

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 THÁP CÓ BỆNH PHỔI MÔ KẼ**

LUẬN ÁN TIẾN SĨ Y HỌC

Ngành: NỘI KHOA

Mã số: 9720107

HUẾ, NĂM 2026

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**

Ngành: NỘI KHOA

Mã số: 9720107

LUẬN ÁN TIẾN SĨ Y HỌC

Người hướng dẫn khoa học:

1.PGS.TS. HOÀNG BÙI BẢO

2.TS. TRỊNH HOÀNG KIM TÚ

HUẾ, NĂM 2026

Lời Cảm Ơn

Trải qua những năm tháng học tập, làm việc và nghiên cứu tại Trường Đại học Y Dược - Huế, Đại học Huế, tôi xin chân thành gửi lời cảm ơn sâu sắc đến:

Ban Giám hiệu, Phòng Đào tạo Sau Đại học Trường Đại học Y - Dược, Đại học Huế.

Ban Giám đốc Bệnh viện Nhân dân Gia Định.

Ban Chủ nhiệm, cùng quý Thầy Cô giáo Bộ môn Nội, Trường Đại học Y - Dược, Đại học Huế đã luôn tạo mọi điều kiện, ủng hộ hỗ trợ tôi trong quá trình học tập và làm việc.

Đặc biệt, tôi xin chân thành bày tỏ lòng biết ơn sâu sắc và kính trọng đến Thầy PGS.TS. Hoàng Bùi Bảo và Cô TS. Trịnh Hoàng Kim Tú đã tận tình dạy dỗ, dìu dắt giúp đỡ tôi trong những tháng ngày học tập và nghiên cứu để hoàn thành luận án này.

Tôi xin cảm ơn tập thể các đồng nghiệp, nhân viên và quý bệnh nhân tại khoa Nội cơ xương khớp, Bệnh viện Nhân dân Gia Định đã ủng hộ tôi trong suốt quá trình học tập, làm việc và nghiên cứu.

Con xin được bày tỏ lòng biết ơn Cha, Mẹ - những đấng sinh thành đã nuôi dưỡng con nên người, là nguồn động lực và chỗ dựa tinh thần lớn nhất của con.

Thương yêu gửi đến vợ và các con đã luôn ở bên tôi trong những năm tháng khó khăn nhất cũng như khi hạnh phúc. Xin cảm ơn anh chị em, bạn bè, người thân đã động viên, giúp đỡ cho tôi trong quá trình học tập và hoàn thành luận án này. Xin tri ân với những tình cảm sâu sắc nhất.

Huế, 04 tháng 9 năm 2026

Dương Minh Trí

LỜI CAM ĐOAN

Tôi xin cam đoan, đây là công trình nghiên cứu của riêng tôi, các số liệu và kết quả nêu trong luận án là trung thực và chưa từng được công bố trong bất kỳ công trình nào khác.

Tác giả



Dương Minh Trí

MỤC LỤC

Lời cảm ơn	i
Lời cam đoan	ii
Mục lục	iii
Danh mục chữ viết tắt và thuật ngữ đối chiếu Anh - Việt.....	v
Danh mục bảng.....	vii
Danh mục biểu đồ.....	ix
Danh mục hình	x
ĐẶT VẤN ĐỀ	1
Chương 1. TỔNG QUAN TÀI LIỆU	4
1.1. Tổng quan viêm khớp dạng thấp	4
1.2. Bệnh phổi mô kẽ trên viêm khớp dạng thấp.....	7
1.3. Các yếu tố nguy cơ tiến triển bệnh phổi mô kẽ trên bệnh nhân viêm khớp dạng thấp.....	18
1.4. Điều trị bệnh phổi mô kẽ trên bệnh nhân viêm khớp dạng thấp.....	28
1.5. Tình hình nghiên cứu trên thế giới và trong nước	33
Chương 2. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU	36
2.1. Đối tượng nghiên cứu	36
2.2. Nội dung và địa điểm nghiên cứu	36
2.3. Phương pháp nghiên cứu	37
Chương 3. KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU	58
3.1. Đặc điểm lâm sàng, cận lâm sàng trên bệnh nhân viêm khớp dạng thấp.	58
3.2. Xác định tỉ lệ bệnh phổi mô kẽ, đặc điểm lâm sàng, cận lâm sàng và mô tả biến thể rs35705950 của gen <i>MUC5B</i> trên bệnh nhân viêm khớp dạng thấp có bệnh phổi mô kẽ	61
3.3. Mối liên quan giữa đặc điểm lâm sàng, cận lâm sàng, biến thể rs35705950 gen <i>MUC5B</i> , hoạt tính bệnh VKDT với bệnh phổi mô kẽ	74
Chương 4. BÀN LUẬN	84
4.1. Tỉ lệ bệnh phổi mô kẽ, đặc điểm lâm sàng, cận lâm sàng, đặc điểm gen của bệnh nhân viêm khớp dạng thấp có bệnh phổi mô kẽ	84

4.2. Mối liên quan giữa đặc điểm lâm sàng, cận lâm sàng, biến thể rs35705950 gen <i>MUC5B</i> , hoạt tính bệnh viêm khớp dạng thấp với bệnh phổi mô kẽ	110
KẾT LUẬN	114
KIẾN NGHỊ	116
DANH MỤC CÁC CÔNG TRÌNH NGHIÊN CỨU LIÊN QUAN ĐẾN LUẬN ÁN	117
TÀI LIỆU THAM KHẢO	
PHỤ LỤC	

DANH MỤC CHỮ VIẾT TẮT VÀ THUẬT NGỮ ĐỐI CHIẾU ANH - VIỆT

Viết tắt	Tiếng Anh	Tiếng Việt
AIP	Acute Interstitial Pneumonia	Viêm phổi kẽ cấp tính không có nhiễm trùng
Anti-CCP	Antibody to cyclic citrullinated peptid	Kháng thể kháng peptid Citrulline hóa dạng vòng
ACR	American College of Rheumatology	Hội Thấp khớp học Hoa Kỳ
BN		Bệnh nhân
BOOP	Bronchiolitis obliterans organising pneumonia	Viêm tiểu phế quản tắc nghẽn
BPMK		Bệnh phổi mô kẽ
CDAI	Clinical Disease Activity Index	Chỉ số hoạt động bệnh lâm sàng
CLS		Cận lâm sàng
CLVT		Cắt lớp vi tính
CTD	Connective tissue disease	Bệnh mô liên kết
DAS-28	Disease Activity Score 28	Chỉ số hoạt động bệnh dựa trên khảo sát 28 khớp
	Diffuse alveolar damage	Tổn thương phế nang lan tỏa
DLCO	Diffusing Capacity of the Lungs for Carbon Monoxide.	Khả năng khuếch tán khí carbon monoxide qua màng phế nang mao mạch
DMARDs	Disease-Modifying Antirheumatic Drugs	Thuốc chống thấp làm thay đổi tiến triển của bệnh
FVC	Forced Vital Capacity	Dung tích sống gắng sức
HRCT	High resolution chest tomography	CLVT ngực độ phân giải cao

Viết tắt	Tiếng Anh	Tiếng Việt
IPF	Idiopathic pulmonary fibrosis	Xơ phổi vô căn
LIP	Lymphocytic interstitial pneumonia	Viêm phổi mô kẽ bạch huyết
LS		Lâm sàng
MTX	Methotrexate	
NSIP	Non-Specific interstitial pneumonia	Kiểu hình viêm phổi kẽ không đặc hiệu
OP	Organizing Pneumonia	kiểu hình viêm phổi tổ chức hóa
RLTKHC		Rối loạn thông khí hạn chế
RF	Rheumatoid factor	Yếu tố thấp
SDAI	Simplified Disease Activity Index	Chỉ số hoạt động bệnh đơn giản
TĐML		Tốc độ máu lắng
TH		Trường hợp
TLC	Total Lung Capacity	Dung tích phổi toàn phần
TLCO	Transfer Factor of the Lung for Carbon Monoxide	Hệ số chuyển carbon monoxide
UIP	Usual interstitial pneumonia	Kiểu hình viêm phổi kẽ thông thường
USNHES	United State National Health Examination Survey	Tổ chức kiểm tra sức khỏe quốc gia Mỹ
VAS	Visual Analogue Scale	Thang điểm đánh giá đau qua nhìn trực quan
VKDT		Viêm khớp dạng thấp

DANH MỤC BẢNG

Bảng 1.1. Bốn dạng mô bệnh học và kiểu hình trên CLVT chính của bệnh phổi mô kế trên viêm khớp dạng thấp	9
Bảng 2.1. Thành phần hóa chất PCR	41
Bảng 2.2. Chương trình nhiệt PCR	42
Bảng 2.3. Thành phần các chất cho phản ứng tinh sạch sản phẩm PCR	42
Bảng 2.4. Bốn dạng mô bệnh học và CLVT chính của bệnh phổi mô kế trên viêm khớp dạng thấp.....	53
Bảng 3.1. Đặc điểm dịch tễ học của nhóm BN VKDT trong nghiên cứu	58
Bảng 3.2. Đặc điểm tiền sử bệnh nhóm BN VKDT trong nghiên cứu	59
Bảng 3.3. Thời gian mắc bệnh VKDT	59
Bảng 3.4. Đặc điểm lâm sàng nhóm BN VKDT trong nghiên cứu	60
Bảng 3.5. Đặc điểm sinh hoá, huyết học nhóm BN VKDT trong nghiên cứu	61
Bảng 3.6. Đặc điểm giới tính	62
Bảng 3.7. Đặc điểm tuổi.....	62
Bảng 3.8. Tiền sử bệnh lý về phổi	63
Bảng 3.9. Tiền sử bệnh của nhóm dân số nghiên cứu.....	63
Bảng 3.10. Đặc điểm chỉ số khối cơ thể	64
Bảng 3.11. Triệu chứng lâm sàng hô hấp.....	64
Bảng 3.12. Triệu chứng của sưng đau khớp và thang điểm VAS.....	65
Bảng 3.13. Các chỉ số huyết học, sinh hóa	66
Bảng 3.14. Đặc điểm tổn thương phổi ở BPMK trên CLVT ngược độ phân giải cao	69
Bảng 3.15. Chức năng hô hấp ở BN VKDT có BPMK	69
Bảng 3.16. Đánh giá các mức độ DLCO	70
Bảng 3.17. Tần suất các kiểu gen trong nhóm viêm khớp dạng thấp có bệnh phổi mô kế	73
Bảng 3.18. Liên quan đặc điểm tuổi, giới với 4 kiểu hình tổn thương BPMK.....	74
Bảng 3.19. Liên quan tiền sử bệnh lý và kiểu tổn thương BPMK.....	75
Bảng 3.20. Liên quan lâm sàng và kiểu tổn thương BPMK	76
Bảng 3.21. Liên quan triệu chứng khớp với các kiểu tổn thương BPMK	77

Bảng 3.22. Liên quan các chỉ số huyết học và sinh hóa với kiểu tổn thương BPMK ...	79
Bảng 3.23. Liên quan mức độ tổn thương phổi trên CLVT với kiểu tổn thương BPMK.	79
Bảng 3.24. Liên quan các tổn thương phổi khác trên CLVT với kiểu tổn thương BPMK.	80
Bảng 3.25. Liên quan FVC, DLCO với kiểu tổn thương BPMK	80
Bảng 3.26. Liên quan biến thể rs35705950 gen <i>MUC5B</i> với kiểu tổn thương BPMK ...	81
Bảng 3.27. Các yếu tố ảnh hưởng khả năng bị BPMK ở BN VKDT	81
Bảng 3.28. Các yếu tố ảnh hưởng khả năng bị BPMK ở BN VKDT	83

DANH MỤC BIỂU ĐỒ

Biểu đồ 3.1. Tỷ lệ BN VKDT có BPMK	61
Biểu đồ 3.2. Mức độ hoạt động bệnh nhóm BN VKDT có BPMK qua các thang điểm..	67
Biểu đồ 3.3. Hình ảnh tổn thương BPMK ở BN VKDT trên CLVT ngực độ phân giải cao	68
Biểu đồ 3.4. Đánh giá mức rối loạn thông khí hạn chế theo FVC	70
Biểu đồ 3.5. Tương quan mức độ tổn thương phổi của BPMK và chỉ số FVC	71
Biểu đồ 3.6. Tương quan mức độ xơ phổi và chỉ số FVC	71
Biểu đồ 3.7. Tương quan mức độ tổn thương phổi của BPMK và chỉ số DLCO	72
Biểu đồ 3.8. Tương quan mức độ xơ phổi và chỉ số DLCO	72
Biểu đồ 3.9. Biểu đồ tần suất các kiểu gen ở VKDT có BPMK	73
Biểu đồ 3.10. Mức độ hoạt động bệnh theo thang điểm DAS28 CRP với các kiểu tổn thương BPMK	78
Biểu đồ 3.11. Mức độ hoạt động bệnh theo thang điểm SDAI với các kiểu tổn thương BPMK	78

DANH MỤC HÌNH

Hình 1.1. Ngón tay hình thoi trong bệnh viêm khớp dạng thấp	5
Hình 1.2. A và B: Hình ảnh cắt lớp vi tính lồng ngực và mô bệnh học của viêm phổi mô kẽ không điển hình, C và D: Hình ảnh cắt lớp vi tính lồng ngực và mô bệnh học của viêm phổi mô kẽ thông thường	10
Hình 1.3. Chụp CLVT cắt lớp mỏng theo trục (phần dày 1,25 mm) ở bệnh nhân bệnh phổi mô kẽ trên nền viêm khớp dạng thấp.....	13
Hình 1.4. Lưu đồ chẩn đoán BPMK ở BN VKDT.....	16
Hình 1.5. Các gen di truyền liên quan đến bệnh phổi mô kẽ	24
Hình 1.6. Sơ đồ tỷ lệ mắc bệnh tích lũy của bệnh phổi mô kẽ trên nền viêm khớp dạng thấp và tình trạng mang gen <i>MUC5B</i>	27
Hình 2.1. Minh họa kết quả giải trình tự bằng phần mềm CLC Main Workbench v5.5.	44
Hình 2.2. Phòng máy CT scan và nhóm chuyên viên.	46

ĐẶT VẤN ĐỀ

Viêm khớp dạng thấp 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 [8]. 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.

Viêm khớp dạng thấp ngoài các triệu chứng tại khớp còn nhiều biểu hiện ngoài khớp khác. Tổn thương tại đường hô hấp là một trong các tổn thương ngoài khớp hay gặp ở bệnh nhân viêm khớp dạng thấp. Khoảng 5-10% bệnh nhân viêm khớp dạng thấp sẽ tiến triển bệnh phổi mô kẽ có triệu chứng lâm sàng và 20 – 30% có thể ở dạng bệnh phổi mô kẽ âm thầm [4]. Bệnh phổi mô kẽ được phát hiện bằng chụp cắt lớp vi tính phân giải cao chiếm khoảng 19% các bệnh nhân viêm khớp dạng thấp [108]. Viêm phổi kẽ là một biểu hiện nặng của bệnh viêm khớp dạng thấp với nguy cơ tử vong cao xấp xỉ 3 lần so với các bệnh nhân viêm khớp dạng thấp không có viêm phổi kẽ [3]. Nghiên cứu cho thấy bệnh viêm khớp dạng thấp có kèm theo bệnh phổi mô kẽ sẽ làm giảm chất lượng cuộc sống, tăng các bệnh mạn tính, tăng tỉ lệ nhập viện và giảm thời gian sống còn trung bình [64].

Về cơ chế bệnh sinh, hiện nay vẫn chưa rõ ràng về nguyên nhân cơ chế gây nên bệnh phổi mô kẽ trên bệnh nhân viêm khớp dạng thấp. Một số nghiên cứu thấy rằng viêm phổi kẽ gặp tỷ lệ cao hơn ở bệnh nhân nam với tỷ lệ nam/nữ: 2/1 [42], tuổi cao cũng là một yếu tố nguy cơ của viêm phổi kẽ [63]. Hút thuốc lá làm tăng nguy cơ mắc bệnh phổi mô kẽ ở bệnh nhân viêm khớp dạng thấp với nhóm hút thuốc lá > 25 bao-năm có nguy cơ mắc viêm phổi kẽ gấp 3,8 lần bệnh nhân không hút thuốc lá [7].

Với sự phát triển của sinh học phân tử, các yếu tố về gen cũng được khảo sát. Nhiều nghiên cứu đã tìm thấy mối liên hệ giữa độ dài telomere và các gen kiểm soát telomere (*TERT*, *TERC*, *RTEL1*) với nguy cơ mắc bệnh phổi mô kẽ cao hơn ở nhóm bệnh nhân viêm khớp dạng thấp, đồng thời liên quan đến mức độ nghiêm trọng của bệnh [29], [79], [87], [122]. Bên cạnh đó, biến thể liên quan đến gen *HLA*, cụ thể là

allele HLA-DRB1*16 và DQB1*06 được xác định là các yếu tố làm tăng nguy cơ mắc bệnh phổi mô kẽ ở nhóm viêm khớp dạng thấp, và HLA-DRB1*04 cũng như DQB1*04 lại cho thấy khả năng bảo vệ [26], [39], [41], [60]. Cuối cùng, một số biến thể gen khác đã được chứng minh làm tăng nguy cơ mắc bệnh phổi mô kẽ như *RPA3-UMADI* rs12702634 và *PPFIBP2* đã được báo cáo làm tăng nguy cơ ở quần thể Nhật Bản, cùng với đa hình *FAM13A* rs2609255, mặc dù cần thêm nghiên cứu để xác nhận vai trò của chúng trong các quần thể khác [48], [50], [114]. Tuy nhiên, 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 viêm khớp dạng thấp, đặc biệt ở quần thể Châu Âu [64]. Bệnh nhân viêm khớp dạng thấp 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 cắt lớp vi tính độ phân giải cao gấp 6,1 lần [6], [36]. Nhiều nghiên cứu khác cũng đã chứng minh mối liên hệ giữa biến thể đoạn gen *MUC5B* với bệnh phổi mô kẽ trên bệnh nhân viêm khớp dạng thấp [76], [95].

Gen *MUC5B* mã hóa protein quan trọng Mucin-5B, một trong năm loại mucin liên quan đến chức năng tiết nhầy ở tuyến nước bọt, cổ tử cung và phổi [110]. Biến thể tăng chức năng rs35705950 của *MUC5B* có liên quan đến việc tăng biểu hiện Mucin-5B lên 1,6 lần trong phổi bình thường [64], [123]. Juge và cộng sự đã xác định vai trò của allele T rs35705950 là yếu tố nguy cơ độc lập đối với bệnh phổi mô kẽ ở nhóm bệnh nhân viêm khớp dạng thấp, bên cạnh giới tính nam, tuổi khởi phát muộn, và tăng hoạt động bệnh khớp [64]. Tuy nhiên, Joo và cộng sự không tìm thấy mối liên hệ giữa rs35705950 và nguy cơ bệnh phổi mô kẽ ở nhóm viêm khớp dạng thấp, có lẽ do tỷ lệ allele T biến thể thấp ở châu Á. Mặc dù vậy, họ đã chứng minh được mối liên hệ đáng kể giữa allele T rs35705950 của *MUC5B* và kiểu hình viêm phổi kẽ thường gặp [61]. Những phát hiện này cho thấy mối liên hệ chặt chẽ giữa đa hình gen và biểu hiện bệnh phổi mô kẽ ở nhóm viêm khớp dạng thấp. Tuy nhiên, mối liên hệ phức tạp này vẫn cần nhiều nghiên cứu.

Tại Việt Nam, hiện nay việc điều trị bệnh viêm khớp dạng thấp 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 viêm khớp dạng thấp vẫn gặp nhiều khó khăn khi

chẩn đoán muộn. Các nghiên cứu báo cáo về lâm sàng, các yếu tố nguy cơ và điều trị cho bệnh phổi mô kẽ trên bệnh viêm khớp dạng thấp còn rất ít. Năm 2021, tác giả Tạ Thị Hương Trang nghiên cứu trên 212 bệnh nhân viêm khớp dạng thấp cho thấy mối liên quan giữa viêm phổi kẽ với tuổi: trên 65 tuổi, hút thuốc lá, nồng độ RF, nồng độ anti-CCP huyết thanh ở nhóm bệnh nhân viêm khớp dạng thấp có viêm phổi kẽ cao hơn; không có mối liên quan giữa viêm phổi kẽ với giới và mức độ hoạt động bệnh [7]. Tuy nhiên, một điểm hạn chế quan trọng của nghiên cứu này là việc không khảo sát đặc điểm di truyền của dân số nghiên cứu. Điều này vốn quan trọng do các nghiên cứu quốc tế gần đây chứng minh các biến thể gen như *MUC5B* rs35705950 là một trong những yếu tố nguy cơ mạnh mẽ và độc lập đối với sự phát triển của bệnh phổi mô kẽ. Tại Việt Nam vẫn chưa ghi nhận báo cáo nào về vấn đề này và đặc biệt là nghiên cứu về biến thể gen, mối liên quan giữa biến thể gen *MUC5B* và VKDT có bệnh phổi mô kẽ ở người Việt Nam, cũng như có sự liên quan với kiểu hình UIP của BPMK hay không. Chính vì vậy chúng tôi tiến hành nghiên cứu này với câu hỏi nghiên cứu là: ***Như vậy biến thể gen MUC5B, đặc điểm lâm sàng, cận lâm sàng của bệnh phổi mô kẽ trên bệnh viêm khớp dạng thấp là như thế nào?***. Từ đó chúng tôi đề ra mục tiêu nghiên cứu:

1. *Khảo sát đặc điểm lâm sàng, cận lâm sàng bệnh phổi mô kẽ trên bệnh nhân viêm khớp dạng thấp.*
2. *Đánh giá biến thể rs35705950 của gen MUC5B và mối liên quan giữa đặc điểm lâm sàng, cận lâm sàng, biến thể rs35705950 gen MUC5B, hoạt tính bệnh viêm khớp dạng thấp với bệnh phổi mô kẽ.*

Chương 1

TỔNG QUAN TÀI LIỆU

1.1. TỔNG QUAN VIÊM KHỚP DẠNG THẤP

1.1.1. Dịch tễ học viêm khớp dạng thấp

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 [76]. Tỷ lệ mắc mới 5,8 /1000 BN VKDT mỗi năm [86]. Tỷ lệ lưu hành bệnh viêm khớp dạng thấp tương đối ổn định trong nhiều quần thể, ở mức 0,5-1,0% [28], [115]. Tuy nhiên, một tỷ lệ cao của bệnh viêm khớp dạng thấp đã được báo cáo ở người da đỏ Pima (5,3%) và ở người da đỏ Chippewa (6,8%). Ngược lại, tỷ lệ xuất hiện thấp đã được báo cáo ở các quần thể từ Trung Quốc và Nhật Bản. Theo nghiên cứu của tổ chức kiểm tra sức khỏe quốc gia Mỹ (USNHES- United State National Health Examination Survey) (1960-1962) tỷ lệ mắc viêm khớp dạng thấp là 0,3% ở người lớn dưới 35 tuổi và hơn 10% ở người lớn trên 65 tuổi [92], [93]. Ở Việt Nam, tỷ lệ mắc là 0,5% trong nhân dân và 20% số bệnh nhân mắc bệnh khớp điều trị tại bệnh viện [8].

1.1.2. Lâm sàng

Triệu chứng lâm sàng điển hình hay gặp trong viêm khớp dạng thấp là sưng, nóng, đau, ít khi có đỏ ở nhiều khớp nhỏ ngoại vi có tính chất đối xứng hai bên. Ở thời điểm toàn phát, các khớp hay gặp là khớp cổ tay (80-100%), các khớp bàn ngón (70-85%), khớp ngón gần (70-75%), khớp khuỷu (20-50%), khớp gối (55-75%), khớp cổ chân (40-75%), khớp vai (2,4 – 60%) [3]. Khớp vai, khớp háng là các khớp ít gặp và thường xuất hiện khi bệnh đã diễn biến nhiều năm. Sưng đau các khớp kiểu viêm, diễn biến kéo dài trên 6 tuần và nhiều đợt tái phát là các chỉ điểm tin cậy của bệnh viêm khớp dạng thấp.

Trong trường hợp bệnh không được kiểm soát, bệnh nhân sẽ có nhiều đợt tiến triển liên tiếp sau một thời gian tiến triển mạn tính, các khớp nhanh chóng bị biến dạng với hình dáng gợi ý: bàn tay gió thổi, cổ tay hình lưng lạc đà, ngón tay hình cổ cò, ngón tay của người thợ thừa khuyết, ngón gần hình thoi, gan bàn chân tròn,...



Hình 1.1. Ngón tay hình thoi trong bệnh viêm khớp dạng thấp

“Nguồn: Nguyễn Thị Nga, 2020” [5]

Những dấu hiệu sớm của bệnh:

Toàn thân: mệt mỏi, sốt nhẹ, chán ăn. Tại chỗ:

- Cứng khớp buổi sáng nhẹ và ngắn (gặp ở 10% - 20% trường hợp).
- Sưng nóng đỏ đau một vài khớp nhỏ ở chi, 2/3 trường hợp bắt đầu bằng viêm một khớp, trong đó 1/3 bắt đầu bằng viêm một khớp nhỏ ở bàn tay và ít khi đối xứng.
- Các triệu chứng kéo dài vài tuần.

Thời kỳ toàn phát:

Các triệu chứng liên quan đến hiện tượng viêm màng hoạt dịch (có thể hồi phục):

Cứng khớp buổi sáng rõ và kéo dài hơn 1 giờ.

- Sưng nóng đỏ đau các khớp, có tính chất đối xứng, sưng phần mu hơn lòng bàn tay, sưng đau hạn chế vận động, các ngón tay có hình thoi nhất là các ngón 2 - 3 - 4.
- Các khớp thường bị ảnh hưởng là: liên đốt ngón gần bàn tay, bàn ngón tay, cổ tay, khuỷu, cổ chân và gối.

Các triệu chứng liên quan đến tổn thương cấu trúc (thường xuất hiện trễ vào năm thứ 2 của bệnh và không hồi phục):

- Đau tăng không giảm khi điều trị kháng viêm tích cực.

Các khớp viêm diễn tiến đến biến dạng khớp: bàn ngón tay dính (biến dạng ở tư thế hơi co và lệch về phía xương trụ), co rút cơ, gân, bán trật khớp, lệch trục khớp ở ngón tay (ngón tay cổ thiên nga, Boutonniere), khớp gối dính ở tư thế 1/2 co.

- Khớp cử động có tiếng lạo xạo do khớp va chạm với nhau.

Triệu chứng ngoài khớp [133]:

- Toàn thân: Sốt nhẹ mệt mỏi, ăn ngủ kém, gầy sút, da niêm nhợt.
- Da: Hạt dưới da (nốt thấp) là những hạt nổi lên khỏi mặt da, chắc, không đau, không di động vì dính vào nền xương ở dưới, kích thước từ 5-20 mm. Vị trí hay gặp: trên xương trụ gần khớp khuỷu, trên xương chày gần khớp gối. Số lượng từ 1 cho đến vài hạt. Da khô teo, nhất là ở các chi.
- Viêm mạch máu: Gan bàn tay, bàn chân dẫn mạch đỏ hồng, ban xuất huyết ở đầu chi, quanh móng, lòng bàn tay, rối loạn dinh dưỡng và vận mạch, có thể gây loét ở chi.
- Cơ - gân - dây chằng - bao khớp: Teo cơ rõ rệt ở vùng quanh khớp tổn thương: cơ liên đốt, cơ đùi, cẳng chân, teo cơ là hậu quả do không vận động. Viêm gân thường gặp là gân gót Achilles. Dây chằng: thường là viêm co kéo hiếm gặp dẫn dây chằng gây lỏng lẻo khớp.
- Tim: Viêm màng ngoài tim, viêm động mạch chủ.
- Phổi: Viêm màng phổi, xơ phổi, viêm phổi mô kẽ, nốt thấp trong nhu mô phổi
- Thận: Protein niệu
- Mắt: Viêm móng mắt, viêm giác mạc
- Huyết học: Thiếu máu nhược sắc, hồng cầu nhỏ không đáp ứng với điều trị Fe, acid folic, Vitamin B1.

Diễn tiến tự nhiên của bệnh viêm khớp dạng thấp rất khác nhau trên mỗi bệnh nhân. Đa số trường hợp diễn tiến dai dẳng. Có 3 kiểu tiến triển chính trong những năm đầu của bệnh:

- Chỉ có một đợt tiến triển sau đó thuyên giảm (20%).
- Có nhiều đợt tiến triển (70%) trong đó 50% tiến triển từng đợt, giữa các đợt có sự thuyên giảm hoàn toàn và 50% tiến triển từng đợt, giữa các đợt không có sự thuyên giảm hoàn toàn.
- Bệnh tiến triển ngày càng nặng không có thời kỳ lui bệnh (10%).

1.1.3. Tiêu chuẩn chẩn đoán

Chẩn đoán xác định viêm khớp dạng thấp dựa vào tiêu chuẩn của Hội Thấp khớp học Hoa Kỳ (ACR) 1987. Hiện nay tiêu chuẩn này vẫn được áp dụng rộng rãi

trên thế giới và Việt Nam đối với thể biểu hiện nhiều khớp có thời gian diễn biến viêm khớp trên 6 tuần. Tiêu chuẩn chẩn đoán bao gồm:

- Cứng khớp buổi sáng kéo dài trên 1 giờ.
- Viêm tối thiểu ba nhóm khớp: sưng phần mềm hay tràn dịch tối thiểu 3 trong số 14 nhóm khớp sau (kể cả hai bên): khớp ngón gần bàn tay, khớp bàn ngón, khớp cổ tay, khớp khuỷu, khớp gối, khớp cổ chân, khớp bàn ngón chân.
- Viêm các khớp ở bàn tay: sưng tối thiểu một nhóm trong số các khớp cổ tay, khớp ngón gần, khớp bàn ngón tay.
- Viêm khớp đối xứng.
- Hạt dưới da.
- Yếu tố dạng thấp trong huyết thanh dương tính.
- Dấu hiệu X-quang điển hình của VKDT: chụp khớp tại bàn tay, cổ tay hoặc khớp tổn thương: hình bào mòn, hình hốc, hình khuyết đầu xương, hẹp khe khớp, mất chất khoáng đầu xương.

Chẩn đoán xác định: khi có ≥ 4 tiêu chuẩn. Triệu chứng viêm khớp (tiêu chuẩn 1-4) cần có thời gian diễn biến ≥ 6 tuần và được xác định bởi thầy thuốc. [6]

1.2. BỆNH PHỔI MÔ KẾ TRÊN VIÊM KHỚP DẠNG THẤP

1.2.1. Tần suất

Tỷ lệ lưu hành bệnh phổi mô kẽ được báo cáo ở bệnh nhân viêm khớp dạng thấp rất thay đổi và phụ thuộc vào các phương pháp phát hiện [32], [55], [90]. Các nghiên cứu đã báo cáo tỷ lệ hiện mắc từ thấp là 4% đến cao là 68% [72]. Phần lớn các trường hợp viêm phổi mô kẽ trên bệnh nhân viêm khớp dạng thấp xảy ra ở bệnh nhân từ 50 đến 60 tuổi. Nguy cơ bị viêm phổi kẽ ở bệnh nhân viêm khớp dạng thấp là 8% so với dân số chỉ là 1% [7]. Trong dân số Pháp, tỷ lệ hiện mắc viêm phổi mô kẽ ở bệnh nhân viêm khớp dạng thấp cao gấp 3,4 đến 12,1 lần so với dân số chung [42]. Nghiên cứu tổng hợp của Kamiya (Nhật Bản) cho thấy tỉ lệ BPMK trên VKDT từ 4,9% đến 71,6% [66]. Tại Việt Nam, các nghiên cứu cắt ngang thực hiện trên quần thể bệnh nhân viêm khớp dạng thấp đã ghi nhận tỷ lệ hiện mắc bệnh phổi mô kẽ có sự dao động đáng kể, chủ yếu phụ thuộc vào tiêu chuẩn chẩn đoán [7].

1.2.2. Phân loại bệnh phổi mô kẽ ở bệnh nhân viêm khớp dạng thấp

Về mặt giải phẫu bệnh học, các kiểu tổn thương phổi mô kẽ được mô tả bao gồm các dạng chính viêm phổi mô kẽ thông thường (Usual interstitial pneumonia - UIP), kể đến là viêm phổi mô kẽ không điển hình (Non Specific interstitial pneumonia - NSIP), tổn thương phế nang lan toả (Diffuse alveolar damage), viêm tiểu phế quản tắc nghẽn (Bronchiolitis obliterans organising pneumonia - BOOP), viêm phổi mô kẽ bạch huyết (Lymphocytic interstitial pneumonia), xuất huyết phế nang và bệnh lý đường dẫn khí... Cho đến thời điểm hiện tại đã có 200 bệnh nguyên khác nhau được ghi nhận trong đó có thể kể đến ba nhóm chiếm 50% số bệnh nhân gồm bệnh mô liên kết (Lupus ban đỏ hệ thống, bệnh viêm khớp dạng thấp, bệnh xơ cứng hệ thống, bệnh viêm da cơ bì -sarcoidose, hội chứng khô Sjögren, và bệnh mô liên kết hỗn hợp), bệnh xơ phổi vô căn (IPF), còn lại là các hậu quả do tác động môi trường hoặc do thuốc.... [6]. Bệnh phổi mô kẽ trên BN VKDT là một trong những bệnh tiềm năng để ghép phổi trong tương lai sau 2-5 năm được chẩn đoán [67].

Bệnh phổi mô kẽ được chia thành ba phân nhóm: kiểu hình viêm phổi mô kẽ thông thường được xác định khi hội đủ các tiêu chuẩn về tổn thương: ưu thế cận màng phổi và đáy phổi, tổn thương dạng lưới, tổ ong có hoặc không kèm theo dẫn phế quản co kéo, và không bao gồm các đặc điểm được xem là không phù hợp viêm phổi mô kẽ thông thường. Nhóm hai là các bệnh cảnh có thể liên quan viêm phổi mô kẽ thông thường, tương tự nhóm một nhưng không có tổn thương dẫn phế quản co kéo và dạng tổ ong. Nhóm ba gồm các bệnh lý có đặc điểm không phù hợp bệnh cảnh viêm phổi mô kẽ thông thường bao gồm: phân bố ưu thế thùy trên hoặc thùy giữa; ưu thế quanh cây phế quản mạch máu, tổn thương dạng kính mờ lan tỏa (chiếm ưu thế so với tổn thương dạng lưới), tổn thương vi nốt lan tỏa (hai bên, ưu thế thùy trên); kén khí kín đáo (nhiều, hai thùy, xa vị trí có tổn thương tổ ong); tổn thương dạng khảm/ bầy khí (hai bên, liên quan ≥ 3 thùy phổi); tổn thương đông đặc trong một hay nhiều phân thùy [6].

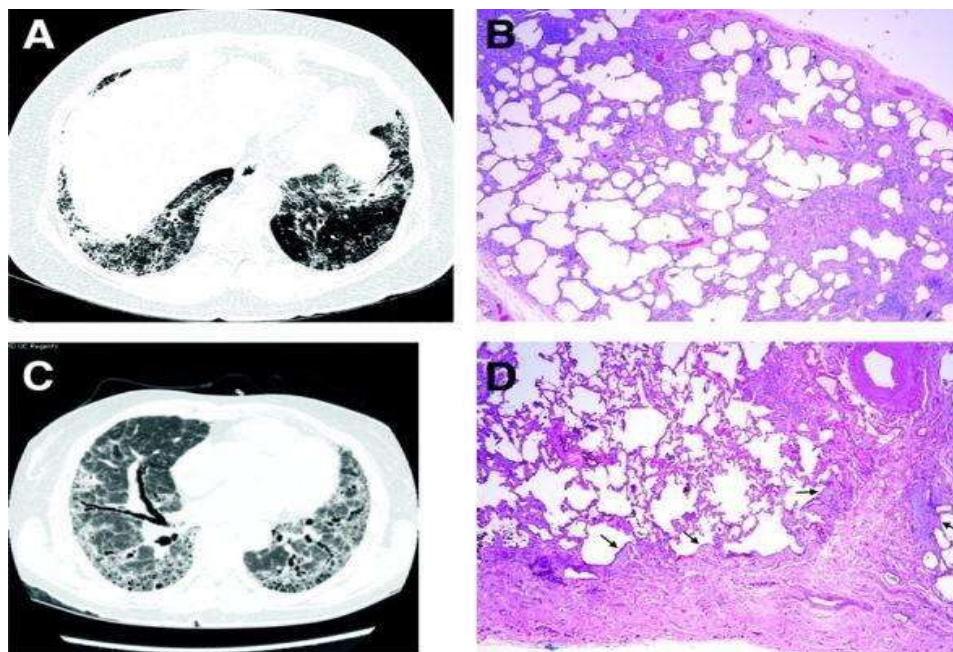
Trong một nghiên cứu về bệnh nhân bệnh phổi mô kẽ do viêm khớp dạng thấp, bốn dạng bệnh chính đã được xác định là viêm phổi mô kẽ thông thường (UIP) (37%), viêm phổi mô kẽ không điển hình (NSIP) (30%), viêm tiểu phế quản tắc nghẽn (BOOP)

(17%) và viêm phổi tổ chức (OP) (8%) [65]. Kiểu hình viêm phổi mô kẽ thông thường được đặc trưng bởi các bất thường dưới màng phổi, ưu thế đáy, lưới với tổ ong và giãn phế quản co kéo với sự vắng mặt tương đối của hình ảnh kính mờ và bẫy khí khi thở ra. Viêm phổi mô kẽ không điển hình được đặc trưng bởi hình ảnh kính mờ, chiếm ưu thế cơ bản và không có tổ ong. Các biểu hiện khác ít gặp hơn trong viêm khớp dạng thấp bao gồm các kiểu hình viêm phổi kẽ khác, bao gồm viêm phổi tổ chức, tổn thương phế nang lan tỏa, viêm phổi kẽ tế bào lympho (LIP) và các kiểu hình giống như viêm phổi kẽ do bong vảy (DIP). Xơ phổi kết hợp và khí thũng (CPFE) cũng đã được chứng minh trên chụp CLVT ở bệnh nhân viêm khớp dạng thấp. Phân tích hình ảnh CLVT ở những bệnh nhân có tiền sử hút thuốc với bệnh phổi mô kẽ xơ phổi hoặc bệnh phổi mô kẽ trên viêm khớp dạng thấp cho thấy hình ảnh khí phế thũng rõ ràng trên X-quang ở gần 50% bệnh nhân bị bệnh phổi mô kẽ trên viêm khớp dạng thấp và 35% những người có bệnh phổi mô kẽ xơ phổi [38].

Bảng 1.1. Bốn dạng mô bệnh học và kiểu hình trên CLVT chính của bệnh phổi mô kẽ trên viêm khớp dạng thấp [56].

Phân nhóm	Kiểu hình ảnh học	Kiểu mô học
Viêm phổi mô kẽ thường gặp (Usual Interstitial Pneumonia)	Tổn thương phân bố ở ngoại vi 2 phổi, dưới màng phổi, nổi bật ở 2 nền phổi, có hình ảnh tổn thương dạng lưới và giãn phế quản do co kéo (traction bronchiectasis), điển hình có hình ảnh phổi tổ ong (honeycombing).	Các khu vực xơ hóa tiến triển bên cạnh phổi bình thường, kèm theo các ổ nguyên bào sợi và tổ ong cực nhỏ
Viêm phổi mô kẽ không điển hình (Nonspecific Interstitial Pneumonia)	Hình ảnh kính mờ chủ yếu hai bên phổi và thường không có hình ảnh tổ ong	Thâm nhiễm tế bào đồng nhất, với các mức độ thay đổi của viêm phế nang đồng nhất và xơ hóa mô kẽ, không có tổ ong và các dấu hiệu đặc trưng của viêm phổi mô kẽ thông thường

Phân nhóm	Kiểu hình ảnh học	Kiểu mô học
Viêm phổi tổ chức hóa (Organizing Pneumonia)	Các vùng đông đặc phổi đa ổ loang lỗ	Các dạng viêm mô kẽ, trong các tổ chức trong lòng ống dẫn khí phế nang, đôi khi xảy ra ở phế nang và tiểu phế quản với nhu mô phổi bảo tồn
Viêm phổi kẽ cấp tính không nhiễm trùng (AIP) / Tổn thương phế nang lan tỏa (Acute Obliterative Bronchiolitis)	Thay đổi dạng kính mờ loang lỗ tiến triển nhanh và đông đặc phổi	Tổn thương phế nang lan tỏa cấp tính với phù phổi và bệnh màng trong



Hình 1.2. A và B: Hình ảnh cắt lớp vi tính lồng ngực và mô bệnh học của viêm phổi mô kẽ không điển hình, C và D: Hình ảnh cắt lớp vi tính lồng ngực và mô bệnh học của viêm phổi mô kẽ thông thường

“Nguồn: Fingerlin TE, 2013” [37].

1.2.3. Lâm sàng và cận lâm sàng

Bệnh phổi mô kẽ có biểu hiện lâm sàng được ghi nhận ở 7–10% bệnh nhân viêm khớp dạng thấp, nhưng thực tế tỷ lệ bệnh phổi mô kẽ trên cận lâm sàng cao hơn khi các bệnh nhân được đánh giá bằng chụp cắt lớp vi tính độ phân giải cao [107]. Tác giả Gochuico đã quan sát thấy bệnh phổi mô kẽ “tiền lâm sàng” khi đánh giá bằng HRCT ở khoảng một phần ba dân số nghiên cứu, không có khó thở hoặc ho nhưng đặc trưng bởi một bệnh khớp lâu đời [23]. Một nghiên cứu cho thấy có sự liên quan việc điều trị methotrexate với tỉ lệ BPMK trên BN VKDT, vì vậy cần chú ý tầm soát BPMK ở những bệnh nhân này [24].

Phương pháp chẩn đoán đối với bệnh nhân bệnh phổi mô kẽ trong bệnh cảnh viêm khớp dạng thấp đã biết hoặc nghi ngờ đòi hỏi sự tiếp cận đa chuyên khoa bao gồm X-quang, bệnh học, thấp khớp và hô hấp, đánh giá các nguyên nhân tiềm ẩn khác của bệnh phổi mô kẽ như bệnh bụi phổi, bệnh mô liên kết (connective tissue disease- CTD) không phải là viêm khớp dạng thấp, hoặc các nguyên nhân do điều trị như nhiễm độc thuốc.

Chẩn đoán bệnh phổi mô kẽ nói chung dựa trên biểu hiện lâm sàng, khám triệu chứng thực thể và các xét nghiệm cận lâm sàng bao gồm xét nghiệm đờm và máu, đánh giá chức năng phổi (PFTs), chụp HRCT, đôi khi cần rửa phế quản và hiếm hơn là phải sinh thiết phổi. Hỏi kỹ bệnh sử là rất quan trọng để phân loại và mức độ nghiêm trọng của bệnh phổi và sự thay đổi bệnh theo thời gian. Các phân nhóm cụ thể của bệnh phổi mô kẽ vô căn có tiên lượng khác nhau đáng kể và cần phối hợp nhiều phương pháp điều trị, do đó chẩn đoán chính xác là cực kỳ quan trọng để xử trí tối ưu. Đa số bệnh nhân bệnh phổi mô kẽ trên nền viêm khớp dạng thấp có các biểu hiện triệu chứng không ổn định, còn lại có biểu hiện khó thở khi gắng sức tiến triển, thường kèm theo ho khan.

Đánh giá chức năng phổi:

Các xét nghiệm đánh giá chức năng phổi là một biện pháp nhạy cảm nhưng tương đối không đặc hiệu của bệnh phổi mô kẽ trên nền viêm khớp dạng thấp. Đa số bệnh nhân bệnh phổi mô kẽ có biểu hiện bất thường sinh lý về cả thể tích phổi và sự vận chuyển khí, cụ thể là khiếm khuyết hạn chế với tổng dung tích phổi thấp (TLC), dung

tích sống gắng sức (FVC) thấp và hệ số vận chuyển carbon monoxide (TLCO) và khử bão hòa oxy khi nghỉ ngơi hoặc khi gắng sức thấp [63]. Hệ số vận chuyển carbon monoxide giảm được báo cáo là xét nghiệm nhạy cảm nhất để dự đoán sự hiện diện của bệnh phổi mô kẽ, cũng như mức độ bệnh. Hệ số vận chuyển carbon monoxide cũng có giá trị tiên lượng với chỉ số thấp (<54% giá trị mong đợi) tiên lượng về sự tiến triển của bệnh [63]. Quan trọng là, đánh giá chức năng phổi rất có giá trị để theo dõi sự thay đổi của bệnh theo thời gian, đặc biệt vì tính an toàn hơn và nhạy hơn HRCT lặp lại. Bệnh nhân suy giảm dần thể tích phổi hoặc truyền khí có khả năng bị bệnh nặng hơn trong khi bệnh nhân mắc bệnh ổn định sẽ có kết quả xét nghiệm ổn định tương ứng. Khuyến cáo theo dõi là 3–6 tháng, sau đó 6–12 tháng một lần nếu ổn định. Các thông số được đề xuất cho sự suy giảm đáng kể là giảm 15% yếu tố khuếch tán carbon monoxide (DLCO) và giảm 10% FVC so với giá trị ban đầu.

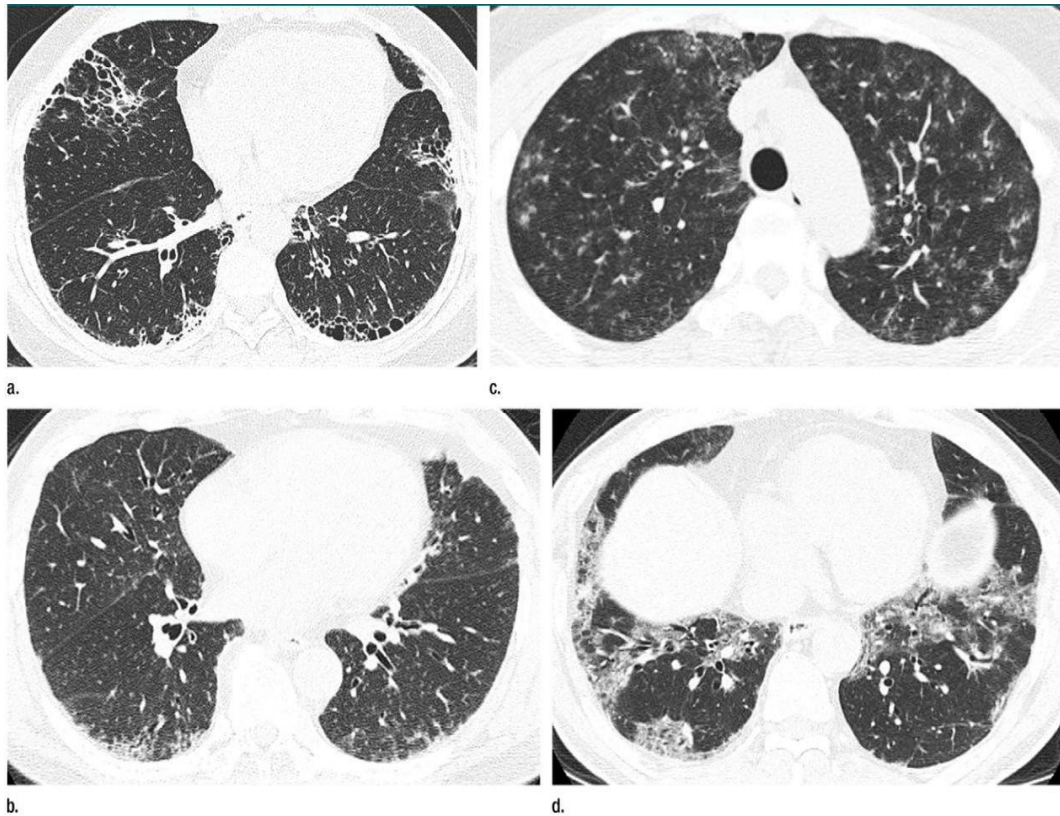
Rửa phế quản:

Rửa phế quản không được chỉ định thường xuyên vì các mẫu rửa phế quản tương đối không đặc hiệu. Dịch rửa phế quản ở bệnh nhân bệnh phổi mô kẽ trên nền viêm khớp dạng thấp cho thấy tế bào học chủ yếu là viêm với sự gia tăng tế bào lympho, bạch cầu ái toan, đại thực bào và bạch cầu trung tính [78]. Kết quả phân tích dịch rửa phế quản có thể có khả năng phân biệt giữa các dạng khác nhau của bệnh phổi mô kẽ trên nền viêm khớp dạng thấp; tăng bạch cầu trung tính nhẹ (>4%) có thể thường gặp hơn ở viêm phổi mô kẽ thông thường trong khi tăng lympho bào (> 18%) thường gặp hơn ở viêm phổi mô kẽ không điển hình và viêm phổi tổ chức (OP). Kết quả rửa phế quản cũng có thể có ý nghĩa tiên lượng vì tăng bạch cầu trung tính có liên quan đến bệnh tiến triển nặng hơn và giảm đáp ứng điều trị.

Hình ảnh học:

Bệnh nhân viêm khớp dạng thấp có biểu hiện các triệu chứng phổi cần được đánh giá bằng hình ảnh học. Chụp X-quang phổi định kỳ được coi là bước đầu tiên để chẩn đoán, tuy nhiên hình ảnh chụp CLVT rất cần thiết để phát hiện dạng tổn thương của viêm phổi kẽ, cũng như phát hiện các bất thường nhu mô khác bao gồm nốt, giãn phế quản và các bất thường mạch máu tại thời điểm ban đầu và để theo dõi sự tiến triển của bệnh theo thời gian.

CLVT đã trở thành phương pháp chẩn đoán và xác định bệnh phổi mô kẽ không xâm lấn tiêu chuẩn ở bệnh nhân viêm khớp dạng thấp. Đặc điểm nổi trội của hình ảnh tổ ong trên CLVT mang lại độ đặc hiệu xấp xỉ 95% và độ nhạy khoảng 40% đối với viêm phổi mô kẽ thông thường; trong khi hình ảnh kính mờ cho độ nhạy xấp xỉ 95% và độ đặc hiệu xấp xỉ 40% đối với viêm phổi mô kẽ không điển hình [84]. Với những hình ảnh CLVT điển hình, có thể chẩn đoán viêm phổi mô kẽ thông thường mà không có kết quả sinh thiết phổi ở bệnh nhân bệnh phổi mô kẽ trên nền viêm khớp dạng thấp như trong bệnh xơ phổi vô căn [84]. Tuy nhiên, cũng như trong bệnh xơ phổi vô căn, các hình ảnh CLVT về viêm phổi mô kẽ không điển hình có thể rất đa dạng trong viêm khớp dạng thấp [84], do đó sinh thiết phổi có thể hữu ích cho việc chẩn đoán khi các hình ảnh CLVT không điển hình cho viêm phổi mô kẽ thông thường. Tuy nhiên, cần có các nghiên cứu lớn hơn đánh giá mối liên quan giữa CLVT và mô bệnh học của bệnh phổi mô kẽ trên nền viêm khớp dạng thấp.



Hình 1.3. Chụp CLVT cắt lớp mỏng theo trục (phần dày 1,25 mm) ở bệnh nhân bệnh phổi mô kẽ trên nền viêm khớp dạng thấp

(a) Kiểu viêm phổi mô kẽ thông thường xác định, (b) Kiểu viêm phổi mô kẽ thông thường có thể có, (c) Kiểu không phù hợp với viêm phổi mô kẽ thông thường với các vi nốt lan tỏa, (d) Kiểu không phù hợp với viêm phổi mô kẽ thông thường với hình ảnh kính mờ và phân bố quanh mạch máu phế quản

“Nguồn: Juge P.A, 2017” [63]

Sinh thiết phổi:

Sinh thiết phổi bằng phẫu thuật là tiêu chuẩn vàng để thiết lập chẩn đoán mô bệnh học. Tuy nhiên, hầu hết bệnh nhân được chẩn đoán mà không có mô bệnh học đi kèm. Mặc dù vậy, do hình ảnh CLVT có mức độ liên quan cao với các đặc điểm mô bệnh học của viêm phổi mô kẽ thông thường, do đó, trừ khi kết quả CLVT không xác định được bệnh lý thì sinh thiết phổi hiếm khi được thực hiện. Nếu tiến hành sinh thiết, lựa chọn ưu tiên là phẫu thuật nội soi lồng ngực có hỗ trợ video hơn là sinh thiết phổi mở.

1.2.4. Tiếp cận chẩn đoán

Tiêu chuẩn chẩn đoán bệnh phổi mô kẽ chủ yếu vẫn dựa vào hình ảnh học qua chụp CLVT [97]. Quét CLVT nói chung là đủ để xác định chẩn đoán bệnh phổi mô kẽ, mặc dù trong một số ít trường hợp, phẫu thuật sinh thiết phổi có thể cần thiết để chẩn đoán. Dựa trên các bằng chứng có sẵn cho đến nay, kiểu hình viêm phổi mô kẽ thông thường ở bệnh nhân bệnh phổi mô kẽ trên nền viêm khớp dạng thấp dường như là dạng phổ biến nhất và dự đoán khả năng sống sót kém. Kim E.J [72] đề xuất cách tiếp cận với nhóm bệnh nhân viêm phổi mô kẽ trên nền viêm khớp dạng thấp theo sơ đồ sau:

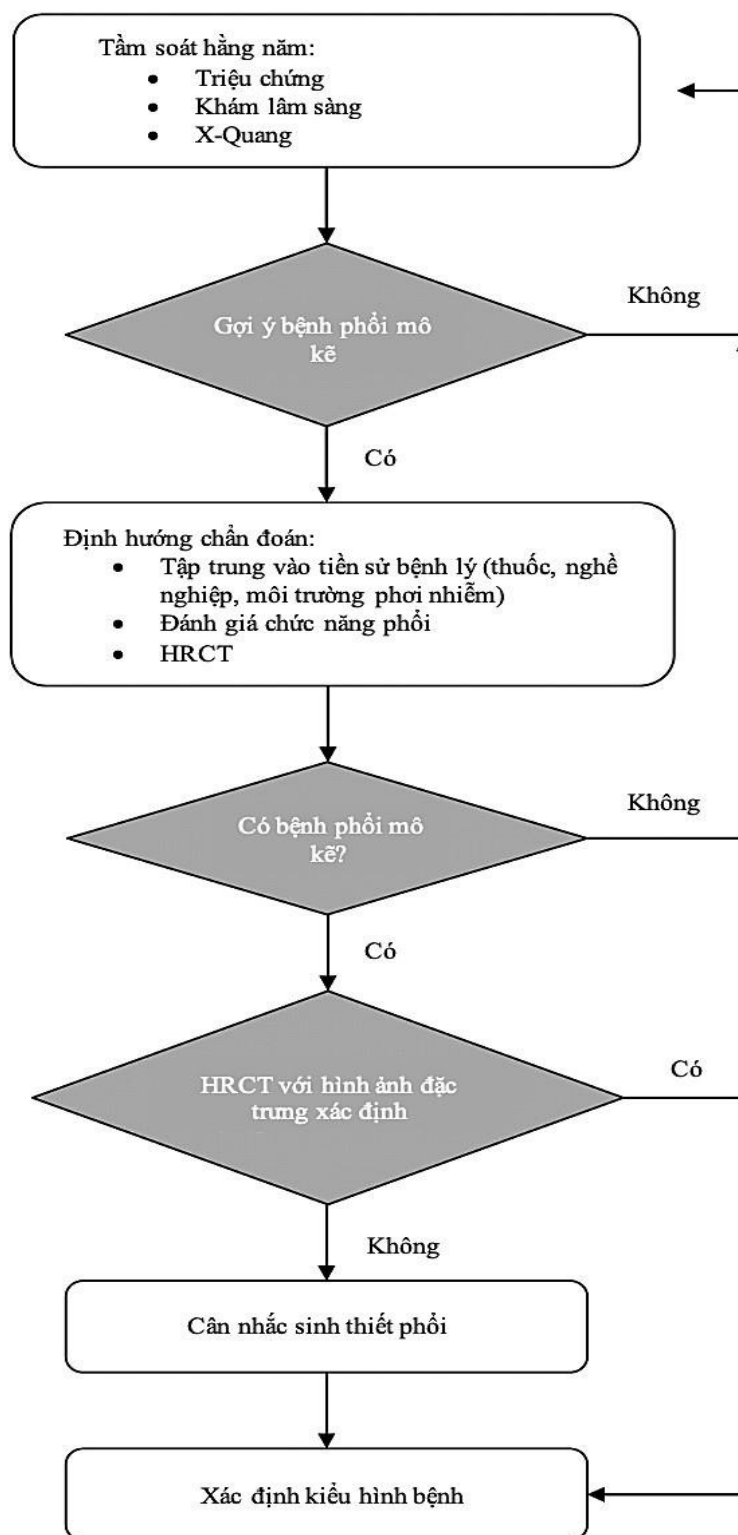
- Tất cả các bệnh nhân bị viêm khớp dạng thấp phải khám sàng lọc bệnh phổi mô kẽ hàng năm. Bác sĩ lâm sàng cần đánh giá các triệu chứng ho, khó thở và ran nổ khi nghe phổi. Ngoài ra, dấu clubbing có thể gợi ý đến các bệnh lý ở phổi.

- Chụp X-quang phổi nên được thực hiện tại thời điểm chẩn đoán viêm khớp dạng thấp, sau đó định kỳ (ví dụ: cách năm). Ở những bệnh nhân bị viêm khớp dạng thấp lâu năm (> 10 năm), nên xem xét chụp X-Quang phổi hàng năm. Nếu có bất thường, bệnh nhân cần được đánh giá thêm.

- Khi nghi ngờ bệnh phổi mô kẽ, cần tiến hành kiểm tra tiền sử phơi nhiễm cẩn thận (nghề nghiệp, môi trường, hay tiền căn dùng thuốc) để đánh giá các nguyên nhân khác. Hội chứng Sjögren thứ phát đồng thời cũng nên được xem xét và đánh giá bằng huyết thanh học (xét sự hiện diện của các tự kháng thể (anti-SS- A/Ro và anti-SS-B/La)).

- Tất cả bệnh nhân bị viêm khớp dạng thấp và nghi ngờ viêm phổi mô kẽ phải trải qua các kiểm tra đánh giá chức năng phổi đầy đủ (bao gồm đo phế dung, thể tích phổi và khả năng khuếch tán của phổi đối với carbon monoxide).

- Chụp cắt lớp HRCT nên được thực hiện ở tất cả bệnh nhân nghi ngờ bệnh phổi mô kẽ. Ở những bệnh nhân có kết quả quét HRCT phù hợp với kiểu hình viêm phổi mô kẽ thông thường, có thể chẩn đoán xác định bệnh phổi mô kẽ trên viêm khớp dạng thấp loại viêm phổi mô kẽ thông thường [113]. Trong những trường hợp không xác định, sinh thiết phổi bằng phẫu thuật nên được xem xét.



Hình 1.4. Lưu đồ chẩn đoán BPMK ở BN VKDT

“Nguồn: Kim E.J, 2009” [72]

1.2.5. Tiên lượng

Viêm khớp dạng thấp là một bệnh viêm toàn thân và rối loạn tự miễn dịch là một bệnh mạn tính tiêu tốn rất nhiều chi phí điều trị của bệnh nhân [73], ảnh hưởng đến 1% dân số trưởng thành nói chung trên toàn thế giới. Bệnh ngoài khớp xảy ra ở gần 50% tổng số bệnh nhân viêm khớp dạng thấp, thường liên quan đến phổi. Bệnh phổi gây ra 10% –20% tổng số ca tử vong ở bệnh nhân viêm khớp dạng thấp. Cụ thể, bệnh phổi mô kẽ là nguyên nhân tử vong hàng đầu, chiếm tỷ lệ tử vong cao hơn xấp xỉ 13% ở bệnh nhân viêm khớp dạng thấp so với dân số chung. Ngoài ra, trong khi tỷ lệ tử vong do viêm khớp dạng thấp nói chung đang giảm, thì tỷ lệ tử vong do bệnh phổi mô kẽ trên nền viêm khớp dạng thấp đang tăng lên [63]. Ghép phổi trong điều trị bệnh phổi mô kẽ trên nền viêm khớp dạng thấp cũng là một thách thức lớn, đòi hỏi điều trị phức tạp [18]. Bên cạnh đó, BPMK trên BN VKDT chỉ phát hiện được 5% trên Xquang ngực thẳng và chỉ được chẩn đoán tốt khi sử dụng CLVT độ phân giải cao, từ đó dẫn đến tỉ lệ BN phát hiện bệnh trễ, khi phổi đã diễn tiến xơ phổi [20].

Trong một nghiên cứu của Solomon và cộng sự [115] ở những bệnh nhân bị bệnh phổi mô kẽ trên viêm khớp dạng thấp được theo dõi từ năm 1995 đến năm 2013, kết quả cho thấy bệnh nhân bị viêm phổi mô kẽ thông thường có thời gian sống sót ngắn hơn so với những bệnh nhân bị viêm phổi kẽ không điển hình (47% tử vong so với 24%, tương ứng). Các nghiên cứu cho thấy rằng ở những bệnh nhân bị suy giảm sinh lý cơ bản đáng kể hoặc có bằng chứng về sự tiến triển của bệnh lý theo thời gian (được xác định bằng sự suy giảm% FVC) có nguy cơ tử vong cao hơn, bất kể hình ảnh chụp CLVT ngực [38]. Một nghiên cứu hồi cứu gần đây theo dõi bệnh nhân viêm khớp dạng thấp và bệnh phổi mô kẽ trên nền viêm khớp dạng thấp từ năm 2005 đến 2018 cho thấy rằng mặc dù tỷ lệ tử vong liên quan đến viêm khớp dạng thấp nói chung giảm từ 30,6 trên 1.000.000 dân số năm 2005 xuống 22,2 vào năm 2018, tỷ lệ tử vong do bệnh phổi mô kẽ trên nền viêm khớp dạng thấp vẫn ổn định trong cả hai giới, mọi chủng tộc và mọi nhóm tuổi ngoại trừ độ tuổi từ 65 đến 84 tuổi, trong đó tỷ lệ này giảm [59]. Những phát hiện này cho thấy rằng các liệu pháp cải thiện và quản lý các bệnh đi kèm liên quan đến viêm khớp dạng thấp có thể đã dẫn đến cải thiện kết quả chung cho bệnh nhân viêm khớp dạng thấp, nhưng tác dụng hạn chế trong phân nhóm bệnh nhân bệnh phổi mô kẽ trên nền viêm khớp dạng thấp.

Bongartz T ghi nhận thời gian sống trung bình của những bệnh nhân bệnh phổi mô kẽ trên nền viêm khớp dạng thấp không được điều trị chỉ là khoảng 3 năm. So với dân số chung, bệnh phổi mô kẽ chiếm 6–13% tỷ lệ tử vong vượt mức của bệnh nhân viêm khớp dạng thấp và là nguyên nhân phổ biến thứ hai gây tử vong sớm sau bệnh tim mạch ở nhóm bệnh nhân này [14]. Tỷ lệ tử vong tăng chủ yếu do suy hô hấp, do sự tiến triển của bệnh phổi mô kẽ và các biến chứng nhiễm trùng của viêm khớp dạng thấp. Nhiều nghiên cứu thấy rằng, bệnh phổi mô kẽ liên quan đến các bệnh mô liên kết bao gồm cả viêm khớp dạng thấp có tỷ lệ tử vong thấp hơn so với bệnh phổi mô kẽ vô căn [56]. Các yếu tố quyết định chính của tiên lượng là phân loại bệnh và mức độ bệnh. Các nghiên cứu đã gợi ý rằng viêm phổi mô kẽ thông thường có tiên lượng xấu hơn loại viêm phổi mô kẽ không điển hình, viêm phổi tổ chức vô căn và các hội chứng chồng lấp nhau [56]. Xơ hóa rộng hơn hoặc mức độ bệnh ngày càng trầm trọng hơn trên CLVT cũng có thể dự đoán khả năng sống sót, với bệnh rộng ($> 20\%$ phổi bị ảnh hưởng đến CLVT) có liên quan đến nguy cơ tử vong (RR) tương đối cao gấp đôi so với bệnh có giới hạn [106].

1.3. CÁC YẾU TỐ NGUY CƠ TIẾN 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 [7], [104], [134].

1.3.1. Tuổi

Trong nghiên cứu của Tạ Thị Hương Trang [7], tác giả ghi nhận tuổi trung bình của bệnh nhân viêm khớp dạng thấp có viêm phổi kẽ cao hơn nhóm bệnh nhân viêm khớp dạng thấp không có viêm phổi kẽ có ý nghĩa thống kê với $p < 0,05$. Tỷ lệ bệnh nhân viêm khớp dạng thấp có viêm phổi kẽ có tuổi lớn hơn 65 cao hơn nhóm bệnh nhân viêm khớp dạng thấp không có viêm phổi kẽ với $p < 0,05$. Tác giả thấy rằng những bệnh nhân viêm khớp dạng thấp có tuổi lớn hơn 65 có nguy cơ mắc viêm phổi kẽ cao hơn bệnh nhân có tuổi nhỏ hơn 65 với OR là 1,95. Theo Koduri G Norton và cộng sự [76], tuổi là yếu tố nguy cơ của viêm phổi kẽ ở bệnh nhân viêm khớp dạng thấp, nghiên cứu cho rằng cứ tăng 10 tuổi nguy cơ viêm phổi kẽ ở bệnh nhân viêm khớp dạng thấp tăng 65%. Theo tác giả Mori [85], bệnh nhân viêm khớp dạng thấp

có tuổi lớn hơn 65 có nguy cơ của viêm phổi kẽ tăng lên 4 lần so với bệnh nhân viêm khớp dạng thấp nhỏ hơn 65 tuổi. Mười bốn nghiên cứu đã đánh giá mối quan hệ giữa tuổi già và tỷ lệ tử vong trong bệnh phổi mô kẽ trên nền viêm khớp dạng thấp. Trong phân tích tổng hợp, tuổi càng cao có liên quan đến tỷ lệ tử vong gia tăng trong 11 nghiên cứu báo cáo HRs (HRs = 1,04, 95% CI 1,03–1,04, P=0,0001) [98].

1.3.2. Giới

Kết quả nghiên cứu về mối liên quan giữa giới và viêm phổi kẽ thì khác nhau giữa các nghiên cứu. Mặc dù viêm khớp dạng thấp xảy ra phổ biến hơn ở nữ giới, bệnh phổi do viêm khớp dạng thấp lại xảy ra thường xuyên hơn ở nam giới, với tỷ lệ nam-nữ cao tới 2: 1 trong một số nghiên cứu. Một số báo cáo cho thấy viêm phổi kẽ gặp nhiều hơn ở nam giới với tỷ lệ nam /nữ: 2/1 nhưng một số các nghiên cứu thì lại không thấy mối liên quan giữa giới và viêm phổi kẽ. Nghiên cứu của Tạ Thị Hương Trang [7] ghi nhận tỷ lệ nam giới ở nhóm bệnh nhân viêm khớp dạng thấp có viêm phổi kẽ là 10,4% và nhóm bệnh nhân viêm khớp dạng thấp không có viêm phổi kẽ là 15,2%, tác giả thấy rằng không có mối liên quan giữa viêm phổi kẽ ở bệnh nhân viêm khớp dạng thấp với giới. Mười bốn nghiên cứu đã đánh giá tác động của giới tính đối với tỷ lệ tử vong do BPMK trên BN VKDT. Tăng nguy cơ tử vong ở nam giới (HR = 1,44, KTC 95% 1,21–1,73, P = 0,001) [3], [27], [69], [98], [128].

1.3.3. Hút thuốc lá

Hút thuốc lá được đánh giá là yếu tố nguy cơ cao của viêm phổi kẽ. Trong cơ chế bệnh sinh của viêm phổi kẽ ở bệnh nhân viêm khớp dạng thấp thấy rằng, hút thuốc lá có thể đóng vai trò trong việc tạo ra kháng thể và có liên quan đến hiệu giá cao của yếu tố dạng thấp RF. Hút thuốc cũng có thể đóng vai trò trong RA - ILD bằng cách thúc đẩy quá trình citrulline hoá các protein ở phổi, do đó dẫn đến tăng kháng thể kháng CCP. Nghiên cứu của Leticia, K.D và cộng sự [80] trên bệnh nhân viêm khớp dạng thấp có viêm phổi kẽ cho thấy hút thuốc lá là nguy cơ dự báo độc lập liên quan đến viêm phổi kẽ. Tác giả cũng thấy rằng, các bệnh nhân viêm khớp dạng thấp có hút thuốc lá > 25 gói-năm có yếu tố nguy cơ mắc viêm phổi kẽ gấp 3,8 lần so với bệnh nhân không hút thuốc lá. Tạ Thị Hương Trang cũng ghi nhận, tỷ lệ bệnh nhân hút thuốc lá ở nhóm bệnh nhân có viêm phổi kẽ là 10,4% cao hơn nhóm bệnh nhân viêm khớp dạng thấp không có viêm phổi kẽ với $p < 0,05$ và OR là 3,3 [7]. Tám

nguyên cứu đã đánh giá mối quan hệ giữa tiền sử hút thuốc và tỷ lệ tử vong trong BPMK trên BN VKDT. Đã từng hút thuốc và / hoặc đang hút thuốc được xác định là có tiền sử hút thuốc trong phân tích tổng hợp này. Đã từng hút thuốc được đánh giá trong năm nghiên cứu, trong khi đã từng hút thuốc và hút thuốc hiện tại được đánh giá trong ba nghiên cứu. Có tiền sử hút thuốc có liên quan đáng kể với việc tăng tỷ lệ tử vong trong phân tích gộp (HRs = 1,42, KTC 95% 1,03–1,96, P=0,03). Do sự không đồng nhất trong việc xác định có tiền sử hút thuốc, phân tích nhóm phụ đã được tiến hành. Hút thuốc lá hiện tại và đã từng hút thuốc không có liên quan thống kê với tỷ lệ tử vong ở BPMK TRÊN BN VKDT (HRs = 1,28, KTC 95% 0,87–1,89, P= 0,205). Cũng không có sự khác biệt đáng kể giữa việc đã từng hút thuốc và tỷ lệ tử vong trong BPMK TRÊN BN VKDT (HRs = 1,53, KTC 95% 0,91–2,57, P = 0,105) [63].

1.3.4. RF và anticyclic citrullinated protein antibodies (ACPAs)

Một nghiên cứu trên 20 bệnh nhân viêm khớp dạng thấp cho thấy nồng độ IgG RF huyết thanh và trong dịch rửa phế quản ở bệnh nhân viêm khớp dạng thấp có viêm phổi kẽ cao hơn bệnh nhân viêm khớp dạng thấp không có viêm phổi kẽ [34]. Habib HM và cộng sự [47] cho rằng nồng độ cao RF huyết thanh tăng nguy cơ viêm phổi kẽ ở bệnh nhân viêm khớp dạng thấp. Theo Tạ Thị Hương Trang [7], nồng độ RF huyết thanh trung bình ở nhóm bệnh nhân viêm khớp dạng thấp có viêm phổi kẽ là $147,47 \pm 67,81$ cao hơn có ý nghĩa thống kê so với nhóm bệnh nhân viêm khớp dạng thấp không có viêm phổi kẽ ($119,74 \pm 73,82$) với $p < 0,05$.

Báo cáo cho thấy tỉ lệ xuất hiện anti-CCP ở BN VKDT là 64% [99]. Một số nghiên cứu chỉ ra rằng có mối liên quan giữa nồng độ anti-CCP và các tổn thương ngoài khớp ở bệnh nhân viêm khớp dạng thấp. Theo Yin và cộng sự [131], nồng độ anti-CCP và RF ở bệnh nhân viêm khớp dạng thấp có viêm phổi kẽ cao hơn bệnh nhân viêm khớp dạng thấp không có viêm phổi kẽ. Kelly và cộng sự [70] cũng thấy rằng anti-CCP dương tính ở 94% bệnh nhân viêm khớp dạng thấp có viêm phổi kẽ so với bệnh nhân viêm khớp dạng thấp không có viêm phổi kẽ là 58% với $p < 0,01$. Hơn nữa, anti-CCP cũng là một yếu tố dự báo viêm phổi kẽ ở bệnh nhân viêm khớp dạng thấp với $p < 0,008$. Tạ Thị Hương Trang cũng ghi nhận nồng độ anti-CCP trung bình của 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 có ý nghĩa thống kê [7].

1.3.5. Các yếu tố di truyền và biến thể rs35705950 gen *MUC5B*

Trong nghiên cứu của Juge P.A [63], trong số 101 bệnh nhân bệnh phổi mô kẽ, 12 BN (11,9%) có 13 đột biến dị hợp tử được xác định bằng WES trong vùng mã hóa *TERT*, *RTEL1*, *PARN* hoặc *SFTPC*. So với bệnh phổi mô kẽ xảy ra trong các bệnh mô liên kết khác, bệnh nhân bệnh phổi mô kẽ trên nền viêm khớp dạng thấp thường có biểu hiện viêm phổi kẽ (UIP) thông thường, đây là đặc điểm của bệnh xơ phổi. Do đó điều này có thể giải thích kết quả tiên lượng kém của bệnh nhân viêm phổi mô kẽ trên nền viêm khớp dạng thấp, với tỷ lệ sống sót tương tự như ở bệnh nhân xơ phổi. Xơ hóa phổi gia đình (FPF) có thể biểu thị các dạng mô học khác với viêm phổi mô kẽ thông thường và có liên quan đến các biến thể trong gen liên quan đến duy trì telomere và protein hoạt động bề mặt. Quan trọng nhất, xơ hoá phổi gia đình và viêm phổi mô kẽ liên quan đến viêm khớp dạng thấp có chung các yếu tố nguy cơ, chẳng hạn như hút thuốc lá và giới tính nam. Do đó, tác giả Juge P.A [63], giả thuyết rằng bệnh phổi mô kẽ trên nền viêm khớp dạng thấp và xơ hoá phổi gia đình có chung các yếu tố nguy cơ di truyền. Tác giả đã thực hiện giải trình tự toàn bộ exome (WES) ở bệnh nhân viêm phổi mô kẽ trên nền viêm khớp dạng thấp để xác định sự đóng góp của các biến thể trong các gen liên kết trước đó với bệnh phổi xơ hoá gia đình. WES kết hợp với phân tích hạn chế 9 gen liên kết của bệnh phổi xơ hoá gia đình, sau đó xác nhận giải trình tự Sanger cho thấy 12/101 bệnh nhân bệnh phổi mô kẽ trên viêm khớp dạng thấp (11,9%) mang 13 biến thể dị hợp tử trong vùng mã hóa *TERT*, *RTEL1*, *PARN* hoặc *SFTPC*. Trong số 12 bệnh nhân bệnh phổi mô kẽ trên nền viêm khớp dạng thấp mang biến thể liên quan đến bệnh phổi xơ hoá gia đình, 3 người có tiền sử gia đình mắc bệnh phổi mô kẽ: trường hợp số 5 (*RTEL1* p.Phe964Leu) có anh trai bị xơ phổi vô căn (IPF) (đã qua đời); trường hợp 6 (*TERT* c.2383-2A> G) có một chị gái bị xơ phổi vô căn (đã chết); và trường hợp 11 (*TERT* p.His412Tyr và *SFTPC* p.Ile73Thr) có một cô con gái bị xơ phổi vô căn (đã qua đời), cha đẻ của trường hợp 8 (*TERT* p.His412Tyr) chết vì xơ gan tương thích với hội chứng telomere ngắn.

Bệnh nhân bệnh phổi mô kẽ trên nền viêm khớp dạng thấp mang biến thể *TERT*, *RTEL1* hoặc *PARN* không có biểu hiện lâm sàng nào khác liên quan đến hội chứng telomere, chẳng hạn như bất thường về da, bất thường về huyết học điển hình (tức là

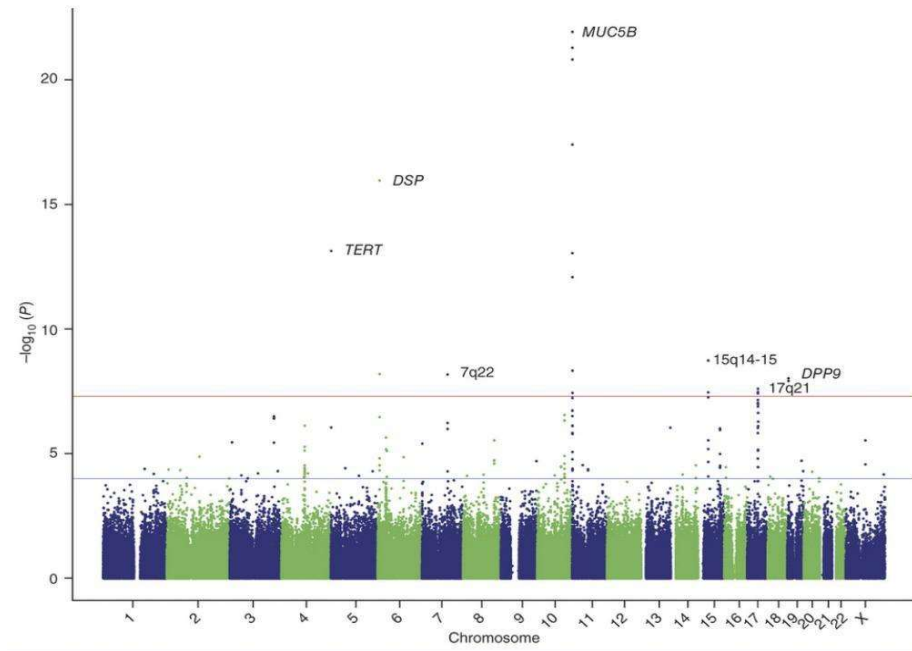
tăng bạch cầu, thiếu máu và giảm tiểu cầu), suy tủy xương hoặc bệnh gan. Tuổi trung bình lúc khởi phát bệnh phổi mô kẽ thấp hơn có ý nghĩa đối với những bệnh nhân có biến thể so với những bệnh nhân không có biến thể: lần lượt là $53,27 \pm 10,21$ tuổi so với $62,51 \pm 11,63$ tuổi; $p=0,015$. Tác giả Juge P.A [63] đã ghi nhận từ phương pháp tiếp cận gen của các ứng viên đã cung cấp bằng chứng về mối liên quan giữa bệnh phổi mô kẽ trên nền viêm khớp dạng thấp và các biến thể trong các gen liên kết của bệnh xơ phổi gia đình (*TERT*, *RTEL1*, *PARN* hoặc *SFTPC*). Gánh nặng của những biến thể này ở bệnh nhân lớn hơn đáng kể so với nhóm chứng. Kết quả cho thấy bệnh phổi mô kẽ trên nền viêm khớp dạng thấp và bệnh xơ phổi gia đình có chung các yếu tố nguy cơ di truyền.

Bên cạnh biến thể ở các gen *TERT*, *RTEL1*, *PARN* hoặc *SFTPC*, nghiên cứu của Juge P.A [64] phát hiện ra rằng có một nền tảng di truyền khác cũng liên quan đến nguy cơ bệnh phổi mô kẽ, đặc biệt là ở đối tượng bệnh nhân viêm khớp dạng thấp là các biến thể promoter *MUC5B*. Nghiên cứu thấy rằng, biến thể đa hình đơn nucleotide *MUC5B* rs35705950 có liên quan đến việc tăng nguy cơ bệnh phổi mô kẽ ở bệnh nhân viêm khớp dạng thấp [64]. Các biến thể rs35705950 được hình thành do sự thay thế nucleotide đơn từ G (Guanine) thành T (Thymine) tại locus 11p15.5, nằm trên nhánh ngắn của nhiễm sắc thể số 11. Vị trí cụ thể của đa hình này nằm trong vùng promoter (vùng khởi động) giả định, cách vị trí khởi đầu phiên mã của gen *MUC5B* khoảng 3 kb (3.125 base pair) về phía thượng nguồn. Do nằm ở vùng điều khiển chứ không phải vùng mã hóa protein, sự thay đổi từ G thành T tại vị trí này không làm biến đổi cấu trúc phân tử Mucin mà tác động trực tiếp đến cường độ phiên mã. Cụ thể, biến thể T hoạt động như một vùng tăng cường (enhancer), dẫn đến việc sản xuất quá mức protein Mucin-5B trong các tế bào biểu mô đường dẫn khí, từ đó thúc đẩy cơ chế bệnh sinh của các BPMK xơ hóa [42]. Trong điều kiện sinh học bình thường, đa hình đơn nucleotide *MUC5B* rs35705950 tồn tại phổ biến dưới dạng kiểu gen GG (không mang allele nguy cơ), gắn liền với mức độ biểu hiện protein Mucin vừa đủ và tỷ lệ mắc bệnh phổi mô kẽ thấp nhất. Với những cá thể mang kiểu gen dị hợp tử GT (có một bản sao allele T) ở kiểu gen đồng hợp tử biến thể TT (mang hai bản sao allele

T) nguy cơ mắc bệnh tăng nhiều lần do về mặt cơ chế, sự thay đổi $G \rightarrow T$ tại vị trí promoter đã tạo ra hoặc tăng cường vị trí liên kết cho các yếu tố phiên mã, từ đó làm tăng hoạt động của promoter *MUC5B*, dẫn đến sự tăng biểu hiện quá mức của gen này, sản xuất lượng protein Mucin 5B trong phổi cao hơn 1,6 lần so với bình thường [123]. Sự tăng sản xuất *MUC5B* bất thường này được cho là gây tích tụ chất nhầy và tắc nghẽn đường thở nhỏ, thúc đẩy quá trình tổn thương mô và xơ hóa, là nguyên nhân cơ bản dẫn đến xơ phổi vô căn và bệnh phổi mô kẽ liên quan đến viêm khớp dạng thấp, tuy nhiên cơ chế bệnh sinh này vẫn còn nhiều tranh luận [64], [42]. Việc xác định kiểu gen của đa hình đơn nucleotide *MUC5B* rs35705950 bằng xét nghiệm phản ứng chuỗi polymerase định lượng qPCR [63]. Từ đó, Juge và cộng sự đã xác định vai trò của allele T rs35705950 như là yếu tố nguy cơ độc lập đối với bệnh phổi mô kẽ ở nhóm VKDT, bên cạnh giới tính nam, tuổi khởi phát muộn, và tăng hoạt động bệnh khớp trong nhóm dân số Châu Âu [64]. Tuy nhiên, nghiên cứu khác của Joo tại Hàn Quốc lại không tìm thấy mối liên hệ giữa rs35705950 và nguy cơ bệnh phổi mô kẽ ở nhóm VKDT, có lẽ do tỷ lệ allele T biến thể thấp ở châu Á. Tuy nhiên, tác giả đã chứng minh được mối liên hệ đáng kể giữa allele T rs35705950 của *MUC5B* và kiểu hình viêm phổi kẽ thường gặp [61].

Nghiên cứu của Juge P.A [64] phát hiện ra rằng có một nền tảng di truyền chung giữa viêm phổi mô kẽ thông thường 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 [64]. *MUC5B* mã hóa một protein mucin đóng vai trò thiết yếu trong việc tiết chất nhầy ở nhiều cơ quan, bao gồm cả phổi [42]. Tuy nhiên, cơ chế gây bệnh chính xác của nó vẫn chưa được mô tả rõ ràng [112]. 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 phổi mô kẽ gia đình, bao gồm *TERT*, *RTEL1*, *PARN* và *SFTPC* [63]. Việc xác định kiểu gen của đa hình đơn nucleotide *MUC5B* rs35705950 bằng xét nghiệm phản ứng chuỗi polymerase định lượng qPCR [63].



Hình 1.5. Các gen di truyền liên quan đến bệnh phổi mô kẽ

“Nguồn: Fingerlin TE, 2013” [37]

Biến thể rs35705950 là một đa hình đơn nucleotide nằm trong vùng promoter của gen *MUC5B* trên nhiễm sắc thể 11, cụ thể là khoảng 3 kilobase trước điểm bắt đầu phiên mã. Đây là kết quả của sự thay thế của nucleotide Guanine (G) thành Thymine (T) tạo ra một biến thể tăng chức năng và là yếu tố nguy cơ di truyền mạnh nhất đối với xơ phổi vô căn. Về mặt cơ chế, sự thay đổi $G \rightarrow T$ tại vị trí promoter đã tạo ra hoặc tăng cường vị trí liên kết cho các yếu tố phiên mã, từ đó làm tăng hoạt động của promoter *MUC5B*, dẫn đến sự tăng biểu hiện quá mức của gen này, sản xuất lượng protein Mucin 5B trong phổi cao hơn 1,6 lần so với bình thường [123]. Sự tăng sản xuất *MUC5B* bất thường này được cho là gây tích tụ chất nhầy và tắc nghẽn đường thở nhỏ, thúc đẩy quá trình tổn thương mô và xơ hóa, là nguyên nhân cơ bản dẫn đến IPF và BPMK liên quan đến viêm khớp dạng thấp, tuy nhiên cơ chế bệnh sinh này vẫn còn nhiều tranh luận [42], [64]. Từ đó, Juge và cộng sự đã xác định vai trò của allele T rs35705950 như là yếu tố nguy cơ độc lập đối với bệnh phổi mô kẽ ở nhóm VKDT, bên cạnh giới tính nam, tuổi

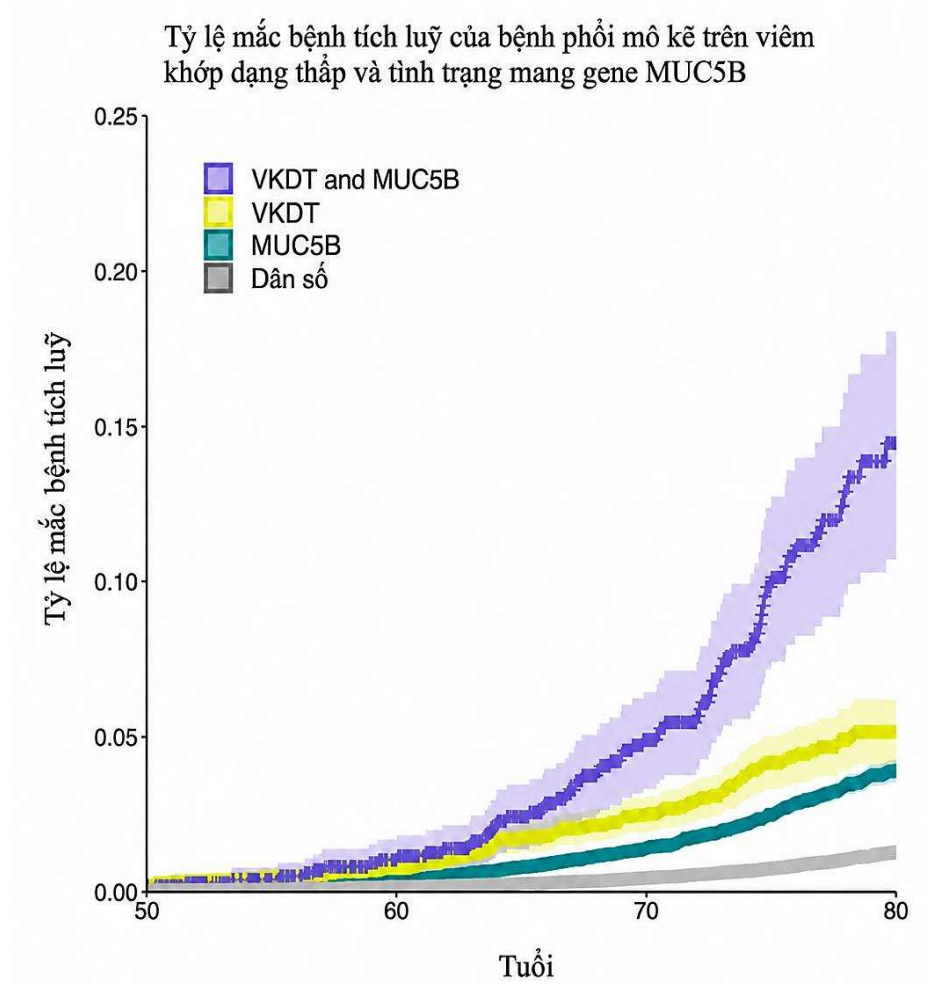
khởi phát muộn, và tăng hoạt động bệnh khớp trong nhóm dân số Châu Âu. Tuy nhiên, nghiên cứu khác của Joo tại Hàn Quốc lại không tìm thấy mối liên hệ giữa rs35705950 và nguy cơ bệnh phổi mô kẽ ở nhóm VKDT, có lẽ do tỷ lệ allele T biến thể thấp ở châu Á. Tuy nhiên, tác giả đã chứng minh được mối liên hệ đáng kể giữa allele T rs35705950 của *MUC5B* và kiểu hình viêm phổi kẽ thường gặp [61].

Nghiên cứu mới cho rằng, biến thể promoter *MUC5B* rs35705950, yếu tố nguy cơ di truyền mạnh nhất đối với bệnh xơ phổi vô căn, cũng là một yếu tố nguy cơ mạnh đối với bệnh phổi mô kẽ trên bệnh nhân viêm khớp dạng thấp [64]. Ảnh hưởng của biến thể promoter *MUC5B* đối với sự phát triển của bệnh phổi mô kẽ ở bệnh nhân viêm khớp dạng thấp có mức độ và hướng tương tự như tác động được quan sát ở bệnh nhân xơ phổi vô căn. Mối quan hệ giữa biến thể promoter *MUC5B* và bệnh phổi mô kẽ liên quan viêm khớp dạng thấp dường như là đặc trưng về kiểu hình của bệnh phổi mô kẽ và không tương đồng với các tình trạng tự miễn dịch khác của phổi. Tương tự như các quan sát về biểu hiện *MUC5B* trong phổi của những bệnh nhân xơ phổi vô căn, phương pháp nhuộm mô phổi ở những bệnh nhân bệnh phổi mô kẽ trên nền viêm khớp dạng thấp cho thấy *MUC5B* trong tế bào chất của tiểu phế quản và trong các khu vực của tổ ong vi mô, bao gồm cả trong biểu mô chuyển sản lót trong tổ ong nang và chất nhầy bên trong nang, và có lẽ tạo ra chất nhầy có chứa *MUC5B*. Tuy nhiên, biến thể promoter *MUC5B* không được phát hiện có liên quan đến nguy cơ mắc bệnh phổi mô kẽ liên quan đến bệnh xơ cứng hệ thống hoặc viêm cơ tự miễn.

Biến thể promoter *MUC5B* được chứng minh có liên quan đến việc tăng nguy cơ bệnh phổi mô kẽ ở bệnh nhân viêm khớp dạng thấp (tỷ lệ chênh lệch được điều chỉnh trong phân tích kết hợp, 3,1; KTC 95%, 1,8 đến 5,4; $P=7,4 \times 10^{-5}$), đặc biệt ở những bệnh nhân có bằng chứng của viêm phổi kẽ thông thường trên chụp cắt lớp vi tính độ phân giải cao (tỷ lệ chênh lệch đã điều chỉnh trong phân tích kết hợp, 6,1; KTC 95%, 2,9 đến 13,1; $P=2,5 \times 10^{-6}$). Tuy nhiên, không có mối liên hệ đáng kể nào với biến thể promoter *MUC5B* với bệnh nhân chẩn đoán viêm khớp dạng thấp đơn thuần. Ngoài ra, biến thể promoter *MUC5B* có liên quan đến việc tăng nguy cơ hình thành viêm phổi mô kẽ thông thường ở bệnh nhân bệnh phổi mô kẽ trên nền viêm khớp dạng thấp thông qua một mô hình chiếm ưu thế trong quần thể khám phá, tổng

hợp chuỗi trường hợp đa sắc tộc và phân tích kết hợp. Nghiên cứu thấy rằng, tỷ lệ có kiểu hình viêm phổi mô kẽ thông thường hoặc có thể có kiểu hình viêm phổi mô kẽ thông thường ở những bệnh nhân bệnh phổi mô kẽ trên nền viêm khớp dạng thấp mang ít nhất một allele nguy cơ *MUC5B* cao gấp 2,9 lần so với những người có kiểu gen *GG* (tỷ lệ chênh lệch đã điều chỉnh, 2,9; KTC 95%, 1,7 đến 4,8; $P = 5,1 \times 10^{-5}$). Như vậy, có thể kết luận rằng biến thể promoter *MUC5B* có liên quan đến bệnh phổi mô kẽ trên nền viêm khớp dạng thấp và đặc biệt hơn là liên quan đến bằng chứng về viêm phổi kẽ thông thường trên hình ảnh [64].

Nghiên cứu của Palomäki [94] ghi nhận trong 248.400 trường hợp có 5534 bệnh nhân đã được chẩn đoán viêm khớp dạng thấp, trong đó 178 (3,2%) tiến triển đến viêm phổi mô kẽ và *MUC5B* là một yếu tố dự báo mạnh mẽ về bệnh phổi mô kẽ ở bệnh nhân viêm khớp dạng thấp (HR 2,14, KTC 95% 1,56-2,92). Ở những bệnh nhân bị viêm khớp dạng thấp, người mắc các biến thể của *MUC5B* có nguy cơ suốt đời là 14,5% (KTC 95% 10,7- 18,1%), so với 5,2% (4,1-6,2%) ở những bệnh nhân viêm khớp dạng thấp không mang biến thể *MUC5B*. Trong dân số, người mang và người không mang biến thể *MUC5B* có rủi ro suốt đời lần lượt là 3,9% và 1,3%. Sự khác biệt về nguy cơ bắt đầu xuất hiện ở tuổi 65. Nguy cơ cao nhất ở nam giới bị viêm khớp dạng thấp là người mang *MUC5B*: 18,5% (11,1-25,2%) phát triển bệnh phổi mô kẽ, so với 8,5% (6,1-10,9%) ở những người không mang *MUC5B* với viêm khớp dạng thấp.



Hình 1.6. Sơ đồ tỷ lệ mắc bệnh tích lũy của bệnh phổi mô kẽ trên nền viêm khớp dạng thấp và tình trạng mang gen *MUC5B*

“Nguồn: Palomäki A, 2021” [94]

Bệnh phổi mô kẽ trên nền viêm khớp dạng thấp là một kiểu hình di truyền phức tạp, với allele phụ của biến thể promoter *MUC5B* rs35705950 được xác định là một yếu tố nguy cơ của bệnh. Các ước tính điểm cho mối liên quan của biến thể promoter *MUC5B* với bệnh phổi mô kẽ trên nền viêm khớp dạng thấp tương đương đối với bệnh xơ phổi vô căn và cao hơn so với các yếu tố nguy cơ phổ biến nhất khác của bệnh, bao gồm hút thuốc lá và vị trí của HLA của viêm khớp dạng thấp. Ngoài ra, biến thể promoter *MUC5B* là một yếu tố nguy cơ đối với kiểu hình viêm phổi mô kẽ thông thường nói chung. Biến thể promoter *MUC5B* còn được sử dụng để phát hiện bệnh phổi mô kẽ tiền lâm sàng ở bệnh nhân viêm khớp dạng thấp.

1.4. ĐIỀU TRỊ BỆNH PHỔI MÔ KẾ TRÊN BỆNH NHÂN VIÊM KHỚP DẠNG THẤP

1.4.1. Điều trị bảo tồn (Conservative therapy)

Đối với những bệnh nhân mắc bệnh nhẹ hoặc chống chỉ định với các phương pháp điều trị bằng thuốc, ví dụ như nhiều bệnh đi kèm, tuổi cao hoặc ốm yếu, có thể nên điều trị bảo tồn. Điều trị không dùng thuốc bao gồm giáo dục, hỗ trợ tâm lý xã hội và tập luyện phục hồi chức năng. Tiềm năng của việc phục hồi chức năng phổi trong bệnh phổi mô kế trên bệnh nhân viêm khớp dạng thấp vẫn chưa được xác định, nhưng nó đã cho thấy những lợi ích ngắn hạn đối với triệu chứng khó thở, khả năng vận động cơ thể và chất lượng cuộc sống ở xơ phổi vô căn [89]. Tuy nhiên, các nghiên cứu cho thấy lợi ích của phục hồi chức năng phổi trong viêm khớp dạng thấp có thể bị hạn chế do những tác động của bệnh khớp trên bệnh nhân. Do đó, có thể cần phải xem xét việc nghiên cứu các phác đồ phục hồi chức năng phổi khác trên nhóm bệnh nhân này.

Khói thuốc lá không chỉ liên quan đến cơ chế bệnh sinh của bệnh phổi mô kế trên bệnh nhân viêm khớp dạng thấp mà còn làm trầm trọng thêm mức độ nghiêm trọng của tình trạng phá hủy khớp và tổn thương phổi. Do đó, khuyến khích và hỗ trợ bệnh nhân bệnh phổi mô kế trên viêm khớp dạng thấp đang hút thuốc bỏ thuốc lá nên được ưu tiên. Ngoài ra, tư vấn và hỗ trợ cai thuốc lá cũng như liệu pháp thay thế nicotine nên có sẵn cho tất cả bệnh nhân bị viêm khớp dạng thấp [56].

Liệu pháp oxy hỗ trợ có thể có vai trò quan trọng trong việc làm giảm các triệu chứng của bệnh. Ngoài ra, cần điều trị tình trạng nhiễm trùng cấp tính trên bệnh nhân nếu có. Cuối cùng, tiêm vắc xin phòng bệnh hàng năm và chủng ngừa phế cầu khuẩn thường xuyên được khuyến cáo cho tất cả bệnh nhân viêm phổi mô kế trên viêm khớp dạng thấp, đặc biệt khi điều trị viêm khớp dạng thấp có sử dụng nhiều loại thuốc ức chế miễn dịch.

1.4.2. Điều trị ức chế miễn dịch

Chiến lược điều trị tối ưu cho bệnh nhân bệnh phổi mô kế trên viêm khớp dạng thấp vẫn chưa được nghiên cứu rõ ràng. Đến nay, vẫn chưa có thử nghiệm lâm sàng đối chứng ngẫu nhiên nào so sánh các loại thuốc điều trị bệnh phổi mô kế trên viêm

khớp dạng thấp. Tuy nhiên, điều trị bằng các chất ức chế miễn dịch thường được sử dụng bất kể dạng xơ hóa, mặc dù vẫn cần nhiều nghiên cứu để xem liệu đây có phải là chiến lược tốt nhất hay không. Corticosteroid là phương pháp điều trị chính trong bệnh phổi mô kẽ trên viêm khớp dạng thấp, đặc biệt đối với các trường hợp viêm phổi mô kẽ không điển hình hoặc viêm phổi tổ chức. Một nghiên cứu hồi cứu của Song [117] đã chứng minh rằng ở những bệnh nhân bị viêm phổi mô kẽ thông thường trên viêm khớp dạng thấp (RA-UIP), điều trị bằng glucocorticoid đơn độc hoặc kết hợp với thuốc ức chế miễn dịch đã cải thiện hoặc ổn định bệnh ở khoảng 50% trong số 84 bệnh nhân, nhưng không có sự khác biệt đáng kể về tỷ lệ sống sót với nhóm không được điều trị. Trong một nghiên cứu hồi cứu gần đây trên 26 bệnh nhân bệnh phổi mô kẽ do bệnh mô liên kết (bao gồm 11 bệnh nhân bệnh phổi mô kẽ trên viêm khớp dạng thấp), những người được điều trị bằng steroid sau 1 năm điều trị kết hợp tacrolimus với corticosteroid cho thấy sự cải thiện về dung tích sống gắng sức (FVC), nghiệm pháp đi bộ, và các kết quả khác của bệnh nhân được báo cáo, bao gồm phần lớn bệnh nhân kiểu hình viêm phổi mô kẽ thông thường [128]. Điều này trái ngược với xơ phổi vô căn trong đó việc sử dụng liệu pháp ức chế miễn dịch có liên quan đến kết quả tồi tệ hơn và bị chống chỉ định [83]. Cyclophosphamide (CYC) và mycophenolate mofetil (MMF) đã được sử dụng với những kết quả điều trị thành công khác nhau, mặc dù chỉ được gợi ý dựa trên các nghiên cứu hồi cứu hạn chế và/hoặc không kiểm soát. Trong một nghiên cứu hồi cứu trên 21 bệnh nhân bị bệnh phổi mô kẽ trên viêm khớp dạng thấp tiến triển (14 bệnh nhân với kiểu hình viêm phổi mô kẽ thông thường), thời gian sống thêm trung bình ở những người được điều trị bằng CYC xung tốt hơn ở những bệnh nhân có chức năng phổi ban đầu tốt hơn không được dùng CYC (72 so với 43 tháng) [69]. Một nhược điểm chính của điều trị bằng CYC là khả năng gây độc tính nghiêm trọng liên quan đến việc sử dụng thuốc, bao gồm viêm bàng quang xuất huyết, ung thư bàng quang, ức chế tủy xương, tăng nguy cơ nhiễm trùng cơ hội, và các khối u ác tính về huyết học và tạng đặc, do đó cần hạn chế sử dụng điều trị lâu dài [69]. Đã có một số nghiên cứu nhỏ chứng minh sự ổn định và/hoặc cải thiện các triệu chứng, chức năng phổi và hình ảnh khi sử dụng MMF trong một đánh giá trên 125 bệnh nhân mắc các bệnh phổi mô kẽ trên nền bệnh

mô liên kết khác nhau (trong đó có 18 bệnh nhân bị bệnh phổi mô kẽ trên viêm khớp dạng thấp), điều trị bằng MMF trong thời gian trung bình là 897 ngày có liên quan đến sự cải thiện về tỷ lệ dung tích sống gắng sức (FVC) được dự đoán và khả năng khuếch tán của phổi đối với carbon monoxide ở những bệnh nhân không có kiểu hình viêm phổi mô kẽ thông thường và dẫn đến sự ổn định giữa những người có viêm phổi mô kẽ thông thường. Nhìn chung, thuốc được dung nạp tốt, với tỷ lệ ngừng thuốc do tác dụng phụ là <10% [9].

DMARDs (Disease-Modifying Antirheumatic Drugs): Một thách thức trong việc điều trị bệnh phổi mô kẽ trên viêm khớp dạng thấp nằm ở thực tế là nhiều lựa chọn điều trị cho viêm khớp dạng thấp như DMARDs và các chất sinh học có liên quan đến khả năng gây độc phổi (mặc dù rất hiếm). Mặc dù DMARDs và các tác nhân sinh học được sử dụng rộng rãi cho các biểu hiện khớp của viêm khớp dạng thấp, nhưng lợi ích điều trị tiềm năng đối với bệnh phổi mô kẽ trên viêm khớp dạng thấp còn chưa được biết. Mối liên hệ về thời gian với việc bắt đầu các biểu hiện mới ở phổi và việc bắt đầu điều trị là rất quan trọng trong việc nâng cao chỉ số nghi ngờ lâm sàng về độc tính phổi do thuốc trong methotrexate (MTX) cũng như các thuốc sinh học, chẳng hạn như chất điều biến TNF. Điều này có thể khá khó khăn ở những bệnh nhân có bệnh phổi mô kẽ từ trước, mặc dù sự phát triển của các bất thường nhu mô mới ở những bệnh nhân này, trong đó chẩn đoán phân biệt bao gồm nhiễm độc phổi do thuốc cần được đánh giá thêm bằng các can thiệp chẩn đoán và điều trị thích hợp [38]. Methotrexate (MTX) thuộc nhóm DMARDs, là lựa chọn đầu tay phổ biến nhất để điều trị viêm khớp dạng thấp nhằm ngăn ngừa sự phá hủy khớp. Mối liên hệ giữa MTX với tổn thương phổi đã được báo cáo lần đầu tiên trong một nghiên cứu vào năm 1983, kể từ đó, nhiều trường hợp khác cũng được báo cáo bổ sung trong nhiều nghiên cứu [30]. Viêm phổi quá mẫn cấp/bán cấp do sử dụng thuốc đã được mô tả trong y văn, với tỷ lệ hiện mắc thay đổi từ 1–2%, và với liều cao hơn thuốc có thể liên quan đến nhiễm độc phổi, thường xảy ra trong năm đầu điều trị [105]. Do khả năng nhiễm độc phổi liên quan đến việc sử dụng MTX nên MTX hiếm khi được sử dụng như một tác nhân để điều trị bệnh phổi mô kẽ trên bệnh nhân viêm khớp dạng thấp.

Thuốc sinh học được sử dụng để điều trị viêm khớp dạng thấp mức độ từ trung bình đến nặng ở những bệnh nhân không đáp ứng đầy đủ với DMARDs truyền thống. Thuốc ức chế TNF- α (TNFi) có thể có cả tác dụng tạo sợi và chống tạo sợi và sự mất cân bằng giữa hai vai trò này có thể có khả năng gây xơ hóa hoặc ổn định bệnh phổi mô kẽ [17], [53]. Tương tự như MTX, có nhiều tranh cãi trong việc sử dụng TNFi và rituximab trong điều trị bệnh phổi mô kẽ, với một số nghiên cứu cho thấy sự cải thiện và những nghiên cứu khác cho thấy sự phát triển hoặc tiến triển của bệnh phổi mô kẽ khi sử dụng các loại thuốc này. Một nghiên cứu lớn trên 8417 bệnh nhân mắc bệnh tự miễn không cho thấy bất kỳ sự khác biệt đáng kể nào về tỷ lệ mắc bệnh phổi mô kẽ giữa những người được điều trị bằng liệu pháp kháng TNF (0,5%) và những người được điều trị bằng các liệu pháp khác (0,3%). Tỷ lệ bệnh phổi mô kẽ xảy ra ở bệnh nhân viêm khớp dạng thấp cao gấp bảy lần so với các bệnh mô liên kết khác, nhưng nghiên cứu của Herrinton LJ [49] cho thấy không có sự khác biệt đáng kể nào được ghi nhận giữa những người được điều trị bằng thuốc kháng TNF và những người không được điều trị. Trong một nghiên cứu tiền cứu gần đây hơn ở bệnh nhân bệnh phổi mô kẽ trên nền viêm khớp dạng thấp, Detorakis và cộng sự [27] phát hiện ra rằng ở những bệnh nhân viêm khớp dạng thấp có hoặc không có bệnh phổi mô kẽ được điều trị bằng TNFi, kết quả chụp X-quang hầu như không thay đổi sau 1 năm theo dõi ở những bệnh nhân bệnh phổi mô kẽ trên nền viêm khớp dạng thấp và không có bệnh nhân nào trong nhóm viêm khớp dạng thấp không có bệnh phổi mô kẽ tiến triển bệnh phổi mô kẽ khởi phát mới.

1.4.3. Liệu pháp chống xơ hoá cho bệnh phổi mô kẽ tiến triển

Do những tương đồng về cơ chế giữa bệnh phổi mô kẽ thường gặp liên quan đến viêm khớp dạng thấp và bệnh xơ phổi vô căn, ngày nay, có nhiều nghiên cứu quan tâm về lợi ích tiềm năng của điều trị chống xơ hóa ở những bệnh nhân bị bệnh phổi mô kẽ trên nền viêm khớp dạng thấp xơ hóa tiến triển, đặc biệt ở những bệnh nhân có kiểu hình của viêm phổi kẽ thường gặp. Nhiều nghiên cứu cho thấy không rõ liệu thuốc chống xơ hóa có hiệu quả đối với các biểu hiện khớp của bệnh hay không và có thể cần điều trị đồng thời với các liệu pháp điều hòa miễn dịch. Một nghiên cứu cho thấy rằng, mặc dù không liên quan đến việc cải thiện chức năng

phổi, nintedanib đã được chứng minh là làm giảm sự suy giảm FVC khoảng 50% ở nhóm bệnh nhân bệnh phổi mô kẽ xơ hoá tiến triển không đồng nhất với kiểu hình viêm phổi mô kẽ thông thường, do đó có khái niệm rằng bệnh phổi mô kẽ xơ hoá tiến triển, bất kể nguyên nhân cơ bản, có thể phù hợp với điều trị chống xơ hóa [43]. Ngoài ra, pirfenidone làm giảm nồng độ IL-6 và TNF- α , cả hai cytokine quan trọng trong bệnh sinh viêm khớp dạng thấp [107], và cũng đã được chứng minh có tác dụng ức chế sự chuyển đổi từ nguyên bào sợi sang nguyên bào sợi cơ trong bệnh phẩm phổi ở bệnh nhân bệnh phổi mô kẽ trên viêm khớp dạng thấp. Nghiên cứu này có thể đưa ra cơ sở hợp lý trong việc sử dụng pirfenidone ở bệnh nhân bệnh phổi mô kẽ trên nền viêm khớp dạng thấp, đặc biệt là ở dạng viêm phổi mô kẽ thông thường. Dữ liệu từ một thử nghiệm lâm sàng gần đây trên bệnh nhân bệnh phổi mô kẽ xơ hoá tiến triển không thể phân loại cho thấy rằng pirfenidone có thể làm giảm sự tiến triển của bệnh [82]. Ngoài ra, kết quả của thử nghiệm RELIEF, một thử nghiệm ngẫu nhiên, mù đôi, có đối chứng giả dược giai đoạn II được thiết kế để đánh giá tính an toàn và hiệu quả của pirfenidone đối với bệnh xơ phổi tiến triển, không phải viêm phổi mô kẽ xơ hoá, cũng đang được các nhà nghiên cứu chờ đợi [12]. Như vậy, có thể thấy hiện nay liệu pháp chống xơ hóa trên bệnh nhân bệnh phổi mô kẽ xơ hoá tiến triển, có thể là một lựa chọn để xem xét ở một số bệnh nhân như một liệu pháp bổ sung hoặc liệu pháp thứ hai sau khi chứng minh bệnh nhân có xơ hóa tiến triển dù đã được điều trị thông thường trước đó.

1.4.4. Điều trị khác

Các cân nhắc điều trị khác bao gồm ngừng hút thuốc lá, phục hồi chức năng phổi, bổ sung oxy, điều trị tăng áp phổi kèm theo cũng như các bệnh đi kèm khác bao gồm trào ngược dạ dày-thực quản và xem xét ghép phổi khi thích hợp.

Tổn thương mô kẽ tại phổi là biểu hiện của nhiều bệnh lý đa dạng và phức tạp, cho đến nay đã có hơn 200 bệnh nguyên được xác định, chiếm khoảng 15% tổng số các bệnh phổi và trong đó thể bệnh xơ phổi vô căn được công nhận là nguyên nhân hàng đầu dẫn đến ghép phổi trên thế giới. Đối với nhóm bệnh nhân trẻ tuổi và mắc bệnh ở giai đoạn cuối nên cân nhắc đến lựa chọn ghép phổi. Tuy nhiên, dữ liệu đầu tiên được công bố về ghép phổi trong bệnh phổi mô kẽ liên quan đến bệnh mô liên

kết còn hạn chế. Một đánh giá hệ thống gần đây về bệnh phổi mô kẽ liên quan đến xơ cứng bì ghi nhận tỷ lệ sống thêm 3 năm tổng thể từ 67% đến 83% và tỷ lệ sống thêm 5 năm từ 46% đến 76% [56]. Có một số nghiên cứu đánh giá kết cục ở bệnh nhân bệnh phổi mô kẽ trên nền viêm khớp dạng thấp đã trải qua cấy ghép phổi. Một nghiên cứu hồi cứu về tỷ lệ sống sót ở 10 bệnh nhân bệnh phổi mô kẽ trên viêm khớp dạng thấp được cấy ghép phổi so với 53 bệnh nhân bệnh phổi xơ hoá vô căn và 17 bệnh nhân xơ cứng hệ thống báo cáo tỷ lệ sống sót tương tự ở bệnh phổi mô kẽ trên nền viêm khớp dạng thấp so với bệnh xơ phổi vô căn (67% so với 69% tương ứng) và tỷ lệ sống sót cao hơn ở bệnh phổi mô kẽ trên nền xơ cứng hệ thống (82%) [130]. Ghép phổi có thể có hiệu quả nhất ở những bệnh nhân dưới 60 tuổi mà không có bất kỳ bệnh đi kèm đáng kể nào và có khả năng hoạt động tốt và khả năng gắng sức tốt. Ghép phổi có thể bị chống chỉ định vì tuổi tác, các biểu hiện ngoài khớp bất động và các bệnh đi kèm như loãng xương. Đối với những bệnh nhân như vậy, nên cân nhắc chỉ điều trị giảm nhẹ. Các biện pháp giảm nhẹ bao gồm liệu pháp bổ sung oxy và điều trị ho, trào ngược dạ dày-thực quản và khó thở.

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 [98] 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), kiểu 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.

Nghiên cứu hồi cứu của Ji Ae Yang [129] phân tích các đặc điểm lâm sàng của BPMK liên quan đến viêm khớp dạng thấp (RA), đặc biệt ở những bệnh nhân có tiên lượng xấu trên 77 bệnh nhân bệnh phổi mô kẽ trên viêm khớp dạng thấp và 231 bệnh nhân viêm khớp dạng thấp đồng thời về độ tuổi, giới tính và không mắc bệnh phổi mô kẽ. Kết quả cho thấy so với nhóm viêm khớp dạng thấp không có bệnh phổi mô kẽ, nhóm viêm khớp dạng thấp có bệnh phổi mô kẽ có hiệu giá RF và anti-CCP cao hơn đáng kể ($p = 0,001$ cho cả hai), mức độ CRP cao hơn tại thời điểm chẩn đoán viêm khớp dạng thấp ($p = 0,014$), và tốc độ lắng hồng cầu cao hơn ($p=0,022$) và mức CRP ($p < 0,001$) trong suốt 10 năm theo dõi. Những bệnh nhân này cũng nhận được liều corticosteroid hàng ngày trung bình cao hơn ($p < 0,001$). Trong phân tích nhóm bệnh nhân viêm khớp dạng thấp có bệnh phổi mô kẽ, 28 bệnh nhân (36,4%) tử vong trong quá trình theo dõi. Phân tích đa biến cho thấy tuổi lớn hơn tại thời điểm chẩn đoán bệnh phổi mô kẽ có liên quan đáng kể đến tỷ lệ tử vong. Kiểu viêm phổi kẽ thông thường (UIP) trên chụp cắt lớp vi tính độ phân giải cao (CLVT) cũng được cho là một yếu tố tiên lượng xấu.

Nghiên cứu về gen *MUC5B* của Juge [64] phân tích cho thấy mối liên quan giữa allele phụ của biến thể promoter *MUC5B* với bệnh phổi mô kẽ trên viêm khớp dạng thấp khi bệnh nhân mắc bệnh được so sánh với nhóm chứng không bị ảnh hưởng (tỷ lệ chênh lệch đã điều chỉnh, 3,8; khoảng tin cậy 95% CI: 2,8 đến 5,2; $P=9,7 \times 10^{-17}$). Biến thể promoter *MUC5B* biểu hiện quá mức đáng kể ở bệnh nhân bệnh phổi mô kẽ trên viêm khớp dạng thấp so với nhóm chứng không bị ảnh hưởng. Ngoài ra, nghiên cứu còn cho thấy biến thể promoter *MUC5B* có liên quan đến việc tăng nguy cơ bệnh phổi mô kẽ ở bệnh nhân viêm khớp dạng thấp (tỷ lệ chênh lệch được điều chỉnh trong phân tích kết hợp, 3,1; KTC 95%, 1,8 đến 5,4; $P = 7,4 \times 10^{-5}$), đặc biệt ở những bệnh nhân có chẩn đoán xác định viêm phổi kẽ thông thường trên chụp cắt lớp vi tính độ phân giải cao (tỷ lệ chênh lệch đã điều chỉnh trong phân tích kết hợp, 6,1; KTC 95%, 2,9 đến 13,1; $P = 2,5 \times 10^{-6}$).

Tại Việt Nam, Nghiên cứu của Huỳnh Khôi Nguyên xác định tỷ lệ hiện mắc bệnh phổi mô kẽ ở bệnh nhân viêm khớp dạng thấp và các yếu tố nguy cơ liên quan, với thiết kế nghiên cứu cắt ngang được thực hiện tại Phòng khám Nội cơ xương khớp,

Bệnh viện Đại học Y Dược TP. Hồ Chí Minh, trên 126 bệnh nhân RA được chẩn đoán theo tiêu chuẩn ACR/EULAR 2010 trong khoảng thời gian từ tháng 09 năm 2023 đến tháng 06 năm 2024. Tác giả ghi nhận kết quả trong 126 bệnh nhân VKDT (108 nữ, 18 nam; tuổi trung bình $54,8 \pm 11,2$) mới chẩn đoán, có 19 trường hợp (15,1%) được chẩn đoán BPMK. Nhóm BN VKDT có BPMK có tuổi cao hơn ($60,3 \pm 8,9$ so với $53,9 \pm 11,3$; $p = 0,016$), tỷ lệ hút thuốc lá cao hơn (26,3% so với 7,5%; $p = 0,018$) và hoạt tính bệnh cao hơn (DAS28-CRP: $4,7 \pm 0,8$ so với $3,9 \pm 1,0$; $p < 0,001$). Trên CT liều thấp, tổn thương viêm phổi kẽ thông thường (UIP) chiếm ưu thế (63,2%), tiếp đến là viêm phổi kẽ không đặc hiệu (NSIP, 26,3%). Phân tích đa biến xác định hút thuốc lá (OR hiệu chỉnh = 3,98; KTC 95%: 1,05–15,08; $p = 0,042$) và hoạt tính bệnh cao (DAS28-CRP $\geq 3,2$; OR hiệu chỉnh = 4,45; KTC 95%: 1,12–17,72; $p = 0,034$) là các yếu tố nguy cơ độc lập của BPMK trên BN VKDT [6]

Nghiên cứu của Tạ Thị Hương Trang [7] 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 bệnh phổi mô kẽ, nhóm 2 gồm 67 bệnh nhân viêm khớp dạng thấp có bệnh phổi mô kẽ được xác định theo tiêu chuẩn chẩn đoán bệnh phổi mô kẽ của ATS/ERS/JRS/ALAT 2011. Trong nghiên cứu này tác giả thấy có mối liên quan giữa BPMK với tuổi: bệnh nhân viêm khớp dạng thấp trên 65 tuổi có tỷ lệ mắc BPMK 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 bệnh phổi mô 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 bệnh phổi mô kẽ cao hơn nhóm bệnh nhân viêm khớp dạng thấp không có bệnh phổi mô kẽ với $p < 0,05$. Không có mối liên quan giữa bệnh phổi mô kẽ với giới, mức độ hoạt động bệnh với $p > 0,05$.

Chương 2

ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

2.1. 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.

2.1.1. Tiêu chuẩn chọn bệnh

- Bệnh nhân ≥ 18 tuổi, được chẩn đoán VKDT theo tiêu chuẩn EULAR/ACR 2010 [118].
- Bệnh phổi mô kẽ được chẩn đoán trên hình ảnh CLVT độ phân giải cao theo tiêu chuẩn ATS/ERS/JRS/ALAT 2018 [9].
- Bệnh nhân đồng ý tham gia nghiên cứu.

2.1.2. 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 bỏ/tự ngưng thuốc đang điều trị theo toa.
- 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 khác 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.

2.2. NỘI DUNG VÀ ĐỊA ĐIỂM NGHIÊN CỨU

2.2.1. Thời gian nghiên cứu

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

2.2.2. 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.

2.3. PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

2.3.1. Thiết kế nghiên cứu

Nghiên cứu cắt ngang mô tả

2.3.2. Cơ mẫu của nghiên cứu

Chúng tôi thu nhận toàn bộ bệnh nhân viêm khớp dạng thấp thỏa tiêu chuẩn chọn mẫu, điều trị tại khoa Nội Cơ Xương Khớp - Bệnh viện Nhân dân Gia Định trong thời gian nghiên cứu từ tháng 01/2023 đến tháng 05/2024.

Trong nghiên cứu chúng tôi đã thu nhận được 306 bệnh nhân viêm khớp dạng thấp thỏa tiêu chuẩn chọn mẫu.

2.3.3. Quy trình tuyển chọn bệnh nhân và thu thập số liệu

Cách chọn mẫu thuận tiện

Bước 1: Thu nhận tất cả BN VKDT đến khám và điều trị tại Khoa Nội cơ xương khớp Bệnh viện Nhân Dân Gia Định trong khoảng thời gian từ 01/2023 đến 05/2024.

Bệnh nhân được chẩn đoán VKDT dựa trên các tiêu chuẩn sau:

*** Tiêu chuẩn EULAR/ACR 2010 [34]**

Tiêu chuẩn chọn vào chẩn đoán BN phải có ít nhất 1 khớp viêm.

Các tiêu chuẩn		Điểm
Khớp tổn thương	1 khớp lớn	0
	2-10 khớp lớn	1
	1-3 khớp nhỏ	2
	4-10 khớp nhỏ	3
	>10 khớp nhỏ	5
RF và anti-CCP	Âm tính	0
RF hoặc anti-CCP	Dương tính thấp (Tăng <3 lần)	2
	Dương tính cao (Tăng ≥ 3 lần)	3

CRP và Máu lắng	Bình thường	0
CRP hoặc Máu lắng	Tăng	1
Thời gian bệnh	< 6 tuần	0
	≥ 6 tuần	1
Chẩn đoán VKDT khi tổng điểm ≥ 6		

Bước 2: Chẩn đoán BPMK ở BN VKDT và lựa chọn BN vào nghiên cứu

Các BN VKDT được chỉ định chụp CLVT độ phân giải cao để chẩn đoán bệnh phổi mô kẽ vào thời điểm thăm khám nhận vào nghiên cứu.

Bệnh phổi mô kẽ được chẩn đoán trên hình ảnh CLVT độ phân giải cao theo tiêu chuẩn ATS/ERS/JRS/ALAT 2018 [9] khi:

- Cấy đàm âm tính
- Loại trừ các loại bệnh phổi mô kẽ do thuốc bằng hỏi bệnh sử, thử kháng thể trong máu hoặc kháng nguyên nước tiểu. Nếu vẫn nghi ngờ viêm phổi mô kẽ do thuốc hoặc do kháng nguyên khác thì loại ra khỏi nghiên cứu.
- Trên hình ảnh CLVT có các vùng tăng đậm độ không đặc hiệu bao gồm: hình kính mờ, dạng lưới bất thường, nốt lan toả ở trung tâm thùy, nang không liên quan khí phế thũng, hình ảnh tổ ong hoặc dẫn cây phế quản. Các hình ảnh này chiếm > 5% bất kỳ vùng phổi nào. Nếu hình ảnh CLVT các tổn thương chỉ xuất hiện tập trung ở 1 thùy phổi hoặc 1 bên phổi thì chỉ nghi ngờ cần theo dõi chụp CLVT kiểm tra lại lần 2 sau 1 tháng [70].
- Hình ảnh CLVT được chẩn đoán độc lập bởi 02 BS chuyên khoa chẩn đoán hình ảnh có kinh nghiệm > 5 năm
 - + Chẩn đoán BPMK (+): khi 02 BS chuyên khoa đều kết luận có bệnh phổi mô kẽ trên hình ảnh CLVT.
 - + Chẩn đoán BPMK (-): khi 02 BS chuyên khoa kết luận không có bệnh phổi mô kẽ trên hình ảnh CLVT.
 - + Khi có kết luận bất đồng giữa 02 BS, chúng tôi sẽ hội chẩn thêm 01 BS nội hô hấp để có kết luận cuối cùng.

- Khi chẩn đoán BPMK trên VKDT, BN được tư vấn và mời tham gia nghiên cứu. BN đồng ý tham gia nghiên cứu sẽ được ký vào bản đồng thuận tham gia nghiên cứu soạn sẵn (phụ lục)

Bước 3: Thu thập các yếu tố lâm sàng, cận lâm sàng và làm biến thể gen *MUC5B* các BN VKDT có BPMK

Tất cả BN VKDT có BPMK được thăm khám lâm sàng và làm các xét nghiệm cận lâm sàng. Dữ liệu được ghi nhận vào phiếu nghiên cứu soạn sẵn.

Tư vấn cho BN VKDT về vấn đề biến thể gen *MUC5B*: mục đích thực hiện xét nghiệm, tầm quan trọng và mức độ ảnh hưởng của xét nghiệm. BN đồng ý tham gia vào nghiên cứu sẽ ký vào bảng cam kết tham gia nghiên cứu. Sau khi ký vào bản cam kết tham gia nghiên cứu, BN sẽ được lấy máu và gửi mẫu máu làm xét nghiệm biến thể gen *MUC5B* tại trung tâm Y Sinh học phân tử - Đại học Y Dược Tp Hồ Chí Minh. Nếu BN không đồng ý làm biến thể rs35705950 của gen sẽ loại ra khỏi nghiên cứu.

Khi có kết quả biến thể rs35705950 của gen *MUC5B* sẽ thông báo kết quả cho BN biết và tiếp tục theo dõi điều trị cho bệnh nhân theo phác đồ.

2.3.4. Các quy trình trong nghiên cứu

2.3.4.1. Quy trình và kỹ thuật phát hiện biến thể gen

a) Thiết bị – Dụng cụ

Bộ pipette: 0,5 – 10 µl, 2 – 20 µl, 20 – 200 µl và 100 – 1000 µl.

- Máy NanoDrop2000 (Thermo Scientific).

- Máy giải trình tự ABI 3500 Genetic Analyzer (Applied Biosystem). Máy luân nhiệt Eppendorf Mastercycler EP 384 Thermal Cycler (Thermo Scientific).

- Máy điện di (Takara, Nhật Bản)

- Hệ thống phân tích và lưu kết quả điện di GelDoc-It® Imager của hãng UVP.

b) Hóa chất

Hoá chất tách chiết DNA bộ gen từ mẫu máu

GeneJET Genomic DNA Purification Kit (Thermo Scientific) gồm proteinase K, dung dịch ly giải (Lysis Buffer Solution), dung dịch rửa (Wash Buffer WB I và Wash Buffer WB II), Ethanol 100% và dung dịch thu nhận DNA (Elution Buffer).

Hoá chất PCR

Takara Taq™ Hot Start Polymerase (Takara Bio), 10X PCR buffer (Takara Bio), 2,5 mM dNTP (Takara Bio), mỗi PCR cho SNP rs35705950 trên gen *MUC5B* với trình tự mỗi xuôi (5' AAGTTCCTGGCACGTCCGAG-3') và mỗi ngược (5'-ATTGAGACATCCCGGATGCG-3') và H₂O.

Hoá chất dùng trong điện di gel agarose

- Agarose dạng bột (Promega).
- Dung dịch TBE 0,5X.
- Dung dịch Loading Dye (Sigma).
- Thang DNA 1kb plus (0,1 µg/µl) (Thermo Scientific).

Hoá chất dùng cho phản ứng tinh sạch sản phẩm PCR

ExoSAP-IT® PCR Product Cleanup (Thermo Scientific) gồm Exonuclease I và Shrimp Alkaline Phosphatase (SAP).

Hoá chất dùng cho phản ứng giải trình tự

- BigDye® Terminators V3.1 Cycle Sequencing Kit (Applied Biosystems).
- Sequencing buffer 5X (Applied Biosystems).
- Mỗi xuôi (cho gen *MUC5B*)

Hoá chất dùng cho quá trình kết tủa sản phẩm giải trình tự

- NH₄OAC 5M, pH 7
- Ethanol 100% (Merck)
- Ethanol 70%
- Hi-Di formamide (Applied Biosystems)

c) Phương pháp

Bước 1: Thu nhận vật liệu nghiên cứu

Thu 2 ml máu ngoại vi trong tube có chất chống đông EDTA 1,5 mg/ml. Bảo quản mẫu máu tại tủ mát 4°C và sau đó lưu trữ trong tủ lạnh sâu -80°C.

Bước 2: Tách chiết DNA từ mẫu máu

DNA từ máu được tách chiết bằng GeneJET Whole Blood Genomic DNA Purification Mini Kit của hãng Thermo Fisher theo hướng dẫn của nhà sản xuất, thu

được 200 µl dung dịch chứa gDNA. Kiểm tra độ tinh sạch của gDNA thu được bằng máy NanoDrop2000 (Thermo). Dung dịch gDNA sau khi tách chiết được bảo quản và lưu trữ ở -20°C.

Bước 3: Thiết kế môi cho phản ứng PCR

Sử dụng phần mềm CLC Main Workbench v5.5 thiết kế cặp môi đặc hiệu nhân bản vùng chứa SNP rs35705950 của gen *MUC5B* (mã số trong GenBank NG_031880). Đây là phần mềm chuyên dụng cho phép thiết kế môi của phản ứng PCR từ trình tự gen có sẵn. Các phần mềm Oligo Analyzer 3.1 (<https://sg.idtdna.com/analyzer/Applications/OligoAnalyzer>), Primer-BLAST (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/tools/primer-blast/>) được sử dụng để kiểm tra các thông số và độ đặc hiệu của môi. Chương trình trực tuyến SNPcheck (<https://secure.ngsl.org.uk/SNPCheck/snpcheck.htm>) giúp phát hiện vị trí các nucleotide đa hình (SNP) cần tránh ở đầu 3' của môi. Các cặp môi được thiết kế không có hiện tượng SNP (single nucleotide polymorphism) và có nhiệt độ gắn môi xấp xỉ nhau đồng thời đạt các thông số lý thuyết yêu cầu. Sau khi kiểm tra các thông số và độ đặc hiệu của môi, môi sẽ được tổng hợp tại công ty IDT (Integrated DNA Technologies, Mỹ).

Bước 4: Phản ứng PCR

Thiết lập phản ứng PCR để nhân bản vùng chứa SNP rs35705950 của gen *MUC5B* với thành phần phản ứng như Bảng 2.1 và chương trình luân nhiệt được tối ưu như Bảng 2.2:

Bảng 2.1. Thành phần hóa chất PCR

Tên hóa chất	Nồng độ cuối
PCR Buffer	1 X
MgCl ₂	1,5 mM
dNTP	0,2 mM/mỗi loại
Môi xuôi	0,1 µM
Takara HS <i>Taq</i> polymerase	0,5 U
gDNA	<250 ng
H ₂ O	Vừa đủ 15,0 µl

Bảng 2.2. Chương trình nhiệt PCR

Giai đoạn	Chu trình nhiệt	
Biến tính	98 ⁰ C	3 phút
Lặp lại 40 chu kỳ		
- Biến tính	98 ⁰ C	10 giây
- Bắt cặp	58 ⁰ C	20 giây
- Kéo dài	72 ⁰ C	1 phút
Kéo dài cuối cùng	72 ⁰ C	5 phút

Bước 5: Điện di

Điện di kiểm tra sản phẩm PCR trên gel agarose 1,5% với đệm TBE 0,5X. Mẫu được chạy kèm với thang DNA 1kb plus để so sánh kích thước. Thời gian điện di 30 phút với hiệu điện thế 100V.

Bước 6: Tinh sạch sản phẩm PCR

Sản phẩm PCR được tinh sạch bằng kit ExoSAP-IT® PCR Product Cleanup với thành phần phản ứng và thể tích ở Bảng 2.3.

Bảng 2.3. Thành phần các chất cho phản ứng tinh sạch sản phẩm PCR

Thành phần phản ứng	Thể tích theo hướng dẫn của nhà sản xuất
ExoSAP-IT	2,0 µl
Sản phẩm PCR	5,0 µl
Tổng thể tích	7,0 µl

Sau khi trộn hỗn hợp theo các thể tích ở Bảng 2.3, các tube được ủ ở 37⁰C – 15 phút và 80⁰C – 15 phút. Kết thúc quá trình ủ, thêm 20 µl nước vào mỗi tube.

Bước 7: Cycle Sequencing PCR

Sử dụng BigDye® Terminators V3.1 Cycle Sequencing của Applied Biosystems, sử dụng mồi xuôi F2 TGGCTCAGACTCCGTCAGAG. Chương trình nhiệt: Biến tính ở 96⁰C trong 1 phút, tiếp theo là 30 chu kỳ gồm 96⁰C trong 10 giây; 50⁰C trong 5 giây; 60⁰C trong 4 phút..

Bước 8: Tủa sản phẩm cycle sequencing PCR

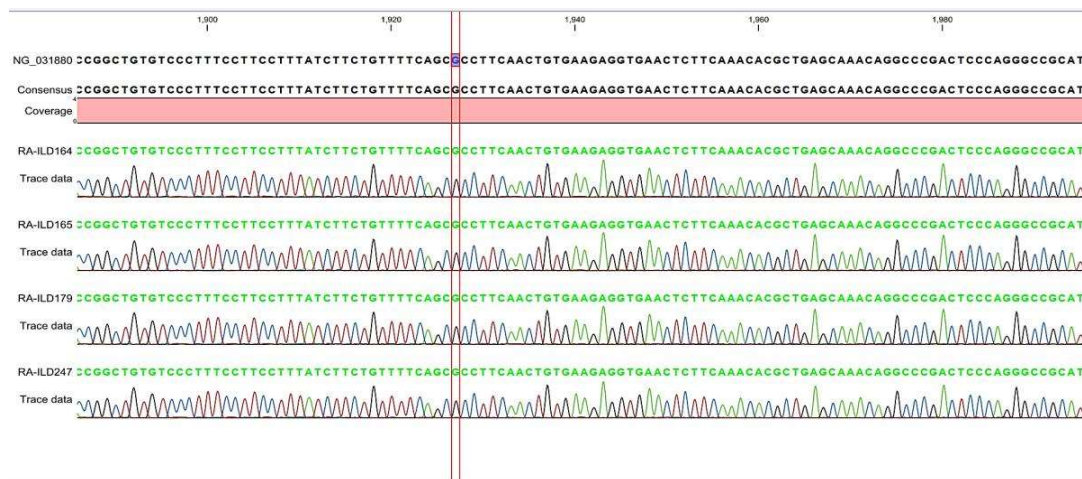
Sản phẩm sau PCR cycle sequence sẽ được tủa và pha loãng với Hi-Di formamide trước khi cho vào đĩa 96 giếng giải trình tự.

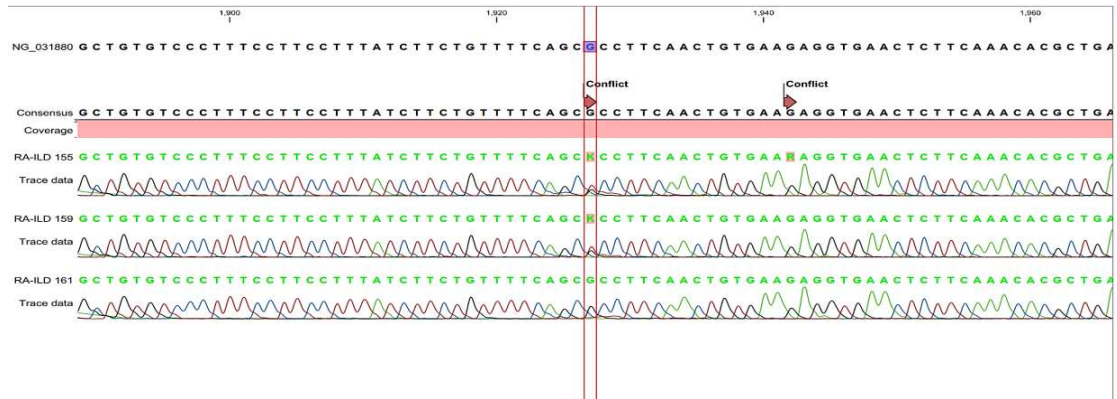
Quy trình tiến hành:

- Chuẩn bị tube 1,5 ml – ghi ký hiệu mẫu.
- Pha hỗn hợp muối Ammonium Acetate NH_4OAc 5M: 11 μl /mẫu và ethanol 100%: 60 μl /mẫu. Vortex trộn đều.
- Cho 71 μl hỗn hợp trên vào mỗi tube 1,5 ml đã chuẩn bị.
- Cho toàn bộ sản phẩm cycle sequencing PCR vào tube, vortex kỹ.
- Ly tâm 13000 vòng/phút ở 4°C trong 25 phút.
- Loại bỏ dịch nổi, thêm 300 μl ethanol 70% vào tube.
- Ly tâm 13000 vòng/phút ở 4°C trong 25 phút.
- Dùng pipette hút sạch dịch nổi, thu tủa.
- Ủ tube ở 48°C (đến khi còn bay hơi hết).
- Cho 15 μL Hi-Di formamide vào tube, vortex kỹ, ly tâm nhanh.
- Ủ ở 96°C , 2 phút.
- Giữ lạnh -30°C trong 5 phút rồi nạp vào giếng giải trình tự (đĩa 96 giếng).

Bước 9: Giải trình tự và phân tích kết quả

Trình tự nucleotide của đoạn gen cần phân tích được xác định bằng máy giải trình tự tự động ABI 3500 Genetic Analyzer (Applied Biosystem, Mỹ). Kết quả được phân tích bằng phần mềm CLC Main Workbench v5.5. Chương trình sẽ sắp giống cột các trình tự trong mẫu và trình tự gen *MUC5B* trên NCBI từ đó phát hiện biến thể trên gen nếu có.





Hình 2.1. Minh họa kết quả giải trình tự bằng phần mềm CLC Main Workbench v5.5.

(A) Kiểu gen GG, tại vị trí tương ứng, không phát hiện sự thay thế nucleotide

G→T. (B) Kiểu gen GT, phát hiện sự thay thế nucleotide G→T ở BN M.T.Q

2.3.4.2. Quy trình chụp CLVT độ phân giải cao

Chuẩn bị:

a. Người thực hiện

- Bác sĩ chuyên khoa
- Kỹ thuật viên điện quang
- Điều dưỡng.

b. Vật liệu sử dụng

- Máy chụp cắt lớp vi tính nhiều dãy
- Máy bơm điện chuyên dụng
- Phim, cát-xét, hệ thống lưu trữ hình ảnh
- Bơm tiêm 10; 20ml
- Bơm tiêm dành cho máy bơm điện
- Kim tiêm 18-20G
- Chất cản quang iodine tan trong nước
- Dung dịch sát khuẩn da, niêm mạc
- Nước cất hoặc nước muối sinh lý
- Găng tay, mũ, khẩu trang phẫu thuật
- Bộ khay quả đậu, kẹp phẫu thuật.
- Bông, gạc phẫu thuật.
- Hộp thuốc và dụng cụ cấp cứu tai biến chất cản quang.

c. Hướng dẫn người bệnh

- Người bệnh được giải thích kỹ về thủ thuật để phối hợp với thầy thuốc.
- Tháo bỏ khuyên tai, vòng cổ, kẹp tóc (nếu có)
- Cần nhịn ăn, uống trước 4 giờ (có thể uống không quá 50ml nước).
- Người bệnh quá kích thích, không nằm yên: cho thuốc an thần.

Các bước tiến hành:

a. Thiết lập thông số máy

- Nhập đầy đủ dữ liệu thông tin của người bệnh.
- Cắt vòng xoắn độ dày lớp cắt: 1 mm đến 1,25 mm tùy thuộc từng máy.
- kV: 120,
 - + CTDLvol (mGy): DRL: 1,8;
 - + DLP (mGy-cm): DRL: 28;
 - + SSDE (mGy): DRL: 3,9, AD:2,1
- Tốc độ vòng quay bóng: < 1 giây
- FOV: chọn càng nhỏ càng tốt.

b. Tư thế người bệnh: Người bệnh nằm ngửa, chân hướng về phía khung máy, tay đưa lên phía đầu, 2 chân duỗi thẳng tự nhiên.

c. Tiến hành chụp

- Bước 1: cắt định hướng theo hai mặt phẳng đứng dọc và đứng ngang (coronal hoặc axial)
- Bước 2: cắt độ dày 1 – 1,25mm trước thuốc ở cuối thì thở ra với mức cửa sổ phổi (độ rộng khoảng 1400-1600 HU, trung tâm khoảng -500 đến -700 HU).

d. Thu nhận hình ảnh

Thu nhận hình ảnh ở cửa sổ phổi của CLVT. Hạn chế sử dụng các phần mềm dựng ảnh nhằm tránh hình ảnh gây nhiễu.



Hình 2.2. Phòng máy CT scan và nhóm chuyên viên.

2.3.4.3. Quy trình thăm dò chức năng hô hấp

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

- Kết quả thăm dò chức năng phổi đo phế dung kế bao gồm các chỉ số: dung tích sống gắng sức (FVC), dung tích sống thở chậm (SVC), thể tích khí thở ra tối đa giây đầu tiên (FEV1), chỉ số Gaensler (FEV1/FVC), lưu lượng đỉnh (PEF).
- Đo khả năng khuếch tán của khí CO: DLCO, thể tích phế nang (VA), DLCO/VA.
- Các kết quả được tính theo phần trăm so với giá trị lý thuyết (dựa vào tuổi, giới, chiều cao của người bệnh).

Chuẩn bị bệnh nhân

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

a. Quy trình đo DLCO

DLCO được đo bằng phương pháp thở đơn, không khí trong phòng là 21% O₂ và hít một hỗn hợp khí bao gồm: 0,3% CO, 0,3% methane (CH₄) và 21% oxy cân bằng với nitơ.

Thu thập các thông tin của bệnh nhân trước khi đo: Tuổi, chiều cao, cân nặng, thuốc đang dùng.

Thời gian để thực hiện test tối đa 30 phút

- Tạo trường bệnh nhân mới trên máy
- Nhấn “Go to” rồi chọn “Diffusion Capacity”
- Nhấn “Start test” sau đó chọn “DLCO only”
- Xuất hiện màn hình “Correction factor” với các thông số điều chỉnh: Hemoglobin, Carboxyhemoglobin, Filter dead space => Điền Hemoglobin (nếu có) => nhấn Ok.

- Xuất hiện màn hình “Start test” cho bệnh nhân ngậm kín ống, hít thở bình thường, chọn Start và bắt đầu đo

- Trên màn hình xuất hiện biểu đồ hình Sin thì yêu cầu bệnh nhân hít vào chậm rồi thở ra chậm hết sức.

- Nhấn “Space Bar” yêu cầu bệnh nhân hít vào hết sức (xuất hiện trực thứ nhất) sau đó nín thở trong vòng 10 giây cho đến khi xuất hiện trực thứ hai thì yêu cầu bệnh nhân thở ra hết.

- Nhấn “Space Bar” để kết thúc phép đo
- Thực hiện đo 3 lần, mỗi lần nghỉ 5 phút
- Phép đo đạt khi: SOT (+), MP (+), DRP (+), BHT (+)
- Kết quả của 3 lần đo chênh lệch nhau không quá 5%
- Chọn và in kết quả tốt nhất

b. Quy trình đo FVC

Chuẩn máy đo chức năng thông khí.

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

- Khuyến cáo dùng syringe 3 lít.
- Chuẩn máy theo hướng dẫn của từng máy tiến hành đo FVC:

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

- Nhấn phím FVC hiển thị màn hình đo FVC
- Kết nối ống thổi vào đầu cảm biến, bịt mũi bệnh nhân lại
- Nhấn phím START, xuất hiện dòng chữ: “Flow zero adjustment Hold the sensor still”. (Khi đó phải giữ yên đầu dò cảm biến và ống bơm)
- Sau khi dòng chữ biến mất, hướng dẫn bệnh nhân cách ngậm ống thổi sao cho không khí từ miệng không lọt ra ngoài
- Sau đó hướng dẫn bệnh nhân như sau:
 - + Thở bình thường một vài lần (thường 3 lần)
 - + Sau đó hít thật sâu vào tối đa
 - + Sau đó thở ra thật nhanh tối đa sao cho toàn bộ không khí trong phổi đều thoát ra ngoài
- Sau đó hít vào nhanh nhất có thể
- Thở lại bình thường
- Nhấn STOP để kết thúc quá trình đo
- Xem kết quả đo trên màn hình, nếu không tốt có thể tiến hành đo lại để chọn kết quả tốt nhất trong 3 lần đo để in ra
- Đạt 7 tiêu chuẩn:
 - + Đối tượng hiểu được các chỉ dẫn thực hiện
 - + Hít vào: được thực hiện với gắng sức cao nhất
 - + Thở ra: trôi chảy và liên tục
 - + Khi thở ra có gắng sức cao nhất (có peak)
 - + Thời gian thở ra kéo dài tối thiểu 6 giây (trẻ em tối thiểu 3 giây)
 - + Tiêu chuẩn kết thúc đo: đường cong lưu lượng thở ra có bình nguyên kéo dài 1 giây
 - + Việc bắt đầu đo có thỏa đáng không

Đạt 3 yếu tố lặp lại:

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

2.3.5. Các biến số thu thập

2.3.5.1. 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:
 - + Thời gian mắc bệnh: tính từ thời điểm phát hiện bệnh VKDT đến thời điểm thu nhận BN vào nghiên cứu, chia thành các nhóm: < 3 năm; $3-5$ năm; $>5 - 10$ năm và > 10 năm. [57]
 - + Tiền sử gia đình VKDT: ghi nhận tiền sử có người thân trực hệ bị mắc VKDT, có 2 giá trị: có và không.
- Chỉ số khối cơ thể: Đo chiều cao, cân nặng tính ra chỉ số BMI = cân nặng (kg)/(chiều cao)² (m)² so sánh theo tiêu chuẩn phân loại thừa cân béo phì dành cho người Châu Á: bình thường BMI 18,5-22,9 (kg/m²), nhẹ cân độ I: 17-18,4, nhẹ cân độ II: 16-16,9, nhẹ cân độ III <16 , tiền béo phì: 23-24,9, béo phì độ I: 25- 29,9, béo phì độ II: 30-34,9, béo phì độ III: ≥ 35 [126].
- Triệu chứng lâm sàng:
 - + Ho: ghi nhận triệu chứng ho qua lời khai của bệnh nhân, có 2 giá trị : có và không
 - + Khó thở: ghi nhận triệu chứng khó thở qua lời khai của bệnh nhân, có 2 giá trị: có và không

+ Mức độ khó thở: thang điểm mMRC: bao gồm 5 mức độ từ 0 đến 4, tương ứng với mức độ khó thở tăng dần:

Độ 0: Không khó thở: Khó thở chỉ xảy ra khi gắng sức nặng (ví dụ: chạy bộ, leo núi).

Độ 1: Khó thở khi gắng sức nhẹ: Khó thở khi đi bộ nhanh hoặc leo dốc nhẹ.

Độ 2: Khó thở khi đi bộ bình thường: Bệnh nhân phải đi chậm hơn so với người cùng tuổi do khó thở, hoặc phải dừng lại để thở khi đi bộ trên đường bằng với tốc độ bình thường.

Độ 3: Khó thở khi đi bộ một quãng ngắn: Bệnh nhân phải dừng lại để thở sau khi đi bộ khoảng 100 mét (hoặc vài phút) trên đường bằng.

Độ 4: Khó thở ngay cả khi nghỉ ngơi: Bệnh nhân không thể rời khỏi nhà hoặc khó thở ngay cả khi mặc quần áo hoặc cởi quần áo.

- 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 gần 1 đến 5, khớp gối (tính cả 2 bên).

- Thang điểm đau VAS (Visual Analogue Scale) : bệnh nhân được nhìn vào 1 thước có biểu thị các mức độ đau theo hình ảnh, sau đó bệnh nhân tự đánh giá mức độ đau của mình theo hình ảnh đó. Phía sau thước có các vạch chia mức độ từ 1 đến 10cm tương ứng với từng hình ảnh ở mặt trước. Thầy thuốc đánh giá mức độ đau của bệnh nhân theo các vạch chia đó.

Đánh giá mức độ đau theo thang điểm VAS như sau: Từ 1 đến 4 điểm: đau nhẹ; từ 5 đến 6 điểm: đau trung bình; từ 7 đến 10 điểm: đau nặng.

Chỉ số CDAI (clinical disease activity index) [11]:

Công thức tính CDAI:

$CDAI = \text{số khớp đau} + \text{số khớp sưng} + \text{điểm VAS của bệnh nhân} + \text{điểm VAS của thầy thuốc}$

Thông số	Phạm vi điểm	Giá trị
Số khớp đau	(0 - 28)	
Số khớp sưng	(0 - 28)	
Điểm VAS đánh giá theo bệnh nhân	(0 - 10)	
Điểm VAS đánh giá theo thầy thuốc	(0 - 10)	
Chỉ số CDAI	(0 - 76)	

Đánh giá mức độ hoạt động của bệnh theo chỉ số CDAI:

- + $CDAI \leq 2,8$: bệnh không hoạt động
- + $2,8 < CDAI \leq 10$: mức độ hoạt động bệnh nhẹ
- + $10 < CDAI \leq 22$: mức độ hoạt động bệnh trung bình
- + $CDAI > 22$: mức độ hoạt động bệnh mạnh

Chỉ số SDAI (simplified disease activity index) [116]:

Là chỉ số được áp dụng phổ biến trong thực hành lâm sàng [10].

Công thức tính SDAI:

$SDAI = \text{số khớp đau} + \text{số khớp sưng} + \text{điểm VAS của bệnh nhân} + \text{điểm VAS của thầy thuốc} + CRP$

Thông số	Phạm vi điểm	Giá trị
Số khớp đau	(0 - 28)	
Số khớp sưng	(0 - 28)	
Điểm VAS đánh giá theo bệnh nhân	(0 - 10)	
Điểm VAS đánh giá theo thầy thuốc	(0 - 10)	
CRP (mg/dl)	(0 - 10)	
Chỉ số SDAI	(0 - 86)	

Đánh giá mức độ hoạt động của bệnh theo chỉ số SDAI:

- + $SDAI \leq 3,3$: bệnh không hoạt động
- + $3,3 < SDAI \leq 11,0$: mức độ hoạt động nhẹ
- + $11,0 < SDAI \leq 26$: mức độ hoạt động bệnh trung bình
- + $SDAI > 26$: mức độ hoạt động bệnh mạnh

Chỉ số DAS 28 (Disease Activity Score With 28-Joint Counts) [16], [56]:

- Công thức DAS 28 sử dụng protein C phản ứng (DAS 28- CRP)

$$DAS28-CRP = 0,56 \times \sqrt{(\text{Số khớp đau})} + 0,28 \times \sqrt{(\text{Số khớp sưng})} + 0,36 \times \ln(CRP+1) + 0,014 \times VAS + 0,96$$

Trong đó:

VAS: đánh giá của BN hoặc thầy thuốc trên thang nhìn 100 mm.

CRP: protein C phản ứng

- Công thức DAS 28 sử dụng máu lắng

$$\text{DAS 28 - ESR} = 0,56 \times \sqrt{(\text{Số khớp đau})} + 0,28 \times \sqrt{(\text{Số khớp sưng})} + 0,7 \times \ln(\text{ESR}) + 0,014 \times \text{VAS}$$

Trong đó: ESR: tốc độ máu lắng giờ đầu (mm)

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

- Trong nghiên cứu, tính điểm DAS 28- CRP, DAS 28- ESR bằng phần mềm trên trang web <http://www.4s-dawn.com/DAS28/DAS28.html> [56]:

DAS 28 < 2,6	: Bệnh không hoạt động
2,6 ≤ DAS 28 < 3,2	: Hoạt động bệnh mức độ nhẹ
3,2 ≤ DAS 28 ≤ 5,1	: Hoạt động bệnh mức độ trung bình
DAS 28 > 5,1	: Bệnh hoạt động mạnh

2.3.5.2. Cận lâm sàng

Các chỉ số huyết học và sinh hóa:

Đánh giá các yếu tố viêm:

+ Máu lắng được đo theo phương pháp Westergren bình thường sau 1 giờ <10mm, sau 2 giờ <20mm.

+ Protein C phản ứng (CRP) (bình thường < 0,5 mg/dl)

+ Ferritin: bình thường 30-400 (ng/ml)

+ Procalcitonin: bình thường <0,05(ng/ml)

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

- Đánh giá các kết quả xét nghiệm dựa vào các giá trị sinh học người Việt Nam bình thường thập kỷ 90 thế kỷ XX [1].

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

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

+ Tiểu cầu: 260 ± 59 (G/l)

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

+ GOT $25,1 \pm 8,5$ (U/l), GPT $11,24 \pm 4,2$ (U/l), Creatinin máu $74,14 \pm 20,15$ ($\mu\text{mol/l}$), Albumin máu $55,2 \pm 4,77$ (g/l), Glucose $4,95 \pm 0,63$ (mmol/l), Cholesterol $4,24 \pm 0,71$ (mmol/l), Triglycerid $1,37 \pm 0,59$ (mmol/l), HDL-C $1,33 \pm 0,26$ (mmol/l), LDL-C $2,6 \pm 0,61$ (mmol/l), acid uric $245,25 \pm 47,75$ ($\mu\text{mol/l}$). MLCT: $110,4 \pm 24,1$ ml/phút/1,73m².

Đánh giá giai đoạn bệnh theo Steinbrocker dựa vào chức năng vận động và tổn thương X-quang của khớp [109]:

Giai đoạn 1: tổn thương mới khu trú ở màng hoạt dịch, sưng đau chỉ ở phần mềm, X-quang chưa có thay đổi, bệnh nhân còn vận động gần như bình thường.

Giai đoạn 2: tổn thương đã ảnh hưởng một phần đến đầu xương, sụn khớp. Trên X-quang có hình bào mòn, khe khớp hẹp. Khả năng vận động bị hạn chế ít, tay còn nắm được, đi lại được bằng nạng.

Giai đoạn 3: tổn thương nhiều ở đầu xương, sụn khớp, dính khớp một phần. Khả năng vận động còn ít, bệnh nhân chỉ còn tự phục vụ mình trong sinh hoạt, không đi lại được.

Giai đoạn 4: dính khớp và biến dạng trầm trọng, mất hết chức năng vận động, tàn phế hoàn toàn.

Đánh giá hình ảnh CLVT độ phân giải cao:

Phân loại tổn thương phổi theo Iqbal K [56].

Bảng 2.4. Bốn dạng mô bệnh học và CLVT chính của bệnh phổi mô kẽ trên viêm khớp dạng thấp [56]

Phân nhóm	Kiểu hình ảnh học
Viêm phổi mô kẽ thông thường	Tổn thương phân bố ở ngoại vi 2 phổi, dưới màng phổi, nổi bật ở 2 nền phổi, có hình ảnh tổn thương dạng lưới và giãn phế quản do co kéo (traction bronchiectasis), điển hình có hình ảnh phổi tổ ong (honeycombing).
Viêm phổi mô kẽ không điển hình	Hình ảnh kính mờ chủ yếu hai bên phổi và thường không có hình ảnh tổ ong
Viêm phổi tổ chức hóa không rõ nguồn gốc	Các vùng đông đặc phổi đa ổ loang lổ
Viêm phổi kẽ cấp tính/Tổn thương phế nang lan tỏa	Thay đổi dạng kính mờ loang lổ tiến triển nhanh và đông đặc phổi

Mức độ tổn thương phổi của BPMK: được tính toán bằng phần mềm PULMO3D trên hệ thống xử lý hình ảnh SYNGOVIA dành cho máy CT Siemens SOMATOM Definition Edge 128 lát cắt, dựa trên hình ảnh học của CLVT ngực độ phân giải cao và được xác nhận bởi 2 bác sĩ chuyên khoa chẩn đoán hình ảnh. Các mức độ tổn thương bao gồm: 5%; 10%; 15%; 20%, 25%, 30% và 50%.

Hình ảnh xơ phổi: hình ảnh xơ phổi được ghi nhận qua CLVT ngực có độ phân giải cao: được định nghĩa xuất hiện tổ chức lưới trong tiểu thùy, dày tổ chức kẽ, co kéo giãn phế quản, giãn phế quản hoặc bất kỳ sự kết hợp giữa các tổn thương trên và nang dạng tổ ong [51].

Các tổn thương khác của phổi : dẫn phế quản, khí phế thũng ...

Đánh giá chức năng phổi: FVC dung tích sống gắng sức (đo chức năng hô hấp), DLCO độ khuếch tán CO qua màng phế nang mao mạch.

Đánh giá kết quả [25]:

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

- Đánh giá mức độ của RLTKHC:

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

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

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

Thu nhận kết quả có hay không biến thể rs35705950 của gen *MUC5B*

2.3.6. Phương pháp xử lý số liệu

Sử dụng phần mềm SPSS phiên bản 22.0 (IBM Corp., Armonk, NY, USA) với các thuật toán thống kê y học.

- Tính giá trị trung bình và độ lệch chuẩn.

- Dùng kiểm định t-test (Independent-samples T-test) để so sánh sự khác biệt giữa 2 giá trị trung bình và kiểm định ANOVA (One-way ANOVA) để so sánh khi biến độc lập có từ 3 nhóm trở lên

- Dùng kiểm định Mann-Whitney để so sánh sự khác biệt giữa hai nhóm độc lập không có phân phối chuẩn

- Dùng kiểm định phi tham số Kruskal-Wallis để so sánh sự khác biệt giữa các nhóm độc lập không có phân phối chuẩn

- Dùng kiểm định chi bình phương để so sánh tỉ lệ giữa các phân nhóm. Tuy nhiên, nếu tần suất kỳ vọng (expected count) trong bất kỳ ô nào của bảng tần số 2x2 nhỏ hơn 5, kiểm định chính xác là Fisher's (Fisher's Exact Test) sẽ được sử dụng thay thế.

- Phân tích hồi quy tuyến tính đánh giá mối liên quan giữa các biến định lượng và hồi quy logistic đối với các biến định tính.

Phân tích theo Spearman được sử dụng để đánh giá mức độ liên quan giữa các biến định lượng. Hệ số liên quan giữa hai biến định lượng gọi là hệ số tương quan r:

$r < 0$: tương quan nghịch biến; $r > 0$: tương quan đồng biến;

$r = 0$: không tương quan;

$r < 0,3$: tương quan yếu hay tương quan lỏng lẻo;

$r = 0,3 - 0,5$: tương quan trung bình;

$r = 0,5 - 0,7$: tương quan chặt chẽ; $r > 0,7$: tương quan rất chặt chẽ.

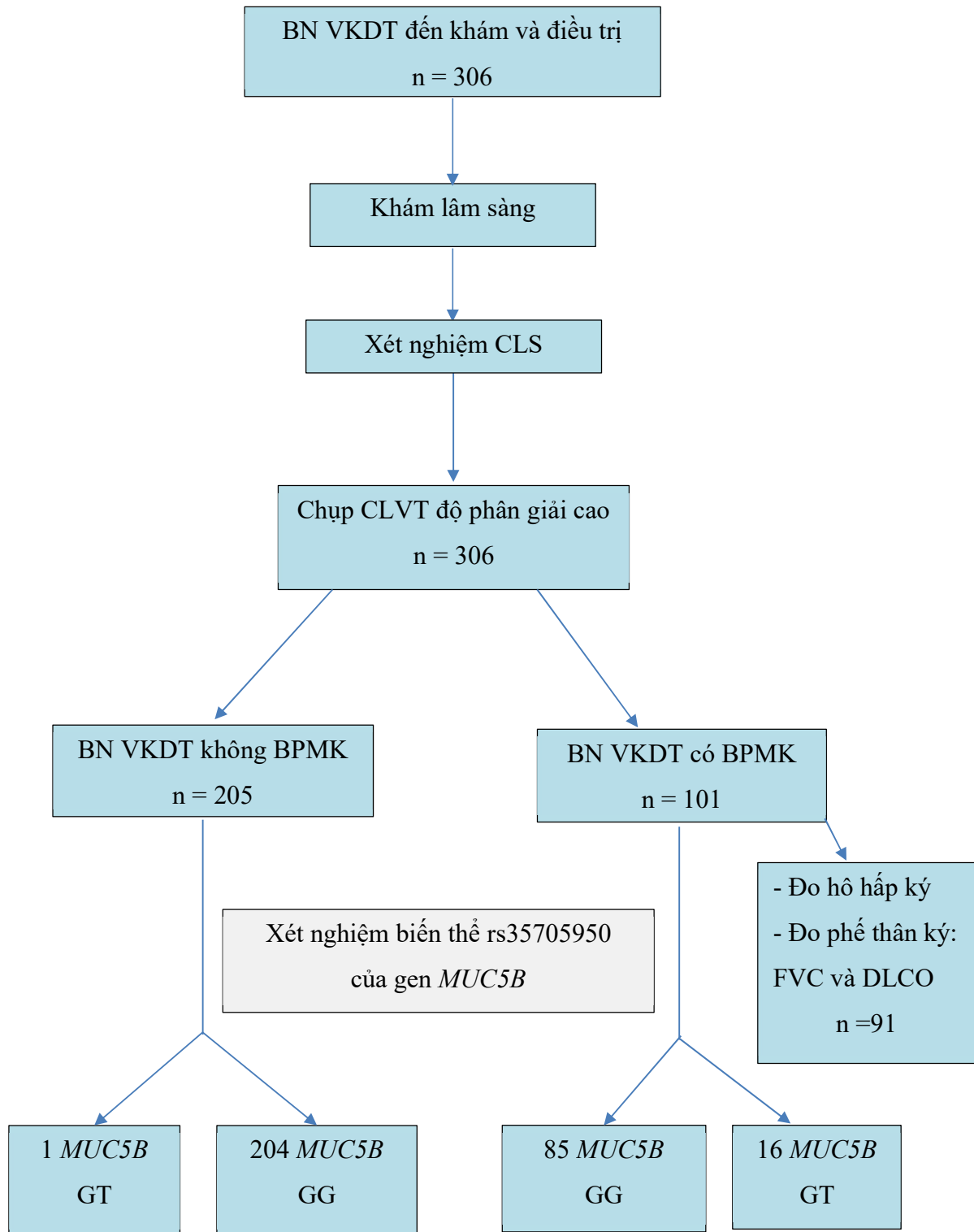
* **Tỷ suất chênh, OR (Odds Ratio)**: đo mối liên quan giữa hai biến nhị phân và định tính; đánh giá mối liên quan giữa yếu tố phơi nhiễm và bệnh, theo công thức: $OR = ad/bc$.

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 (Confidence 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.

2.3.7. Sơ đồ nghiên cứu



2.3.8. Đạo đức trong 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.

- Bệnh nhân được giải thích rõ mục đích, phương pháp, quyền lợi và tự nguyện tham gia nghiên cứu (ký vào phiếu đồng thuận tham gia nghiên cứu).

- Các thông tin của đối tượng nghiên cứu được bảo đảm bí mật.

- Nghiên cứu chỉ nhằm mục đích bảo vệ và nâng cao sức khỏe cho cộng đồng, không nhằm một mục đích nào khác.

Chương 3

KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU

Qua thời gian nghiên cứu từ 01/2023 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:

3.1. ĐẶC ĐIỂM LÂM SÀNG, CẬN LÂM SÀNG TRÊN BỆNH NHÂN VIÊM KHỚP DẠNG THẤP.

3.1.1 Đặc điểm lâm sàng chung của nhóm BN VKDT trong nghiên cứu

Bảng 3.1. Đặc điểm dịch tễ học của nhóm BN VKDT trong nghiên cứu

Đặc điểm		Số trường hợp (n=306)	Tỷ lệ (%)
Tuổi	< 40	22	7,2
	40 - 49	30	9,8
	50 – 59	102	33,3
	60 - 69	102	33,3
	≥ 70	50	16,3
	Trung bình	58,92 ± 12,14	Min-Max: 19-92
Giới tính	Nam	38	12,4
	Nữ	268	87,6

Nhận xét:

- BN VKDT có tuổi trung bình là 58,9 tuổi. Nhóm tuổi thường gặp là từ 50 – 59 và 60 – 69 tuổi chiếm 33,3% mỗi nhóm
- Nữ giới chiếm đa số với tỉ lệ là 87,6%

Bảng 3.2. Đặc điểm tiền sử bệnh nhóm BN VKDT trong nghiên cứu

Đặc điểm		Số trường hợp (n=306)	Tỷ lệ (%)
Tiền sử bệnh lý			
Lao phổi cũ	Có	12	3,9
	Không	294	96,1
Tiền sử giãn phế quản	Có	7	2,3
	Không	299	97,7
Tổn thương phổi do covid	Có	85	27,8
	Không	221	72,2
Hút thuốc lá	Có	25	8,2
	Không	281	91,8
Tiền sử gia đình bệnh VKDT	Có	38	12,4
	Không	268	87,6

Nhận xét:

- Tiền sử bệnh lý có tổn thương phổi do covid chiếm 27,8%. Ghi nhận có 8,2% BN có tiền sử hút thuốc lá

- 12,4% BN có tiền sử người trong gia đình mắc VKDT

Bảng 3.3. Thời gian mắc bệnh VKDT

Đặc điểm		Số trường hợp (n=306)	Tỷ lệ (%)
Thời gian mắc bệnh	< 3 năm	126	41,2
	3-5 năm	80	26,1
	> 5-10 năm	68	22,2
	> 10 năm	32	10,5
	Trung bình Trung vị	5,54 ± 6,79 4	Min-Max: 0,1-48

Nhận xét:

- Đa phần thời gian mắc VKDT < 3 năm chiếm 41,2%.

Bảng 3.4. Đặc điểm lâm sàng nhóm BN VKDT trong nghiên cứu

Đặc điểm		Số trường hợp (n=306)	Tỷ lệ (%)
Triệu chứng lâm sàng hô hấp			
Ho	Có	29	9,5
	Không	277	90,5
Khó thở	Có	103	33,7
	Không	203	66,3
Thang điểm mMRC	Độ 0	204	66,7
	Độ 1	82	26,8
	Độ 2	12	3,9
	Độ 3	4	1,3
	Độ 4	4	1,3
Số khớp đau	0	26	8,5
	1 – 10	224	73,2
	>10	56	18,3
Số khớp sưng	0	126	41,2
	1-10	172	56,2
	>10	8	2,6
Thang điểm VAS	Nhẹ (1-4 điểm)	141	46,1
	Trung bình (5-6 điểm)	65	21,2
	Nặng (7-10 điểm)	100	32,7

Nhận xét:

- Ghi nhận có 33,7% BN có triệu chứng khó thở. 26,8% BN có thang điểm mMRC độ 1
- Đa phần BN VKDT có 1-10 khớp đang sưng chiếm tỉ lệ 56,2%
- Ghi nhận 32,7% BN có mức độ đau nặng theo thang điểm VAS

3.1.2. Đặc điểm cận lâm sàng của nhóm BN VKDT trong nghiên cứu

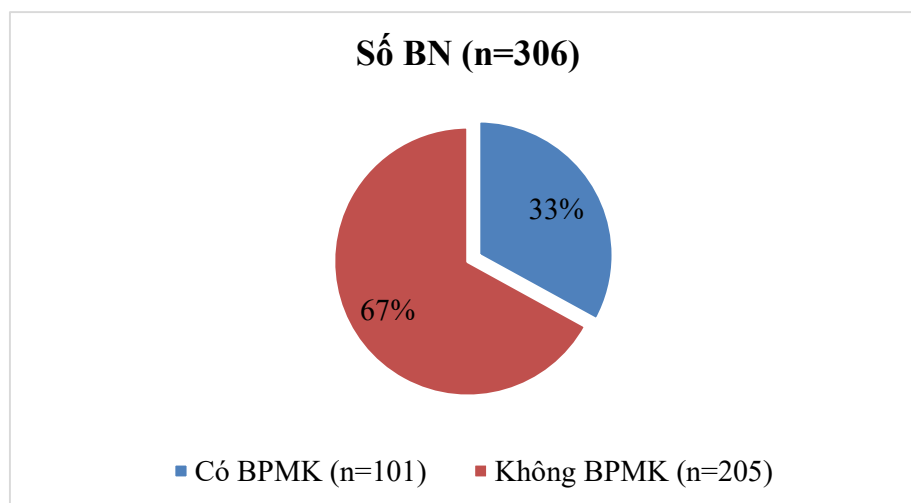
Bảng 3.5. Đặc điểm sinh hoá, huyết học nhóm BN VKDT trong nghiên cứu

Đặc điểm	Trung bình	Nhỏ nhất	Lớn nhất
Số lượng HC (T/L)	4,16 ± 0,47	2,61	6,38
Hb (g/l)	122,57 ± 14,81	72	157
Số lượng BC (G/L)	9,17 ± 5,32	1,4	81,0
Số lượng TC	305,46 ± 95,48	100	689
BC TT (%)	63,57 ± 12,03	4,5	91,7
Máu lắng 1h (mm)	43,43 ± 35,10	2	137
Máu lắng 2h (mm)	67,30 ± 38,64	8	145
AST	30,38 ± 43,33	3,0	525,4
ALT	26,09 ± 27,75	0,4	286,8
CRP (mg/dl)	24,38 ± 40,77	0,29	305,4

Nhận xét:

- Hầu hết các giá trị sinh hoá máu trong giới hạn bình thường
- Giá trị CRP tăng ở hầu hết các TH trong nghiên cứu

3.2. ĐẶC ĐIỂM LÂM SÀNG, CẬN LÂM SÀNG VÀ MÔ TẢ BIẾN THỂ rs35705950 CỦA GEN *MUC5B* TRÊN BỆNH NHÂN VIÊM KHỚP DẠNG THẤP CÓ BỆNH PHỔI MÔ KẾ



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 ngực.

3.2.1. Đặc điểm lâm sàng của nhóm BN VKDT có BPMK

Giới tính:

Bảng 3.6. 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)	

¶: Phép kiểm Chi bình phương

Nhận xét:

- Tỷ lệ nữ giới chiếm chủ yếu ở nhóm BN VKDT có BPMK. Tỷ lệ Nam: nữ là 1:9. Không có sự khác biệt về giới tính ở 2 nhóm BPMK và không BPMK.

Tuổi:

Bảng 3.7. 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‡

¶: Phép kiểm Chi bình phương

‡: Phép kiểm t-test (t độc lập)

Nhận xét:

- Tuổi trung bình của BN VKDT có BPMK là 59,63 tuổi. Nhóm tuổi từ 50 – 59 tuổi chiếm tỷ lệ nhiều nhất là 39,6%.

- Không có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê về độ tuổi ở 2 nhóm BPMK và không BPMK.

3.2.2. Đặc điểm tiền sử bệnh lý BN VKDT có BPMK

Bảng 3.8. Tiền sử bệnh lý về phổi

		Bệnh nhân VKDT		Giá trị p
		Nhóm BPMK (n=101)	Nhóm không BPMK (n=205)	
Lao phổi cũ	Có	0 (0,0)	12 (5,9)	0,013§
	Không	101 (100)	193 (94,1)	
Tiền sử giãn phế quản	Có	1 (1,0)	6 (2,9)	0,287§
	Không	100 (99,0)	199 (97,1)	
Tổn thương phổi do covid	Có	30 (29,7)	55 (26,8)	0,598¶
	Không	71 (70,3)	150 (73,2)	
Hút thuốc lá	Có	6 (6,9)	19 (9,3)	0,318¶
	Không	95 (94,1)	186 (90,7)	

§: Phép kiểm chính xác Fisher

¶: Phép kiểm Chi bình phương

Nhận xét:

- Tiền căn bệnh lý phổi ở nhóm BN VKDT có BPMK không ghi nhận các bệnh lý đặc biệt. Có 29,7% BN có tổn thương phổi khi bị nhiễm covid.

- Các tiền căn bệnh phổi: hút thuốc lá, giãn phế quản, tổn thương phổi do covid không liên quan đến BPMK trên BN VKDT. Riêng tỷ lệ có tiền căn lao phổi cũ có sự khác biệt có ý nghĩa giữa 2 nhóm nghiên cứu.

Bảng 3.9. Tiền sử bệnh của nhóm dân số nghiên cứu

		Bệnh nhân VKDT		Giá trị p
		Nhóm BPMK (n=101)	Nhóm không BPMK (n=205)	
Tiền sử gia đình bệnh VKDT	Có	10 (9,9)	28 (13,7)	0,349¶
	Không	91 (90,1)	177 (86,3)	
Thời gian mắc bệnh	< 3 năm	30 (29,7)	96 (46,8)	0,009¶
	3-5 năm	28 (27,7)	52 (25,4)	
	> 5-10 năm	26 (25,7)	42 (20,5)	
	> 10 năm	17 (16,8)	15 (7,3)	
Trung bình Trung vị		7,58 ± 8,99 (5)	4,54 ± 5,13 (3)	0,001

¶: Phép kiểm Chi bình phương

†: Phép kiểm phi tham số Mann-Whitney U

Nhận xét:

- 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.

- Tiền căn gia đình không liên quan đến tỉ lệ mắc BPMK ở BN VKDT.

3.2.3. Đặc điểm lâm sàng BN VKDT có BPMK**Bảng 3.10.** Đặc điểm chỉ số khối cơ thể

		Bệnh nhân VKDT		Giá trị p
		Nhóm BPMK (n=101)	Nhóm không BPMK (n=205)	
Chỉ số khối cơ thể (kg/m ²)	< 18,5	8 (7,9)	16 (7,8)	0,045¶
	18,5-22,99	54 (53,5)	122 (59,5)	
	23,0-24,99	15 (14,9)	35 (17,1)	
	25,0-29,99	18 (17,8)	31 (15,1)	
	≥ 30,0	6 (5,9)	1 (0,5)	

¶: Phép kiểm Chi bình phương

Nhận xét:

- 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.

Bảng 3.11. Triệu chứng lâm sàng hô hấp

		Bệnh nhân VKDT		Giá trị p
		Nhóm BPMK (n=101)	Nhóm không BPMK (n=205)	
Ho	Có	17 (16,8)	12 (5,9)	0,002¶
	Không	84 (83,2)	193 (84,4)	
Khó thở	Có	64 (63,4)	39 (19,0)	<0,001¶
	Không	37 (36,6)	166 (81)	
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 nhẹ độ 1 theo mMRC chiếm 49,5%. Nhóm BN có triệu chứng khó thở trung bình trở lên chiếm 13,9%.

Bảng 3.12. Triệu chứng của sưng đau khớp và thang điểm VAS

		Bệnh nhân VKDT		Giá trị p
		Nhóm BPMK (n=101)	Nhóm không BPMK (n=205)	
Số khớp đau	0	15 (14,9)	11 (5,4)	0,008¶
	1 – 10	73 (72,3)	151 (73,7)	
	>10	13 (12,8)	43 (20,9)	
Số khớp sưng	0	56 (55,4)	70 (34,1)	0,002¶
	1-10	43 (42,5)	129 (62,9)	
	>10	2 (2,0)	6 (3,0)	
Thang điểm VAS	Nhẹ (1-4 điểm)	65 (64,4)	76 (37,1)	<0,001¶
	Trung bình (5-6 điểm)	22 (21,8)	43 (21,0)	
	Nặng (7-10 điểm)	14 (13,8)	86 (42,0)	

¶: Phép kiểm Chi bình phương

Nhận xét:

- 72,3% BN VKDT có BPMK biểu hiện đau khớp từ 1-10 khớp, 55,4% BN có BPMK không có sưng các khớp. Đa phần mức độ đau nhẹ theo thang điểm VAS chiếm 64,4%.

- Bệnh nhân VKDT có BPMK biểu hiện các triệu chứng ở khớp ít hơn so với nhóm BN không BPMK có ý nghĩa thống kê.

3.2.4. Đặc điểm cận lâm sàng BN VKDT có BPMK

Bảng 3.13. Các chỉ số huyết học, sinh hóa

	Bệnh nhân VKDT		Giá trị p
	Nhóm BPMK (n=101)	Nhóm không BPMK (n=205)	
Số lượng HC (T/L)	4,19 ± 0,52	4,15 ± 0,44	0,438
Hb (g/l)	124,24 ± 14,52	121,75 ± 14,92	0,168
Số lượng BC (G/L)	9,25 ± 3,70	9,14 ± 5,96	0,348 [‡]
Số lượng TC	300,07 ± 95,64	307,28 ± 97,29	0,540
BC TT (%)	61,73 ± 10,68	64,47 ± 12,57	0,061
Máu lắng 1h (mm)	42,44 ± 31,44	43,94 ± 37,08	0,728 [‡]
Máu lắng 2h (mm)	68,30 ± 33,61	66,78 ± 41,27	0,622 [‡]
AST	26,60 ± 17,02	32,51 ± 52,59	0,640 [‡]
ALT	21,96 ± 13,65	28,41 ± 32,96	0,349 [‡]
CRP (mg/dl)	24,09 ± 42,02	24,52 ± 40,23	0,617 [‡]

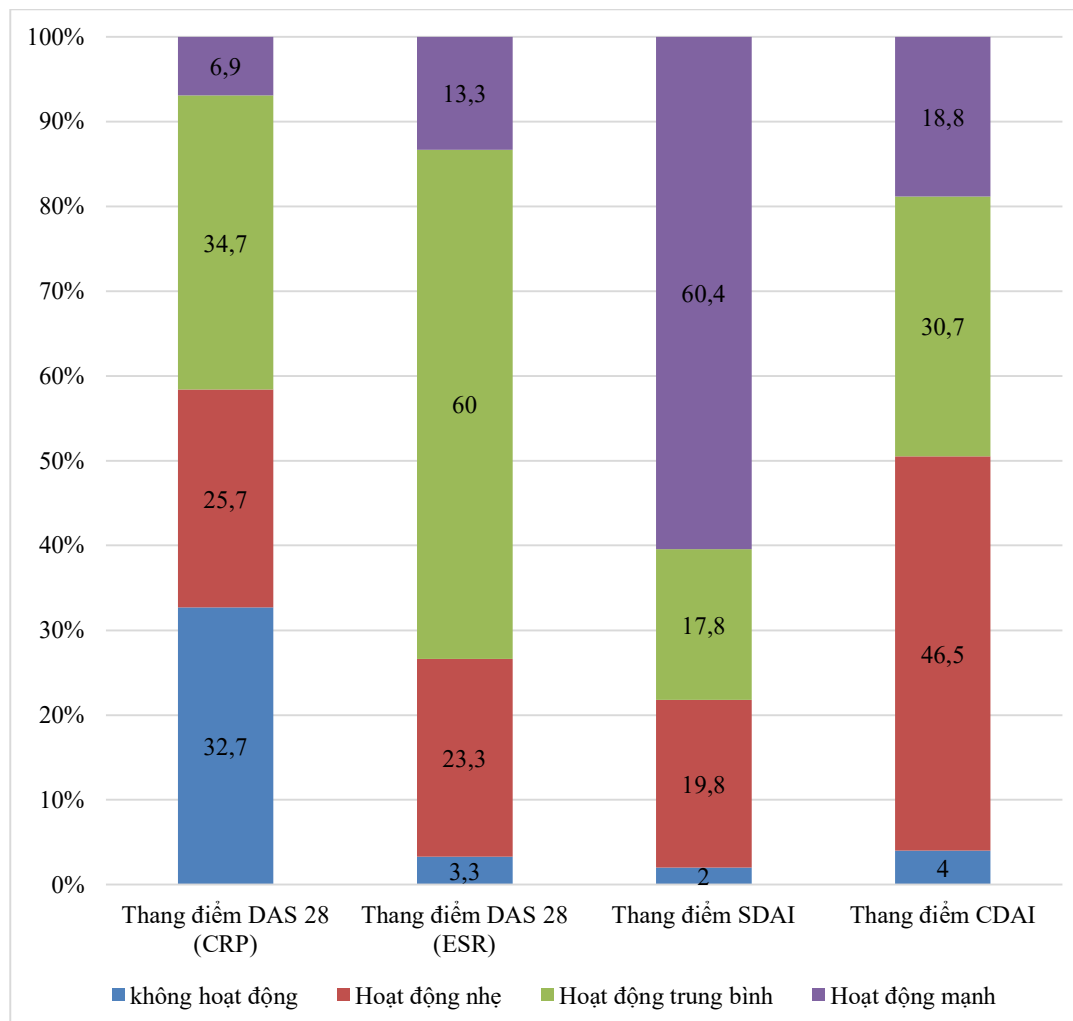
‡: Phép kiểm t-test (t độc lập)

†: Phép kiểm phi tham số Mann-Whitney U

Nhận xét:

- 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.

3.2.5. Đánh giá mức độ hoạt động bệnh qua các thang điểm BN VKDT có BPMK

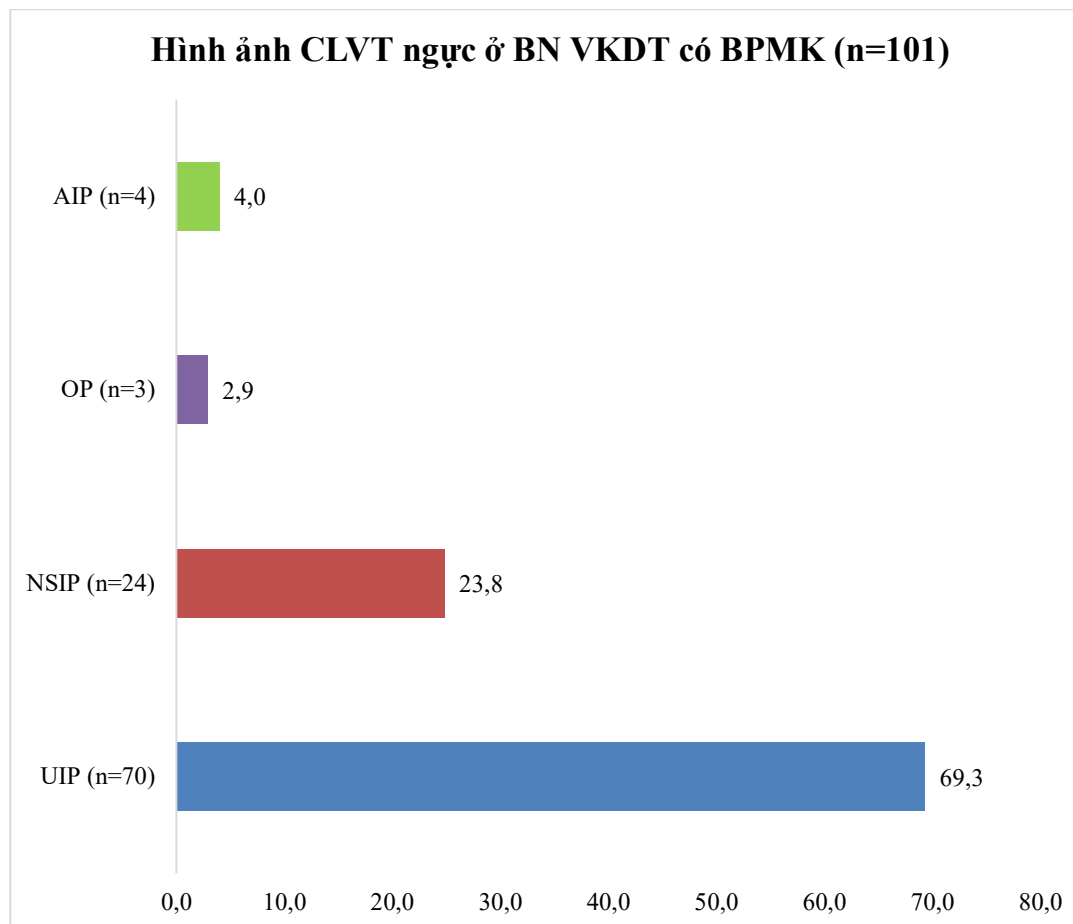


Biểu đồ 3.2. Mức độ hoạt động bệnh nhóm BN VKDT có BPMK qua các thang điểm

Nhận xét:

- Theo thang điểm DAS28 CRP, 32,7% BN có tình trạng bệnh không hoạt động và 34,7% BN có tình trạng bệnh hoạt động trung bình.
- Theo thang điểm DAS28 ESR, đa phần BN có mức độ hoạt động bệnh trung bình

3.2.6. 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 thông thường; NSIP: Viêm phổi mô kẽ không điển hình; OP: Viêm phổi tổ chức hoá không rõ nguồn gốc, AIP: viêm phổi kẽ cấp)

Nhận xét:

- 69,3% BN VKDT có BPMK biểu hiện dạng viêm phổi mô kẽ thông thường (UIP) trên hình ảnh CLVT ngực độ phân giải cao.

- Hình ảnh viêm phổi mô kẽ không điển hình (NSIP) chiếm tỉ lệ 23,8%. Hình ảnh viêm phổi tổ chức hoá (OP) hoặc viêm phổi kẽ cấp tính (AIP) rất ít gặp, chiếm tỉ lệ lần lượt là 2,9% và 4,0%.

Bảng 3.14. Đặc điểm tổn thương phổi ở BPMK trên CLVT ngực độ phân giải cao

		Số BN (n=101)	Tỉ lệ (%)
Mức độ tổn thương phổi	5%	63	62,4
	10%	22	21,8
	15%	4	4,0
	20%	2	2,0
	25%	6	5,9
	30%	1	1,0
	50%	3	3,0
Khí phế thũng		1	1,0
Dẫn phế quản		15	14,9
Xơ phổi		58	57,4
Mức độ xơ phổi (n= 58)	5 – 10%	54	93,1
	25%	2	3,4
	50%	2	3,4

Nhận xét:

- Hầu hết BN có mức độ tổn thương phổi mô kẽ từ 5-10% thể tích phổi, chiếm 85/101 BN.
- Ghi nhận có 14,9% BN có tổn thương dẫn phế quản kèm theo
- 57,4% BN có hình ảnh xơ phổi kèm theo trên CLVT ngực, hầu hết là xơ phổi ít từ 5-10% thể tích phổi chiếm 54/58 TH.

3.2.7. Chức năng hô hấp BN VKDT có BPMK

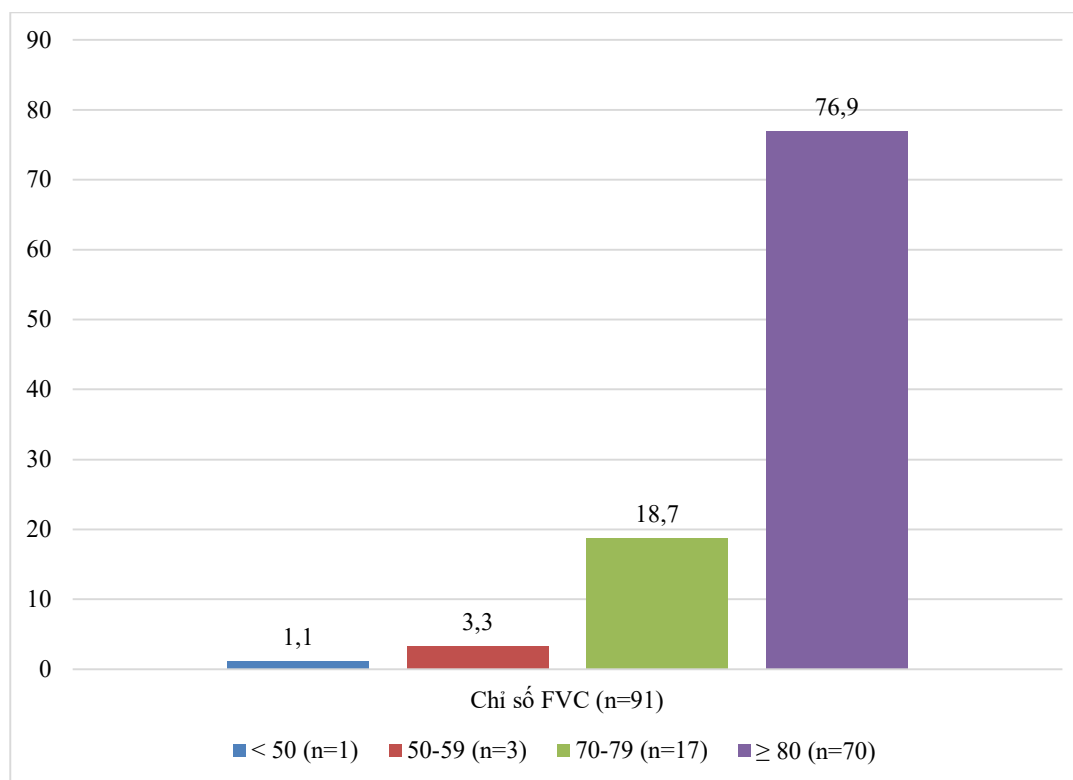
Chúng tôi ghi nhận có 91 BN VKDT có BPMK được đo chức năng hô hấp.

Bảng 3.15. Chức năng hô hấp ở BN VKDT có BPMK (n=91)

Chỉ số	Trung bình	Số BN có chỉ số $\geq 80\%$ (n,%)
FVC	90,49 $\pm$ 18,01	70 (76,9)
DLCO	76,05 $\pm$ 24,89	34 (37,4)

Nhận xét:

- Trong số 91 BN được đo chức năng hô hấp ghi nhận 76,9% BN có chỉ số FVC ở mức bình thường. Tuy nhiên với đo DLCO ghi nhận có 76% BN kèm BPMK đo khả năng khuếch tán khí CO có bất thường.



Biểu đồ 3.4. Đánh giá mức rối loạn thông khí hạn chế theo FVC

Nhận xét:

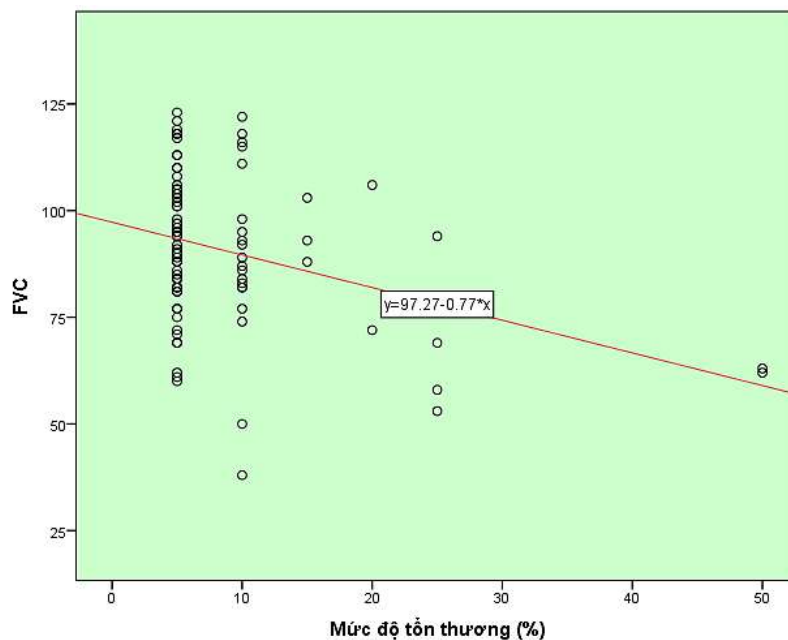
- Trong 91 BN được đo chức năng hô hấp, ghi nhận có 18,7% rối loạn thông khí hạn chế mức độ nhẹ, 3,3% mức độ vừa và 1 BN ở mức độ nặng.

Bảng 3.16. Đánh giá các mức độ DLCO

Chỉ số DLCO	Số BN (n=91)	Tỷ lệ (%)
< 40%	4	4,4
40 – 59%	17	18,7
60 – 79%	36	39,6
≥ 80%	34	37,4

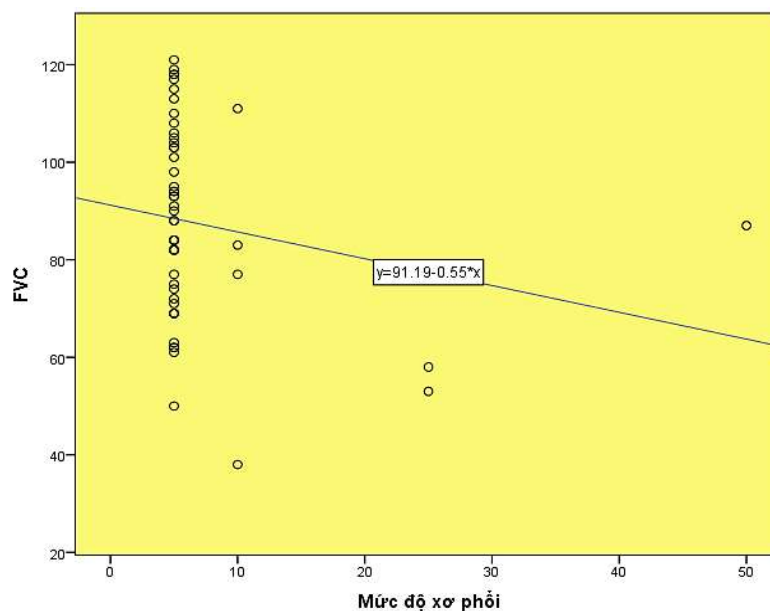
Nhận xét:

- Trong 91 BN được đo chức năng hô hấp, ghi nhận chỉ có 37,4% BN có mức DLCO ở mức bình thường, mức nhẹ chiếm chủ yếu là 39,6%, mức trung bình là 18,7% và nặng là 4,4%.



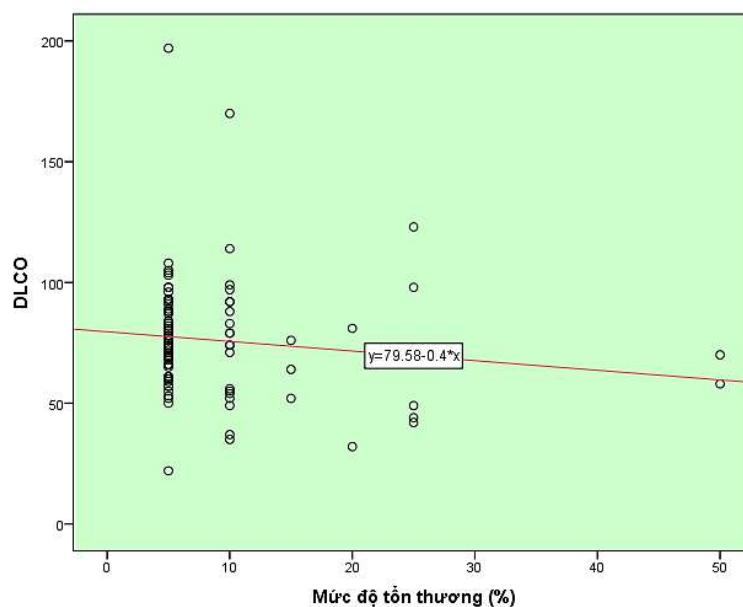
Biểu đồ 3.5. Tương quan mức độ tổn thương phổi của BPMK và chỉ số FVC
($r = -0,346$, $p = 0,001$)

Nhận xét: 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



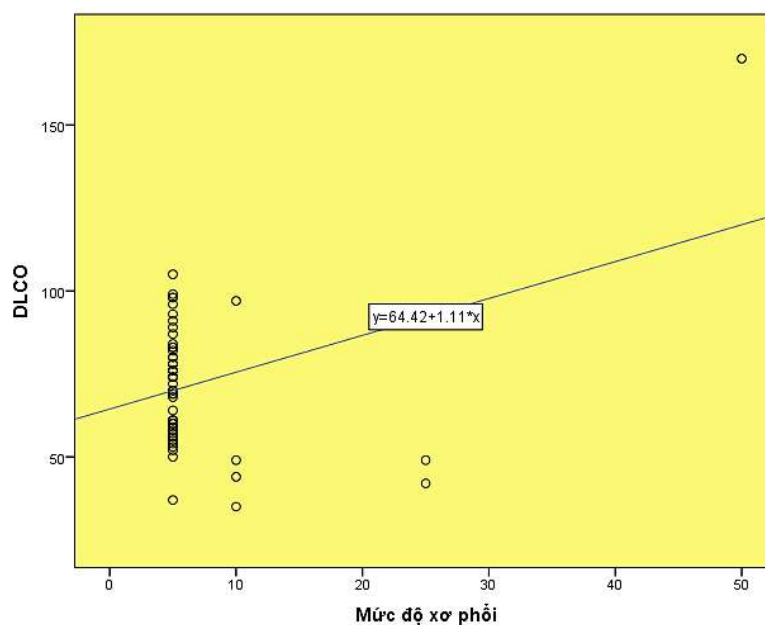
Biểu đồ 3.6. Tương quan mức độ xơ phổi và chỉ số FVC
($r = -0,189$, $p = 0,176$)

Nhận xét: Không có sự liên quan tuyến tính giữa mức độ xơ phổi và chỉ số FVC.



Biểu đồ 3.7. Tương quan mức độ tổn thương phổi của BPMK và chỉ số DLCO
($r = -0,130$, $p = 0,218$)

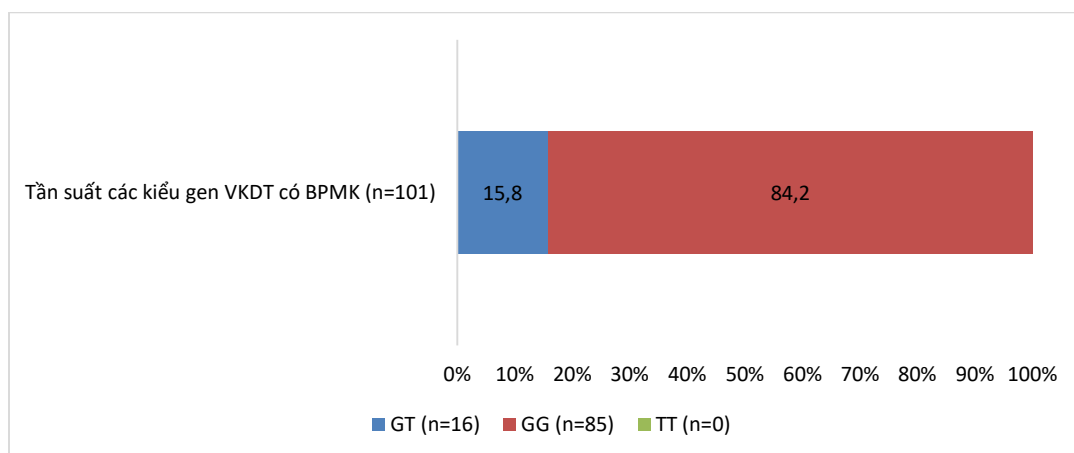
Nhận xét: Không có sự liên quan tuyến tính giữa mức độ tổn thương phổi của BPMK và chỉ số DLCO.



Biểu đồ 3.8. Tương quan mức độ xơ phổi và chỉ số DLCO
($r = 0,367$, $p = 0,007$)

Nhận xét: Có sự liên quan tuyến tính giữa mức độ xơ phổi và chỉ số DLCO.

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



Biểu đồ 3.9. Biểu đồ tần suất các kiểu gen ở VKDT có BPMK

Nhận xét:

- Không ghi nhận tần suất kiểu gen TT. Tần suất kiểu gen GG chiếm chủ yếu là 84,2%

Bảng 3.17. Tần suất các kiểu gen trong nhóm viêm khớp dạng thấp có bệnh phổi mô kẽ

		Các kiểu 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	
Nhóm tuổi	< 40 tuổi	1 (5,8%)	21 (7,2%)	0	0,978 [¶]
	40- 49 tuổi	2 (11,8%)	28 (9,7%)	0	
	50-59 tuổi	5 (29,4%)	97 (33,6%)	0	
	60- 69 tuổi	7 (41,2%)	95 (32,9%)	0	
	>= 70 tuổi	2 (11,8%)	48 (16,6%)	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

Nhận xét:

- Nghiên cứu không ghi nhận kiểu gen TT trong dân số nghiên cứu. Tỷ lệ bệnh nhân mang kiểu gen 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%.

- BN VKDT có BPMK mang kiểu gen GT chiếm tỷ lệ 15,8%. Có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê giữa tỷ lệ các kiểu gen ở BN VKDT có và không có BPMK, với nhóm có BPMK có tỷ lệ biến thể gen *MUC5B* cao hơn nhóm còn lại.

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

3.3. MỐI LIÊN QUAN GIỮA ĐẶC ĐIỂM LÂM SÀNG, CẬN LÂM SÀNG, BIẾN THỂ rs35705950 GEN *MUC5B*, HOẠT TÍNH BỆNH VKDT VỚI BỆNH PHỔI MÔ KẼ

3.3.1. Mối liên quan về đặc điểm lâm sàng với 4 kiểu hình tổn thương BPMK

Bảng 3.18. Liên quan đặc điểm tuổi, giới với 4 kiểu hình tổn thương BPMK

		Hình thái tổn thương BPMK			Giá trị p
		UIP (n=70)	NSIP (n=24)	OP/AIP (n=7)	
Giới tính	Nam	7 (10,0)	2 (8,3)	0 (0,0)	0,671 [§]
	Nữ	63 (90,0)	22 (91,7)	7 (100,0)	
Nhóm tuổi	< 40	4 (5,7)	0 (0,0)	0 (0,0)	0,325 [§]
	40 - 49	6 (8,6)	2 (8,3)	2 (28,6)	
	50 – 59	30 (42,9)	9 (37,5)	1 (14,3)	
	60 - 69	21 (30,0)	6 (25,0)	3 (42,9)	
	≥ 70	9 (12,9)	7 (29,2)	1 (14,3)	

§: Phép kiểm chính xác Fisher

Nhận xét:

- Về giới tính, nữ giới chiếm đa số ở các thể tổn thương của BPMK hơn 90%. Ở nhóm UIP, nhóm tuổi 50-59 và 60-69 tuổi chiếm đa số là 42,9% và 30%. Tương tự ở nhóm NSIP là 37,5% và 25%. Thể bệnh OP/AIP gặp ở tất cả các nhóm tuổi > 40 tuổi.

- Không ghi nhận sự khác biệt có ý nghĩa về giới tính, nhóm tuổi giữa các thể tổn thương BPMK.

Bảng 3.19. Liên quan tiền sử bệnh lý và kiểu tổn thương BPMK

		Hình thái tổn thương BPMK			Giá trị p
		UIP (n=70)	NSIP (n=24)	OP/AIP (n=7)	
Tiền sử bệnh lý phổi	Tiền sử giãn phế quản	1 (1,4)	0 (0,0)	0 (0,0)	0,80 [§]
	Tổn thương phổi do covid	22 (31,4)	6 (25,0)	2 (28,6)	0,836 [¶]
Tiền sử gia đình bệnh VKDT	Có	6 (8,6)	3 (12,6)	1 (14,3)	0,790
	Không	64 (91,4)	21 (87,5)	6 (85,7)	
Thời gian mắc VKDT	< 3 năm	23 (32,9)	5 (20,8)	2 (28,6)	0,791
	3-5 năm	19 (27,1)	7 (29,2)	2 (28,6)	
	> 5-10 năm	15 (21,4)	9 (37,5)	2 (28,6)	
	> 10 năm	13 (18,6)	3 (12,5)	1 (14,3)	

§: Phép kiểm chính xác Fisher

¶: Phép kiểm Chi bình phương

Nhận xét:

- Không ghi nhận sự khác biệt có ý nghĩa thống kê giữa các thể tổn thương BPMK với các yếu tố tiền căn bệnh lý phổi, gia đình có bệnh VKDT, thời gian mắc VKDT.

Bảng 3.20. 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)	

§: Phép kiểm chính xác Fisher

Nhận xét:

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

- Không có sự khác biệt về các triệu chứng hô hấp giữa các thể tổn thương BPMK

- 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.

Bảng 3.21. Liên quan triệu chứng khớp với các kiểu tổn thương BPMK

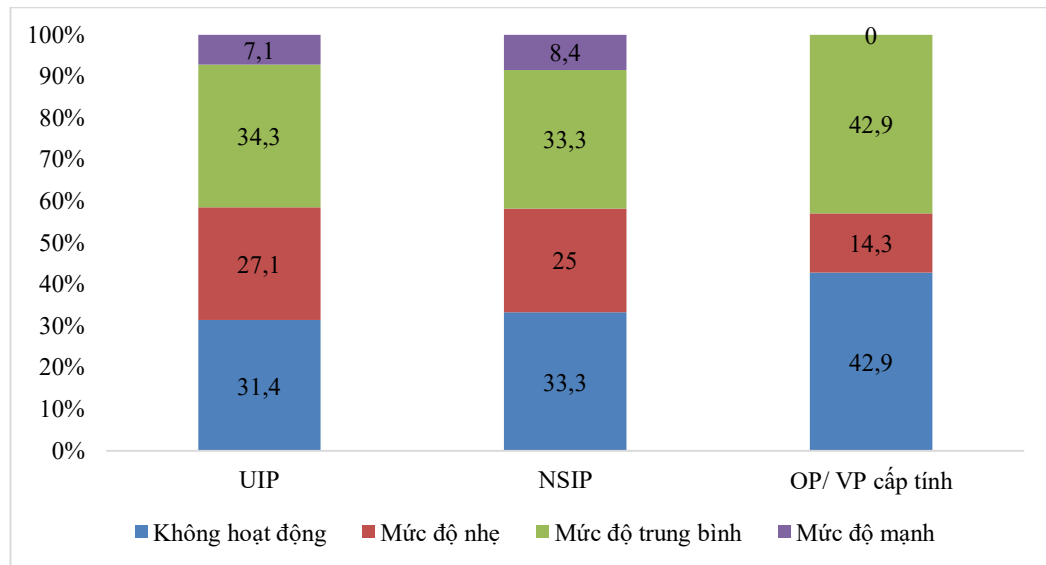
		Hình thái tổn thương BPMK			Giá trị p
		UIP (n=70)	NSIP (n=24)	OP/AIP (n=7)	
Số khớp đau	0	9 (12,9)	3 (12,5)	3 (42,9)	0,248
	1 – 10	52 (74,3)	17 (70,8)	4 (57,1)	
	>10	9 (12,9)	4 (16,7)	0 (0,0)	
Số khớp sưng	0	36 (51,4)	16 (66,7)	4 (57,1)	0,569
	1-10	33 (47,1)	7 (29,2)	3 (42,9)	
	>10	1 (1,4)	1 (4,2)	0 (0,0)	
Thang điểm VAS	Nhẹ (1-4 điểm)	45 (64,3)	16 (66,6)	4 (57,1)	0,947
	Trung bình (5-6 điểm)	16 (22,9)	4 (16,7)	2 (28,6)	
	Nặng (7-10 điểm)	9 (12,9)	4 (16,7)	1 (14,3)	

§: Phép kiểm chính xác Fisher

Nhận xét:

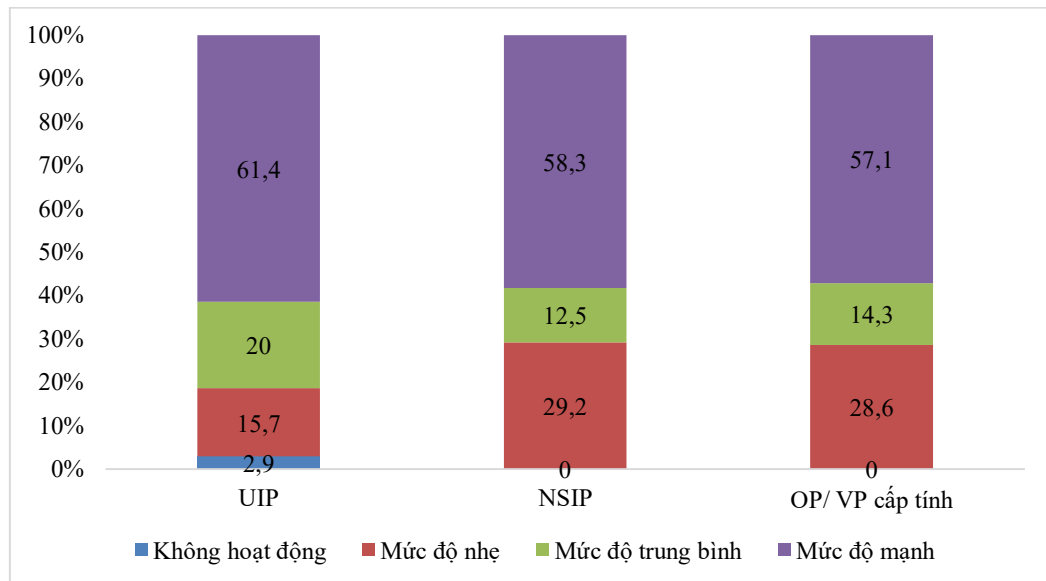
- Không có sự khác biệt có ý nghĩa về số khớp sưng, đau và thang điểm VAS giữa các kiểu tổn thương BPMK.

3.3.2. Liên quan giữa hoạt tính bệnh DAS 28 và kiểu tổn thương BPMK



Biểu đồ 3.10. Mức độ hoạt động bệnh theo thang điểm DAS28 CRP với các kiểu tổn thương BPMK ($p=0,967$)

Nhận xét: Không ghi nhận sự khác biệt có ý nghĩa thống kê về mức độ hoạt động bệnh theo thang điểm DAS28 CRP với các kiểu tổn thương BPMK.



Biểu đồ 3.11. Mức độ hoạt động bệnh theo thang điểm SDAI với các kiểu tổn thương BPMK ($p=0,748$)

Nhận xét: Không ghi nhận sự khác biệt có ý nghĩa thống kê về mức độ hoạt động bệnh theo thang điểm SDAI với các kiểu tổn thương BPMK.

3.3.3. Liên quan cận lâm sàng với kiểu tổn thương BPMK

Bảng 3.22. Liên quan các chỉ số huyết học và sinh hóa với kiểu tổn thương BPMK

	Hình thái tổn thương BPMK			Giá trị p
	UIP (n=70)	NSIP (n=24)	OP/AIP (n=7)	
Số lượng HC (T/L)	4,19 ± 0,53	4,18 ± 0,51	4,13 ± 0,48	0,952
Hb (g/l)	124,01 ± 14,4	126,38 ± 13,4	119,14 ± 19,2	0,502
Số lượng BC (G/L)	9,35 ± 3,66	8,30 ± 3,24	11,47 ± 4,89	0,125
Số lượng TC	301,09 ± 96,6	287,50 ± 85,3	333,0 ± 123,6	0,539
Máu lắng 1h (mm)	50,05 ± 34,3	28,56 ± 19,71	33,33 ± 31,2	0,208
Máu lắng 2h (mm)	77,83 ± 33,4	52,11 ± 26,3	59,67 ± 44,4	0,156
AST	26,81 ± 22,6	27,18 ± 17,6	22,53 ± 9,66	0,832
ALT	22,31 ± 14,2	21,13 ± 12,7	21,20 ± 12,0	0,938
CRP (mg/dl)	27,68 ± 46,4	10,56 ± 11,2	36,69 ± 57,9	0,166

**: Phép kiểm phi tham số Kruskal-Wallis

Nhận xét:

- Không ghi nhận sự khác biệt có ý nghĩa thống kê về chỉ số huyết học và sinh hóa với các kiểu tổn thương BPMK.

Bảng 3.23. Liên quan mức độ tổn thương phổi trên CLVT với kiểu tổn thương BPMK

		Hình thái tổn thương BPMK			Giá trị p
		UIP (n=70)	NSIP (n=24)	OP/AIP (n=7)	
Mức tổn thương phổi BPMK	5- 10%	60 (85,7)	22 (91,7)	3 (42,9)	0,004
	10,1 – 25%	8 (11,4)	2 (8,3)	2 (28,6)	
	>25%	2 (2,9)	0 (0,0)	2 (28,6)	

§: Phép kiểm chính xác Fisher

Nhận xét:

- Ở nhóm UIP và NSIP, đa phần mức tổn thương phổi trên CLVT là từ 5 - 10%.
 - 4 BN tổn thương dạng AIP đều có mức tổn thương từ 10% trở lên. BN AIP có mức tổn thương phổi nhiều hơn so với các nhóm khác có ý nghĩa thống kê.

Bảng 3.24. Liên quan các tổn thương phổi khác trên CLVT với kiểu tổn thương BPMK

		Hình thái tổn thương BPMK			Giá trị p
		UIP (n=70)	NSIP (n=24)	OP/AIP (n=7)	
Tổn thương khác	Dẫn phế quản	13 (18,5)	1 (4,2)	1 (14,3)	0,231
	Khí phế thũng	1 (1,4)	0 (0,0)	0 (0,0)	0,797
	Xơ phổi	46 (65,7)	11 (45,8)	1 (14,3)	0,013
Mức tổn thương xơ phổi	5- 10%	44 (95,7)	10 (90,9)	0 (0,0)	<0,001
	10,1 – 25%	2 (4,3)	0 (0,0)	0 (0,0)	
	>25%	0 (0,0)	1 (9,1)	1 (100,0)	

§: Phép kiểm chính xác Fisher

Nhận xét:

- Tổn thương xơ phổi thường gặp ở nhóm UIP, chiếm 65,7% các TH UIP.
- Hầu hết là TH xơ phổi mức độ 5 -10%.

Bảng 3.25. Liên quan FVC, DLCO với kiểu tổn thương BPMK

		Hình thái tổn thương BPMK			Giá trị p
		UIP (n=63)	NSIP (n=24)	OP/AIP (n=4)	
Chỉ số FVC (n=91)	< 50%	0 (0,0)	1 (4,2)	0 (0,0)	0,658
	50 – 69%	8 (12,7)	3 (12,5)	0 (0,0)	
	70 – 79%	7 (11,1)	2 (8,3)	0 (0,0)	
	≥ 80%	48 (76,2)	18 (75,0)	4 (100,0)	
Chỉ số DLCO (n=91)	< 40%	2 (3,2)	2 (8,3)	0 (0,0)	0,257
	40 – 59%	13 (20,6)	4 (16,7)	0 (0,0)	
	60 – 79%	29 (46,0)	6 (25,0)	1 (25,0)	
	≥ 80%	19 (30,2)	12 (50,0)	3 (75,0)	

§: Phép kiểm chính xác Fisher

Nhận xét:

- Không ghi nhận sự khác biệt có ý nghĩa thống kê về chỉ số FVC, DLCO giữa các kiểu tổn thương BPMK

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

Bảng 3.26. 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 <i>MUC5B</i>	Kiểu gen GT	11 (15,7)	0 (0,0)	5 (71,4)	<0,001§
	Kiểu gen 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.

3.3.5. 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.

Bảng 3.27. Các yếu tố ảnh hưởng khả năng bị BPMK ở BN VKDT

(Phân tích đơn biến)

Đặc điểm		Bệnh phổi mô kẽ		OR	KTC 95%	Giá trị p
		Có (n=101)	Không (n=205)			
Giới tính	Nam	9	29	1,68	0,76-3,71	0,192¶
	Nữ	92	176			
Nhóm tuổi	< 60	54	100	1,21	0,74-1,94	0,441¶
	≥ 60	47	105			
Lao phổi cũ	Có	0	12	1,52	1,40-1,65	0,013§
	Không	101	193			
Tiền sử giãn phế quản	Có	1	6	0,33	0,04-2,79	0,287§
	Không	100	199			
Tổn thương phổi do Covid	Có	30	55	1,15	0,68-1,95	0,598¶
	Không	71	150			

Đặc điểm		Bệnh phổi mô kẽ		OR	KTC 95%	Giá trị p
		Có (n=101)	Không (n=205)			
Hút thuốc lá	Có	6	19	1,61	0,62-4,18	0,318¶
	Không	95	186			
Tiền sử gia đình bệnh VKDT	Có	10	28	0,69	0,32-1,49	0,349¶
	Không	91	177			
Thời gian mắc bệnh	< 5 năm	58	148	1,92	1,16-3,17	0,014§
	≥ 5 năm	43	57			
Thang điểm DAS 28 CRP	Bình thường	33	46	1,44	1,12-1,86	0,003¶
	Nhẹ	26	29			
	Vừa	35	112			
	Mạnh	7	18			
Thang điểm DAS 28 ESR	Bình thường	1	8	0,87	0,51-1,49	0,447¶
	Nhẹ	7	10			
	Vừa	18	34			
	Mạnh	4	10			
Biến thể gen <i>MUC5B</i>	Có	16	1	38,4	5,01–294,17	<0,001§
	Không	85	204			

¶: Phép kiểm Chi bình phương

§: Phép kiểm chính xác Fisher

Nhận xét:

- 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= 38,4; p < 0,001).

Bảng 3.28. Các yếu tố ảnh hưởng khả năng bị BPMK ở BN VKDT
(Phân tích đa biến)

Đặc điểm		OR	CI 95%	Giá trị p
Giới tính	Nam	1,24	0,31-5,01	0,761
	Nữ			
Nhóm tuổi	< 60	0,88	0,31-2,47	0,809
	≥ 60			
Lao phổi cũ	Có	0	-	0,999
	Không			
Tiền sử giãn phế quản	Có	2,19	-	1,000
	Không			
Tổn thương phổi do covid	Có	2,16	0,73-6,42	0,164
	Không			
Hút thuốc lá	Có	1,07	0,28-4,03	0,912
	Không			
Tiền sử gia đình bệnh VKDT	Có	2,19	0,09-49,87	0,622
	Không			
Thời gian mắc bệnh	< 5 năm	0,42	0,15-1,12	0,085
	≥ 5 năm			
Thang điểm DAS 28 CRP	Bình thường	0,71	0,31-1,62	0,414
	Nhẹ			
	Vừa			
	Mạnh			
Thang điểm DAS 28 ESR	Bình thường	1,25	0,50-3,15	0,627
	Nhẹ			
	Vừa			
	Mạnh			
Biến thể gen <i>MUC5B</i>	Có	27,16	6,40–253,45	<0,001
	Không			

Nhận xét: Qua phân tích đa biến, ghi nhận yếu tố biến thể gen *MUC5B* là yếu tố ảnh hưởng độc lập đến BPMK ở BN VKDT ($p < 0,05$).

Chương 4

BÀN LUẬN

4.1. ĐẶC ĐIỂM LÂM SÀNG, CẬN LÂM SÀNG, ĐẶC ĐIỂM GEN CỦA BỆNH NHÂN VIÊM KHỚP DẠNG THẤP CÓ BỆNH PHỔI MÔ KẼ

Nghiên cứu của chúng tôi ghi nhận có 306 bệnh nhân mắc viêm khớp dạng thấp, trong đó có 101 trường hợp có bệnh phổi mô kẽ, chiếm tỷ lệ 33% (biểu đồ 3.1). Đối chiếu kết quả này với các nghiên cứu đánh giá về tỷ lệ BPMK ở bệnh nhân VKDT cho kết quả rất khác nhau giữa các nghiên cứu trong và ngoài nước. Cụ thể, nghiên cứu của tác giả Tạ Thị Hương Trang [7] đánh giá đặc điểm lâm sàng, cận lâm sàng và yếu tố nguy cơ BPMK ở bệnh nhân VKDT từ tháng 11 năm 2015 đến tháng 3 năm 2020 tại bệnh viện Bạch Mai ghi nhận tỷ lệ này là 31,6%. Tác giả Huỳnh Khôi Nguyên nghiên cứu nhằm xác định tỷ lệ hiện mắc bệnh phổi mô kẽ ở bệnh nhân viêm khớp dạng thấp và các yếu tố nguy cơ liên quan được thực hiện tại Phòng khám Nội cơ xương khớp, Bệnh viện Đại học Y Dược TP. Hồ Chí Minh, trên 126 bệnh nhân RA được chẩn đoán theo tiêu chuẩn ACR/EULAR 2010 trong khoảng thời gian từ tháng 09 năm 2023 đến tháng 06 năm 2024. Kết quả cho thấy trong 126 bệnh nhân VKDT (108 nữ, 18 nam; tuổi trung bình $54,8 \pm 11,2$) mới chẩn đoán, có 19 trường hợp (15,1%) được chẩn đoán BPMK [6]

Đối với y văn thế giới, tỷ lệ này dao động từ 10%-50%, thay đổi bởi nhiều yếu tố như chủng tộc, điều kiện kinh tế, xã hội, thiết kế nghiên cứu. Nghiên cứu của tác giả Joo YB (2022) [61] 15,4%; Tracy J Doyle 10% (2014) [30]; Hyldgaard 50% (2017) [54], Roberto, PA (2011) 34% [102]. Lý giải cho sự khác biệt này là vì bệnh phổi mô kẽ có biểu hiện lâm sàng được ghi nhận ở 7–10% bệnh nhân viêm khớp dạng thấp, nhưng thực tế tỷ lệ bệnh phổi mô kẽ trên cận lâm sàng cao hơn khi các bệnh nhân được đánh giá bằng chụp cắt lớp vi tính độ phân giải cao (CLVT) [107]. Tác giả Gochuico đã quan sát thấy bệnh phổi mô kẽ “tiền lâm sàng” khi đánh giá bằng CLVT ở khoảng một phần ba dân số nghiên cứu, không có khó thở hoặc ho nhưng đang mắc các bệnh về khớp trong thời gian dài [23].

4.1.1. Tuổi

Nghiên cứu của chúng tôi ghi nhận có 306 bệnh nhân mắc viêm khớp dạng thấp, BN VKDT có tuổi trung bình là 58,9 tuổi. Nhóm tuổi thường gặp là từ 50 – 59 và 60 – 69 tuổi chiếm 33,3% mỗi nhóm, nữ giới chiếm đa số là 87,6% (bảng 3.1). Tuổi trung bình của bệnh nhân có BPMK là $59,63 \pm 11,51$ tuổi. Khi phân tích theo nhóm tuổi, nhóm tuổi từ 50 đến 59 có tỷ lệ mắc bệnh cao hơn đáng kể so với các nhóm còn lại trong nghiên cứu (chiếm hơn 1/3 dân số) (bảng 3.6). Kết quả này phù hợp với nhiều nghiên cứu trước đây [27], [92], [108]. Theo Tạ Thị Hương Trang, tuổi trung bình của bệnh nhân VKDT có BPMK là $60,25 \pm 7,97$ tuổi [7], tác giả Nguyễn Thu Hiền là 49,2 tuổi, Nguyễn Thị Nga là $54,9 \pm 9$ tuổi [5], Huỳnh Khôi Nguyên là tuổi trung bình $54,8 \pm 11,2$ [6]. Đối chiếu với y văn thế giới, chúng tôi cũng ghi nhận nhiều kết quả khác nhau, cụ thể: bệnh nhân VKDT có BPMK theo tác giả Joo YB (2022) [61] là $43,0 \pm 12,8$ tuổi; tác giả Wang và cộng sự (2015) nghiên cứu trên 25 bệnh nhân VKDT có BPMK thấy tuổi trung bình của bệnh nhân nghiên cứu là $63,56 \pm 11,90$ tuổi [125]. Tác giả NgK-H ghi nhận tuổi trung bình của BN VKDT có BPMK là $64,2 \pm 14,2$ tuổi trên 164 BN Đài Loan [88]. Tác giả Zou và cộng sự (2010), nghiên cứu trên 110 bệnh nhân VKDT thấy rằng tuổi trung bình bệnh nhân VKDT có BPMK là $59,40 \pm 12,03$ tuổi [139]. Tác giả Li và cộng sự nghiên cứu trên 278 bệnh nhân VKDT có BPMK cho thấy tuổi trung bình là $57,41 \pm 13,84$ tuổi [81]. Nghiên cứu của Kronzer VL và cộng sự (2021) trên 31 bệnh nhân VKDT có BPMK thấy rằng tuổi bị bệnh trung bình là 55,6 tuổi [77]. Giải thích cho độ tuổi thường gặp này là vì những thay đổi sinh lý xảy ra ở phổi khi lão hóa gây ra sự suy giảm chức năng của phổi và tăng nguy cơ mắc bệnh. Sự suy giảm liên quan đến tuổi tác, chẳng hạn như tình trạng suy giảm miễn dịch có thể làm giảm khả năng tái tạo của phổi và gây ra xơ hóa phổi [70], [72]. Tuổi cao đóng vai trò là yếu tố nguy cơ quan trọng đối với VKDT vì: (1) bệnh nhân mắc VKDT sống lâu hơn với quản lý y tế tốt hơn và (2) nhiều người được chẩn đoán mắc VKDT ở tuổi cao. Bởi vì bệnh nhân cao tuổi mắc VKDT thường mắc các bệnh khác liên quan đến tuổi tác nên họ cần các phương pháp điều trị khác với bệnh nhân VKDT trẻ [76]. Một nhóm bệnh nhân khởi đầu mắc VKDT với thời gian theo dõi 20 năm đã báo cáo rằng tỷ lệ mắc VKDT-BPMK có liên quan đến tuổi già [78]. Lai và cộng sự phát hiện ra rằng độ tuổi trung bình của bệnh nhân mắc VKDT-

BPMK cao hơn so với bệnh nhân mắc VKDT không có BPMK, ngụ ý rằng VKDT-BPMK có liên quan đến tuổi cao [82]. Tuổi đã được coi là yếu tố nguy cơ độc lập cho sự tiến triển của BPMK trong các nghiên cứu đoàn hệ trước đây [84]. Một số nghiên cứu cũng cho thấy rằng tuổi cao cũng là một yếu tố nguy cơ của BPMK, theo Koduri và cộng sự cứ tăng 10 tuổi nguy cơ BPMK ở bệnh nhân VKDT tăng 64% [76]. Theo Tạ Thị Hương Trang nghiên cứu trên 212 BN VKDT cho thấy mối liên quan giữa viêm phổi kẽ với tuổi trên 65 tuổi [7]. Theo tác giả Mori, bệnh nhân viêm khớp dạng thấp có tuổi lớn hơn 65 có nguy cơ của viêm phổi kẽ tăng lên 4 lần so với bệnh nhân viêm khớp dạng thấp nhỏ hơn 65 tuổi. Mười bốn nghiên cứu đã đánh giá mối quan hệ giữa tuổi già và tỷ lệ tử vong trong BPMK trên nền VKDT. Trong phân tích tổng hợp khác, tuổi càng cao có liên quan đến tỷ lệ tử vong gia tăng ở nhóm VKDT có BPMK trong 11 nghiên cứu báo cáo [98].

Khi so sánh mối liên hệ giữa VKDT có và không BPMK với tuổi, chúng tôi không ghi nhận sự khác biệt có ý nghĩa. Kết quả này khác biệt so với hầu hết các nghiên cứu trong và ngoài nước [7], [108]. Theo Tạ Thị Hương Trang, tuổi trung bình của bệnh nhân VKDT không BPMK là $54,77 \pm 12,11$ (tuổi) và ở bệnh nhân có BPMK tuổi bị bệnh trung bình là $60,25 \pm 7,97$ (tuổi). Có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê về tuổi bị bệnh trung bình của bệnh nhân nghiên cứu với $p < 0,05$ [7]. Theo tác giả Huỳnh Khôi Nguyên ghi nhận có mối liên quan giữa tuổi > 50 tuổi và tỉ lệ mắc BPMK trên VKDT ở phương trình hồi quy đơn biến ($p = 0,032$) nhưng trên mô hình đa biến thì yếu tố tuổi không có sự tương quan có ý nghĩa thống kê [6].

Theo tác giả Yin Y và cộng sự (2014) trên 71 bệnh nhân VKDT có BPMK và 214 bệnh nhân VKDT không có BPMK cho kết quả có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê về tuổi trung bình của bệnh nhân nghiên cứu với tuổi trung bình của bệnh nhân VKDT có BPMK là $58,3 \pm 11,2$ (tuổi) và bệnh nhân VKDT không có BPMK là $49,5 \pm 13,4$ (tuổi) [131]. Theo tác giả Restrepo và cộng sự (2015) nghiên cứu trên 69 bệnh nhân VKDT có BPMK và 563 bệnh nhân VKDT không có BPMK cho kết quả tuổi trung bình ở bệnh nhân VKDT có BPMK là $60,2 \pm 9,7$ (tuổi) và bệnh nhân VKDT không có BPMK là $52,9 \pm 13,5$ (tuổi) với $p < 0,05$ [100]. Giải thích cho sự khác biệt này chủ yếu là vì bệnh phổi mô kẽ có tần suất xảy ra khác nhau giữa các vùng địa lý

trên thế giới. Trong một nghiên cứu đánh giá dựa theo mười bảy nghiên cứu khác nhau về phương pháp kiểm tra tỷ lệ mắc, tỷ lệ lưu hành và tần số tương đối của BPMK, tỷ lệ mắc BPMK dao động từ 1 đến 31,5 trên 100.000 người và tỷ lệ lưu hành dao động từ 6,3 đến 71 trên 100.000 người [2], [8].

4.1.2. Giới tính

Viêm khớp dạng thấp là bệnh khớp viêm mạn tính, có tính chất tự miễn, hay gặp nhất trong các bệnh lý về khớp. Chúng tôi ghi nhận trong 306 BN VKDT, nữ giới chiếm chủ yếu là 87,6% (bảng 3.1). Về phân bố bệnh theo giới tính, tỷ lệ nữ: nam khá chênh lệch và khác nhau giữa các tác giả. Với BN VKDT có BPMK, các nghiên cứu ghi nhận tỷ lệ nữ cao hơn nam gồm có: nghiên cứu chúng tôi với tỷ lệ bệnh nhân nữ: nam là 9:1 (bảng 3.5), nghiên cứu của tác giả Tạ Thị Hương Trang và cộng sự [7] tỷ lệ khoảng 5:1; Khan với tỷ lệ nữ/nam là 3,1:1 (2022) [57]; theo Fadda S và cộng sự (2020) là 4:1 [33], theo Juge. P và cộng sự (2018) [63] 2,5:1; theo Koduri G và cộng sự (2010) [76] tỷ lệ là 2:1. Các tỷ lệ nam cao hơn nữ gồm có Restrepo JF [100], Kim Y [74], Klester E [75]. Giới tính nữ được xem là một yếu tố nguy cơ độc lập đối với sự phát triển của BPMK trên BN VKDT trong một nghiên cứu đoàn hệ đa sắc tộc ở Malaysia [91]. Trong một nghiên cứu đoàn hệ lớn khác, có kinh sớm và chu kỳ kinh nguyệt không đều có liên quan đáng kể đến việc tăng nguy cơ mắc bệnh VKDT, trong khi việc cho con bú trong >12 tháng có tác dụng bảo vệ chống lại nguy cơ mắc bệnh VKDT [68]. Trong một nghiên cứu đoàn hệ dựa trên dân số được thực hiện ở Na Uy, tổng thời gian cho con bú có liên quan đến việc giảm tỷ lệ tử vong do viêm khớp dạng thấp [15]. Tác giả Kim, BG cũng báo cáo tỉ lệ nam giới viêm khớp dạng thấp mắc bệnh phổi mô kẽ cao hơn nhưng giới tính nữ lại có nguy cơ mắc bệnh phổi mô kẽ nhiều hơn nam giới [71]. Những kết quả này có thể giải thích phần nào tại sao nguy cơ VKDT lại khác nhau tùy theo giới tính.

Tỷ lệ bệnh nhân nữ VKDT có và không có BPMK lần lượt là 91,1% và 85,9%. Sự khác biệt này không có ý nghĩa thống kê, phù hợp với hầu hết các nghiên cứu [8]. Tuy nhiên, vẫn có các nghiên cứu xác định giới tính nam là biến số có liên quan đáng kể với VKDT-BPMK [74], [75], [100]. Tác giả Juge. P và cộng sự (2018) [63] nghiên cứu trên 620 bệnh nhân VKDT có BPMK và 614 bệnh nhân không có BPMK cho thấy

có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê, với tỷ lệ nữ giới ở 2 nhóm lần lượt là 61,1% và 82,6%. Giới tính nam cũng được xác định là yếu tố dự báo độc lập về bệnh VKDT và các bệnh về phổi xảy ra đồng thời như BPMK, giãn phế quản và các nốt phổi bất thường. Nam giới có nguy cơ mắc VKDT-BPMK cao hơn gấp đôi so với phụ nữ [70]. Tuy mối liên hệ giữa tỷ lệ VKDT có BPMK đến giới tính còn khác biệt dựa trên nhiều nghiên cứu, song tác động của giới tính đến tỷ lệ tử vong VKDT có BPMK đã được chứng minh trong y văn, trong đó làm tăng nguy cơ tử vong ở nam giới ($HR = 1,44$; KTC 95% 1,21–1,73; $p = 0,001$) [27], [55], [59], [69], [107]. Gao và cộng sự nhận thấy rằng tỷ lệ tử vong chuẩn hóa theo độ tuổi của VKDT-BPMK so với VKDT ở nam cao hơn ở nữ. Điều này cho thấy tỷ lệ bệnh nhân VKDT tử vong vì BPMK ở nam cao hơn nữ [43].

4.1.3. Thể trạng

Dựa trên chỉ số khối cơ thể - BMI, nhóm BMI từ 18,5 đến 24,99 được ghi nhận là có tỷ lệ cao hơn đáng kể so với các nhóm còn lại trong nghiên cứu (chiếm hơn 1/2 dân số) (bảng 3.9). Kết quả này phù hợp với các nghiên cứu trong và ngoài nước trước đây thực hiện trên nhóm bệnh nhân viêm khớp dạng thấp có bệnh phổi mô kẽ. Theo Tạ Thị Hương Trang [7], bệnh nhân VKDT có BPMK có suy dinh dưỡng là 13,4%, bình thường là 80,5%, thừa cân là 6,1% và bệnh nhân VKDT không có BPMK có suy dinh dưỡng là 13,1%, bình thường là 82,1% và thừa cân là 4,8%. Kết quả của nghiên cứu này cũng gần tương tự nghiên cứu của tác giả Nguyễn Thị Nga với tỷ lệ thiếu cân là 12,5%, bình thường 83,6% và thừa cân là 3,9% [5].

Nghiên cứu cũng ghi nhận BN VKDT thừa cân béo phì có liên quan đến BPMK có ý nghĩa thống kê $p < 0,05$. Kết quả này cũng phù hợp với nhiều nghiên cứu trước đây. Theo Kronzer và cộng sự đã báo cáo rằng những bệnh nhân VKDT có BMI ≥ 30 có tỷ lệ mắc BPMK cao hơn (OR 2,42, 95% CI 1,11 đến 5,24) so với những bệnh nhân bị VKDT có BMI trong khoảng từ 20 đến 25 [77].

4.1.4. Tiền sử bản thân

Ở nhóm BN VKDT chung, chúng tôi ghi nhận tiền sử bệnh lý có tổn thương phổi do covid chiếm 27,8%. Ghi nhận có 8,2% BN có tiền sử hút thuốc lá. 12,4% BN có tiền sử người trong gia đình mắc VKDT (bảng 3.2)

Tiền căn bệnh lý phổi ở nhóm BN VKDT có BPMK không ghi nhận các bệnh lý đặc biệt. Về tiền căn lao phổi cũ, nghiên cứu ghi nhận có 12 bệnh nhân, và tất cả đều không có BPMK. Về dân phế quản, có 7 bệnh nhân trong đó 1 bệnh nhân có BPMK. Có gần 1/3 BN có tổn thương phổi khi bị nhiễm covid. Nghiên cứu cũng chỉ ra, các tiền căn bệnh phổi: giãn phế quản, tổn thương phổi do covid không liên quan đến BPMK trên BN VKDT (bảng 3.7). Kết quả này khác biệt với các nghiên cứu trước đây. Theo Curtis và cộng sự [25] đã báo cáo tiền căn bệnh phổi, như COPD, hen suyễn và viêm phổi làm tăng nguy cơ mắc BPMK ở những bệnh nhân VKDT. Các bệnh lý phổi đi kèm có thể làm tăng nguy cơ mắc BPMK liên quan đến các phản ứng viêm [22]. Tình trạng này có liên quan đến sự khởi phát của BPMK và các bệnh lý toàn thân khác của VKDT. Cơ chế khác có thể là do tình trạng viêm khớp hoặc viêm toàn thân gây tăng sản xuất các chất trung gian gây viêm và xơ hóa liên quan đến BPMK trong phổi [11].

Về tiền căn hút thuốc lá, nghiên cứu ghi nhận có 25 bệnh nhân trong đó có 6 bệnh nhân có BPMK và cũng không có khác biệt giữa nhóm VKDT có hay không BPMK. Như theo tác giả Mori và cộng sự cho thấy không có mối liên quan đáng kể nào giữa tiền sử hút thuốc và BPMK mắc phải [85]. Tuy nhiên, kết quả trái ngược cũng đã được báo cáo với các nghiên cứu trước đây. Theo Yu C và cộng sự [71], trong phân tích tổng hợp 3075 bài báo, 12 nghiên cứu năm 2024 đã chỉ ra rằng hút thuốc có liên quan chặt chẽ đến tỷ lệ mắc VKDT và ảnh hưởng đáng kể của nó đến tiên lượng. Đặc biệt ở những bệnh nhân có ACPA dương tính, hút thuốc là một yếu tố nguy cơ đáng kể đối với sự tiến triển của bệnh. Hút thuốc đã được báo cáo là có liên quan đến viêm tiểu phế quản hô hấp, viêm phổi kẽ bong tróc vảy và bệnh mô bào Langerhans phổi. Đồng thời, Yu C cũng cho thấy hút thuốc làm tăng nguy cơ mắc BPMK ở những bệnh nhân VKDT. Các báo cáo trước đây khác cũng đã xác định hút thuốc là yếu tố dự đoán VKDT-BPMK [89], [107], [109]. Hút thuốc ≥ 30 gói-năm làm tăng đáng kể nguy cơ mắc VKDT-BPMK, trong khi mức độ hút thuốc thấp hơn không làm tăng nguy cơ này. Từ một nghiên cứu đoàn hệ hồi cứu về việc hút thuốc lá ở bệnh nhân BPMK, người ta phát hiện ra rằng những người hút thuốc lá mắc BPMK có các triệu chứng lâm sàng liên quan chặt chẽ với khí phế thũng, tiến trình

suy giảm chức năng phổi nhanh hơn và khả năng sống còn cũng thấp hơn [117]. Xu hướng liên quan giữa hút thuốc và BPMK cũng được quan sát thấy trong cơ sở dữ liệu lớn của Hoa Kỳ. Nghiên cứu lớn nhất về VKDT-BPMK ở Anh đã chứng minh rằng hút thuốc có liên quan nhiều đến BPMK ở nam giới, điều này có thể giải thích tỷ lệ mắc VKDT-BPMK ở nam cao hơn ở nữ trong nghiên cứu này [92]. VKDT-BPMK cũng có liên quan đến việc hút thuốc ở những bệnh nhân có chung epitope HLA-DRB1 (SE). Các thành phần hóa học của khói thuốc lá cũng có thể kích hoạt phản ứng miễn dịch và các tự kháng thể trong huyết thanh chống lại các protein citrullin hóa tích tụ trong phổi, gây viêm và tổn thương các tế bào biểu mô, cuối cùng dẫn đến BPMK. Tuy nhiên, kết quả trái ngược nhau đã được báo cáo bởi tác giả Mori và cộng sự cho thấy không có mối liên quan đáng kể nào giữa tiền sử hút thuốc và BPMK mắc phải [85].

Tiền căn bệnh lý toàn thân, cũng như tại đường hô hấp là vô cùng quan trọng trong chẩn đoán, điều trị và tiên lượng VKDT có hay không có bệnh phổi mô kẽ. Nhiều nghiên cứu cho thấy, tổn thương mạn tính và liên tục ở niêm mạc đường thở và nhu mô phổi trong giai đoạn dưới lâm sàng (giai đoạn không triệu chứng) của VKDT có thể kích hoạt các phản ứng viêm và miễn dịch bẩm sinh [52]. Hơn nữa, sự kích thích miễn dịch liên tục và tình trạng viêm do VKDT gây ra có thể đẩy nhanh các phản ứng tăng sinh sợi bất thường [89]. Bệnh lý dẫn phế quản cũng được ghi nhận là một trong những tiền căn thường gặp của BPMK [31]. BPMK gây rối loạn chức năng phổi và là nguyên nhân gây tử vong hàng đầu ở bệnh nhân VKDT sau bệnh tim mạch [23]. Doyle và cộng sự phát hiện ra rằng 35,9% bệnh nhân VKDT tử vong sau 5 năm từ khi được chẩn đoán mắc BPMK và thời gian sống sót trung bình là 7,8 năm [30]. Có tới 7% số ca VKDT tử vong liên quan BPMK. Các biến chứng của BPMK ảnh hưởng lớn đến tiên lượng của VKDT vì BPMK trên VKDT thường tiến triển và điều trị còn hạn chế [13]. Do đó, việc tầm soát BPMK định kỳ hàng năm được khuyến cáo cao đối với bệnh nhân VKDT [35]. Nghiên cứu của chúng tôi ghi nhận, không có sự khác biệt về mức độ hoạt động của bệnh theo thang điểm SDAI liên quan đến các triệu chứng như ho, khó thở, mMRC. Kết quả này phù hợp với các nghiên cứu trước đây. Các triệu chứng lâm sàng của BPMK trên bệnh nhân VKDT thường mơ hồ, đáng

chú ý bao gồm: khó thở khi gắng sức, ho khan dai dẳng, mệt mỏi và suy nhược cơ thể. Vì những triệu chứng này dễ bị bỏ qua nên bệnh nhân VKDT cần được theo dõi đều đặn các triệu chứng về phổi liên quan đến VKDT. Trong thực hành lâm sàng, xét nghiệm chức năng phổi và chụp cắt lớp vi tính có độ phân giải cao được thực hiện để chẩn đoán các bệnh phổi liên quan đến VKDT [11].

Trong nghiên cứu chúng tôi nhận thấy BN VKDT từ 5 năm trở lên có mối liên quan BPMK (bảng 3.8). Mối liên quan giữa thời gian mắc viêm khớp dạng thấp kéo dài >5 năm và bệnh phổi mô kẽ được báo cáo theo hai bằng chứng chính: (i) nghiên cứu gốc có phân tầng trực tiếp theo ngưỡng 5 năm, và (ii) tổng quan hệ thống/meta-analysis coi thời gian mắc RA là biến liên tục hoặc phân tầng theo ngưỡng dài hơn (thường 10 năm). Trong nhóm nghiên cứu gốc báo cáo trực tiếp <5 và ≥ 5 năm, cả hai nghiên cứu bệnh viện (một tại Việt Nam, một tại Pakistan) đều ghi nhận tỷ lệ ILD cao hơn khi thời gian mắc RA ≥ 5 năm, với OR thô khoảng 1,8–2,2 [57]. Về dịch tễ học mắc mới, một meta-analysis tập trung vào nguy cơ mắc mới BPMK trong VKDT ước tính, tỷ lệ mắc mới gộp khoảng 4,2/1000 người – năm. Trong khi một nghiên cứu quần thể lớn trên người RA cao tuổi (Medicare) ghi nhận ILD mắc mới khoảng 2,6% trong thời gian theo dõi trung vị 03 năm và gắn với tăng tử vong toàn bộ (HR ~1,66). [134]

Tổng thể, bằng chứng hiện có ủng hộ rằng “VKDT ≥ 5 năm” là một chỉ điểm cho nhóm nguy cơ BPMK cao hơn trong một số bối cảnh lâm sàng, nhưng vẫn còn thiếu dữ liệu đoàn hệ khởi phát dùng tiêu chuẩn chẩn đoán BPMK đồng nhất để định lượng nguy cơ BPMK sau mốc 5 năm để giảm thiểu các sai lệch.

4.1.5. Tiền căn gia đình

Nghiên cứu ghi nhận có 38 bệnh nhân có tiền sử gia đình có bệnh viêm khớp dạng thấp (bảng 3.2). Khi so sánh giữa nhóm có và không có bệnh phổi mô kẽ, không có sự khác biệt có ý nghĩa giữa 2 nhóm này $p > 0,05$ (bảng 3.8). Tiền căn gia đình là một yếu tố quan trọng bởi vì cơ chế bệnh sinh của BPMK trên VKDT chủ yếu liên quan đến phản ứng mô bất thường ở thành phế nang và nhu mô phổi [52]. Bước đầu tiên trong cơ chế bệnh sinh của BPMK trên VKDT là sự suy giảm chức năng của các tế bào biểu mô đường dẫn khí và phế nang [11]. Một nghiên cứu quy mô lớn ước tính khả năng di truyền VKDT là 40%. Nguy cơ gia đình cao hơn đối với RA huyết thanh dương tính và

khởi phát sớm. Tiền sử gia đình mắc VKDT ảnh hưởng đến nguy cơ mắc VKDT như sau: Người thân cấp một (ví dụ: mẹ, cha, anh chị em ruột) – Tỷ lệ cao gấp ba lần; Người thân cấp hai (ví dụ: ông bà, cô, chú) – Tỷ lệ cao hơn gấp đôi [40]. Một nghiên cứu gần đây tiết lộ rằng mức độ ô nhiễm không khí ở môi trường sống, liên quan đến ô nhiễm bụi mịn PM2.5, PM10, sulfur dioxide (SO₂) và nitơ dioxide (NO₂), làm tăng nguy cơ nhập viện ở bệnh nhân mắc BPMK-VKDT [129]. Phơi nhiễm silic trong môi trường làm việc cũng được cho là có liên quan đến việc tăng nguy cơ tiến triển VKDT và các biểu hiện liên quan đến phổi [130]. Bằng cách phân tích những bệnh nhân mới khởi phát mắc BPMK-VKDT từ cơ sở dữ liệu bảo hiểm chăm sóc sức khỏe Hoa Kỳ (MarketScan) (2011–2018), người ta xác định rằng việc tiếp xúc với các nguyên tố PM2.5, đặc biệt là amoni, bụi khoáng và carbon đen, đã gây ra nguy cơ BPMK cao hơn.

4.1.6. Đặc điểm lâm sàng của dân số nghiên cứu

Lâm sàng triệu chứng VKDT:

Hầu hết bệnh nhân có thời gian mắc bệnh viêm khớp dạng thấp là $5,54 \pm 6,61$ năm (bảng 3.2), với nhóm bệnh phổi mô kẽ có thời gian mắc bệnh viêm khớp dạng thấp dài hơn $7,14 \pm 8,03$ năm và nhóm không có BPMK $4,75 \pm 5,47$ năm. Sự khác biệt này là có ý nghĩa về mặt thống kê, với thời gian mắc VKDT càng dài, thì tỷ lệ có bệnh phổi mô kẽ càng cao (bảng 3.8). Giải thích cho mối liên hệ này là vì tổn thương mạn tính và liên tục ở niêm mạc đường thở và nhu mô phổi trong giai đoạn dưới lâm sàng (giai đoạn không triệu chứng) của VKDT có thể kích hoạt các phản ứng viêm và miễn dịch bẩm sinh trong cơ chế gây nên BPMK [52]. Hơn nữa, sự kích thích miễn dịch liên tục và tình trạng viêm do VKDT gây ra có thể đẩy nhanh các phản ứng tăng sinh sợi bất thường [89]. Việc kích thích các nguyên bào sợi trở thành nguyên bào sợi cơ và thoát khỏi trạng thái bất hoạt được định nghĩa là quá trình chuyển tiếp nguyên bào sợi – nguyên bào sợi cơ (FMT) và đóng vai trò là bước quan trọng trong sinh bệnh học quá trình xơ hóa [74]. Kết quả này phù hợp với nhiều nghiên cứu trước đây. Nghiên cứu của tác giả Wang N và cộng sự (2020) thực hiện trên 45 bệnh nhân VKDT có BPMK và 51 bệnh nhân VKDT không BPMK cho kết quả về thời gian bị bệnh trung bình lần lượt là $6,0 \pm 4,2$ (năm) và bệnh nhân VKDT có BPMK là $7,2 \pm 6,2$ năm [125]. Theo nghiên cứu của tác giả Juge P và cộng sự (2018) thời gian bị

bệnh trung bình của bệnh nhân VKDT không và có BPMK với giá trị lần lượt là $13,3 \pm 11,5$ (năm) và $14,8 \pm 10,2$ (năm) [64]. Về giai đoạn bệnh, 1/3 dân số nghiên cứu duy trì mức độ bệnh ổn định. Khi so sánh giữa nhóm có và không bệnh phổi mô kẽ, có sự khác biệt có ý nghĩa giữa 2 nhóm này. Cụ thể, bệnh nhân mắc bệnh phổi mô kẽ có tỷ lệ duy trì bệnh ổn cao (hơn 50%), trong khi nhóm còn lại có mức duy trì ổn thấp, khoảng 1/3. Kết quả này cũng tương đồng với các nghiên cứu khác [7], [64].

Các biểu hiện lâm sàng của BPMK ở bệnh nhân viêm khớp dạng thấp thường không điển hình và không đặc hiệu. Nhiều bệnh nhân không có biểu hiện lâm sàng. Các biểu hiện lâm sàng ở bệnh nhân VKDT có BPMK thường biểu hiện từ từ và phụ thuộc vào mức độ tổn thương phổi của người bệnh. Các triệu chứng có thể gặp là ho khan, khó thở khi gắng sức, ngón tay dùi trống khi có tình trạng thiếu oxy mạn tính. Các biểu hiện lâm sàng này có thể gặp trong nhiều bệnh lý khác. Khác với bệnh xơ phổi nguyên phát với tổn thương chính là cơ quan hô hấp ở bệnh nhân VKDT các biểu hiện tại khớp làm hạn chế khả năng vận động của người bệnh nên các triệu chứng lâm sàng của BPMK ở bệnh nhân VKDT bị lu mờ bởi triệu chứng khớp và sự hạn chế vận động của người bệnh. Trong nghiên cứu của chúng tôi, khoảng 10% bệnh nhân tham gia nghiên cứu có ho, chủ yếu là ho khan và thường gặp ở nhóm có bệnh phổi mô kẽ. Với tỷ lệ là 16,8% ở nhóm có BPMK và chỉ 5,9% ở nhóm còn lại, sự khác biệt này là có ý nghĩa thống kê. Về khó thở, nghiên cứu của chúng tôi ghi nhận có 1/3 dân số nghiên cứu có khó thở, trong đó nhóm bệnh phổi mô kẽ có tỷ lệ khó thở cao hơn đáng kể (63,4% và 19%). Khi sử dụng thang điểm đánh giá khó thở- mMRC, cũng ghi nhận sự khác biệt có ý nghĩa thống kê giữa nhóm có và không có bệnh phổi mô kẽ. 36,6% bệnh nhân nhóm có bệnh phổi mô kẽ có điểm mMRC bằng 0, so với 81,5% ở nhóm không có bệnh. Các triệu chứng này vốn không đặc hiệu, có thể gặp ở các bệnh lý màng phổi, bệnh đường hô hấp hay bệnh lý tim mạch nhưng sự khác biệt cho thấy đây vẫn là một dấu hiệu gợi ý BPMK ở nhóm dân số VKDT và việc thăm khám lâm sàng, khai thác bệnh sử chi tiết là vô cùng quan trọng.

Nghiên cứu của chúng tôi ghi nhận bệnh nhân có số khớp đau từ 1-10 chiếm đa số ở cả nhóm có hay không có BPMK (bảng 3.3). Tuy nhiên sự khác biệt giữa 2 nhóm là có ý nghĩa thống kê $p < 0,05$ (bảng 3.11). Về số khớp sưng nề, hầu hết bệnh nhân mắc

BPMK không sưng khớp, trong khi nhóm còn lại thường có 1-10 khớp sưng to. Sự khác biệt này cũng có ý nghĩa về mặt thống kê $p < 0,05$. Số lượng khớp đau, khớp sưng, thời gian cứng khớp buổi sáng là các chỉ số lâm sàng quan trọng trong đánh giá mức độ hoạt động bệnh của bệnh VKDT. Bệnh nhân có số khớp đau, số khớp sưng càng nhiều, thời gian cứng khớp buổi sáng kéo dài thì mức độ hoạt động bệnh càng cao. Khi so sánh kết quả này với các nghiên cứu trước đây, chúng tôi ghi nhận sự khác biệt. Theo tác giả Tạ Thị Hương Trang [7], bệnh nhân VKDT không BPMK có số lượng khớp đau trung bình là $11,5 \pm 6,20$ khớp, số lượng khớp sưng là $5,86 \pm 4,18$ khớp và ở bệnh nhân VKDT có BPMK có số lượng khớp đau trung bình là $11,61 \pm 6,07$ khớp, số lượng khớp sưng là $6,52 \pm 4,51$, không có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê về số lượng khớp đau trung bình và số lượng khớp sưng trung bình ở bệnh nhân nghiên cứu. Nghiên cứu của tác giả Fadda và cộng sự (2018) cho thấy không có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê về số lượng khớp đau và số lượng khớp sưng của bệnh nhân nghiên cứu với $p > 0,05$ với số lượng khớp đau trung bình là $5,7 \pm 3,7$ khớp, số khớp sưng là $4,7 \pm 3,3$ khớp ở bệnh nhân VKDT có BPMK và ở bệnh nhân VKDT không BPMK số lượng khớp đau và số lượng khớp sưng lần lượt là: $5,2 \pm 3,7$ khớp và $5 \pm 2,7$ khớp [33]. Nghiên cứu của tác giả Restrepo và cộng sự (2015) cho thấy kết quả số khớp đau trung bình $11,9 \pm 10,0$ khớp, số khớp sưng trung bình là $7,1 \pm 6,4$ khớp ở bệnh nhân VKDT có BPMK và ở bệnh nhân VKDT không BPMK số khớp đau trung bình và số khớp sưng trung bình lần lượt là $10,2 \pm 10,2$ khớp và $6,5 \pm 5,9$ khớp và không có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê về số lượng khớp đau, số khớp sưng trung bình ở bệnh nhân nghiên cứu [100]. Lý giải cho sự khác biệt này là do sự không tương đồng về thời gian và giai đoạn bệnh của 2 nhóm. Bên cạnh đó, triệu chứng lâm sàng hay gặp trong viêm khớp dạng thấp là nóng, đau, ngoại vi có tính chất đối xứng hai bên cũng kém đặc hiệu. Ở thời điểm toàn phát, các khớp hay gặp là khớp cổ tay (80-100%), các khớp bàn ngón (70-85%), khớp ngón gần (70-75%), khớp khuỷu (20- 50%), khớp gối (55-75%), khớp cổ chân (40-75%), khớp vai (2,4 – 60%) [3]. Khớp vai, khớp háng là các khớp ít gặp và thường xuất hiện khi bệnh đã diễn biến nhiều năm. Trong trường hợp bệnh không được kiểm soát, bệnh nhân sẽ có nhiều đợt tiến triển liên tiếp sau một thời gian tiến triển mạn tính, các khớp nhanh chóng bị biến dạng.

Đau khớp là một cảm giác chủ quan của người bệnh, mức độ đau phụ thuộc vào ngưỡng đau của mỗi người bệnh, và cũng là triệu chứng thường gặp ở bệnh VKDT. Để đánh giá mức độ đau của người bệnh trong nghiên cứu này chúng tôi sử dụng thang điểm nhìn đánh giá mức độ đau (VAS), vốn là một công cụ đơn giản để đánh giá khách quan mức độ đau của người bệnh. Đánh giá mức độ đau theo thang điểm nhìn (VAS) là một yếu tố tham gia vào công cụ đánh giá mức độ hoạt động bệnh theo DAS28, SDAI và CDAI. Trong nghiên cứu của chúng tôi, điểm VAS của nhóm có BPMK chủ yếu từ 1-4 điểm, trong khi nhóm không có BPMK là 7-10 điểm. Sự khác nhau này có ý nghĩa về mặt thống kê. Kết quả này khác biệt so với nhiều nghiên cứu trước đây. Theo tác giả Tạ Thị Hương Trang, điểm mức độ đau trung bình theo thang điểm VAS của bệnh nhân VKDT không có BPMK là $5,23 \pm 1,32$ và bệnh nhân VKDT có BPMK là $5,27 \pm 1,55$, không thấy có sự khác biệt với $p > 0,05$. Đồng thời, không có sự khác biệt về sự phân bố mức độ đau nhẹ, trung bình, nhiều với mức độ đau nhẹ, đau trung bình, đau nhiều lần lượt là: 25,3/25,4 (%); 54,2/49,3 (%); 21,5/25,4 (%) ở bệnh nhân VKDT có BPMK/bệnh nhân VKDT không BPMK [7]. Theo tác giả Koduri và cộng sự (2010), nghiên cứu trên 1408 bệnh nhân VKDT có BPMK và 52 bệnh nhân VKDT không có BPMK cho kết quả về mức độ đau trung bình tính theo thang điểm VAS của bệnh nhân VKDT cũng không ghi nhận khác biệt [76]. Nhìn chung, các nghiên cứu đều cho kết quả mức độ đau trung bình của bệnh nhân tính theo thang điểm nhìn (VAS) ở mức trung bình. Điều này phù hợp với đặc điểm lâm sàng của bệnh nhân VKDT là mức độ đau tính theo thang điểm nhìn (VAS) thường ở mức trung bình với VAS từ 5-7. Giải thích cho sự khác biệt giữa nhóm có và không BPMK, nguyên nhân chủ yếu là vì sự khác nhau về giai đoạn, số lượng khớp sưng và khả năng chịu đau.

Mức độ hoạt động bệnh VKDT theo các thang điểm:

Đánh giá mức độ hoạt động bệnh có vai trò quan trọng trong việc đưa ra quyết định điều trị cũng như việc đánh giá đáp ứng điều trị của bệnh với phác đồ đã lựa chọn. Theo Rojas-Serrano J và cộng sự [62], mức độ hoạt động của VKDT càng mạnh, thì tiên lượng BPMK -VKDT càng xấu. Do đó, trong quá trình điều trị bệnh viêm khớp dạng thấp việc đánh giá mức độ hoạt động bệnh cần thực hiện thường

xuyên và đặc biệt vào thời điểm trước điều trị, 3 tháng sau điều trị và 6 tháng sau điều trị. DAS28 là chỉ số phổ biến nhất trong đánh giá mức độ hoạt động bệnh ở bệnh nhân viêm khớp dạng thấp ở trên cả thực hành lâm sàng và nghiên cứu. Để đánh giá mức độ hoạt động bệnh của bệnh nhân VKDT theo DAS28 chúng tôi lựa chọn sử dụng DAS28-CRP và DAS28-ESR. Hiện nay, nhiều tổ chức xương khớp quốc tế khuyến nghị DAS28 như tiêu chuẩn vàng trong theo dõi và đánh giá hiệu quả điều trị trên bệnh nhân VKDT. Về mức độ hoạt động của viêm khớp theo điểm DAS, sử dụng CRP là chỉ số đánh giá tình trạng viêm, tỷ lệ bệnh khớp không hoạt động, hoạt động nhẹ, trung bình và nặng lần lượt là ở nhóm có BPMK là 32,7%; 25,7%; 34,7% và 6,9%. Sự khác biệt này có ý nghĩa về mặt thống kê. Giải thích cho sự khác biệt này, Ti và cộng sự nhận thấy rằng mức độ hoạt động của bệnh ở mức độ trung bình và cao có liên quan đến nguy cơ VKDT-BPMK tăng gấp hai lần so với mức độ thuyên giảm/hoạt động của bệnh thấp. Giảm viêm toàn thân bằng cách điều trị các triệu chứng VKDT có thể ngăn ngừa biểu hiện của VKDT-BPMK [119].

Hoạt động bệnh khớp ở mức độ trung bình hoặc cao được coi là yếu tố độc lập liên quan đến VKDT-BPMK [111]. Bệnh nhân mắc VKDT-BPMK có mức độ hoạt động bệnh cao trong thời gian theo dõi cho thấy tỷ lệ sống sót giảm so với những người có hoạt động bệnh trung bình và thấp [68]. Hơn nữa, trong một nghiên cứu bệnh chứng kết hợp theo dõi biến cố VKDT-BPMK với VKDT không có BPMK, hoạt động của bệnh từ trung bình đến cao có liên quan đến việc tăng nguy cơ mắc VKDT-BPMK ngụ ý rằng việc điều chỉnh hoạt động của bệnh có thể làm giảm nguy cơ. Những kết quả này cho thấy việc kiểm soát tình trạng viêm toàn thân là rất quan trọng để ngăn ngừa sự phát triển của VKDT-BPMK. Do đó, việc đo lường thường xuyên hoạt động của bệnh lâm sàng có thể giúp xác định bệnh nhân mắc VKDT có nguy cơ biến chứng cao hơn. Hơn nữa, trong số những bệnh nhân VKDT-BPMK nữ trung niên, mức DAS28 ở nhóm VKDT-BPMK tăng đáng kể so với nhóm VKDT không BPMK [137]. Các nghiên cứu trước đây cũng ghi nhận sự khác biệt tùy theo dân số, chủng tộc, vùng địa lý và kinh tế xã hội. Theo tác giả Restrepo và cộng sự (2015) bệnh nhân VKDT có BPMK có chỉ số DAS 28 trung bình ($6,0 \pm 1,5$) cao hơn có ý nghĩa thống kê với bệnh nhân viêm khớp dạng thấp không có BPMK ($5,3 \pm$

1,4) với $p < 0,002$ [100]. Nghiên cứu của Chen và cộng sự (2013) nghiên cứu trên 63 bệnh nhân VKDT có BPMK và 40 bệnh nhân VKDT không có BPMK cho kết quả về mức độ hoạt động trung bình của theo DAS28 ở bệnh nhân VKDT có BPMK là $4,9 \pm 1,2$ cao hơn bệnh nhân VKDT không có BPMK là $3,7 \pm 1,3$ sự khác biệt có ý nghĩa thống kê với $p < 0,001$ [20], tương đồng với nghiên cứu của chúng tôi. Tuy nhiên, trong một số các nghiên cứu khác, tác giả lại không thấy có sự khác biệt về mức độ hoạt động bệnh ở bệnh nhân VKDT có hay không BPMK [19]. Trong nghiên cứu của Tạ Thị Hương Trang đánh giá mức độ hoạt động bệnh theo DAS28-CRP, ở bệnh nhân VKDT có BPMK có 10,4% bệnh nhân có mức độ hoạt động bệnh nhẹ hoặc không hoạt động; 89,6% bệnh nhân có mức độ hoạt động bệnh từ trung bình trở lên. Bệnh nhân VKDT không có BPMK có 9,0% bệnh nhân có bệnh hoạt động ở mức độ nhẹ hoặc không hoạt động; 91% bệnh nhân có mức độ hoạt động bệnh VKDT từ trung bình trở lên [7]. Mức độ hoạt động bệnh trung bình tính theo DAS28-CRP trong nghiên cứu trên của bệnh nhân VKDT có BPMK là $4,77 \pm 1,10$ và bệnh nhân VKDT không có BPMK là $4,70 \pm 1,09$ và không thấy có sự khác biệt về mức độ hoạt động bệnh trung bình của bệnh nhân VKDT có BPMK với bệnh nhân VKDT không có BPMK với $p > 0,05$ [7]. Nghiên cứu của Zou và cộng sự (2010) trên 110 bệnh nhân VKDT trong đó có 47 bệnh nhân VKDT có BPMK và 63 bệnh nhân VKDT không có BPMK cho kết quả về mức độ hoạt động bệnh trung bình theo thang điểm DAS28 ở bệnh nhân VKDT có BPMK là $5,13 \pm 1,56$ cao hơn bệnh nhân VKDT không có BPMK là $4,79 \pm 1,58$ nhưng không có ý nghĩa thống kê với $p = 0,312$ [139]. Nghiên cứu của Wu X và cộng sự năm 2020 trên 58 bệnh nhân VKDT có BPMK và 29 bệnh nhân VKDT không có BPMK cho kết quả về mức độ hoạt động bệnh trung bình của bệnh nhân VKDT có BPMK là $4,8 \pm 1,5$ cao hơn bệnh nhân VKDT không có BPMK là $4,7 \pm 1,2$ không có ý nghĩa thống kê với $p = 0,739$ [127]. Như vậy kết quả nghiên cứu của chúng tôi là mức độ hoạt động bệnh trung bình tính theo thang điểm DAS28-CRP của bệnh nhân VKDT có BPMK cao hơn bệnh nhân VKDT không có BPMK nhưng có ý nghĩa thống kê. Tác giả Habib H.M báo cáo trên 40 BN ghi nhận có sự liên quan giữa mức độ hoạt động bệnh thông qua thang điểm DAS28 với BN VKDT có BPMK với $p = 0,02$ [47].

Bên cạnh DAS28, vốn cung cấp một cái nhìn toàn diện hơn bằng cách kết hợp cả các yếu tố lâm sàng và xét nghiệm, bao gồm tốc độ máu lắng hoặc protein C phản ứng, CDAI cũng là chỉ số quan trọng được sử dụng để đánh giá mức độ hoạt động của bệnh viêm khớp dạng thấp, tập trung vào các yếu tố lâm sàng đơn giản và dễ sử dụng, phù hợp ở phòng khám và trung tâm y tế vừa và nhỏ. Tuy nhiên, giá trị SDAI và CDAI phụ thuộc rất nhiều vào mức đánh giá cơn đau và giới tính của bệnh nhân. Tác động của tuổi bệnh nhân, thời gian mắc bệnh và RF không có kết luận đối với giá trị của các chỉ số hoạt động bệnh tương ứng [101], [121]. Trong nghiên cứu chúng tôi khi đánh giá mức độ hoạt động của viêm khớp theo điểm CDAI, tỷ lệ bệnh nhân có bệnh không hoạt động, hoạt động nhẹ, trung bình và mạnh ở nhóm VKDT có BPMK lần lượt là 4%, 46,5%; 30,7% và 18,8%. Kết quả này phù hợp với nhiều nghiên cứu trước đây. Nghiên cứu Paulin, giá trị trung vị CDAI ở nhóm có BPMK, không có BPMK và dân số chung lần lượt là 6,5 (4-24); 7 (4-15) và 7 (4-17,25) [96]. Tuy nghiên cứu này không ghi nhận sự khác biệt có ý nghĩa giữa nhóm có và không có BPMK, nhưng kết quả cho rằng điểm CDAI > 28 có liên quan đến tỷ lệ mắc VKDT-BPMK [96].

Khi đánh giá mức độ hoạt động của viêm khớp theo điểm SDAI, tỷ lệ bệnh nhân có bệnh không hoạt động, hoạt động nhẹ, trung bình và mạnh trong nhóm BPMK lần lượt là 2,0%; 19,8%; 17,8% và 60,4% (biểu đồ 3.2). Giải thích cho sự khác biệt giữa SDAI, CDAI và DAS28 là vì tuy cả ba chỉ số đều được sử dụng để đánh giá mức độ hoạt động của bệnh viêm khớp dạng thấp, cung cấp thông tin về tình trạng bệnh, nhưng SDAI tập trung vào các yếu tố lâm sàng dễ đo lường như số lượng khớp sưng, đau và đánh giá chủ quan của bệnh nhân. Trong khi đó, DAS28 và CDAI cung cấp một cái nhìn toàn diện hơn bằng cách kết hợp cả các yếu tố lâm sàng và xét nghiệm, do đó có độ chính xác và đặc hiệu cao hơn để đánh giá hoạt động bệnh và đáp ứng điều trị trong viêm khớp dạng thấp. Tuy nhiên, SDAI vẫn có giá trị trong việc theo dõi bệnh nhân trong quá trình điều trị nhờ tính đơn giản và dễ sử dụng trong lâm sàng.

4.1.7. Đặc điểm cận lâm sàng của dân số nghiên cứu

Các chỉ số huyết học và sinh hoá:

BPMK trên VKDT tiếp tục là tác nhân chính gây ra tình trạng bệnh tật và tử vong gia tăng ở BN VKDT. Những tiến bộ trong hiểu biết của chúng ta về cơ chế bệnh sinh ở cấp độ phân tử là cần thiết để thúc đẩy sự phát triển của liệu pháp điều trị nhắm trúng

đích [120]. Nghiên cứu ghi nhận hầu hết các chỉ số huyết học, tốc độ máu lắng, men gan đều nằm trong giới hạn bình thường. Tương tự như nghiên cứu của chúng tôi các chỉ số sinh hoá và huyết học đều nằm trong giới hạn bình thường (bảng 3.4). Không có sự khác biệt có ý nghĩa giữa 2 nhóm BN về kết quả tổng phân tích tế bào máu, từ số lượng hồng cầu, bạch cầu, tiểu cầu, tỷ lệ bạch cầu trung tính, Hemoglobin giữa nhóm có và không BPMK (bảng 3.12). VKDT là bệnh lý khớp viêm mạn tính, nên bệnh nhân thường xuất hiện thiếu máu khi bệnh nhân có thời gian mắc bệnh kéo dài. Thiếu máu trong VKDT thường nhẹ và trung bình, do đó chỉ số hồng cầu có giảm nhưng không giảm nhiều [7]. Kết quả nghiên cứu của tác giả Tạ Thị Hương Trang [7], bệnh nhân VKDT có BPMK có 55,2% bệnh nhân có thiếu máu trong khi nhóm không có BPMK có 56,6% bệnh nhân, sự khác biệt này cũng không có ý nghĩa thống kê với $p > 0,05$. Các chỉ số AST, ALT đánh giá mức độ hoại tử tế bào gan cũng không ghi nhận sự khác biệt giữa nhóm có và không BPMK. Các chỉ số này vô cùng quan trọng trong việc điều trị và theo dõi VKDT có hay không BPMK vì các biến cố bất lợi trên gan thường xảy ra trong quá trình điều trị, nhất là ba tháng đầu tiên dùng thuốc. Do đó, nên xét nghiệm transaminase và bilirubin huyết thanh trong suốt ba tháng đầu tiên và sau đó kiểm tra định kỳ (ví dụ tại mỗi lần thăm khám) hoặc khi nghi ngờ có chỉ định lâm sàng. Chức năng gan (alanine aminotransferase {ALT}, aspartate aminotransferase {AST}, alkaline phosphatase, và bilirubin) cần được thực hiện và không nên bắt đầu điều trị nếu số lượng bạch cầu $< 2000/\text{mm}^3$, tiểu cầu $< 100000/\text{mm}^3$, hoặc nếu ALT hoặc AST $> 1,5$ lần giới hạn trên của khoảng giá trị xét nghiệm bình thường. Trong phần lớn các trường hợp, việc tăng các men gan (ALT, AST, ALKP, gamma-glutamyl- transferase (GGT) và bilirubin có thể phục hồi khi giảm liều hoặc ngừng thuốc. Nếu men transaminase (AST hoặc ALT) tăng > 3 lần giới hạn bình thường trên (ULN), khuyến cáo giảm liều hoặc ngừng điều trị với thuốc kháng xơ và nên theo dõi chặt chẽ người bệnh. Cần xem xét các nguyên nhân khác dẫn tới tăng men gan.

CRP là một protein trong huyết thanh, được tổng hợp ở gan, bình thường nồng độ trong huyết thanh rất thấp và thường tăng trong các phản ứng viêm cấp tính. Chúng tôi ghi nhận không có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê giữa nhóm có BPMK so với nhóm không có BPMK (trung bình lần lượt là $24,09 \pm 42,02$ và $24,52 \pm 40,23$) (bảng 3.12). Định lượng CRP (Protein C phản ứng) là xét nghiệm tương đối cổ điển, đơn

giản và dễ thực hiện để đánh giá mức độ viêm hệ thống. Mặc dù độ đặc hiệu không cao song được sử dụng rất thường xuyên trong chuyên ngành Cơ xương khớp trong việc đánh giá tình trạng viêm và không viêm trong các bệnh lý Cơ xương khớp với vai trò hỗ trợ lâm sàng trong chẩn đoán phân biệt giữa viêm khớp trong các bệnh lý xương khớp không do viêm (như thoái hóa hoặc loãng xương nguyên phát) với các bệnh lý khớp viêm (bệnh hệ thống, bệnh viêm khớp cột sống, viêm khớp dạng thấp...). Theo tác giả Yin và cộng sự (2014), nghiên cứu trên 214 bệnh nhân VKDT có hay không có BPMK có CRP trung bình ở bệnh nhân VKDT có BPMK là $42,6 \pm 75,4$ (mg/dl) cao hơn bệnh nhân VKDT không BPMK là $39,4 \pm 48,5$ (mg/dl) [131]. Nghiên cứu của Tạ Thị Hương Trang [7] ở bệnh nhân VKDT không có BPMK là $6,06 \pm 6,13$ (mg/dl) thấp hơn bệnh nhân VKDT có BPMK với giá trị là $6,41 \pm 6,70$ (mg/dl).

Đo tốc độ máu lắng (TĐML) là một trong những phương pháp đánh giá nhanh và đơn giản phản ứng viêm của cơ thể, tuy không đặc hiệu. TĐML được xác định bằng tốc độ lắng của hồng cầu (mm/giờ) trong ống nghiệm chuẩn. Bình thường TĐML (phương pháp Westergren) là 0-15 mm/giờ đối với nam và 0-20 mm/giờ đối với nữ. TĐML có xu hướng tăng theo tuổi. Vì vậy, để đánh giá một cách chính xác hơn, TĐML nên được điều chỉnh theo tuổi, theo cách sau: TĐML ở nam giới = tuổi/2 (mm/giờ) và TĐML ở nữ giới = (Tuổi+ 10)/2 (mm/giờ). Nghiên cứu của chúng tôi ghi nhận trung bình giá trị máu lắng 1h và 2h ở nhóm có BPMK lần lượt là $42,44 \pm 31,44$ và $68,3 \pm 33,61$ mm; nhóm không có BPMK là $43,94 \pm 37,08$ và $66,78 \pm 41,27$ mm. Sự khác biệt là không có ý nghĩa thống kê. Kết quả này tương đồng với nhiều nghiên cứu trước. Trong nghiên cứu của Tạ Thị Hương Trang giá trị máu lắng 1h ở nhóm có BPMK là $62,85 \pm 29,96$ mm thấp hơn ở nhóm không có BPMK là $63,90 \pm 27,44$ mm, sự khác biệt không có ý nghĩa thống kê. Nghiên cứu Paulin (2021), giá trị trung vị TĐML ở nhóm có BPMK, không có BPMK và dân số chung lần lượt là 43,5 (34-68); 29,5 (20-42) và 35 (24-50,5) [96]. Theo tác giả Yin và cộng sự (2014), giá trị máu lắng trung bình ở nhóm có BPMK là $56,6 \pm 33,2$ mm cao hơn ở bệnh nhân VKDT không có BPMK là $56,1 \pm 35,0$ mm sự khác biệt này cũng không có ý nghĩa thống kê với $p=0,93$ [131]. Kết quả nghiên cứu của Fadda và cộng sự (2018), trên 63 bệnh nhân VKDT có BPMK và 25 bệnh nhân VKDT không có BPMK cho kết quả

máu lắng trung bình ở bệnh nhân VKDT có BPMK là 60 ± 31 (mm) cao hơn ở bệnh nhân VKDT không có BPMK là $50 \pm 31,9$ (mm), sự khác biệt không có ý nghĩa thống kê với $p=0,6$ [33]. Một số nghiên cứu khác thấy có sự khác biệt về giá trị xét nghiệm viêm hệ thống ở bệnh nhân VKDT có BPMK và bệnh nhân VKDT không có BPMK. Nghiên cứu của Wang và cộng sự (2020), nghiên cứu trên 45 bệnh nhân VKDT có BPMK và 51 bệnh nhân VKDT không có BPMK cho kết quả máu lắng trung bình ở bệnh nhân VKDT có BPMK là $36,0 \pm 26,7$ (mm) cao hơn ở bệnh nhân VKDT không có BPMK là $22,2 \pm 15,5$ (mm), sự khác biệt có ý nghĩa thống kê với $p=0,033$ [124].

Đo chức năng hô hấp (bảng 3.14):

Các xét nghiệm đánh giá chức năng phổi là một biện pháp nhạy cảm nhưng tương đối không đặc hiệu của bệnh phổi mô kẽ trên nền viêm khớp dạng thấp. Đa số bệnh nhân bệnh phổi mô kẽ có biểu hiện bất thường sinh lý về cả thể tích phổi và sự vận chuyển khí, cụ thể là khiếm khuyết hạn chế với tổng dung tích phổi thấp (TLC), dung tích sống gắng sức (FVC) thấp và hệ số vận chuyển carbon monoxide (TLCO) và khử bão hòa oxy khi nghỉ ngơi hoặc khi gắng sức thấp. Bên cạnh chức năng hô hấp, hệ số vận chuyển carbon monoxide giảm được báo cáo là xét nghiệm nhạy cảm nhất để dự đoán sự hiện diện của bệnh phổi mô kẽ, cũng như mức độ bệnh, tuy nhiên cân nhắc lợi ích và chi phí vẫn còn nhiều bất cập. Mặt khác, đánh giá chức năng phổi rất có giá trị để theo dõi sự thay đổi của bệnh theo thời gian, đặc biệt vì tính an toàn hơn và nhạy hơn HRCT lặp lại. Bệnh nhân suy giảm dần thể tích phổi có khả năng bị bệnh nặng hơn trong khi bệnh nhân mắc bệnh ổn định sẽ có kết quả xét nghiệm ổn định tương ứng. Khuyến cáo theo dõi là 3–6 tháng, sau đó 6–12 tháng một lần nếu ổn định. Các thông số được đề xuất cho sự suy giảm đáng kể là giảm 15% yếu tố khuếch tán carbon monoxide (DLCO) và giảm 10% FVC so với giá trị ban đầu. Thăm dò chức năng hô hấp là một phần quan trọng trong đánh giá BPMK nhằm mục đích xác định trạng thái ban đầu của bệnh, theo dõi diễn tiến, tiên lượng và cung cấp bằng chứng khách quan về đáp ứng với một phương pháp điều trị cụ thể. Ở những bệnh nhân BPMK khi theo dõi: FVC giảm $> 10\%$ trong thời gian 6-12 tháng thì tỷ lệ tử vong cao hơn, tiên lượng nặng hơn. Các phương pháp thăm dò chức năng hô hấp phổ biến trong BPMK là hô hấp ký, phế thân ký (đo các thể tích phổi), khả năng khuếch

tán của phổi đo bằng carbon monoxide (DLCO) và nghiệm pháp đi bộ 6 phút (6-minute walk test-6MWT). Khi BPMK đã được chẩn đoán xác định, hô hấp ký và DLCO thường dùng để theo dõi diễn tiến của bệnh theo thời gian vì chúng nhạy hơn CLVT và tránh phơi nhiễm tia X cho người bệnh không cần thiết. Mức độ thay đổi chức năng hô hấp theo thời gian cung cấp thông tin quan trọng về tiên lượng, giúp bác sĩ xác định thời điểm thích hợp để bắt đầu hoặc dừng một biện pháp điều trị bệnh. Trong nghiên cứu của chúng tôi do các điều kiện khách quan chúng tôi đánh giá chức năng hô hấp của người bệnh thông qua đo hô hấp ký. Hô hấp ký là phương pháp đơn giản nhất để đánh giá chức năng hô hấp. Các thông số thu được khi đo hô hấp ký: VC (dung tích sống), FVC (dung tích sống gắng sức), FEV1 (thể tích thở ra gắng sức trong giây đầu), tỷ số Gaensler (FEV1/FVC). Biểu hiện của BPMK trên đo chức năng hô hấp là rối loạn thông khí hạn chế: giảm dung tích sống: VC <80%, dung tích sống thở mạnh FVC < 80%, tỷ số Tiffeneau > 70%. Trong nghiên cứu của chúng tôi, trong số 91 BN được đo chức năng hô hấp ghi nhận 2/3 BN có chỉ số FVC ở mức bình thường. Cụ thể, ghi nhận có 18,7% rối loạn thông khí hạn chế mức độ nhẹ, 3,3% mức độ vừa và 1 BN ở mức độ nặng. Nghiên cứu cũng ghi nhận 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. Về kết quả đo DLCO, nghiên cứu cũng ghi nhận có 62,6% BN kèm BPMK đo khả năng khuếch tán khí CO có bất thường (mức nhẹ chiếm chủ yếu là 39,6%, mức trung bình là 18,7% và nặng là 4,4%). Nghiên cứu cũng ghi nhận không 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. Đối chiếu với nhiều nghiên cứu, chúng tôi ghi nhận sự tương đồng trong kết quả. Nghiên cứu của Tạ Thị Hương Trang, giá trị FVC trung bình là $87,03 \pm 12,73$ (% dự đoán), với 26,9% bệnh nhân có $FVC \leq 80\%$, $FEV1/FVC$ $103,6 \pm 6,82$ (% dự đoán) (bảng 3.27) [7]. Theo nghiên cứu của Wang (2015) nghiên cứu trên 25 bệnh nhân VKDT có BPMK cho kết quả là $FEV1$ $76,96 \pm 22,89$; VC $80,76 \pm 22,24$. $FEV1/FVC$ $77,80$ (41,67; 95,4) [125]. Nghiên cứu của Chen và cộng sự, (2013) nghiên cứu trên 47 bệnh nhân VKDT có BPMK cho kết quả như sau $FEV1$ $74,1 \pm 14,6$ (% dự đoán), FVC $74,9 \pm 12,2$ (% dự đoán) [20]. Nghiên cứu của Salaffi và cộng sự trên 29 bệnh nhân

VKDT có BPMK cho kết quả giá trị FVC trung bình là $69,93 \pm 12,14$ (% dự đoán) [107]. Nghiên cứu của Wang N năm 2020 trên 45 bệnh nhân VKDT có BPMK cho kết quả nghiên cứu giá trị FVC trung bình là $79,4 \pm 20,1$ (% dự đoán) [124]. Yunt và cộng sự (2017) nghiên cứu trên 158 bệnh nhân viêm khớp dạng thấp có BPMK với giá trị trung bình FVC 70,0% dự đoán [135]. Tác giả Groseanu báo cáo tổng hợp cho thấy DLCO có giá trị tiên lượng tử vong ở BN VKDT có BPMK [46].

Tổn thương BMPK trên hình ảnh CLVT ngực độ phân giải cao (biểu đồ 3.3):

Về đặc điểm tổn thương phổi ở BPMK trên CLVT ngực độ phân giải cao, nghiên cứu ghi nhận hầu hết BN có mức độ tổn thương phổi mô kẽ từ 5-10% thể tích phổi, chiếm 85/101 BN. Có 14,9% BN có tổn thương dẫn phế quản kèm theo. 57,4% BN có hình ảnh xơ phổi kèm theo trên CLVT ngực, hầu hết là xơ phổi ít từ 5-10% thể tích phổi chiếm 54/58 TH. Về hình ảnh CLVT ngực độ phân giải cao ở nhóm BN có BPMK, nghiên cứu của chúng tôi ghi nhận 69,3% BN VKDT có BPMK biểu hiện dạng viêm phổi mô kẽ thông thường (UIP) trên hình ảnh CLVT ngực độ phân giải cao. Viêm phổi mô kẽ thông thường với hình ảnh đặc trưng là các đám mờ dạng lưới chiếm ưu thế ở đáy phổi, hình tổ ong, hình ảnh kính mờ dạng điểm, biến dạng cấu trúc với co kéo kèm dẫn phế quản, có tiên lượng xấu hơn so với các dạng tổn thương khác ở VKDT [46]. Hình ảnh viêm phổi mô kẽ không điển hình (NSIP) chiếm tỉ lệ 23,8% với các dải kính mờ trải rộng, giãn phế quản, co kéo, tổn thương dưới màng phổi. Nguy cơ tiến triển bệnh thấp hơn và đáp ứng điều trị tốt hơn so với VPMK thông thường. Hình ảnh viêm phổi tổ chức hoá (OP) hoặc viêm phổi mô kẽ cấp tính rất ít gặp, chiếm tỉ lệ lần lượt là 2,9% và 4,0%. Kết quả này phù hợp với các nghiên cứu trước đây.

Tác giả Huỳnh Khôi Nguyên cho thấy kiểu hình X-quang thường gặp nhất là viêm phổi kẽ thông thường (UIP) (63,2%), tiếp theo là viêm phổi kẽ không đặc hiệu (NSIP) (26,3%). Đặc điểm xơ hóa được ghi nhận trong 52,6% trường hợp và hình ảnh mờ kính chiếm ưu thế (73,7%). Đa số bệnh nhân có mức độ tổn thương phổi giới hạn ($<10\%$) (63,2%), trong khi tổn thương lan tỏa ($>30\%$) hiếm gặp (10,5%) [6]. Theo Salaffi và cộng sự [103] UIP là phát hiện CLVT ngực độ phân giải cao thường gặp nhất, tiếp theo là NSIP và OP. Cũng theo tác giả, UIP có tiên lượng xấu nhất, với thời gian sống trung bình là 8,27 năm [124]. Jacob và cộng sự [58] đã chỉ ra rằng sự

hiện diện của "tổ ong" - đặc điểm điển hình của mẫu UIP - là hình ảnh dự báo tử vong ở bệnh nhân VKDT-BPMK. Những dữ liệu này nhấn mạnh nhu cầu phát hiện và chẩn đoán VKDT- BPMK càng sớm càng tốt để xác định phương pháp điều trị cũng như tiên lượng. Trong nghiên cứu của Zamora-Legoff JA và cộng sự [136] nghiên cứu tổng quan mô tả từ ngày 1 tháng 1 năm 1998 đến ngày 31 tháng 12 năm 2014 tổng hợp tất cả các trường hợp được xác định đáp ứng tiêu chí của Hội thập khớp học Hoa Kỳ năm 1987 về VKDT, với thời gian theo dõi tối thiểu là 4 tuần, CLVT ngực và ít nhất 1 hô hấp kí. Nghiên cứu ghi nhận 89 (53%) người mắc UIP, 70 (42%) người mắc NSIP và 8 (5%) người mắc OP liên quan đến RA. Tác giả Qiu M. ghi nhận yếu tố tiên lượng tử vong trên BN VKDT có BPMK là viêm phổi kẽ thông thường (UIP) trên CLVT (HRs = 1,88, 95% CI 1,14–3,10 và RRs = 1,90, 95% CI 1,50–2,39), sự hiện diện của khí phế thũng (HRs = 2,31, 95% CI 1,58–3,39) và đợt cấp BPMK (HRs = 2,70, 95% CI 1,67–4,36) [98].

4.1.8. Biến thể rs35705950 của gen *MUC5B* (bảng 3.16)

Mặc dù cơ chế chính xác mà VKDT-BPMK xảy ra vẫn chưa được biết, nhưng các yếu tố 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 [132]. Một số bệnh nhân bị viêm khớp dạng thấp có thể có đặc điểm di truyền liên quan với BPMK [138]. Kháng nguyên bạch cầu người (HLA)-B54, HLA-DQ1B*0601, HLA-B40, HLA-DR4 và chất ức chế protease mã hóa 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 [53], [55], [56], [59].

Trong một nghiên cứu giải trình tự exome ở bệnh nhân mắc VKDT-BPMK, mối liên quan giữa VKDT-BPMK và các biến thể ở các gen liên quan đến xơ phổi gia đình (*TERT*, *RTEL1*, *PARN* hoặc *SFTPC*) đã được xác định. Những biến thể này được quan sát thường xuyên hơn ở những bệnh nhân mắc VKDT-BPMK so với nhóm chứng. Trong một nghiên cứu đoàn hệ VKDT lớn, biến thể của quá trình khởi động *MUC5B* có liên quan đến tỷ lệ mắc VKDT-BPMK cao hơn gấp đôi. Vì biến thể này ít phổ biến hơn ở bệnh nhân người Mỹ gốc Phi, nên sự tồn tại của nó trong nhóm dân số này khiến tỷ lệ VKDT-BPMK tăng gấp bốn lần [55]. Bằng chứng cho thấy biến thể trình khởi động *MUC5B* rs35705950 có thể đóng vai trò là yếu tố nguy cơ mạnh đối với VKDT-BPMK đã được chứng minh [56]. Một nghiên cứu đoàn hệ quan sát lớn khác đã chứng minh rằng nguy cơ mắc BPMK là 16,8% đối với người mang *MUC5B* và 6,1% đối với người không mang *MUC5B* trong số những bệnh nhân mắc VKDT [59]. Hayashi và cộng sự đã chứng minh rằng tính đa hình nucleotide đơn rs6578890 trong gen liên kết với protein 2 PPFIA (*PPFIBP2*) có liên quan đáng kể đến sự xuất hiện của VKDT-BPMK trong một nghiên cứu thực hiện tại Nhật Bản năm 2022 [48]. Từ phân tích tổng hợp nghiên cứu kết hợp trên toàn bộ bộ gen, các biến thể của *RPA3-UMAD1* được xác định là yếu tố nguy cơ mới đối với VKDT-BPMK trong dân số Nhật Bản [38]. rs2609255G là một allele nguy cơ đối với VKDT-BPMK ở bệnh nhân Nhật Bản mắc bệnh VKDT. *FAM13A* rs2609255 có liên quan đáng kể với BPMK ở bệnh nhân nam và lớn tuổi mắc VKDT. Tương tự, ở những bệnh nhân mắc VKDT ở miền bắc Thụy Điển, *FAM13A* có liên quan đến BPMK [69].

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 [59]. Người Mỹ bản địa dễ bị VKDT hơn người da trắng [106]. Hơn nữa, bệnh phổi mô 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 [107].

Các thể biến thể:

Trong nghiên cứu của PA Juge [63], trong số 101 bệnh nhân bệnh phổi mô kẽ, 12 (11,9%) có 13 biến thể dị hợp tử được xác định bằng WES trong vùng mã hóa *TERT*, *RTEL1*, *PARN* hoặc *SFTPC*. So với bệnh phổi mô kẽ xảy ra trong các bệnh mô liên kết khác, bệnh nhân bệnh phổi mô kẽ trên nền viêm khớp dạng thấp thường có biểu hiện viêm phổi kẽ thông thường nhiều. Do đó điều này có thể giải thích kết quả tiên lượng kém của bệnh nhân viêm phổi mô kẽ trên nền viêm khớp dạng thấp, với tỷ lệ sống sót tương tự như ở bệnh nhân xơ phổi gia đình. Xơ hoá phổi gia đình (FPF) có thể biểu thị các dạng mô học khác với viêm phổi mô kẽ thông thường và có liên quan đến các biến thể trong gen liên quan đến duy trì telomere và protein hoạt động bề mặt. Quan trọng nhất, xơ hoá phổi gia đình và viêm phổi mô kẽ liên quan đến viêm khớp dạng thấp có chung các yếu tố nguy cơ [63]. Do đó, tác giả Juge [63], giả thuyết rằng bệnh phổi mô kẽ trên nền viêm khớp dạng thấp và xơ hoá phổi gia đình có chung các yếu tố nguy cơ di truyền. Tác giả đã thực hiện giải trình tự toàn bộ exome (WES) ở bệnh nhân viêm phổi mô kẽ trên nền viêm khớp dạng thấp để xác định sự đóng góp của các biến thể trong các gen liên kết trước đó với bệnh phổi xơ hoá gia đình. WES kết hợp với phân tích giới hạn 9 gen liên kết của bệnh phổi xơ hoá gia đình, sau đó xác nhận giải trình tự Sanger cho thấy 12/101 bệnh nhân bệnh phổi mô kẽ trên viêm khớp dạng thấp (11,9%) mang 13 biến thể dị hợp tử trong vùng mã hóa *TERT*, *RTEL1*, *PARN* hoặc *SFTPC*. Trong số 12 bệnh nhân bệnh phổi mô kẽ trên nền viêm khớp dạng thấp mang đột biến liên quan đến bệnh phổi xơ hoá gia đình, 3 người có tiền sử gia đình mắc bệnh phổi mô kẽ: trường hợp số 5 (*RTEL1* p.Phe964Leu) có anh trai bị xơ phổi vô căn (IPF) (đã qua đời); trường hợp 6 (*TERT* c.2383-2A> G) có một chị gái bị xơ phổi vô căn (đã chết); và trường hợp 11 (*TERT* p.His412Tyr và *SFTPC* p.Ile73Thr) có một cô con gái bị xơ phổi vô căn (đã qua đời), cha đẻ của trường hợp 8 (*TERT* p.His412Tyr) chết vì xơ gan tương thích với hội chứng telomere ngắn [63]. Bệnh nhân bệnh phổi mô kẽ trên nền viêm khớp dạng thấp mang biến thể *TERT*, *RTEL1* hoặc *PARN* không có biểu hiện lâm sàng nào khác liên quan đến hội chứng telomere, chẳng hạn như bất thường về da, bất thường về huyết học điển hình (tức là tăng bạch cầu, thiếu máu và giảm tiểu cầu), suy tủy xương hoặc

bệnh gan. Tuổi trung bình lúc khởi phát bệnh phổi mô kẽ thấp hơn có ý nghĩa đối với những bệnh nhân có đột biến so với những bệnh nhân không có biến thể: lần lượt là $53,27 \pm 10,21$ so với $62,51 \pm 11,63$ tuổi; $p=0,015$. Tác giả Juge [63] đã ghi nhận từ phương pháp tiếp cận gen của các ứng viên đã cung cấp bằng chứng về mối liên quan giữa bệnh phổi mô kẽ trên nền viêm khớp dạng thấp và các biến thể trong các gen liên kết của bệnh xơ phổi gia đình (*TERT*, *RTEL1*, *PARN* hoặc *SFTPC*). Gánh nặng của những biến thể này ở bệnh nhân lớn hơn đáng kể so với nhóm chứng. Kết quả cho thấy bệnh phổi mô kẽ trên nền viêm khớp dạng thấp và bệnh xơ phổi gia đình có chung các yếu tố nguy cơ di truyền. Ngoài ra, với sự phát triển của sinh học phân tử, các yếu tố về gen cũng được khảo sát. Biến thể gen đoạn *MUC5B* được tìm thấy có mối liên quan đến bệnh phổi mô kẽ ở bệnh nhân VKDT. 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 [63]. Nhiều nghiên cứu khác cũng đã chứng minh mối liên hệ giữa biến thể đoạn gen *MUC5B* với bệnh phổi mô kẽ trên bệnh VKDT [76].

Biến thể *MUC5B*:

Nghiên cứu của Juge P.A [64] phát hiện ra rằng có một nền tảng di truyền chung giữa viêm phổi mô kẽ thông thường trên bệnh nhân viêm khớp dạng thấp và bệnh xơ phổi vô căn bao 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 [64]. 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 (UIP), 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 phổi mô kẽ gia đình, bao gồm *TERT*, *RTEL1*, *PARN* và *SFTPC* [63].

Nghiên cứu mới cho rằng, biến thể promoter *MUC5B* rs35705950, yếu tố nguy cơ di truyền mạnh nhất đối với bệnh xơ phổi vô căn, cũng là một yếu tố nguy cơ mạnh đối với bệnh phổi mô kẽ trên bệnh nhân viêm khớp dạng thấp [64]. Ảnh hưởng của

biến thể promoter *MUC5B* đối với sự phát triển của bệnh phổi mô kẽ ở bệnh nhân viêm khớp dạng thấp có mức độ và hướng tương tự như tác động được quan sát ở bệnh nhân xơ phổi vô căn. Mối quan hệ giữa biến thể promoter *MUC5B* và bệnh phổi mô kẽ liên quan viêm khớp dạng thấp dường như là đặc trưng về kiểu hình của bệnh phổi mô kẽ và không tương đồng với các tình trạng tự miễn dịch khác của phổi. Tương tự như các quan sát về biểu hiện *MUC5B* trong phổi của những bệnh nhân xơ phổi vô căn, phương pháp nhuộm mô phổi ở những bệnh nhân bệnh phổi mô kẽ trên nền viêm khớp dạng thấp cho thấy *MUC5B* trong tế bào chất của tiểu phế quản và trong các khu vực của tổ ong vi mô, bao gồm cả trong biểu mô chuyển sản lót trong tổ ong nang và chất nhầy bên trong nang, và có lẽ tạo ra chất nhầy có chứa *MUC5B*. Tuy nhiên, biến thể promoter *MUC5B* không được phát hiện có liên quan đến nguy cơ mắc bệnh phổi mô kẽ liên quan đến bệnh xơ cứng hệ thống hoặc viêm cơ tự miễn.

Biến thể promoter *MUC5B* được chứng minh có liên quan đến việc tăng nguy cơ bệnh phổi mô kẽ ở bệnh nhân viêm khớp dạng thấp (tỷ lệ chênh lệch được điều chỉnh trong phân tích kết hợp, 3,1; KTC 95%, 1,8 đến 5,4; $P=7,4 \times 10^{-5}$), đặc biệt ở những bệnh nhân có bằng chứng của viêm phổi kẽ thông thường trên chụp cắt lớp vi tính độ phân giải cao (tỷ lệ chênh lệch đã điều chỉnh trong phân tích kết hợp, 6,1; KTC 95%, 2,9 đến 13,1; $P=2,5 \times 10^{-6}$). Tuy nhiên, không có mối liên hệ đáng kể nào với biến thể promoter *MUC5B* với bệnh nhân chẩn đoán viêm khớp dạng thấp đơn thuần. Ngoài ra, biến thể promoter *MUC5B* có liên quan đến việc tăng nguy cơ hình thành viêm phổi mô kẽ thông thường ở bệnh nhân bệnh phổi mô kẽ trên nền viêm khớp dạng thấp thông qua một mô hình chiếm ưu thế trong quần thể khám phá, tổng hợp chuỗi trường hợp đa sắc tộc và phân tích kết hợp. Nghiên cứu thấy rằng, tỷ lệ có kiểu hình viêm phổi mô kẽ thông thường hoặc có thể có kiểu hình viêm phổi mô kẽ thông thường ở những bệnh nhân bệnh phổi mô kẽ trên nền viêm khớp dạng thấp mang ít nhất một allele nguy cơ *MUC5B* cao gấp 2,9 lần so với những người có kiểu gen GG (tỷ lệ chênh lệch đã điều chỉnh, 2,9; KTC 95%, 1,7 đến 4,8; $P = 5,1 \times 10^{-5}$). Như vậy, có thể kết luận rằng biến thể promoter *MUC5B* có liên quan đến bệnh phổi mô kẽ trên nền viêm khớp dạng thấp và đặc biệt hơn là liên quan đến bằng chứng về viêm phổi kẽ thông thường trên hình ảnh [64].

Nghiên cứu của Palomäki [94] ghi nhận trong 248.400 trường hợp có 5534 bệnh nhân đã được chẩn đoán viêm khớp dạng thấp, trong đó 178 (3,2%) tiến triển đến viêm phổi mô kẽ. *MUC5B* là một yếu tố dự báo mạnh mẽ về bệnh phổi mô kẽ ở bệnh nhân viêm khớp dạng thấp (HR 2,14, KTC 95% 1,56-2,92). Ở những bệnh nhân bị viêm khớp dạng thấp, *MUC5B* có nguy cơ suốt đời là 14,5% (KTC 95% 10,7- 18,1%), so với 5,2% (4,1-6,2%) ở những bệnh nhân viêm khớp dạng thấp không mang *MUC5B*. Trong dân số, người mang *MUC5B* và người không mang *MUC5B* có rủi ro suốt đời lần lượt là 3,9% và 1,3%. Sự khác biệt về nguy cơ bắt đầu xuất hiện ở tuổi 65. Nguy cơ cao nhất ở nam giới bị viêm khớp dạng thấp là người mang *MUC5B*: 18,5% (11,1-25,2%) phát triển bệnh phổi mô kẽ, so với 8,5% (6,1-10,9%) ở những người không mang *MUC5B* với viêm khớp dạng thấp.

Bệnh phổi mô kẽ trên nền viêm khớp dạng thấp là một kiểu hình di truyền phức tạp, với allele phụ của biến thể promoter *MUC5B* rs35705950 được xác định là một yếu tố nguy cơ của bệnh. Các ước tính điểm cho mối liên quan của biến thể promoter *MUC5B* với bệnh phổi mô kẽ trên nền viêm khớp dạng thấp tương đương đối với bệnh xơ phổi vô căn và cao hơn so với các yếu tố nguy cơ phổ biến nhất khác của bệnh, bao gồm hút thuốc lá và vị trí của HLA của viêm khớp dạng thấp. Ngoài ra, biến thể promoter *MUC5B* là một yếu tố nguy cơ đối với kiểu hình viêm phổi mô kẽ thông thường nói chung. Biến thể promoter *MUC5B* còn được sử dụng để phát hiện bệnh phổi mô kẽ tiền lâm sàng ở bệnh nhân viêm khớp dạng thấp. Các biến thể nguy cơ không phải *MUC5B* của bệnh xơ phổi vô căn cũng có thể góp phần vào nền tảng di truyền của bệnh phổi mô kẽ trên nền viêm khớp dạng thấp.

Dân số nghiên cứu của chúng tôi ghi nhận có 17 bệnh nhân nhóm BPMK có mang biến thể rs35705950 của gen *MUC5B*, chiếm 5,6%. Tỷ lệ bệnh nhân thuộc nhóm BPMK có biến thể là 15,8%, so với 0,5% của nhóm còn lại.

4.1.9. Liên quan giữa nhóm bệnh nhân có bệnh có biến thể rs35705950 của gen *MUC5B* và dân số chung

Có sự liên quan có ý nghĩa thống kê giữa biến thể gen *MUC5B* và BPMK, cụ thể BN VKDT có BPMK có tỉ lệ biến thể gen *MUC5B* cao hơn nhóm không có BPMK. Nghiên cứu cũng ghi nhận không có sự khác biệt về giới, tuổi giữa nhóm có

và không mang biến thể gen. Tần suất allele phụ T là 2,78%, kiểu gen GG là 94,4% và GT là 5,6%. Trên thế giới, cũng có nhiều nghiên cứu mới về gen liên quan BPMK trên nền VKDT. Trong nghiên cứu cắt ngang của Kim, Y. Yang (2023) [74] phân tích kiểu gen rs35705950 ở 2444 bệnh nhân VKDT. Trong số đó, 683 bệnh nhân VKDT có CT ngực được chia thành VKDT có và không có BPMK. Các mối liên quan của rs35705950 với VKDT-BPMK được phân tích bằng hồi quy đa biến được điều chỉnh theo độ tuổi khi chẩn đoán VKDT. Phân tích tổng hợp của tập dữ liệu Nhật Bản đã báo cáo trước đó và tập dữ liệu Hàn Quốc thu được cho nghiên cứu này đã được tiến hành. Kết quả cho thấy tần suất allele phụ (T) của rs35705950 là 0,37%, 1,43% ở lần lượt 2444 bệnh nhân VKDT, 105 bệnh nhân VKDT-BPMK. Sự liên kết kiểu gen của rs35705950 với VKDT-BPMK không đáng kể (OR 2,49, 95% CI 0,64 đến 9,69, $p=0,187$). Cũng trong nghiên cứu này, khi so sánh liên quan giữa nhóm bệnh nhân có biến thể rs35705950 của gen *MUC5B* và dân số chung, không ghi nhận sự khác biệt có ý nghĩa về giới, tuổi, tiền căn hút thuốc lá [61].

4.2. MỐI LIÊN QUAN GIỮA ĐẶC ĐIỂM LÂM SÀNG, CẬN LÂM SÀNG, BIẾN THỂ rs35705950 GEN *MUC5B*, HOẠT TÍNH BỆNH VIÊM KHỚP DẠNG THẤP VỚI BỆNH PHỔI MÔ KẾ

4.2.1. Mối liên quan về đặc điểm lâm sàng với 4 kiểu hình tổn thương BPMK

Nghiên cứu của chúng tôi ghi nhận về giới tính, nữ giới chiếm đa số ở các thể tổn thương của BPMK hơn 90%. Ở nhóm UIP, nhóm tuổi 50-59 và 60-69 tuổi chiếm đa số là 42,9% và 30%. Tương tự ở nhóm NSIP là 37,5% và 25%. Thể bệnh OP/ AIP gặp ở tất cả các nhóm tuổi > 40 tuổi. Không ghi nhận sự khác biệt có ý nghĩa về giới tính, nhóm tuổi giữa các thể tổn thương BPMK. Kết quả này phù hợp với nhiều nghiên cứu trước đây. Theo Zamora-Legoff JA và cộng sự [136] ghi nhận 89 (53%) người mắc UIP, 70 (42%) người mắc NSIP và 8 (5%) người mắc OP liên quan đến VKDT. Trong đó, nhóm NSIP, UIP và OP có tuổi trung bình khi chẩn đoán VKDT-BPMK là 67,3; 68,2 và 56,2 tuổi và tỷ lệ giới tính nữ lần lượt là 53%, 55% và 50%. Cũng không có sự khác biệt có ý nghĩa về giới tính, nhóm tuổi giữa VKDT với các thể tổn thương BPMK được ghi nhận.

Kết quả phân tích cũng cho thấy không ghi nhận sự khác biệt có ý nghĩa thống kê giữa các thể tổn thương BPMK với các yếu tố tiền căn bệnh lý phổi, hút thuốc lá, gia đình có bệnh VKDT, thời gian mắc VKDT. Kết quả này phù hợp với nhiều nghiên cứu trước đây. Theo Zamora-Legoff JA và cộng sự [136] ghi nhận nhóm NSIP, UIP và OP có tiền căn hút thuốc lần lượt là 57%, 65% và 7% và thời gian mắc bệnh khớp lần lượt là 4,3 năm; 3,7 năm và 3,7 năm.

Riêng nhóm BN béo phì ($BMI > 25$) có khuynh hướng mắc thể OP/AIP cao hơn so với 2 nhóm còn lại. Một số nghiên cứu quan sát đã gợi ý rằng béo phì là một yếu tố nguy cơ của VKDT. Một phân tích tổng hợp của 11 nghiên cứu quan sát ước tính nguy cơ mắc bệnh viêm khớp dạng thấp tăng 30% đối với những người có chỉ số khối cơ thể béo phì ($BMI > 30 \text{ kg/m}^2$) và 15% nguy cơ mắc bệnh đối với những người có chỉ số BMI thừa cân (25 đến $29,9 \text{ kg/m}^2$) so với những người có trọng lượng cơ thể bình thường. Tuy nhiên, khi hồi cứu y văn, chúng tôi chưa ghi nhận nghiên cứu so sánh tỷ lệ béo phì giữa các thể tổn thương BPMK. Ngoài ra, nhiều nghiên cứu đã khuyến cáo, giảm cân ở nhóm bệnh nhân béo phì là cần thiết vì không chỉ giúp giảm áp lực lên các khớp, mà còn cải thiện tình trạng viêm và giảm đau; đây là một yếu tố quan trọng trong quá trình điều trị và quản lý bệnh cho bệnh nhân béo phì mắc viêm khớp dạng thấp có BPMK [43], [98].

Nghiên cứu cũng không ghi nhận sự khác biệt về các triệu chứng hô hấp giữa các thể tổn thương BPMK. Không có sự khác biệt có ý nghĩa về số khớp sưng, đau và thang điểm VAS giữa các kiểu tổn thương BPMK. Các triệu chứng lâm sàng của BPMK trên bệnh nhân VKDT thường mơ hồ, đáng chú ý bao gồm: khó thở khi gắng sức, ho khan dai dẳng, mệt mỏi và suy nhược cơ thể. Vì những triệu chứng này dễ bị bỏ qua nên bệnh nhân VKDT cần được theo dõi đều đặn các triệu chứng về phổi liên quan đến VKDT. Trong thực hành lâm sàng, xét nghiệm chức năng phổi và chụp cắt lớp vi tính có độ phân giải cao được thực hiện để chẩn đoán các bệnh phổi liên quan đến VKDT [11], [44].

4.2.2. Mối liên quan giữa hoạt tính bệnh DAS28 và kiểu tổn thương BPMK

Nghiên cứu của chúng tôi không ghi nhận sự khác biệt có ý nghĩa thống kê về mức độ hoạt động bệnh theo thang điểm DAS28 CRP với các kiểu tổn thương BPMK, tương tự nghiên cứu của Giles và cs [45]. Phân tích dữ liệu cho thấy không ghi nhận sự khác biệt có ý nghĩa thống kê về mức độ hoạt động bệnh theo thang điểm SDAI

với các kiểu tổn thương BPMK. Kết quả này là hệ quả của cytokine, sản phẩm của quá trình viêm. Từ phân tích dữ liệu về cytokine, MCP- 1/CCL2 và SDF-1 α có liên quan đến VKDT-BPMK, và nồng độ IL-18 có liên quan đến VKDT-BPMK và các bệnh phổi khác [98]. Yếu tố hoại tử khối u (TNF)- α là một cytokine tiền viêm chính liên quan đến cơ chế bệnh sinh của tổn thương phổi kẽ ở nhóm bệnh nhân viêm mạn do VKDT. TNF- α kích hoạt sự tăng sinh nguyên bào sợi và bài tiết PDGF- β , TGF- β , cytokine và chemokine [23]. Tuy nhiên, ngày càng có nhiều nghiên cứu cho rằng chất ức chế TNF- α có liên quan đến sinh bệnh học BPMK và có thể gây độc cho phổi [96]. Zhang và cộng sự phát hiện rằng IL-23 đóng vai trò là tác nhân khởi đầu quá trình xơ hóa trong VKDT-BPMK bằng cách kích hoạt quá trình EMT trong việc chuyển đổi các tế bào biểu mô phế nang loại I. IL-23 khiến tế bào có được các đặc tính xâm lấn, tích tụ ECM và chống lại quá trình chết theo chương trình, dẫn đến việc sản xuất các ổ nguyên bào sợi trong BPMK xơ hóa, đặc biệt là ở VKDT. Ngoài ra, phân tích microarray của nguyên bào sợi phổi nguyên phát ở người trưởng thành được nuôi cấy từ bệnh nhân mắc BPMK cho thấy nồng độ IL-11 đã được điều chỉnh lại [111]. Nồng độ IL-11 trong huyết thanh được điều chỉnh tăng đáng kể ở bệnh nhân mắc VKDT, điều này có liên quan đến sự tiến triển của BPMK và hoạt động của bệnh, cho thấy IL-11 có thể liên quan đến sinh bệnh học của VKDT và/hoặc VKDT-BPMK. Người ta cũng chứng minh rằng nồng độ IL-11 trong huyết thanh có mối liên quan thuận với DAS28 ở bệnh nhân mắc VKDT. Vì vậy, khi tình trạng viêm trong BPMK càng diễn ra mạnh, các sản phẩm từ quá trình này sẽ tăng tương ứng khiến tình trạng viêm trong VKDT cũng tăng tương ứng. Song phản ứng viêm giữa các thể BPMK dường như không khác biệt [137].

4.2.3. Liên quan cận lâm sàng với kiểu tổn thương BPMK

Nghiên cứu của chúng tôi không ghi nhận sự khác biệt có ý nghĩa thống kê về chỉ số huyết học với các kiểu tổn thương BPMK. VKDT là bệnh lý khớp viêm mạn tính, nên bệnh nhân thường xuất hiện thiếu máu khi bệnh nhân có thời gian mắc bệnh kéo dài. Thiếu máu trong VKDT thường nhẹ và trung bình, do đó chỉ số hồng cầu có giảm nhưng không giảm nhiều [7].

Về đặc điểm tổn thương phổi trên cắt lớp vi tính ngực, 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. Tổn thương xơ phổi thường gặp ở nhóm UIP, chiếm 65,7% các TH UIP. Hầu hết là TH xơ phổi mức độ 5 -10%. Nghiên cứu cũng không ghi nhận sự khác biệt có ý nghĩa thống kê về chỉ số FVC, DLCO giữa các kiểu tổn thương BPMK. Kết quả này khá khác biệt so với các nghiên cứu trước đây. Theo Zamora-Legoff JA và cộng sự [136] ghi nhận có sự khác biệt có ý nghĩa về giá trị dung tích phổi toàn phần (TLC) ($p=0,021 < 0,05$) và khả năng khuếch tán carbon monoxide (DLCO) ($p=0,036 < 0,05$) giữa các nhóm nghiên cứu. Cụ thể, nhóm UIP, NSIP và OP lần lượt có giá trị TLC là 70%, 72% và 94% và giá trị DLCO là 51,5%; 57% và 71%. Giải thích cho sự khác biệt này chủ yếu là vì do khác biệt về dân số chọn mẫu, chủng tộc, khả năng chẩn đoán sớm, quản lý điều trị và chăm sóc y tế giữa các quốc gia. Bệnh nhân trong nghiên cứu của chúng tôi đa số đến khám khi có triệu chứng, tức là giai đoạn sau của bệnh khiến chức năng của phổi giảm đáng kể.

4.2.4. Liên quan giữa biến thể rs35705950 gen *MUC5B* với kiểu tổn thương BPMK

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. Đối chiếu với y văn thế giới, chúng tôi cũng chưa ghi nhận nghiên cứu nào trước đây đánh giá mối liên quan giữa biến thể rs35705950 gen *MUC5B* với thể bệnh BPMK. Tuy nhiên, theo tác giả Jacob Klein (2024) [58] nghiên cứu quần thể bệnh nhân VKDT-BPMK từ lúc họ tham gia đến khi tử vong hoặc khi kết thúc thời gian nghiên cứu. Biến thể *MUC5B* rs35705950 được khảo sát ở toàn thể dân số. Kết quả thu được cho thấy rằng trong số 263 người tham gia mắc VKDT-BPMK (tuổi trung bình 69, 95% là nam, 73% là người da trắng, 85% có tiền sử hút thuốc), biến thể khởi động *MUC5B* có mặt ở 33,5%. Tỷ lệ tử vong tương tự giữa những người có {12,2/100 PY (95% CI: 9,4, 15,8)} và không có {11,1/100 PY (95% CI: 9,1, 13,5)} biến thể. Trạng thái *MUC5B* không liên quan đáng kể đến tỷ lệ sống sót nói chung {aHR 0,97 (95% CI: 0,68, 1,37)}. Hơn nữa, tình trạng *MUC5B* không liên quan đáng kể đến các nguyên nhân tử vong liên quan đến hô hấp {aHR 0,83 (95% CI: 0,42, 1,66)} hoặc không liên quan đến hô hấp {aHR 1,08 (95% CI: 0,72, 1,62)}. Từ đây tác giả kết luận, mặc dù liên quan đến nguy cơ VKDT-BPMK, biến thể khởi động *MUC5B* rs35705950 không có khả năng dự đoán khả năng sống sót ở những bệnh nhân VKDT-BPMK trong phân tích đa trung tâm này.

KẾT LUẬN

Qua thời gian nghiên cứu từ 01/2023 đến 05/2024, chúng tôi thu nhận được 101 bệnh nhân viêm khớp dạng thấp có bệnh phổi mô kẽ trong 306 bệnh nhân viêm khớp dạng thấp tới khám và điều trị tại khoa Nội Cơ Xương Khớp - Bệnh viện Nhân dân Gia Định. Chúng tôi có các kết luận sau:

1. Khảo sát đặc điểm lâm sàng, cận lâm sàng bệnh phổi mô kẽ trên bệnh nhân viêm khớp dạng thấp

- Tỷ lệ bệnh phổi mô kẽ trên bệnh nhân viêm khớp dạng thấp chiếm tỷ lệ 33%
- Tỷ lệ nữ giới chiếm chủ yếu. Tỷ lệ Nam: nữ là 1:9. Tuổi trung bình của bệnh nhân viêm khớp dạng thấp có bệnh phổi mô kẽ là 59,6 tuổi.
- Thời gian mắc bệnh trên 5 năm ở nhóm viêm khớp dạng thấp có bệnh phổi mô kẽ là 42,5%. Thời gian mắc bệnh viêm khớp dạng thấp > 5 năm có liên quan đến tỷ lệ bệnh phổi mô kẽ có ý nghĩa thống kê.
- Tỷ lệ bệnh nhân thừa cân béo phì ở nhóm bệnh phổi mô kẽ là 38,6%. Bệnh nhân viêm khớp dạng thấp thừa cân béo phì có liên quan đến bệnh phổi mô kẽ có ý nghĩa thống kê.
- Bệnh nhân viêm khớp dạng thấp kèm bệnh phổi mô kẽ có triệu chứng hô hấp nhiều hơn so với nhóm không bệnh phổi mô kẽ có ý nghĩa thống kê. Triệu chứng ho khan chiếm 16,8% và khó thở chiếm 63,4%. Hầu hết là khó thở độ 1 theo mMRC chiếm 49,5%.
- 69,3% bệnh nhân viêm khớp dạng thấp có bệnh phổi mô kẽ biểu hiện dạng viêm phổi mô kẽ thông thường (UIP) trên hình ảnh cắt lớp vi tính ngực độ phân giải cao. Hình ảnh viêm phổi mô kẽ không điển hình (NSIP) chiếm tỷ lệ 23,8%. Hình ảnh viêm phổi tổ chức hoá (OP) hoặc viêm kẽ cấp tính (AIP) rất ít gặp, chiếm tỷ lệ lần lượt là 2,9% và 4%. Hầu hết bệnh nhân có mức độ tổn thương phổi mô kẽ từ 5-10% thể tích phổi và 57,4% bệnh nhân có hình ảnh xơ phổi kèm theo trên cắt lớp vi tính ngực.

- 76,9% bệnh nhân 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 bệnh phổi mô kẽ và chỉ số FVC.

- 62,4% bệnh nhân kèm bệnh phổi mô kẽ 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%.

2. Đánh giá biến thể rs35705950 của gen *MUC5B* và mối liên quan giữa đặc điểm lâm sàng, cận lâm sàng, biến thể rs35705950 gen *MUC5B*, hoạt tính bệnh viêm khớp dạng thấp với bệnh phổi mô kẽ

- Tỷ lệ bệnh nhân mang kiểu gen GT ở bệnh nhân viêm khớp dạng thấp là 17/306 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 gen ở bệnh nhân viêm khớp dạng thấp có và không có bệnh phổi mô kẽ, với nhóm có bệnh phổi mô kẽ có tỷ lệ biến thể gen *MUC5B* cao hơn nhóm còn lại.

- Phân tích đơn biến cho thấy các yếu tố nguy cơ dẫn đến bệnh phổi mô kẽ ở bệnh nhân viêm khớp dạng thấp bao gồm:

- + Thời gian mắc bệnh viêm khớp dạng thấp > 5 năm (OR = 1,92; p = 0,014)
- + Mức hoạt động bình thường, nhẹ theo DAS 28 CRP (OR=1,44, p = 0,003)
- + Biến thể rs35705950 trên gen *MUC5B* (OR= 38,4; p < 0,001)

Qua phân tích đa biến, ghi nhận yếu tố Biến thể gen *MUC5B* là yếu tố ảnh hưởng độc lập đến BPMK ở BN VKDT (OR = 27,16; p< 0,001)

Mối liên quan khác

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

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

- Kiểu gen GT thuộc biến thể rs35705950 gen *MUC5B* xu hướng làm tăng khả năng tổn thương dạng OP/AIP ở bệnh nhân viêm khớp dạng thấp có bệnh phổi mô kẽ có ý nghĩa thống kê.

KIẾN NGHỊ

Qua nghiên cứu, chúng tôi rút ra 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 đưa ra 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 MỤC CÁC CÔNG TRÌNH NGHIÊN CỨU LIÊN QUAN ĐẾN LUẬN ÁN

1. Dương Minh Trí, Hoàng Bùi Bảo,Trịnh Hoàng Kim Tú (2024), Khảo sát đặc điểm lâm sàng và hình ảnh tổn thương phổi ở bệnh nhân viêm khớp dạng thấp có bệnh phổi mô kẽ, Tạp chí Y Dược Huế - Trường Đại học Y – Dược, Đại học Huế,5 (14), tr.196-200
2. Dương Minh Trí, Hoàng Bùi Bảo, Trịnh Hoàng Kim Tú (2024), Khảo sát tỉ lệ đột biến gen MUC5B và các yếu tố nguy cơ tiến triển bệnh phổi mô kẽ trên viêm khớp dạng thấp, Tạp chí Y học Việt Nam, 540, tr.167-172.
3. Dương Minh Trí, Hoàng Bùi Bảo,Trịnh Hoàng Kim Tú (2026), Nghiên cứu các yếu tố liên quan đến bệnh phổi mô kẽ trên bệnh nhân viêm khớp dạng thấp, Tạp chí Y học Việt Nam, 558(2), tr. 330-334
4. Duong M, Hoang B, Bui M, Truong D, Trinh H. Cluster Analysis Identifies Rheumatoid Arthritis Phenotypes with Distinct Features of Pulmonary Involvement. *Open Rheumatol J*,2026;20:e18743129499823.
<http://dx.doi.org/10.2174/0118743129499823260727114010>

TÀI LIỆU THAM KHẢO

TIẾNG VIỆT

1. Bộ Y tế (2004). *Các giá trị sinh học người Việt Nam bình thường thập kỷ 90 thế kỷ XX*, Nhà xuất bản y học, Hà Nội.
2. Bộ Y Tế (2016). Bệnh viêm khớp dạng thấp. *Hướng dẫn chẩn đoán và điều trị các bệnh cơ xương khớp*, (tr. 11-17). Hà Nội: Nhà xuất bản Y học.
3. Châu, N.Q. (2012). Viêm khớp dạng thấp, *Bệnh học nội khoa Tập 2*. (tr. 105-120). Hà Nội: Nhà xuất bản Y học.
4. Lan, N.T.N. (2011). Viêm khớp dạng thấp, *Bệnh học cơ xương khớp nội khoa*. (tr. 9-35). Bộ Y Tế: Nhà xuất bản Giáo dục Việt Nam.
5. Nga, N.T. (2020), *Nghiên cứu đánh giá mức độ hoạt động và kết quả điều trị bệnh viêm khớp dạng thấp bằng thang điểm siêu âm Doppler năng lượng 7 khớp (German US7 Score)*, Luận án tiến sĩ y học, Trường Đại học Y Hà Nội.
6. Nguyễn H.K, Ngọc C.T (2025). Tỷ lệ hiện mắc và các yếu tố nguy cơ của bệnh phổi mô kẽ ở bệnh nhân viêm khớp dạng thấp tại Bệnh viện Đại học Y được Thành phố Hồ Chí Minh, *Tạp chí Y học Việt Nam*, 11(2), 185-189.
7. Trang, T. T. H., Hùng, N. V., & Phương, P. T. (2021). Nghiên cứu một số yếu tố liên quan đến viêm phổi kẽ ở bệnh nhân viêm khớp dạng thấp. *Tạp Chí Nghiên cứu Y học*, 139(3), 29-36. <https://doi.org/10.52852/tcncyh.v139i3.120>.
8. Triệu, V. M. ., Vũ, T. K. H. ., Hoàng, V. T., Đoàn, V. Đệ ., & Nguyễn, L. T. . (2023). Nghiên cứu đặc điểm lâm sàng, cận lâm sàng của bệnh nhân viêm khớp dạng thấp tại bệnh viện Trung ương Thái Nguyên. *Tạp Chí Y học Việt Nam*, 524(1B), 210-215. <https://doi.org/10.51298/vmj.v524i1B.4763>

TIẾNG ANH

9. Aryeh, F. Kevin, K.B. Roland , M.D.B. Stephen, K.F. Gregory, P.C. Evans, R.F.P. Tristan, J.H. & Mahalakshmi, K. . (2023). Mycophenolate Mofetil Improves Lung Function in Connective Tissue Disease-associated Interstitial Lung Disease. *The Journal of Rheumatology*, 40(5), 640-646. doi:10.3899/jrheum.121043

10. Balsa A., de Miguel E., Castillo C., Diana, P. & Emilio, M.M. (2010). Superiority of SDAI over DAS-28 in assessment of remission in rheumatoid arthritis patients using power Doppler ultsonogphy as a gold standard. *Rheumatology (Oxford)*, 49(4), 683-90. doi: 10.1093/rheumatology/kep442.
11. Bang, S. Kim, Y. Jang, K. Seung, S.P. & Shin S.J. (2019). Clinicopathologic features of rheumatoid nodules: a retrospective analysis. *Clin Rheumatol*, 38(11), 3041-3048. doi: 10.1007/s10067-019-04668-1.
12. Behr, J. Neuser, P. Passe, A. Michael, K. Klaus, R. Carmen, S.B. Jasmin, W. & Andreas, G. (2017). Exploring efficacy and safety of oral pirfenidone for progressive, non-IPF lung fibrosis (RELIEF) – randomized, double-blind, placebo-controlled, parallel group, multi-center, phase II trial. *BMC Pulm Med*, 17(1), 122. doi: 10.1186/s12890-017-0462-y.
13. Bendstrup, E. Møller, J. Kronborg, W.S. Prior, T.S. & Hyldgaard, C. (2019). Interstitial Lung Disease in Rheumatoid Arthritis Remains a Challenge for Clinicians. *J Clin Med*, 8(12), 2038. doi:10.3390/jcm8122038.
14. Bongartz, T. Nannini, C. Medina, V.Y. Achenbach. S. Crowson, C. Ryu, J. Robert, V. Sherine, E.G. & Eric, L.M. (2010). Incidence and mortality of interstitial lung disease in rheumatoid arthritis: a population-based study. *Arthritis Rheum*, 62(6), 1583-91. doi: 10.1002/art.27405.
15. Brun, J. Nilssen, S. & Kvåle, G. (1995). Breast feeding, other reproductive factors and rheumatoid arthritis. A prospective study. *Rheumatology*, 34(6), 542-6. doi: 10.1093/rheumatology/34.6.542.
16. Calculator, D.V.D. (2023-update form), *DAS28-Disease Activity Score Calculator for Rheumatoid Arthritis*. Available from: <http://www.4s-dawn.com/DAS28/DAS28.html>.
17. Cassone, G. Manfredi, A. Vacchi, C. Fabrizio, L. Fncesca, C. Carlo, S. & Marco, S. (2020). Treatment of rheumatoid arthritis-associated interstitial lung disease: lights and shadows. *J Clin Med*, 9(4), 1082. doi: 10.3390/jcm9041082.

18. Chambers, D.C. Zuckermann, A. Cherikh, W.S. Daniel, C.C. Michael, O.H. Hayes, D. Eileen, H. & Aparna, S. . (2020). The International Thoracic Organ Transplant Registry of the International Society for Heart and Lung Transplantation: 37th adult lung transplantation report – 2020; focus on deceased donor characteristics. *J Heart Lung Transplant*, 39(10), 1003-1015. doi: 10.1016/j.healun.2020.07.010.
19. Chen, J. Chen, Y. Liu, D. Lin, Y. Lei, Z. Shuli, S. Yudi, H. Tao, L. Yongliang, L. & Wei, L. (2022). Predictors of long-term prognosis in rheumatoid arthritis-related interstitial lung disease. *Sci Rep*, 12(1), 9469. doi: 10.1038/s41598-022-13474-w.
20. Chen, J. Shi, Y. Wang, X. Huang, H. & Ascherman, D. (2013). Asymptomatic preclinical rheumatoid arthritis- associated interstitial lung disease. *Clin Dev Immunol*, 2013, 406927. doi: 10.1155/2013/406927.
21. Chen, N. Diao, C.Y. Gao, J. & Dong, B.Z. (2022). Risk factors for the progression of rheumatoid arthritis-related interstitial lung disease: Clinical features, biomarkers, and treatment options. *Semin. Arthritis Rheum*, 55, 152004. doi: 10.1016/j.semarthrit.2022.152004.
22. Chung, T.T. Ko, H.J. Lau, C.S. & Ho, Y.C. (2020). A retrospective study on the risk of tuberculosis in patients with rheumatoid arthritis. *Rheumatol Int*, 40(6), 983-990. doi: 10.1007/s00296-020-04583-8.
23. Ciano, N. Pavone, M. Torrisi, S.E. Ada, V. Domenico, S. Stefano, P. Carlo, V. Fabiano, D.M. & Gianluca, S. (2019). Contribution of pulmonary function tests (PFTs) to the diagnosis and follow up of connective tissue diseases. *Multidiscip Respir Med*, 15(0), 14:17. doi: 10.1186/s40248-019-0179-2.
24. Conway, R. Low, C. Coughlan, R.J. O'Donnell, M.J. & John, J.C. (2014). Methotrexate and lung disease in rheumatoid arthritis: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Arthritis Rheumatol*, 66(4), 803-12. doi:10.1002/art.38322.
25. Curtis, J.R. Sarsour, K. Napalkov, P. Laurie, A.C. & Kathy, L.S. (2015). Incidence and complications of interstitial lung disease in users of tocilizumab, rituximab, abatacept and anti- tumor necrosis factor α agents, a retrospective cohort study. *Arthritis Res Ther*, 17, 319. doi:10.1186/s13075-015-0835-7.

26. Dedmon, L.E. (2020). The genetics of rheumatoid arthritis. *Rheumatology (Oxford)*, 59(10), 2661-70. doi: 10.1093/rheumatology
27. Detorakis, E.E. Magkanas, E. Lasithiotaki, I. Prodromos, S. Dimitrios, T.B. Nicholas, G. Katerina, A. & Raissaki M. (2017). Evolution of imaging findings, laboratory and functional parameters in rheumatoid arthritis patients after one year of treatment with anti-TNF- α agents. *Clin Exp Rheumatol*, 35(1), 43-52.
28. Di Matteo, A. Bathon, J.M. & Emery, P. (2023). Rheumatoid arthritis. *Lancet*, 402(10416), 2019-2033.
29. Doyle, T.J. Juge, P.A. Peljto, A.L. Lee, S. Walts, A.D. Esposito, A.J. Sergio, P. Ritu, G. Hiroto, H. & Mizuki, N. . (2024). Short peripheral blood leukocyte telomere length in rheumatoid arthritis-interstitial lung disease. *Thorax*. 79(2),182-5. doi: 10.1136/thorax-2023-220022.
30. Doyle, T.J. Lee, J.S. Dellaripa, P.F. Lederer, J.A. Eric, L.M. Aryeh, F. Dana, P.A. & Marilyn, K.G. . (2014). A roadmap to promote clinical and translational research in rheumatoid arthritis-associated interstitial lung disease. *Chest*, 145(3), 454-63. doi:10.1378/chest.13-2408.
31. Duarte, A.C. Porter, J. & Leandro, M.J. (2020). Bronchiectasis in rheumatoid arthritis. A clinical appraisal. *Joint Bone Spine*, 87(5): 419-424. doi:10.1016/j.jbspin.2019.12.006.
32. England, B.R. Roul, P. Mahajan, T.D. Singh, N. Fang, Y. Harlan, S. & Grant, W. . (2020). Performance of administrative algorithms to identify interstitial lung disease in rheumatoid arthritis. *Arthritis Care Res (Hoboken)*, 72(10), 1392-1403. doi: 10.1002/acr.24043.
33. Fadda, S. Khairy, N. Fayed, H. Radwa, T. & Mousa, H. (2017). Interstitial lung disease in Egyptian patients with rheumatoid arthritis: Frequency, pattern and correlation with clinical manifestations and anti-citrullinated peptide antibodies level. *Egypt Rheumatol*, 40(3), 155-160. <https://doi.org/10.1016/j.ejr.2017.10.006>
34. Fazeli, M.S. Khaychuk, V. Wittstock, K. Xue, H. Grace, C. Margaret, L. Sarah, L,H, & Leticia, F. (2021). Rheumatoid arthritis- associated interstitial lung disease: epidemiology, risk/prognostic factors, and treatment landscape. *Clin Exp Rheumatol*, 39(5), 1108-1118. doi: 10.55563/clinexprheumatol/h9tc57.

35. Felson, D.T., Anderson, J.J. Boers, M. Bombardier, C. Furst, D. Goldsmith, C. Katz, L.M. Lightfoot, R. Paulus, H. & Strand, V. . (1995). American College of Rheumatology. Preliminary definition of improvement in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum*, 38(6), 727-35. doi:10.1002/art.1780380602.
36. Finckh, A. Gilbert, B. Hodkinson, B. Bae, S.C. Ranjeny, T. Kevin, D.D. Deshiré, A.R. & Kim, L. (2022). Global epidemiology of rheumatoid arthritis. *Nat Rev Rheumatol*, 18(10), 591-602. doi: 10.1038/s41584-022-00827-y.
37. Fingerlin, T.E. Murphy, E. Zhang, W. Anna, L.P. Kevin, K.B. Mark, P.S. James, E.L. & Gregory, P.C. . (2013). Genome-wide association study identifies multiple susceptibility loci for pulmonary fibrosis. *Nat Genet*, 45(6). 613-20. doi: 10.1038/ng.2609.
38. Flaherty, K.R. Wells, A.U. Cottin, V. Anand, D. Simon, L.F.W. Yoshikazu, I. & Martin, K. . (2019). Nintedanib in progressive fibrosing interstitial lung diseases. *N Engl J Med*, 381(18), 1718-1727. doi:10.1056/NEJMoa1908681.
39. Florescu, A. Gherghina, F.L. Muşetescu, A.E. Pădureanu, V. Roşu, A. Florescu, M.M. Cristina, C. Lucian, M.F. & Anca, B. (2022). Novel biomarkers, diagnostic and therapeutic approach in rheumatoid arthritis interstitial lung disease-a narrative review. *Biomedicines*. 10(6), 1367. doi:10.3390/biomedicines10061367
40. Frisell, T., Holmqvist, M., Källberg, H., Klareskog, L., Alfredsson, L. & Askling, J. (2013). Familial Risks and Heritability of Rheumatoid Arthritis: Role of Rheumatoid Factor/Anti–Citruellinated Protein Antibody Status, Number and Type of Affected Relatives, Sex, and Age. *Arthritis & Rheumatism*, 65, 2773-2782. <https://doi.org/10.1002/art.38097>
41. Furukawa, H. Oka, S. Shimada, K. Sugii, S. Ohashi, J. Matsui, T. Tatsuoh, I. Hisanori, N. Atsushi, H. & Hirokazu, T. (2012). Association of human leukocyte antigen with interstitial lung disease in rheumatoid arthritis: a protective role for shared epitope. *PLoS One*. 7(5), e33133. doi:10.1371/journal.pone
42. Gabbay, E. Tarala, R. Will, R. Carroll, G. Adler, B. Cameron, D. & Lake, F.R.. (1997). Interstitial lung disease in recent onset rheumatoid arthritis. *Am J Respir Crit Care Med*, 156(2 Pt 1). 528-35. doi: 10.1164/ajrccm.156.2.9609016.

43. Gao, J. Xin, L. Guo, Q. Xu, K. Zhang, G. Yang, Y. Ma, D. & Zhang, L. (2021). Twenty-year changes in mortality rates and underlying causes of death in patients with rheumatoid arthritis- associated interstitial lung disease. *Scand. J. Rheumatol*, 50(5), 360-364. doi: 10.1080/03009742.2021.1882557.
44. Gautam, M. Masood, M.J. Arooj, S. Mahmud, M.E.H. & Muhammad, U.M. (2020). Rheumatoid arthritis related interstitial lung disease: patterns of high-resolution computed tomography. *Cureus*, 12(2), e6875. doi:10.7759/cureus.6875.
45. Giles, J.T. Danoff, S.K. Sokolove, J. Catriona, A.W. Robert, W. Dimitrios, A.P. Stanley, S. Geoff, C. William, H.R. & Joan, M.B. (2014). Association of fine specificity and repertoire expansion of anticitrullinated peptide antibodies with rheumatoid arthritis associated interstitial lung disease. *Ann Rheum Dis*, 73(8), 1487-1494. doi:10.1136/annrheumdis-2012-203160.
46. Groseanu, L. & Nită, C.A. (2024). Systematic Review of the Key Predictors of Progression and Mortality of Rheumatoid Arthritis Associated Interstitial Lung Disease. *Diagnostics (Basel)*, 14(17), 1890. doi: 10.3390/diagnostics14171890.
47. Habib, H.M. Arafat, W.R. & Marie, M.A. (2011). Pulmonary involvement in early rheumatoid arthritis patient. *Clinical Rheumatology*, 30(2), 217-221. doi:10.1007/s10067-010-1492-5.
48. Hayashi, S. Matsubara, T. Fukuda, K. Maeda, T. Funahashi, K. Hashimoto, M. Yoshinori, T. Kenichi, K. Masahiro, F. & Tomoyuki, M. . (2022). A genome-wide association study identifying single nucleotide polymorphisms in the PPFIBP2 gene was predictive for interstitial lung disease in rheumatoid arthritis patients. *Rheumatol Adv Pract*. 6(3), rkac088. doi:10.1093/rap/rkac088.
49. Herrinton LJ, Harrold LR, Liu L, Marsha, A.R. Ananse, T. Kevin, L.W. Daniel, H.S. Jeffrey, R.C. James, D.L. & Kenneth, G.S. (2013). Association between anti-TNF- α therapy and interstitial lung disease. *Pharmacoepidemiol Drug Saf*, 22(4), 394-402. doi: 10.1002/pds.3409.
50. Higuchi, T. Oka, S. Furukawa, H. Shimada, K. & Tohma, S. (2022). Lack of association of rs12702634 in RPA3-UMAD1 with interstitial lung diseases in Japanese rheumatoid arthritis patients. *Biomark Insights*. 17, 11772719221091758. doi: 10.1177/11772719221091758.

51. Hochhegger, B. Marchiori, E. Zanon, M. Adalberto, S.R. Renata, F. Stephan, A. Carlos, R.R.C. & Bruno, G.B. (2019). Imaging in idiopathic pulmonary fibrosis: diagnosis and mimics. *Clinics (Sao Paulo)*. 74, e225. doi:0.6061/clinics/2019/e225.
52. Holers, V.M. Demoruelle, M.K. Kuhn, K.A. Jane, H.B. William, H.R. Yuko, O. Jill, M.N. & Kevin, D.D. (2018). Rheumatoid arthritis and the mucosal origins hypothesis: Protection turns to destruction. *Nat. Rev. Rheumatol*, 14(9), 542-557. doi: 10.1038/s41584-018-0070-0.
53. Hou, J. Ma, T. Cao, H. Yabing, C. Cong, W. Xiang, C. Zou, X. & Xiaodong, H. (2018). TNF- α -induced NF- κ B activation promotes myofibroblast differentiation of LR-MSCs and exacerbates bleomycin-induced pulmonary fibrosis. *J Cell Physiol*, 233(3), 2409-2419. doi:10.1002/jcp.26112.
54. Hyldgaard, C. Hilberg, O. Pedersen, A.B. Ulrichsen, S.P. Anders, L. Elisabeth, B. & Torkell, E. (2017). A population-based cohort study of rheumatoid arthritis-associated interstitial lung disease: comorbidity and mortality. *Ann Rheum Dis*, 76(10), 1700-1706. doi: 10.1136/annrheumdis-2017-211138.
55. Hyldgaard, C., Ellingsen, T., Hilberg, O., & Bendstrup, E. (2019). Rheumatoid Arthritis-Associated Interstitial Lung Disease: Clinical Characteristics and Predictors of Mortality. *Respiration*, 98(5), 455-460. doi: 10.1159/000502551.
56. Iqbal, K. & Kelly, C. (2015). Treatment of rheumatoid arthritis-associated interstitial lung disease: a perspective review. *Ther Adv Musculoskelet Dis*, 7(6), 247-267. doi: 10.1177/1759720X15612250.
57. Iqbal, Z.U.H. Khan, J.A. Hassan, M.M. Zaidi, R. Azka, A.M. Moeena, M. Hira, A, Maham, J. Adil, M. & Khurram, Z. (2022). Frequency of Interstitial Lung Disease in Rheumatoid Arthritis Patients: A Hospital-Based Study. *Cureus*, 14(10), e30145. doi:10.7759/cureus.30145.
58. Jacob, K. Austin, M.W. Joshua, F.B. Yangyuna, Y. Punyasha, R. Halie, F. Katherine, D.W. Gail, S.K. Andreas, R. & Dana, P.A. (2024). MUC5B promoter variant and survival in rheumatoid arthritis-associated interstitial lung disease. *Rheumatology (Oxford)*. 64(SI), SI47-SI54. doi:10.1093/rheumatology/keae615.

59. Jeganathan, N. Nguyen, E. & Sathananthan, M. (2021). Rheumatoid arthritis and associated-interstitial lung disease: mortality rates and trends. *Ann Am Thorac Soc*, 18(12), 1970-1977. doi: 10.1513/AnnalsATS.202102-115OC.
60. Jönsson, E. Ljung, L. Norrman, E. Freyhult, E. Ärlestig, L. Dahlqvist, J. & Solbriitt, R.D. (2022). Pulmonary fibrosis in relation to genetic loci in an inception cohort of patients with early rheumatoid arthritis from northern Sweden. *Rheumatology (Oxford)*, 61(3), 943–52. doi:10.1093/rheumatology/keab441
61. Joo, Y.B. Ahn, S.M. Bang, S.Y. Youngho, P. Su, J.H. Youkyung, L. Soo, K.C. Chan, B.C. Yoon, K.S. & Tae, H.K. (2022). MUC5B promoter variant rs35705950, rare but significant susceptibility locus in rheumatoid arthritis-interstitial lung disease with usual interstitial pneumonia in Asian populations. *RMD Open*. 8(2), e002790. doi:10.1136/rmdopen-2022-002790.
62. Jorge, R.S. Mayra, M. Pedro, A.R.M. Denisse, H.B. Diana, I.P.R. Renzo, P.D. & Heidegger, M.T. (2022). Rheumatoid arthritis-related interstitial lung disease (RA-ILD): A possible association between disease activity and prognosis. *Clin Rheumatol*, 41(6), 1741-1747. doi:10.1007/s10067-021-06040-8.
63. Juge, P.A. Borie, R. Kannengiesser, C. Steven, G. Patrick, R. Lidwine, W.S. Debray, M.P. & Sébastien, O. . (2017). Shared genetic predisposition in rheumatoid arthritis-interstitial lung disease and familial pulmonary fibrosis. *Eur Respir J*, 49(5). 1602314. doi: 10.1183/13993003.02314-2016.
64. Juge, P.A. Solomon, J.J. van Moorsel, C.H.M. Garofoli, R. Lee, J.S. Fabienne, L.S. Jorge, R.S. & Montserrat, I. . (2021). MUC5B promoter variant rs35705950 and rheumatoid arthritis associated interstitial lung disease survival and progression. *Semin Arthritis Rheum*, 51(5). 996-1004. doi:10.1016/j.semarthrit.2021.07.002.
65. Kadura, S. & Raghu, G. (2021). Rheumatoid arthritis-interstitial lung disease: manifestations and current concepts in pathogenesis and management. *Eur Respir Rev*, 30(160), 210011. doi:10.1183/16000617.0011-2021.
66. Kamiya, H. & Panlaqui, O.M. (2021). Systematic review and meta-analysis of the risk of rheumatoid arthritis-associated interstitial lung disease related to anti-cyclic citrullinated peptide (CCP) antibody. *BMJ Open*, 11(3), e040465. doi:10.1136/bmjopen-2020-040465

67. Kapnadak, S.G. & Raghu, G. (2021). Lung transplantation for interstitial lung disease. *Eur Respir Rev*, 30(161), 210017. doi: 10.1183/16000617.0017-2021.
68. Karlson, E.W. Mandl, L.A. Hankinson, S.E. & Francine, G. (2004). Do breast-feeding and other reproductive factors influence future risk of rheumatoid arthritis?: Results from the Nurses' Health Study. *Arthritis Rheum*, 50(11), 3458-67. doi: 10.1002/art.20621.
69. Kelly, C. Palmer, E. Gordon, J. Woodhead, F. Nisar, M. Arthanari, S. Forbes, A.P. Middleton, D. & Dempsey, O. (2014). OP0037 Pulsed cyclophosphamide in the treatment of rheumatoid arthritis-related interstitial lung disease (RA-ILD). *Ann Rheum Dis*, 73(2), 74. <https://doi.org/10.1136/annrheumdis-2014-eular.2342>
70. Kelly, C.A. Saravanan, V. Nisar, M. Subha, A. Felix, A.W. Julie, D. Navtej, S. & Yasmeen, A. (2014). Rheumatoid arthritis-related interstitial lung disease: Associations, prognostic factors and physiological and radiological characteristics - A large multicentre UK study. *Rheumatology (Oxford)*, 53(9). 1676-1682. doi: 10.1093/rheumatology/keu165.
71. Kim, BG., Lee, H., Eun, Y. Han, K. Jung, J.H. Choi, H. Kim, H. & Shin, D.W. (2025). Association between rheumatoid arthritis and interstitial lung disease and impact of serologic status: a large-scale longitudinal study. *Sci Rep*, 15, 4885. <https://doi.org/10.1038/s41598-025-88323-7>.
72. Kim, E.J. Collard, H.R. & King, T.E. (2009). Rheumatoid arthritis-associated interstitial lung disease: the relevance of histopathologic and radiographic pattern. *Chest*, 136(5), 1397-1405. doi:10.1378/chest.09-0444.
73. Kim, H. Cho, S.K. Kim, J.W. Jung, S.Y. Eun, J.J. Sang, C.B. Dae, H.Y. & Yoon, K.S. (2020). An increased disease burden of autoimmune inflammatory rheumatic diseases in Korea. *Semin Arthritis Rheum*, 50(3), 526-533. doi:10.1016/j.semarthrit.2019.11.007.
74. Kim, Y. Yang, H.I. & Kim, K.S. (2023). Etiology and Pathogenesis of Rheumatoid Arthritis-Interstitial Lung Disease. *Int. J. Mol. Sci.*, 24, 14509. <https://doi.org/10.3390/ijms241914509>

75. Klester, E. Klester, K. Shoykhet, Y. & Mukhtarova, E. (2019). Risk factors of interstitial lung diseases in patients with rheumatoid arthritis. *Eur. Respir. Soc.*, 54(suppl 63), PA1365. <https://doi.org/10.1183/13993003.congress-2019.PA1365>
76. Koduri, G. Norton, S. Young, A. Nigel, C. Paul, D. Joe, D. Josh, D. & Andrew, G. . (2010). Interstitial lung disease has a poor prognosis in rheumatoid arthritis: results from an inception cohort. *Rheumatology (Oxford)*, 49(8), 1483-9. doi:10.1093/rheumatology/keq035.
77. Kronzer, V.L. Huang, W. Dellaripa, P.F. Sicong, H. Vivi, F. Bing, L. Christine, K.I. Ritu, R.G. Hiroto, H. & Mizuki, N. . (2021). Lifestyle and Clinical Risk Factors for Incident Rheumatoid Arthritis-associated Interstitial Lung Disease. *J Rheumatol*, 48(5), 656-663. doi:10.3899/jrheum.200863.
78. Lee, H. Kim, D. Yoo, B. Joon, B.S. Rho, J.Y. Thomas, V.C. & Masanori, K. (2020). Histopathologic pattern and clinical features of rheumatoid arthritis-associated interstitial lung disease. *Chest*, 127(6), 2019-27. doi:10.1378/chest.127.6.2019.
79. Lee, Y.H. & Bae, S.C. (2018). Association between shortened telomere length and rheumatoid arthritis: a meta-analysis. *Z Rheumatol*, 77(2), 160-7. doi:10.1007/s00393-016-0209-9.
80. Leticia, K.D. Tracy, J.D. Karina, B. Márcio, V.Y.S. Renato, H.N. Fábio, E.A. Hye, J.L. & Cleonice, B. . (2020). Baseline characteristics and progression of a spectrum of interstitial lung abnormalities and disease in rheumatoid arthritis. *Chest*, 158(4), 1546-54. doi: 10.1016/j.chest.2020.04.061.
81. Li, L. Liu, R. Zhang, Y. Junfei, Z. Yifan, L. Yuetong, X. Shuai, G. & Yi, Z. (2020). A retrospective study on the predictive implications of clinical characteristics and therapeutic management in patients with rheumatoid arthritis-associated interstitial lung disease. *Clin Rheumatol*, 39(5), 1457-1470. doi:10.1007/s10067-019-04846-1.
82. Maher, T.M. Corte, T.J. Fischer, A. Michael, K. David, J.L. Maria, M.M. Judit, A. Klaus, U.K. & Katerina, S. . (2020). Pirfenidone in patients with unclassifiable progressive fibrosing interstitial lung disease: a double-blind, randomised, placebo-controlled, phase 2 trial. *Lancet Respir Med*, 8(2), 147-157. doi: 10.1016/S2213-2600(19)30341-8.

83. Martinez, F.J. de Andrade, J.A. Kevin, J.A. Talmadge, E.K. Ganesh, R. & Idiopathic Pulmonary Fibrosis Clinical Research Network (2014). Randomized trial of acetylcysteine in idiopathic pulmonary fibrosis. *N Engl J Med*, 370(22), 2093-101. doi: 10.1056/NEJMoa1401739.
84. Mink, S. & Maycher, B. (2012). Comparative manifestations and diagnostic accuracy of high-resolution computed tomography in usual interstitial pneumonia and nonspecific interstitial pneumonia. *Curr Opin Pulm Med*, 18(5), 530-4. doi: 10.1097/MCP.0b013e3283568026.
85. Mori, S. Sakai, F. Hasegawa, M. Nakamura, K. & Sugahara, K. (2025). Mortality and Predictive Factors for Death Following the Diagnosis of Interstitial Lung Disease in Patients with Rheumatoid Arthritis: A Retrospective, Long-Term Follow-Up Study. *J. Clin. Med*, 14(4), 1380. doi:10.3390/jcm14041380.
86. Natalini, J.G. Baker, J.F. Singh, N. Tina, D.M. Punyasha, R. Geoffrey, M.T. Brian, C.S. & Cheilonda, R.J. . (2021). Autoantibody Seropositivity and Risk for Interstitial Lung Disease in a Prospective Male-Predominant Rheumatoid Arthritis Cohort of U.S. Veterans. *Ann Am Thorac Soc*, 18(4), 598-605. doi:10.1513/AnnalsATS.202006-590OC.
87. Natalini, J.G. England, B.R. Baker, J.F. Chen, Q. Singh, N. Mahajan, T.D. Punyasha, R. Geoffrey, M.T. Brian, C.S. Ted, R.M. Bradley, F.J. & Steven, M.K. (2022). Associations between shortened telomeres and rheumatoid arthritis-associated interstitial lung disease among U.S. *Veterans Respir Med*. 201, 106943. doi: 10.1016/j.rmed.2022.106943.
88. Ng, K.H. Chen, D.Y. Lin, C.H. Wen, C.C. & Hsin, H.C. (2022). Analysis of risk factors of mortality in rheumatoid arthritis patients with interstitial lung disease: a nationwide, population-based cohort study in Taiwan. *RMD Open*, 8(2), e002343. doi:10.1136/rmdopen-2022-002343.
89. O'Dwyer, D.N. Armstrong, M.E. Cooke, G. Jonathan, D.D. Douglas, J.V. & Seamas, C.D. (2013). Rheumatoid arthritis (RA) associated interstitial lung disease (ILD). *Eur. J. Intern. Med.*, 24(7), 597-603. doi:10.1016/j.ejim.2013.07.004.

90. Olson, A.L. Swigris, J.J. Sprunger, D.B. Aryeh, F. Josh, S. James, M. Marc, C. Ganesh, R. & Kevin, K.B. (2011). Rheumatoid arthritis- interstitial lung disease-associated mortality. *Am J Respir Crit Care Med*, 183(3), 372-8. doi:10.1164/rccm.201004-0622OC.
91. Ong, S.G. Ding, H.J. Zuhani, A.H. Aida, A.A. & Norazizah, I.W. (2022). Predictors and radiological characteristics of rheumatoid arthritis- associated interstitial lung disease in a multi-ethnic Malaysian cohort. *Med. J. Malays*, 77(3), 292-299.
92. Onh, H.K. & Paul, A.D. (1997). Rheumatoid arthritis. *Rheumatology*, Second edition, Vol. 1, selection 5, pp. 1-16.
93. Ota, M. Iwasaki, Y. Harada, H. Oh, S. Yasuo, N. Shinichiro, N. & Shuji, S. . (2016). Efficacy of intensive immunosuppression in exacerbated rheumatoid arthritis - associated interstitial lung disease. *Mod Rheumatol*, 27(1), 22-28. doi:10.3109/14397595.2016.1173816.
94. Palomäki, A. Laitinen, T. Koskela, J. Palotie, A. & Mars, N. (2021). OP0007 MUC5B promoter variant and long-term incidence of interstitial lung disease in patients with rheumatoid arthritis: a population biobank study of 250,000 individuals. *Annals of the Rheumatic Diseases*, 80(1), 4. <https://doi.org/10.1136/annrheumdis-2021-eular.619>Get rights and content
95. Palomäki, A., Palotie, A., Koskela, J., Eklund, K. K., Pirinen, M., Ripatti, S., Laitinen, T., & Mars, N. . (2021). Lifetime risk of rheumatoid arthritis-associated interstitial lung disease in MUC5B mutation carriers. *Annals of the Rheumatic Diseases*, 80(12), 1530- 1536. <https://doi.org/10.1136/annrheumdis-2021-220698>.
96. Paulin, F. Doyle, T.J. Mercado, J.F. Leandro, F. Martín, F. Fabián, C. María, L.A. María, E.C.E. & Emilio, B, (2021). Development of a risk indicator score for the identification of interstitial lung disease in patients with rheumatoid arthritis. *Reumatol Clin (Engl Ed)*, 17(4), 207-211. doi:10.1016/j.reuma.2019.05.007.
97. Phillips, K. Flaherty, K.R. Matteson, E.L. Bongartz, T. Bathon, J. Brown, K.K. & Dellaripa, P.F. (2010). Interstitial Lung Disease in Rheumatoid Arthritis. *Current Rheumatology Reviews*, 6, 120-6. doi: 10.2174/157339710791330696

98. Qiu, M. Jiang, J. Nian, X. Yutie, W. Pengfei, Y. Jie, S. & Shenchun, Z. (2021). Factors associated with mortality in rheumatoid arthritis-associated interstitial lung disease: a systematic review and meta-analysis. *Respir Res*, 22(1), 264. doi: 10.1186/s12931-021-01856-z.
99. Raul, C.M. Sebastian, C.R.G. Maria, J.G. Virginia, R.E. Andrea, C. Ivette, C.S. Julio, R. & Susana, H. . (2020). Anti- carbamylated proteins antibody repertoire in rheumatoid arthritis: evidence of a new autoantibody linked to interstitial lung disease. *Ann Rheum Dis*, 79(5), 587-594. doi: 10.1136/annrheumdis-2019-216709.
100. Restrepo, J.F. del Rincón, I. Battafarano, D.F. Haas, R.W. Doria, M. & Escalante, A. (2015). Clinical and laboratory factors associated with interstitial lung disease in rheumatoid arthritis. *Clin Rheumatol*, 34(9), 1529-1536. doi:10.1007/s10067-015-3025-8.
101. Rintelen, B. Haindl, P.M. Maktari, A. Nothnagl, T. Hartl, E. & Leeb, B.F. (2008). SDAI/CDAI levels in rheumatoid arthritis patients are highly dependent on patient's pain perception and gender. *Scand J Rheumatol*, 37(6), 410-3. doi:10.1080/03009740802241717.
102. Roberto, P.A. Marta, P.L. Candido, D.L. Jose, M.P.R. Soledad, R. Albert, B. Pilar, B.Z. Xavier, B. & Manuel, R.C. (2011). Interstitial lung disease induced or exacerbated by TNF-targeted therapies: analysis of 122 cases. *Semin Arthritis Rheum*, 41(2). 256-264. doi: 10.1016/j.semarthrit.2010.11.002.
103. Salaffi, F. Carotti, M. DiCarlo, M. Tardella, M. & Giovagnoni, A. (2019). High-resolution computed tomography of the lung in patients with rheumatoid arthritis. *Medicine (Baltimore)*, 98(38), e17088. doi:10.1097/MD.00000000000017088.
104. Samhour, B.F. Vassallo, R. Achenbach, S.J. Vanessa, L.K. John, M.D. Elena, M. & Cynthia, S.C. (2022). Incidence, Risk Factors, and Mortality of Clinical and Subclinical Rheumatoid Arthritis-Associated Interstitial Lung Disease: A Population-Based Cohort. *Arthritis Care Res (Hoboken)*, 74(12), 2042-2049. doi: 10.1002/acr.24856.
105. Saravanan, V. & Kelly, C. (2006). Drug-related pulmonary problems in patients with rheumatoid arthritis. *Rheumatology (Oxford)*, 45(7):787-9. doi:10.1093/rheumatology/kei075.

106. Sathi, N. Urwin, T. Desmond, S. & Julie, K.D. (2011). Patients with limited rheumatoid arthritis- related interstitial lung disease have a better prognosis than those with extensive disease. *Rheumatology (Oxford)*, 50(3), 620. doi:10.1093/rheumatology/keq426.
107. Schaefer, C.J. Ruhrmund, D.W. Pan, L. Seiwert, S.D. & Kossen, K. (2011). Antifibrotic activities of pirfenidone in animal models. *Eur Respir Rev*, 20(120), 85-97. doi: 10.1183/09059180.00001111.
108. Sebastiani, M. Vacchi, C. Cassone, G. & Manfredi, A. (2022). Diagnosis, Clinical Features and Management of Interstitial Lung Diseases in Rheumatic Disorders: Still a Long Journey. *Journal of Clinical Medicine*, 11(2), 410. <https://doi.org/10.3390/jcm11020410>.
109. Seibold, M.A. Wise, A.L. Speer, M.C. Mark, P.S. Kevin, K.B. James, E.L. Tasha, E.F. Weiming, Z. Gunnar, G. & Steve, D.G. . (2011). A common MUC5B promoter polymorphism and pulmonary fibrosis. *N Engl J Med*, 364(16), 1503-12. doi: 10.1056/NEJMoa1013660.
110. Seibold, M.A. Wise, A.L. Speer, M.C. Steele, M.P. Brown, K.K. Loyd, J.E. Tasha, E.F. Weiming, Z. Gunnar, G. & Steve, D.G. . (2011). A common MUC5B promoter polymorphism and pulmonary fibrosis. *N Engl J Med*. 364(16), 1503–12. doi: 10.1056/NEJMoa1013660.
111. Severo, C.R. Chomiski, C. Valle, M.B. Dante, L.E. Eduardo, D.S.P. & Karin, M.S. (2022). Assessment of risk factors in patients with rheumatoid arthritis-associated interstitial lung disease. *Bras Pneumol*, 48(6), e20220145. doi:10.36416/1806-3756/e20220145.
112. Sharma, S.D. Leung, S.H. & Viatte, S. (2024). Genetics of rheumatoid arthritis. *Best Pract Res Clin Rheumatol*, 38(4), 101968. doi:10.1016/j.berh.2024.101968.
113. Shih, A.R. Nitiwarangkul, C. Little, B.P. Benjamin, W.R. Sreyankar, N. Margit, V.S. Nathaniel, M. Sarah, M. & Sydney, B.M. . (2021). Practical application and validation of the 2018 ATS/ERS/JRS/ALAT and Fleischner Society guidelines for the diagnosis of idiopathic pulmonary fibrosis. *Respir Res*, 22(1), 124. doi: 10.1186/s12931-021-01670-7.

114. Shirai, Y. Honda, S. Ikari, K. Kanai, M. Takeda, Y. Kamatani, Y. Takayuki, M. Eiichi, T. Atsushi, K. Masayoshi, H. & Yukinori, O. (2020). Association of the RPA3-UMAD1 locus with interstitial lung diseases complicated with rheumatoid arthritis in Japanese. *Ann Rheum Dis.* 79(10), 1305–9. doi:10.1136/annrheumdis-2020-217256
115. Solomon, J.J. Chung, J.H. Cosgrove, G.P. Kristen, D.M. Evans, R.F. Aryeh, F. & Stephen, K.F. (2016). Predictors of mortality in rheumatoid arthritis-associated interstitial lung disease. *Eur Respir J*, 47(2), 588-96. doi:10.1183/13993003.00357-2015.
116. Son, K.M. Kim, S.Y. Lee, S.H. Chung, M.Y. Young, I.S. & Hyun, A.K. (2016). Comparison of the disease activity score using the erythrocyte sedimentation rate and C-reactive protein levels in Koreans with rheumatoid arthritis. *Int J Rheum Dis.* 19(12), 1278-1283. doi: 10.1111/1756-185X.12698.
117. Song, J.W. Lee, H.K. Lee, C.K. Chae, E.J. Jang, S.J. Colby, T.V. & Kim, D.S. (2013). Clinical course and outcome of rheumatoid arthritis-related usual interstitial pneumonia. *Sarcoidosis Vasc Diffuse Lung Dis*, 30(2), 103-112.
118. Spanish Society of Rheumatology. *Clinical practice guidelines for the management of patients with rheumatoid arthritis*. <https://www.ser.es/wp-content/uploads/2020/04/Clinical-Practice-Guidelines-for-the-Management-of-Patients-with-Rheumatoid-Arthritis.pdf>.
119. Sparks, J.A. He, X. Huang, J. Elaine, A.F. Alessandra, Z. Maura, H.F. Ritu, R.G. Hiroto, H. Mizuki, N. & David, J.M. . (2019). Rheumatoid arthritis disease activity predicting incident clinically apparent rheumatoid arthritis - associated interstitial lung disease: A prospective cohort study. *Arthritis Rheumatol*, 71(9), 1472-1482. doi: 10.1002/art.40904.
120. Sullivan, D.I. & Ascherman, D.P. (2024). Rheumatoid Arthritis-Associated Interstitial Lung Disease (RA-ILD): Update on Prevalence, Risk Factors, Pathogenesis, and Therapy. *Curr Rheumatol Rep*, 26(12), 431-449. doi:10.1007/s11926-024-01155-8.

121. Svensson, E. & Lund, I. (2024). Painful differences between different pain scale assessments: The outcome of assessed pain is a matter of the choices of scale and statistics. *Scandinavian Journal of Pain*, 24(1), 20230113. doi:10.1515/sjpain-2023-0113.
122. Tomos, I. Karakatsani, A. Manali, E.D. Kottaridi, C. Spathis, A. Argentos, S. & Papiris, S.A. (2022). Telomere length across different UIP fibrotic-interstitial lung diseases: a prospective Greek case-control study. *Pulmonology*. 28(4), 254-61. doi:10.1016/j.pulmoe.2020.11.005.
123. Van der Vis, J.J. Prasse, A. Renzoni, E.A. Stock, C.J.W. Caliskan, C. Maher, T.M. Francesco, B. Raphael, B. Bruno, C. & Martin, P. . (2023). MUC5B rs35705950 minor allele associates with older age and better survival in idiopathic pulmonary fibrosis. *Respirology*. 28(5), 455–64. doi:10.1111/resp.14440.
124. Wang, N. Zhang, Q. Jing, X. Guo, J. Huang, H. & Xu, Z. (2020). The Association Between MUC5B Mutations and Clinical Outcome in Patients with Rheumatoid Arthritis-Associated Interstitial Lung Disease: A Retrospective Exploratory Study in China. *Med Sci Monit*, 26, e920137. doi:10.12659/MSM.920137.
125. Wang, T. Zheng, X.J. Liang, B.M. & Liang, Z.A. (2015). Clinical features of rheumatoid arthritis-associated interstitial lung disease. *Sci Rep.*, 5(1), 14897. doi: 10.1038/srep14897.
126. WHO Expert Consultation (2004). Appropriate body-mass index for Asian populations and its implications for policy and intervention strategies. *Lancet*, 363(9403), 157-63. doi: 10.1016/S0140-6736(03)15268-3.
127. Wu, X. Xu, L. Cheng, Q. Liuyan, N. Songzhao, Z. Yan, D. & Jing, X. (2020). Increased serum soluble programmed death ligand 1(sPD-L1) is associated with the presence of interstitial lung disease in rheumatoid arthritis: A monocentric cross-sectional study. *Respir Med*, 166: 105948. doi:10.1016/j.rmed.2020.105948.
128. Yamano, Y. Taniguchi, H. Kondoh, Y. Masahiko, A. Kensuke, K. Taiki, F. Takeshi, J. Junya, F. Koji, S. & Yoshinori, H. (2018). Multidimensional improvement in connective tissue disease-associated interstitial lung disease: two courses of pulse dose methylprednisolone followed by low-dose prednisone and tacrolimus. *Respirology*, 23(11), 1041-1048. doi: 10.1111/resp.13365.

129. Yang, J.A. Lee, J.S. Park, J.K. Eun, B.L. Yeong, W.S. & Eun, Y.L. (2019). Clinical characteristics associated with occurrence and poor prognosis of interstitial lung disease in rheumatoid arthritis. *Korean J Intern Med*, 34(2), 434-441. doi: 10.3904/kjim.2016.349.
130. Yazdani, A. Singer, L. Strand, V. Allan, C.G. Laura, W. & Shikha, M. (2014). Survival and quality of life in rheumatoid arthritis-associated interstitial lung disease after lung transplantation. *J Heart Lung Transplant*, 33(5), 514-20. doi: 10.1016/j.healun.2014.01.858.
131. Yin Y, Liang, D. Zhao L., Yang, L. Wei, L. Yan, R. Yongzhe, L. & Fengchun, Z. . (2014). Anti - Cyclic Citrullinated Peptide Antibody Is Associated with Interstitial Lung Disease in Patients with Rheumatoid Arthritis. *PLoS One*, 9(4), e92449. doi: 10.1371/journal.pone.0092449.
132. Yin, Y. Liang, D. Zhao, L. Yang, L. Wei, L. Yan, R. Yongzhe, L. Xiaofeng, Z. Fengchun, Z. & Fulin, T. (2014). Anti-cyclic citrullinated Peptide antibody is associated with interstitial lung disease in patients with rheumatoid arthritis. *PloS One*. 9(4), e92449. doi: 10.1371/journal.pone.0092449.
133. Young, A. Koduri, G. Batley, M. Kulinskaya, E. Gough, A. Norton, S. Dixey, J. & Early Rheumatoid Arthritis Study (ERAS) group (2007). Mortality in rheumatoid arthritis. increased in the early course of disease, in ischaemic heart disease and in pulmonary fibrosis. *Rheumatology (Oxford)*, 46(2), 350-7. doi:10.1093/rheumatology/kel253.
134. Yu, C. Zhang, Y. Jin, S. Yanhong, W. Qian, W. Mengtao, L. Xiaofeng, Z. Xinping, T. & Nan, J. (2023). Risk factors for incidence of interstitial lung disease in patients with rheumatoid arthritis: a systematic review and meta- analysis. *BMJ Open Respir Res*, 11(1), e001817. doi:10.1136/ bmjresp-2023-001817
135. Yunt, Z.X. Chung, J.H. Hobbs, S. Evans, R.F.P. Amy, L.O. Tristan, J.H. Rebecca, C.K. William, J.J. Barbara, L.G. & David, A.L. . (2017). High resolution computed tomography pattern of usual interstitial pneumonia in rheumatoid arthritis-associated interstitial lung disease: Relationship to survival. *Respir Med*, 126, 100-104. doi:10.1016/j.rmed.2017.03.027.

136. Zamora, L.J.A. Krause. M.L. Crowson. C.S. Jay, H.R. & Eric, L.M. (2017). Progressive Decline of Lung Function in Rheumatoid Arthritis-Associated Interstitial Lung Disease. *Arthritis Rheumatol*, 69(3), 542-549. doi:10.1002/art.39971.
137. Zhang, C. Wang, S. Lau, J. Roden, A.C. Matteson, E.L. Sun, J. Luo, F. Tschumperlin, D.J. & Vassallo, R. (2021). IL-23 amplifies the epithelial-mesenchymal transition of mechanically conditioned alveolar epithelial cells in rheumatoid arthritis- associated interstitial lung disease through mTOR/S6 signaling. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol*, 321(6), L1006-L1022. doi:10.1152/ajplung.00292.2021.
138. Zhou, W. Zheng, J. Yuan, M. Lindong, Y. Xiaodong, J. & Huaxiang, L. (2020). Differentially expressed lncRNAs in peripheral blood mononuclear cells from middle-aged female patients with rheumatoid arthritis - associated interstitial lung disease, *Clin Rheumatol*, 39(8), 2281-2289. doi: 10.1007/s10067-020-04977-w.
139. Zou, Y.Q. Li, Y.S. Ding, X.N. & Ying, Z.H. (2012). The clinical significance of HRCT in evaluation of patients with rheumatoid arthritis-associated interstitial lung disease: a report from China. *Rheumatol Int*, 32(3), 669-673. doi:10.1007/s00296-010-1665-1.