, một biến thể promoter *MUC5B*, đại diện cho yếu tố nguy cơ di truyền chính trong cả hai bệnh. Nghiên cứu thấy rằng, biến thể promoter *MUC5B* có liên quan đến việc tăng nguy cơ bệnh phổi mô kẽ ở bệnh nhân viêm khớp dạng thấp. *MUC5B* mã hóa một protein mucin đóng vai trò thiết yếu trong việc tiết chất nhầy ở nhiều cơ quan, bao gồm cả phổi. Tuy nhiên, cơ chế gây bệnh chính xác của nó vẫn chưa được mô tả rõ ràng. Bệnh phổi mô kẽ liên quan đến viêm khớp dạng thấp có một số đặc điểm chung với bệnh xơ phổi vô căn, bao gồm cùng các yếu tố nguy cơ môi trường, tỷ lệ phổ biến cao của kiểu hình viêm phổi kẽ thông thường, bệnh xơ phổi tiến triển và khả năng sống sót kém. Một nghiên cứu giải trình tự exome cho thấy bệnh nhân viêm khớp dạng thấp có liên quan bệnh phổi mô kẽ có dư thừa các biến thể trong các gen trước đây có liên quan đến bệnh viêm phổi kẽ gia đình, bao gồm *TERT*, *RTEL1*, *PARN* và *SFTPC*. Việc xác định kiểu gen của đa hình đơn nucleotide *MUC5B* rs35705950 sử dụng bằng xét nghiệm phản ứng chuỗi polymerase định lượng qPCR.



Hình 1.5: Các gene di truyền liên quan đến bệnh phổi mô kẽ
“Nguồn: Fingerlin TE, 2013”

1.5. TÌNH HÌNH NGHIÊN CỨU TRÊN THẾ GIỚI VÀ TRONG NƯỚC

Trên thế giới hiện có nhiều nghiên cứu mới về bệnh phổi mô kẽ trên nền viêm khớp dạng thấp. Nghiên cứu tổng hợp của Meihua Qiu ghi nhận về các yếu tố liên quan đến tỷ lệ tử vong trong BPMK liên quan đến viêm khớp dạng thấp bao gồm: lớn tuổi (HR = 1,04, 95% CI 1,03–1,05), giới tính nam (HR = 1,44, 95% CI 1,21–1,73), có tiền sử hút thuốc (HR = 1,42, 95% CI 1,03–1,96), khả năng khuếch tán thấp hơn của phổi đối với carbon monoxide (DLCO)% dự đoán (HRs = 0,98, 95% CI 0,97–1,00), dung tích sống gắng sức (FVC)% dự đoán (HRs = 0,99, 95% CI 0,98–1,00), chỉ số sinh lý tổng hợp (CPI) (HRs = 1,04, KTC 95% 1,02–1,06), mô hình viêm phổi kẽ thông thường (UIP) trên CLVT (HRs = 1,88, KTC 95% 1,14–3,10 và RRs = 1,90, KTC 95% 1,50–2,39), khí phế thũng hiện diện (HR = 2,31, KTC 95% 1,58–3,39), và đợt cấp bệnh phổi mô kẽ (HRs = 2,70, KTC 95% 1,67–4,36) có liên quan đến tăng tỷ lệ tử vong trong bệnh phổi mô kẽ trên nền viêm khớp dạng thấp, trong khi tình trạng dương tính với yếu tố thấp khớp (RF) không liên quan.

Tại Việt Nam, nghiên cứu của Tạ Thị Hương Trang đánh giá một số yếu tố liên quan đến viêm phổi kẽ ở bệnh nhân viêm khớp dạng thấp gồm 212 bệnh nhân viêm khớp dạng thấp được chẩn đoán theo tiêu chuẩn ACR 1987 và /hoặc ACR/EULAR 2010 chia thành 2 nhóm: Nhóm 1 gồm 145 bệnh nhân viêm khớp dạng thấp không có viêm phổi kẽ, nhóm 2 gồm 67 bệnh nhân viêm khớp dạng thấp có viêm phổi kẽ được xác định theo tiêu chuẩn chẩn đoán viêm phổi kẽ của ATS/ERS/JRS/ALAT 2011. Trong nghiên cứu này tác giả thấy có mối liên quan giữa viêm phổi kẽ với tuổi: bệnh nhân viêm khớp dạng thấp trên 65 tuổi có tỷ lệ mắc viêm phổi kẽ cao hơn nhóm bệnh nhân viêm khớp dạng thấp có tuổi nhỏ hơn 65 với $p < 0,05$ và OR 1,95. Bệnh nhân viêm khớp dạng thấp hút thuốc lá có tỷ lệ mắc viêm phổi kẽ cao hơn nhóm bệnh nhân không hút thuốc lá với $p < 0,05$ và OR là 3,3. Nồng độ RF, nồng độ anti CCP huyết thanh ở nhóm bệnh nhân viêm khớp dạng thấp có viêm phổi kẽ cao hơn nhóm bệnh nhân viêm khớp dạng thấp không có viêm phổi kẽ với $p < 0,05$. Không có mối liên quan giữa viêm phổi kẽ với giới, mức độ hoạt động bệnh với $p > 0,05$.

Chương 2

ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

2.1. MỤC TIÊU NGHIÊN CỨU

1. Xác định tỉ lệ BPMK, đặc điểm lâm sàng, cận lâm sàng và mô tả tỉ lệ biến thể rs35705950 của gen *MUC5B*, trên BN VKDT có BPMK.

2. Đánh giá mối liên quan giữa đặc điểm LS, CLS, biến thể rs35705950 gen *MUC5B*, hoạt tính bệnh với 4 thể BPMK.

2.2. ĐỐI TƯỢNG NGHIÊN CỨU

Tất cả 306 BN VKDT, trong đó 101 BN có BPMK và 205 BN không có BPMK được chẩn đoán, điều trị và theo dõi ở khoa Nội Cơ Xương Khớp tại Bệnh viện Nhân Dân Gia Định trong khoảng thời gian từ 01/2023 đến 05/2024.

2.2.1. Tiêu chuẩn nhận vào

- Bệnh nhân ≥ 18 tuổi, được chẩn đoán VKDT theo tiêu chuẩn EULAR/ACR 2010.

- Kèm bệnh phổi mô kẽ được chẩn đoán trên hình ảnh CLVT độ phân giải cao theo tiêu chuẩn ATS/ERS/JRS/ALAT 2018.

- Bệnh nhân đồng ý tham gia nghiên cứu.

2.2.2. Tiêu chuẩn loại trừ

- Bệnh nhân VKDT có kết hợp với các bệnh lý tự miễn khác.

- Bệnh nhân tự ý dùng các loại thuốc nam không rõ loại hoặc không tuân thủ điều trị.

- Bệnh nhân được chẩn đoán viêm phổi có kết quả cấy đàm dương tính hoặc đang điều trị viêm phổi chẩn đoán bởi BS chuyên khoa nội hô hấp.

- Bệnh nhân có chống chỉ định chụp CLVT có độ phân giải cao: mang thai, từ chối chụp CLVT.

- Bệnh nhân có các biến cố nghiêm trọng do các bệnh lý hoặc tai nạn trong thời gian nghiên cứu dẫn đến tử vong hoặc thở máy kéo dài.

- Bệnh nhân bỏ tham gia nghiên cứu giữa chừng.

2.3. NỘI DUNG VÀ ĐỊA ĐIỂM NGHIÊN CỨU

2.3.1. Thời gian nghiên cứu

Nghiên cứu từ tháng 01/2023 đến tháng 05/2024.

2.3.2. Địa điểm nghiên cứu

Khoa Nội Cơ Xương Khớp, Bệnh viện Nhân Dân Gia Định.

Khoa Sinh Hóa Huyết Học, Bệnh viện Nhân Dân Gia Định.

Khoa Chẩn đoán hình ảnh, Bệnh viện Nhân Dân Gia Định.

Trung tâm Y Sinh học phân tử, Đại học Y Dược Thành phố Hồ Chí Minh.

2.4. PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

2.4.1. Thiết kế nghiên cứu

Nghiên cứu cắt ngang.

2.4.2. Cỡ mẫu của nghiên cứu

Chúng tôi tính công thức cỡ mẫu theo mục tiêu 1: **Xác định tỉ lệ biến thể bệnh phổi mô kẽ trên BN VKDT.**

Số lượng bệnh nhân cần cho nghiên cứu được tính dựa vào công thức ước lượng cỡ mẫu theo một tỉ lệ bệnh trong dân số.

Cỡ mẫu được tính theo công thức sau:

$$n = \frac{Z^2_{(1-\frac{\alpha}{2})} \times p(1-p)}{d^2}$$

Trong đó, p là tỷ lệ thành công, d là sai số biên, $Z_{(1-\alpha/2)}$ là xác suất của phân phối chuẩn ở xác suất sai lầm α .

- Xác suất sai lầm $\alpha = 0,05$ thì $Z_{(1-\alpha/2)} = 1,96$.

- Tác giả Tạ Thị Hương Trang đánh giá đặc điểm lâm sàng, cận lâm sàng và yếu tố nguy cơ BPMK ở bệnh nhân VKDT ở từ tháng 11 năm 2015 đến tháng 3 năm 2020 tại bệnh viện Bạch Mai ghi nhận tỷ lệ này là 31,6%--> chọn $p = 0,316$

- d: độ chính xác (hay là sai số cho phép), chọn $d = 0,1$.

Từ công thức trên, chúng tôi tính được cỡ mẫu n chọn từ 84 BN VKDT có BPMK trở lên. Trong nghiên cứu chúng tôi đã thu nhận được 101 BN VKDT có BVMK → thỏa tiêu số lượng cỡ mẫu

2.4.5. Các biến số thu thập

2.4.5.1. Lâm sàng

- Đặc điểm về giới tính: có 2 giá trị Nam và Nữ.

- Đặc điểm tuổi: thể hiện tuổi trung bình và chia thành các nhóm tuổi: < 40 tuổi, 40 – 49 tuổi; 50 – 59 tuổi; 60 – 69 tuổi và ≥ 70 tuổi.

- Tiền sử bệnh lý về phổi: Ghi nhận các bệnh lý phổi trước đây của bệnh nhân bao gồm các giá trị: lao phổi, giãn phế quản, tổn thương phổi do covid, hút thuốc lá. Biến số tổn thương phổi do covid được xác định thông qua hồ sơ bệnh án của bệnh nhân.

- Tiền sử bệnh VKDT:

- Triệu chứng lâm sàng:

Mức độ khó thở: thang điểm mMRC: bao gồm 5 mức độ từ 0 đến 4

- Số khớp sưng, số khớp đau (theo DAS28) gồm các khớp sau: khớp móm cùng vai, khớp khuỷu tay, khớp cổ tay, khớp bàn ngón tay 1 đến 5, khớp ngón tay gân 1 đến 5, khớp gối (tính cả 2 bên).

- Thang điểm đau VAS (Visual Analogue Score) :

Chỉ số CDAI (clinical disease activity index):

Chỉ số SDAI (simplified disease activity index):

Chỉ số DAS 28 (Disease Activity Score With 28-Joint Counts):

2.4.5.2. Cận lâm sàng

Các chỉ số huyết học:

Đánh giá giai đoạn bệnh theo Steinbrocker dựa vào chức năng vận động và tổn thương X- quang của khớp:

Đánh giá hình ảnh CLVT độ phân giải cao:

Mức độ tổn thương phổi của BPMK:

Hình ảnh xơ phổi:

Các tổn thương khác của phổi :

Đánh giá chức năng phổi:

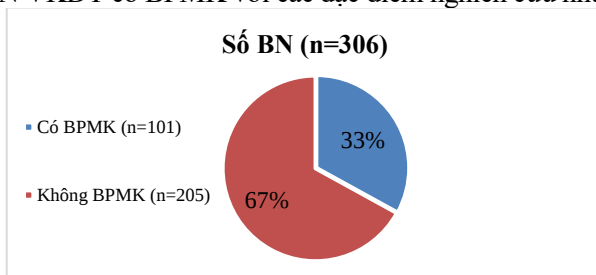
2.8. Đạo đức nghiên cứu

Chúng tôi tiến hành nghiên cứu sau khi được sự đồng ý của lãnh đạo khoa Nội Cơ Xương Khớp và thông qua hội đồng Y đức tại Bệnh viện Nhân dân Gia Định và thông qua hội đồng Y đức của Đại học Y Dược Huế. Giấy chấp thuận với mã số H2022/519 ngày 16/12/2022

Chương 3

KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU

Qua thời gian nghiên cứu từ 04/2023 đến 05/2024, chúng tôi thu nhận được 306 BN VKDT tới khám và điều trị tại khoa Nội Cơ Xương Khớp - Bệnh viện Nhân dân Gia Định, trong đó 205 BN VKDT không BPMK và 101 BN VKDT có BPMK với các đặc điểm nghiên cứu như sau:



Biểu đồ 3.1: Tỷ lệ BN VKDT có BPMK

Nhận xét:

- Ghi nhận có 101 BN VKDT có BPMK (chiếm tỷ lệ 33%) được chẩn đoán qua hình ảnh CLVT ngược.

3.1. ĐẶC ĐIỂM LÂM SÀNG, CẬN LÂM SÀNG TRÊN BN VKDT CÓ BỆNH PHỔI MÔ KỂ VÀ TỈ LỆ BIẾN THỂ rs35705950 CỦA GEN *MUC5B*

3.1.1. Đặc điểm lâm sàng

Giới tính:

Bảng 3.1: Đặc điểm giới tính

		Bệnh nhân VKDT		Giá trị p
		Nhóm BPMK (n=101)	Nhóm không BPMK (n=205)	
Giới tính	Nam	9 (8,9)	29 (14,1)	0,192¶
	Nữ	92 (91,1)	176 (85,9)	

Tuổi:

Bảng 3.2: Đặc điểm tuổi

		Bệnh nhân VKDT		Giá trị p
		Nhóm BPMK (n=101)	Nhóm không BPMK (n=205)	
Nhóm tuổi	< 40	4 (4,0)	18 (8,8)	0,333¶
	40 - 49	10 (9,9)	20 (9,8)	
	50 – 59	40 (39,6)	62 (30,2)	
	60 - 69	30 (29,7)	72 (35,1)	
	≥ 70	17 (16,8)	33 (16,1)	
Tuổi trung bình		59,63 ± 11,51	58,57 ± 12,46	0,473‡

Bảng 3.6: Triệu chứng lâm sàng hô hấp

		Bệnh nhân VKDT		Giá trị p
		Nhóm BPMK (n=101)	Nhóm không BPMK (n=205)	
Thang điểm mMRC	Độ 0	37 (36,6)	167 (81,5)	<0,001¶
	Độ 1	50 (49,5)	32 (15,6)	
	Độ 2	10 (9,9)	2 (1,0)	
	Độ 3	1 (1,0)	3 (1,5)	
	Độ 4	3 (3,0)	1 (0,5)	

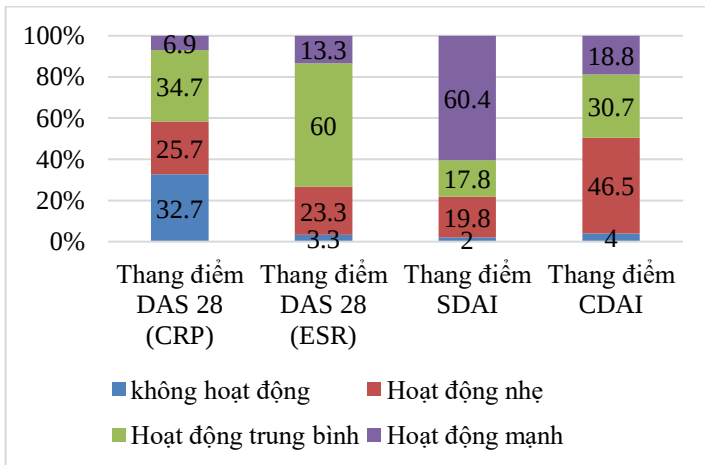
¶: Phép kiểm Chi bình phương

Nhận xét:

- BN VKDT kèm BPMK có triệu chứng hô hấp nhiều hơn so với nhóm không BPMK có ý nghĩa thống kê. Triệu chứng ho khan chiếm 16,8% và khó thở chiếm 63,4%.

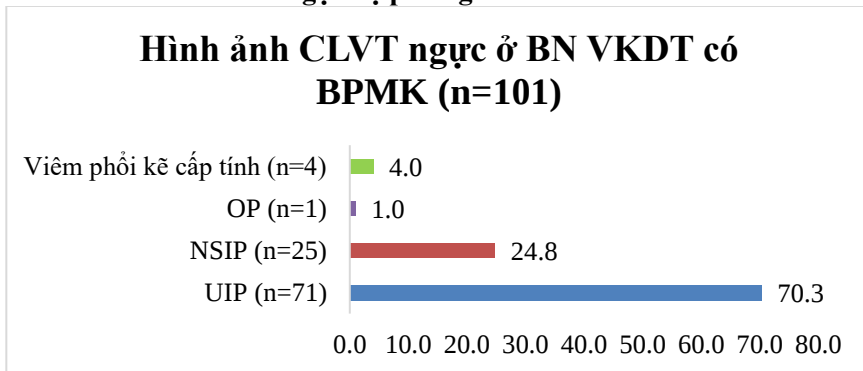
- Về mức độ khó thở ở nhóm BPMK, hầu hết là khó thở ít độ 1 theo mMRC chiếm 49,5%. Nhóm BN có triệu chứng khó thở trung bình trở lên chiếm 13,9%.

3.1.5. Đánh giá mức độ hoạt động bệnh qua các thang điểm



Biểu đồ 3.2: Mức độ hoạt động bệnh nhóm BN VKDT có BPMK qua các thang điểm

3.1.6. Hình ảnh CLVT ngực độ phân giải cao ở nhóm BN có BPMK



Biểu đồ 3.3: Hình ảnh tổn thương BPMK ở BN VKDT trên CLVT ngực độ phân giải cao

(UIP: Viêm phổi mô kẽ thường gặp; NSIP: Viêm phổi mô kẽ không điển hình; OP: Viêm phổi tổ chức hoá không rõ nguồn gốc)

3.1.8. Tần suất các kiểu allele trong nhóm bệnh nhân viêm khớp dạng thấp có bệnh phổi mô kẽ

Bảng 3.12: Tần suất các kiểu allele trong nhóm viêm khớp dạng thấp có bệnh phổi mô kẽ

		Các kiểu allele gen <i>MUC5B</i>			Giá trị p
		GT (n=17)	GG (n 289)	TT (n=0)	
VKDT	Nhóm BPMK (n =101)	16 (15,8)	85 (84,2)	0	<0,001 [§]
	Nhóm không có BPMK (n = 205)	1 (0,5)	204 (99,5)	0	
Mức độ tổn thương BPMK	<= 10%	13 (81,2)	71 (84,5)	0	0,167 [§]
	10,1 – 25%	1 (6,3)	11 (13,1)	0	
	>25%	2 (12,5)	2 (2,4)	0	

§: Phép kiểm chính xác Fisher

¶: Phép kiểm Chi bình phương

3.1.9. Các yếu tố ảnh hưởng khả năng bị BPMK ở BN VKDT

Chúng tôi tiến hành phân tích đơn biến các yếu tố có khả năng ảnh hưởng đến nguy cơ bị BPMK ở BN VKDT.

3.2. MỐI LIÊN QUAN GIỮA ĐẶC ĐIỂM LS, CLS, BIẾN THỂ RS35705950 GEN MUC5B, HOẠT TÍNH BỆNH VỚI 4 THỂ BPMK

3.2.1. Mối tương qua về đặc điểm lâm sàng với 4 kiểu hình tổn thương BPMK

Bảng 3.17: Liên quan lâm sàng và kiểu tổn thương BPMK

		Hình thái tổn thương BPMK			Giá trị p
		UIP (n=70)	NSIP (n=24)	OP/AIP (n=7)	
Nhóm BMI > 25	Có	17 (24,3)	3 (12,5)	4 (57,1)	0,05§
	Không	53 (75,7)	21 (87,5)	3 (42,9)	
Triệu chứng hô hấp	Ho	9 (12,9)	6 (25,0)	2 (28,6)	0,269
	Khó thở	43 (61,4)	17 (70,8)	4 (57,1)	0,668
Thang điểm mMRC	Độ 0	27 (38,6)	7 (29,2)	3 (42,9)	0,01
	Độ 1	33 (47,1)	15 (62,5)	2 (28,6)	
	Độ 2	8 (11,4)	2 (8,3)	0 (0,0)	
	Độ 3	1 (1,4)	0 (0,0)	0 (0,0)	
	Độ 4	1 (1,4)	0 (0,0)	2 (28,6)	

3.2.4. Liên quan biến thể rs35705950 gen MUC5B với kiểu tổn thương BPMK

Bảng 3.23: Liên quan biến thể rs35705950 gen MUC5B với kiểu tổn thương BPMK

		Hình thái tổn thương BPMK			Giá trị p
		UIP (n=70)	NSIP (n=24)	OP/ AIP (n=7)	
Biến thể rs35705950 gen MUC5B	Kiểu allele GT	11 (15,7)	0 (0,0)	5 (71,4)	<0,001§
	Kiểu allele GG	59 (84,3)	24 (100,0)	2 (28,6)	

§: Phép kiểm chính xác Fisher

Nhận xét:

- Biến thể rs35705950 gen MUC5B có xu hướng làm tăng tỉ lệ tổn thương dạng OP/ AIP ở BN VKDT có BPMK có ý nghĩa thống kê.

Chương 4

BÀN LUẬN

4.1.8. Biểu thể rs35705950 của gen *MUC5B*

Mặc dù cơ chế chính xác mà VKDT-BPMK xảy ra vẫn chưa được biết, nhưng các yếu tố di truyền như tuổi tác, giới tính, chủng tộc, và tự kháng thể, các yếu tố dạng thấp (RF) và kháng thể kháng peptide citrullin hóa vòng (CCP) (ACPA), đã được đề xuất là yếu tố nguy cơ. Một số bệnh nhân bị viêm khớp dạng thấp có thể có đặc điểm di truyền liên quan với BPMK. Kháng nguyên bạch cầu người (HLA)-B54, HLA-DQ1B * 0601, HLA-B40, HLA-DR4 và chất ức chế protease mã hóa trang α -1 làm tăng nguy cơ mắc BPMK trong viêm khớp dạng thấp, trong khi HLA-DRB1 có liên quan đến bệnh viêm khớp dạng thấp nhưng lại giảm tỷ lệ VKDT có BPMK đã được chứng minh. Giống như các BPMK khác, phản ứng viêm kích hoạt các cytokine, chemokine và các yếu tố tăng trưởng, như yếu tố hoại tử u (TNF), yếu tố tăng trưởng nội mô mạch máu (VEGF), yếu tố tăng trưởng có nguồn gốc tiểu cầu (PDGF) và interleukin (IL) đã được chứng minh góp phần vào quá trình biệt hoá và tăng sinh của nguyên bào sợi, tăng tổng hợp và lắng đọng của chất nền ngoại bào (ECM) và tăng hoạt tính của matrix metalloproteinase (MMP) dẫn tới BPMK. Các nguyên bào sợi trong màng hoạt dịch đóng một vai trò tương tự trong sinh bệnh học của các biểu hiện tại khớp ở bệnh nhân VKDT.

Jeganathan và cộng sự đã chứng minh rằng tỷ lệ tử vong liên quan đến VKDT và VKDT-BPMK thay đổi đáng kể tùy thuộc vào chủng tộc của bệnh nhân. Nhìn chung, tỷ lệ tử vong liên quan đến VKDT-BPMK cao nhất ở người gốc Tây Ban Nha (cao hơn 26% so với người da trắng), tiếp theo là người da trắng và thấp nhất ở người da đen (thấp hơn 27% so với người da trắng) ở Hoa Kỳ trong khoảng thời gian từ 2005 đến 2018. Người Mỹ bản địa dễ bị VKDT hơn người da trắng. Hơn nữa, bệnh viêm phổi kẽ do thuốc gây ra thường xuyên hơn ở người dân Nhật Bản so với những người thuộc các dân tộc khác và tình trạng trầm trọng cấp tính của BPMK cũng xảy ra thường xuyên hơn ở dân số Nhật Bản so với các dân tộc khác.

KẾT LUẬN

1. Đặc điểm lâm sàng, cận lâm sàng trên BN VKDT có bệnh phổi mô kẽ và tỉ lệ biến thể rs35705950 của gen *MUC5B*

- Tỉ lệ nữ giới chiếm chủ yếu. Tỉ lệ Nam: nữ là 1:9. Tuổi trung bình của BN VKDT có BPMK là 59,6 tuổi. Nhóm tuổi từ 50 – 59 tuổi chiếm tỉ lệ nhiều nhất là 39,6%.

- Thời gian mắc bệnh trên 5 năm ở nhóm VKDT có BPMK là 42,5%. Thời gian mắc bệnh VKDT > 5 năm có liên quan đến tỉ lệ BPMK có ý nghĩa thống kê.

- Tỉ lệ BN thừa cân béo phì ở nhóm BPMK là 38,6%. BN VKDT thừa cân béo phì có liên quan đến BPMK có ý nghĩa thống kê.

- BN VKDT kèm BPMK có triệu chứng hô hấp nhiều hơn so với nhóm không BPMK có ý nghĩa thống kê. Triệu chứng ho khan chiếm 16,8% và khó thở chiếm 63,4%. Hầu hết là khó thở ít độ 1 theo mMRC chiếm 49,5%.

- 2/3 BN VKDT có BPMK biểu hiện đau khớp từ 1-10 khớp, và hơn ½ BN có BPMK không có sưng các khớp. Đa phần mức độ đau nhẹ theo thang điểm VAS chiếm 64,4%.

- Hầu hết các chỉ số huyết học, tốc độ máu lắng, men gan đều nằm trong giới hạn bình thường. Không có sự khác biệt có ý nghĩa giữa 2 nhóm BN.

- 2/3 BN VKDT có BPMK biểu hiện dạng viêm phổi mô kẽ thường gặp (UIP) trên hình ảnh CLVT ngực độ phân giải cao. Hình ảnh viêm phổi mô kẽ không điển hình (NSIP) chiếm tỉ lệ 24,8%. Hình ảnh viêm phổi tổ chức hoá (OP) hoặc viêm cấp tính lan tỏa rất ít gặp, chiếm tỉ lệ lần lượt là 1% và 4%. Hầu hết BN có mức độ tổn thương phổi mô kẽ từ 5-10% thể tích phổi và hơn ½ BN có hình ảnh xơ phổi kèm theo trên CLVT ngực.

- 2/3 BN có chỉ số FVC ở mức bình thường. 18,7% rối loạn thông khí hạn chế mức độ nhẹ, 3,3% mức độ vừa và có sự liên quan tuyến tính giữa mức độ tổn thương phổi của BPMK và chỉ số FVC. Mức độ tổn thương càng nặng thì chỉ số FVC càng giảm.

- 2/3 BN kèm BPMK đo khả năng khuếch tán khí CO có bất thường qua chỉ số DLCO. Mức nhẹ chiếm chủ yếu là 39,6%, mức trung bình là 18,7% và có sự liên quan tuyến tính giữa mức độ tổn thương phổi của BPMK và chỉ số DLCO. Mức độ tổn thương càng nặng thì chỉ số DLCO càng giảm

- Không ghi nhận kiểu allele TT trong dân số nghiên cứu. Tỷ lệ bệnh nhân mang kiểu allele GT ở BN VKDT là 17/306 TH chiếm 5,6%. Nghiên cứu cũng cho thấy sự hiện diện chủ yếu của allele G với tần suất 97,22%, trong khi allele T chiếm tỷ lệ thấp hơn đáng kể là 2,78%

- Có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê giữa tỷ lệ các kiểu allele ở BN VKDT có và không có BPMK, với nhóm có BPMK có tỉ lệ biến thể gen *MUC5B* cao hơn nhóm còn lại.

- Không có mối liên quan giữa tuổi và kiểu allele ở nhóm bệnh nhân viêm khớp dạng thấp có hay không bệnh phổi mô kẽ

- Phân tích đơn biến cho thấy các yếu tố nguy cơ dẫn đến BPMK ở BN VKDT bao gồm:

- + Thời gian mắc bệnh VKDT > 5 năm (OR = 1,92; p = 0,014)

- + Mức độ hoạt động bình thường, nhẹ theo thang điểm DAS 28 CRP (OR=1,44, p = 0,003)

- + Biến thể rs35705950 trên gen *MUC5B* (OR= 3,2; p < 0,001)

2. Mối liên quan giữa đặc điểm lâm sàng, cận lâm sàng, biến thể rs35705950 gen *MUC5B*, hoạt tính bệnh VKDT DAS28 và FVC, DLCO với mức độ tổn thương 4 kiểu hình phổi mô kẽ

- Không ghi nhận sự khác biệt có ý nghĩa thống kê giữa kiểu tổn thương BPMK với các yếu tố lâm sàng:

- + Giới, nhóm tuổi,

- + Tiền sử bệnh VKDT, triệu chứng ho, khó thở

- + Số khớp sưng, đau và thang điểm VAS,

- + Mức độ hoạt động bệnh theo thang điểm DAS28 CRP, và theo thang điểm SDAI

- Nhóm BN béo phì (BMI > 25) có khuynh hướng mắc thể OP/AIP cao hơn so với 2 nhóm còn lại

- Nhóm OP/AIP có tỉ lệ bệnh nhân khó thở mức trung bình trở lên cao hơn 2 nhóm còn lại có ý nghĩa thống kê

- Không ghi nhận sự khác biệt có ý nghĩa thống kê giữa kiểu tổn thương BPMK với các cận lâm sàng

- + Chỉ số huyết học

- + Chỉ số FVC, DLCO

- Ở nhóm UIP và NSIP, đa phần mức tổn thương phổi trên CLVT là từ 5-10%. 4 BN tổn thương dạng viêm phổi cấp tính đều có mức tổn

thương từ 10% trở lên. BN VP cấp tính có mức tổn thương phổi nhiều hơn so với các nhóm khác có ý nghĩa thống kê

- Kiểu allele GT thuộc biến thể rs35705950 gen *MUC5B* làm tăng tỉ lệ tổn thương dạng OP/AIP ở BN VKDT có BPMK có ý nghĩa thống kê.

KIẾN NGHỊ

Qua nghiên cứu, chúng tôi rút một số kiến nghị như sau:

- Nghiên cứu cần được tiếp tục sau khi kết thúc luận án với cỡ mẫu BN lớn hơn, đa trung tâm, theo dõi dọc nhằm đánh giá tiếp tình trạng xơ phổi ở BN VKDT có BPMK. Từ đó cho các yếu tố tiên lượng chính xác hơn, kèm theo hướng điều trị cho những bệnh nhân này.

- Biến thể rs35705950 gen *MUC5B* có xu hướng liên quan đến mức độ nặng của BPMK nên đề nghị cân nhắc BN VKDT có BPMK thì có thể làm xét nghiệm gen để tiên lượng.

DANH SÁCH BÀI BÁO ĐÃ CÔNG BỐ

1. Dương Minh Trí 2024, khảo sát đặc điểm lâm sàng và hình ảnh tổn thương phổi ở bệnh nhân viêm khớp dạng thấp có bệnh phổi kẽ, tạp chí y dược Huế, Trường Đại học Y Dược, Đại học Huế – số 5, tập 14/2024, trang 196-200
2. Dương Minh Trí 2024, khảo sát tỷ lệ đột biến gen *MUC5B* và các yếu tố nguy cơ tiên triển bệnh phổi mô kẽ trên viêm khớp dạng thấp, tạp chí y học Việt Nam tập 540- tháng 7 – số chuyên đề – 2024, trang 167-172
3. Dương Minh Trí 2026, Nghiên cứu các yếu tố liên quan đến bệnh phổi mô kẽ trên viêm khớp dạng thấp, tạp chí y học Việt Nam tập 588- tháng 1 – số 2 – 2026, trang 330-334
4. Tri DT, Bao HB, Tu THK and et. Cluster analysis identifies distinct articular- and pulmonary-dominant phenotypes in rheumatoid arthritis. Open Rheumatol J. 2026. (in press)