

Nghiên cứu

Các yếu tố liên quan dung tích sống gắng sức ở bệnh nhân xơ cứng bì toàn thể có bệnh phổi kẽ

Trần Ngọc Hữu Đức^{1*}, Nguyễn Đình Khoa², Nguyễn Hoàng Thanh Vân³

¹Nghiên cứu sinh, Trường Đại học Y - Dược, Đại học Huế

²Khoa Nội Cơ Xương Khớp, Bệnh viện Chợ Rẫy

³Bộ môn Nội, Trường Đại học Y - Dược, Đại học Huế

*Tác giả liên hệ (Corresponding author): Trần Ngọc Hữu Đức; email: tnhdnc.23ncs028@huemed-univ.edu.vn

Ngày nhận bài (Received): 29/10/2025; Ngày duyệt đăng (Accepted): 28/05/2026; Ngày xuất bản (Published): 28/09/2026

DOI:10.34071/jmp.2026.5.763

Tóm tắt

Đặt vấn đề: Bệnh phổi kẽ (BPK) là một trong những tổn thương cơ quan làm tăng biến chứng và tử vong ở bệnh nhân xơ cứng bì toàn thể (XCBTT). Nghiên cứu này nhằm mục tiêu đánh giá mối liên quan giữa một số yếu tố nguy cơ với dung tích sống gắng sức (%FVC) trên bệnh nhân XCBTT có BPK.

Đối tượng và phương pháp nghiên cứu: Nghiên cứu cắt ngang trên những bệnh nhân XCBTT có BPK theo dõi tại Bệnh viện Chợ Rẫy từ tháng 10/2024 đến hết tháng 3/2025.

Kết quả: Nghiên cứu thu nhận tổng cộng 106 bệnh nhân, chủ yếu là nữ giới (91,5%), tuổi trung bình là $51,3 \pm 10,3$ tuổi và thời gian mắc bệnh trung vị là 5 năm. Bệnh nhân trong nghiên cứu có hội chứng hạn chế mức độ trung bình, với %FVC dự đoán trung bình là 60,84%. Về kiểu hình tổn thương, viêm phổi kẽ không đặc hiệu (NSIP) là kiểu hình thường gặp nhất (53,8%), kế đến là viêm phổi kẽ thông thường (UIP) chiếm 41,5%. Phân tích đơn biến cho thấy %FVC có liên quan nghịch với LogKL6, áp lực động mạch phổi thì tâm thu (PAPs), và số lượng tiểu cầu (PLT). %FVC dự đoán của kiểu tổn thương UIP cũng thấp hơn có ý nghĩa thống kê so với kiểu hình NSIP. Sau phân tích hồi quy tuyến tính đa biến, chỉ còn hai yếu tố có liên quan có ý nghĩa thống kê với %FVC dự đoán là LogKL6 ($p < 0,001$) và PAPs ($p = 0,012$).

Kết luận: Bệnh phổi kẽ là một tổn thương cơ quan quan trọng trong XCBTT. KL-6 là một dấu ấn sinh học có thể hỗ trợ việc đánh giá độ nặng của BPK ở bệnh nhân XCBTT.

Từ khóa: Xơ cứng bì toàn thể; bệnh phổi kẽ; dung tích sống gắng sức.

Factors associated with forced vital capacity in systemic sclerosis patients with interstitial lung disease

Tran Ngoc Huu Duc^{1*}, Nguyen Dinh Khoa², Nguyen Hoang Thanh Van³

¹ PhD student, University of Medicine and Pharmacy, Hue University

²Department of Rheumatology, Cho Ray Hospital

³Department of Internal Medicine, University of Medicine and Pharmacy, Hue University

Abstract

Background: Interstitial lung disease (ILD) is one of the major organ complications that increases morbidity and mortality in SSc patients. This study aimed to assess the association between certain risk factors and forced vital capacity (%FVC) in SSc patients with ILD.

Materials and Methods: This cross-sectional study included SSc patients with ILD, followed-up at Cho Ray Hospital from October 2024 to March 2025.

Results: The study included a total of 106 SSc-ILD patients. The study population was predominantly female (91.5%), with a mean age of 51.3 ± 10.3 years and a median disease duration of 5 years. Patients in the study had a moderate decline in pulmonary function, with a mean predicted %FVC of 60.84%. Regarding HRCT patterns, non-specific interstitial pneumonia (NSIP) was the most frequent pattern (53.8%), followed by usual interstitial pneumonia (UIP) at 41.5%. Univariate analysis showed that %FVC was inversely associated with LogKL-6, systolic pulmonary artery pressure (PAPs), and platelet count (PLT). The predicted %FVC of the UIP pattern was also statistically significantly lower than that of the NSIP pattern. After multivariate linear regression analysis, only two factors remained significantly associated with predicted %FVC: LogKL-6 ($p < 0.001$) and PAPs ($p = 0.012$). The study highlights the importance of screening for ILD, as clinical symptoms

(such as dry cough, dyspnea) were present in only about half of the patients.

Conclusion: Interstitial lung disease is a significant organ complication in SSc. KL-6 may serve as potential biomarkers to assist in the clinical assessment of ILD severity in Sc patients.

Keywords: Systemic sclerosis; interstitial lung disease; forced vital capacity.

1. ĐẶT VẤN ĐỀ

Xơ cứng bì toàn thể (XCBTT) là một bệnh lý mô liên kết tự miễn hệ thống, đặc trưng bởi sự hoạt hóa miễn dịch, tổn thương mạch máu và quá trình xơ hóa lan tỏa ở da cũng như các cơ quan nội tạng. Ước tính tỷ lệ hiện mắc của XCBTT trên toàn cầu là khoảng 17,6/100.000 dân [1]. Tỷ lệ mới mắc hàng năm có sự khác biệt theo khu vực địa lý, dao động từ 0,6 đến 2,3/100.000 người tại châu Âu và từ 1,4 đến 5,6/100.000 người tại Bắc Mỹ [2]. Bệnh thường khởi phát ở độ tuổi trung niên và cao niên. Cụ thể, nghiên cứu tại Tuscany (Ý) ghi nhận tỷ lệ mắc cao nhất ở nhóm trên 65 tuổi [3]. Tại Anh, độ tuổi khởi phát phổ biến nhất là từ 55 đến 69 tuổi, với đa số bệnh nhân nằm trong nhóm 70 - 84 tuổi [4]. Tương tự, một nghiên cứu cộng đồng tại Đức cho thấy phần lớn bệnh nhân được chẩn đoán trong độ tuổi từ 40 đến 50 [5].

Bệnh phổi kẽ (BPK) là một trong những tổn thương cơ quan thường gặp và quan trọng nhất của XCBTT. Tùy thuộc vào phương pháp chẩn đoán và tiêu chuẩn định nghĩa, tỷ lệ BPK ở bệnh nhân XCBTT được ghi nhận dao động từ 26,7% đến 86% [6]. Một phân tích gộp tại khu vực Đông Á cho thấy tỷ lệ BPK trung bình là 56%, trong đó Trung Quốc có tỷ lệ cao nhất (72%), tiếp theo là Hàn Quốc (51%) và Nhật Bản (46%) [6]. BPK là nguyên nhân hàng đầu dẫn đến gia tăng tỷ lệ bệnh tật và tử vong ở những bệnh nhân XCBTT. Việc đánh giá độ nặng của BPK thường dựa trên các thông số chức năng hô hấp, đặc biệt là dung tích sống gắng sức (%FVC). Nghiên cứu của Goh và cộng sự đã chỉ ra rằng sự sụt giảm ít nhất 10% FVC, hoặc giảm 5 - 9% FVC kết hợp với giảm ít nhất 15% khả năng khuếch tán khí CO qua màng phế nang mao mạch (%DLCO), là những yếu tố tiên lượng độc lập làm tăng đáng kể nguy cơ tử vong [7].

Nhiều yếu tố nguy cơ liên quan đến tình trạng sụt giảm %FVC thấp ở bệnh nhân XCBTT-BPK đã được xác định, bao gồm: giới tính nam và sự hiện diện của kháng thể anti Scl-70 [8-10]. Mặc dù thang điểm da Rodnan cải biên (mRSS) cao thường liên quan đến nguy cơ giảm %FVC, mối liên hệ này vẫn còn chưa đồng nhất; một số nghiên cứu không tìm thấy sự khác biệt có ý nghĩa về %FVC giữa hai thể XCBTT lan tỏa và khu trú [9, 11]. Các yếu tố khác như trào ngược dạ dày thực quản, triệu chứng khó thở và các chỉ số viêm hệ thống cũng được ghi nhận có liên

quan đến mức %FVC thấp [9]. Trong những năm gần đây, vai trò của các dấu ấn sinh học, đặc biệt là nồng độ Krebs von den Lungen 6 (KL-6), ngày càng được chú trọng trong đánh giá tổn thương phổi [12-15]. Elhai và cộng sự (2019) tiến hành một nghiên cứu đa trung tâm quy mô lớn về các dấu ấn sinh học trong chẩn đoán BPK ở bệnh nhân XCBTT. Nghiên cứu bao gồm tổng cộng 427 bệnh nhân XCBTT ở Paris, Pháp và ở Oslo, Na Uy. Kết quả cho thấy nồng độ KL-6 có tương quan với FVC ($r = -0,317, P < 0,001$) [16].

Dù vậy, ở Việt Nam còn rất ít nghiên cứu đánh giá các yếu tố ảnh hưởng lên dung tích sống gắng sức ở bệnh nhân XCBTT có BPK. Chúng tôi tiến hành nghiên cứu này nhằm mục tiêu đánh giá mối liên quan giữa một số yếu tố lâm sàng, cận lâm sàng với dung tích sống gắng sức (%FVC) trên bệnh nhân XCBTT có BPK.

2. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

2.1. Đối tượng nghiên cứu

Nghiên cứu thu nhận tất cả những bệnh nhân được chẩn đoán XCBTT theo tiêu chuẩn ACR/EULAR năm 2013 [17], được khám và theo dõi định kỳ tại phòng khám Nội Cơ Xương Khớp và phòng khám Bệnh khớp Tự miễn tại Bệnh viện Chợ Rẫy, trong thời gian từ tháng 10 năm 2024 đến hết tháng 3 năm 2025. Những bệnh nhân có bệnh mô liên kết khác XCBTT được loại ra khỏi nghiên cứu.

2.2. Phương pháp nghiên cứu

Đây là nghiên cứu cắt ngang. Tất cả mọi bệnh nhân đều được khám lâm sàng, đánh giá xơ cứng da dựa trên thang điểm da Rodnan cải biên (mRSS), làm các xét nghiệm thường quy, xét nghiệm kháng thể anti-Scl70, đo hô hấp ký, chụp phim cắt lớp vi tính lồng ngực độ phân giải cao (HRCT). Việc chẩn đoán và phân loại BPK trên phim HRCT được tiến hành bởi bác sĩ chuyên khoa chẩn đoán hình ảnh, được đào tạo và có kinh nghiệm đọc phim HRCT về BPK. Bệnh nhân được định nghĩa có BPK dựa trên hình ảnh HRCT phổi có tổn thương dạng kính mờ có kèm hoặc không kèm các tổn thương xơ hoá như tổn thương dạng lưới nốt, dẫn phế quản co kéo, tổn thương dạng tổ ong [18]. Các tổn thương của BPK trên HRCT được phân loại thành các dạng là viêm phổi kẽ không đặc hiệu (NSIP), viêm phổi kẽ thông thường (UIP), viêm phổi kẽ tổ chức hoá (OP), và viêm phổi kẽ thâm nhiễm lympho bào (LIP). Dựa

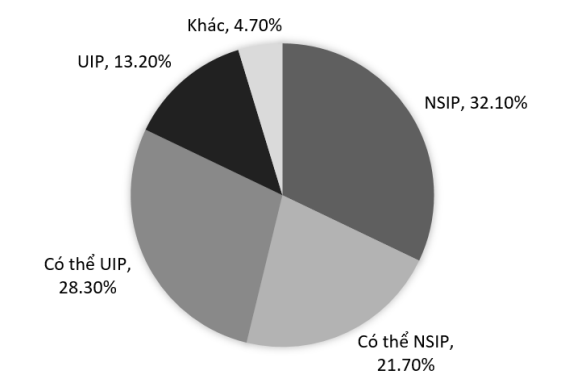
trên hô hấp ký, bệnh nhân được phân loại thành có hội chứng thông khí hạn chế dựa trên phần trăm dung tích sống gắng sức (%FVC) dự đoán: %FVC $\geq$ 80%: không có rối loạn thông khí hạn chế, 70 - 79%: rối loạn thông khí hạn chế nhẹ, 50 - 69%: rối loạn thông khí hạn chế trung bình, < 50%: rối loạn thông khí nặng. Xét nghiệm đo nồng độ KL-6 được thực hiện bằng bộ kit Lumipulse® G KL-6 của hãng Fujirebio tại Trung tâm Y khoa Medic TP Hồ Chí Minh, bằng kỹ thuật miễn dịch hoá phát quang (CLEIA). Dữ liệu được phân tích bằng phần mềm IBM SPSS 23.0. Sự khác biệt có ý nghĩa thống kê khi giá trị p dưới 0,05.

Nghiên cứu là một phần của một đề tài nghiên cứu sinh đã được thông qua Hội đồng Đạo đức Y khoa của Trường Đại học Y - Dược, Đại học Huế. Tất cả mọi bệnh nhân đều được giải thích rõ và ký cam kết đồng ý tham gia nghiên cứu.

3. KẾT QUẢ

3.1. Đặc điểm lâm sàng, cận lâm sàng của bệnh nhân XCBTT có BPK

Nghiên cứu gồm tổng cộng 106 bệnh nhân xơ cứng bì toàn thể có bệnh phổi kẽ, trong đó có 97 (91,5%) bệnh nhân là nữ giới. Độ tuổi trung bình của dân số nghiên cứu là $51,3 \pm 10,3$ tuổi, bệnh nhân nhỏ tuổi nhất là 18 tuổi, bệnh nhân cao tuổi nhất là 72 tuổi. Bệnh nhân có thời gian phát hiện bệnh XCBTT trung vị là 5 [2; 10,25] năm, nhỏ nhất là 0 năm (bệnh nhân được chẩn đoán lần đầu), dài nhất là 29 năm. Phân bố kiểu hình tổn thương bệnh phổi kẽ được thể hiện trong biểu đồ sau:



Hình 1. Phân bố kiểu hình bệnh phổi kẽ trên HRCT (N=106)

NSIP: non-specific interstitial pneumonitis, viêm phổi kẽ không đặc hiệu; UIP: usual interstitial pneumonitis, viêm phổi kẽ thông thường; HRCT: high resolution computerized tomography, chụp cắt lớp vi tính độ phân giải cao.

Hai hình bệnh phổi kẽ thường gặp nhất là NSIP (chắc chắn NSIP là 32,1%, có thể NSIP là 21,7%) và UIP (chắc chắn UIP là 28,3%, có thể UIP là 13,2%).

Các đặc điểm lâm sàng (**Bảng 1**) và cận lâm sàng (**Bảng 2**) của bệnh nhân XCBTT có BPK trong nghiên cứu được mô tả dưới đây.

Bảng 1. Triệu chứng lâm sàng của bệnh nhân trong nghiên cứu

Triệu chứng	N (%)	TB ± ĐLC
Ho khan	48 (45,3%)	
Khó thở	65 (61,3%)	
Ran velcro	51 (48,1%)	
Tổn thương da		
mRSS		16,6 ± 8,2
Xơ cứng giới hạn	58 (54,7%)	
Xơ cứng lan toả	48 (45,3%)	
Hiện tượng Raynaud	91 (85,8%)	
Viêm khớp	19 (17,9%)	
Xơ cứng ngón	38 (35,8%)	
Cọ gân cơ	12 (11,3%)	
Loét đầu ngón	44 (41,5%)	
Mất ngón	12 (11,3%)	
Trào ngược dạ dày	93 (87,7%)	
Dùng corticoide	88 (83%)	
Dùng ức chế miễn dịch	69 (65,1%)	

TB: trung bình, ĐLC: độ lệch chuẩn

Trào ngược dạ dày thực quản và hiện tượng Raynaud là 2 biểu hiện lâm sàng thường gặp nhất của XCBTT. Các triệu chứng liên quan BPK như ho, khó thở và ran velcro chỉ gặp trong khoảng 1/2 số bệnh nhân XCBTT có BPK. Về thuốc điều trị, có 83% bệnh nhân đang dùng corticoide, 65,1% bệnh nhân có dùng ít nhất 1 thuốc ức chế miễn dịch.

Bảng 2. Đặc điểm cận lâm sàng của bệnh nhân trong nghiên cứu (N = 106)

Xét nghiệm	TB ± ĐLC	TV[KTPV 25;75]	N (%)
HGB (G/L)	124,92 ± 13,35		
WBC (G/L)	8,71 ± 2,92		
PLT (G/L)	325,87 ± 106,44		
Tốc độ lắng máu (mm/giờ)	21,98 ± 11,10		
ANA dương tính			91 (85,8%)
Anti Scl-70 (U/L)		36,5 [4; 283,75]	

Anti Scl-70	60
dương tính	(56,6%)
UPCR	9
≥ 0,5 mg/mg	(8,5%)
PAPs	33
> 30 mmHg	(31,1%)
Phân suất tổng máu (%)	67,95 ± 5,89
%FEV1 dự đoán (%)	64,52 ± 15,71
%FVC dự đoán (%)	60,84 ± 16,5
FEV1/FVC (%)	89,92 ± 8,33
%PEF dự đoán (%)	65,39 ± 21,72
	916,5
KL-6 (U/L)	[598,25; 1412,25]

Các biến nhị phân được trình bày ở dạng N (%), các biến liên tục có phân phối chuẩn được trình bày ở dạng trung bình ± độ lệch chuẩn, các biến liên tục có phân phối không chuẩn được trình bày ở dạng trung vị [khoảng tứ phân vị 25 – 75].

ĐLC: độ lệch chuẩn; FVC: forced vital capacity,

dung tích sống gắng sức; HGB: hemoglobin; KL-6: Krebs von den Lungen 6; KTPV 25;75: khoảng tứ phân vị 25, 75; mRSS: modified Rodnan Skin Score, điểm da Rodnan cải biên; PAPs: pulmonary artery systolic pressure, áp lực động mạch phổi thì tâm thu đo trên siêu âm; PLT: platelet, số lượng tiểu cầu; TB: trung bình; TV: trung vị; UPCR: urine protein to creatinin ratio, tỷ lệ protein:creatinin niệu; WBC: white blood cell, số lượng bạch cầu

Bệnh nhân trong nghiên cứu có tỷ lệ ANA dương tính cao, lên đến 85,8%. Có đến 56,6% bệnh nhân có anti Sc-70 dương tính. Bệnh nhân cũng có tình trạng viêm nhẹ, đặc trưng bởi tốc độ máu lắng 21,98 mm/giờ. Giá trị %FVC dự đoán (60,84%) và %FEV1 dự đoán (64,52%) đều giảm đáng kể, cho thấy bệnh nhân bị suy giảm chức năng phổi mức độ trung bình. Có đến 31,1% bệnh nhân có PAPs > 30 mmHg. Chỉ có 8,5% bệnh nhân có tiểu đạm đáng kể.

3.2. Các yếu tố liên quan với chức năng hô hấp trên bệnh nhân XCBTT có BPK

Nghiên cứu này đánh giá mối liên quan giữa chức năng hô hấp và các triệu chứng lâm sàng các yếu tố cận lâm sàng. Các kết quả phân tích đơn biến được trình bày trong **Bảng 3**, **Bảng 4** và các kết quả phân tích hồi quy tuyến tính đa biến được trình bày trong **Bảng 5**.

Bảng 3. Các yếu tố liên quan với FVC trên bệnh nhân XCBTT có BPK

Yếu tố		%FVC dự đoán trung bình	p*
Giới tính	Nữ	59,55 ± 15,94	0,007
	Nam	74,78 ± 16,99	
Ho khan	Không	62,98 ± 15,65	0,143
	Có	58,25 ± 17,29	
Khó thở	Không	66,46 ± 15,29	0,005
	Có	57,29 ± 16,37	
Ran velcro	Không	65,18 ± 16,25	0,004
	Có	56,16 ± 15,61	
Tổn thương da	Giới hạn	63,20 ± 14,89	0,105
	Lan toả	57,97 ± 18,01	
Trào ngược dạ dày	Có	63,15 ± 18,56	0,592
	Không	60,52 ± 16,29	
		Hệ số tương quan Pearson	p
Tuổi		0,079	0,419
Thời gian phát hiện bệnh		-0,068	0,487
mRSS		-0,066	0,499
HGB		0,08	0,416
WBC		-0,115	0,239
PLT		-0,234	0,016
Tốc độ lắng máu		-0,074	0,453

Creatinin máu	0,312	0,001
UPCR	-0,038	0,703
Anti Scl70	-0,014	0,889
LogKL6*	-0,400	< 0,001
PAPs	-0,263	0,006

* Phép kiểm Student

FVC: forced vital capacity, dung tích sống gắng sức; HGB: hemoglobin; KL-6: Krebs von den Lungen 6; mRSS: modified Rodnan Skin Score, điểm da Rodnan cải biên; PAPs: pulmonary artery systolic pressure, áp lực động mạch phổi thì tâm thu đo trên siêu âm; PLT: platelet, số lượng tiểu cầu; UPCR: urine protein to creatinin ratio, tỷ lệ protein:creatinin niệu; WBC: white blood cell, số lượng bạch cầu

Bệnh nhân nam có %FVC dự đoán cao hơn bệnh nhân nữ. Những bệnh nhân có triệu chứng khó thở và khám có ran velcro ở phổi có giá trị %FVC dự đoán thấp hơn nhóm không có các triệu chứng trên. Có mối tương quan nghịch giữa LogKL6, PAPs với %FVC dự đoán.

Bảng 4. Mối liên quan giữa %FVC dự đoán và kiểu hình tổn thương trên HRCT

Kiểu hình tổn thương	%FVC dự đoán (TB ± ĐLC)	p*
NSIP	64,88 ± 16,58	N/A
Có khả năng NSIP	61,26 ± 14,20	0,396
Có khả năng UIP	63,64 ± 18,29	0,820
UIP	56,10 ± 15,28	0,032
Khác	52,00 ± 23,71	0,133

* Phép kiểm Student, so với kiểu hình NSIP

ĐLC: độ lệch chuẩn; FVC: forced vital capacity, dung tích sống gắng sức; NSIP: non-specific interstitial pneumonitis, viêm phổi kẽ không đặc hiệu; TB: trung bình; UIP: usual interstitial pneumonitis, viêm phổi kẽ thông thường

%FVC dự đoán của kiểu tổn thương UIP thấp hơn có ý nghĩa thống kê so với nhóm NSIP.

Bảng 5. Phân tích đa biến các yếu tố liên quan với FVC trên bệnh nhân XCBTT có BPK

	B [KTC95%]	Beta	p*
Tuổi	0,239 [-0,042; 0,52]	0,149	0,094
Thời gian phát hiện bệnh	-0,125 [-0,571; 0,321]	-0,051	0,578
Giới tính	6,863 [-3,83; 17,556]	0,116	0,206
Ho	0,935 [-5,422; 7,292]	0,028	0,771
Khó thở	-3,325 [-9,668; 3,018]	-0,099	0,301
Ran velcro	-3,747 [-9,97; 2,476]	-0,114	0,235
Kiểu xơ cứng da	-5,05 [-11,239; 1,139]	-0,153	0,109
Trào ngược dạ dày	0,121 [-8,606; 8,848]	0,002	0,978
Tốc độ lắng máu	-0,034 [-0,298; 0,23]	-0,023	0,799
Anti scl 70	0,004 [-0,019; 0,027]	0,031	0,724
LogKL6	-18,818 [-29,1; -8,537]	-0,324	< 0,001
PAPs	-0,182 [-0,323; -0,042]	-0,232	0,012
PLT	-0,028 [-0,056; 0]	-0,179	0,05
UIP	-5,434 [-12,168; 1,301]	-0,149	0,112

* Phân tích hồi quy tuyến tính

KL-6: Krebs von den Lungen 6; KTC95%: khoảng tin cậy 95%; PAPs: pulmonary artery systolic pressure, áp lực động mạch phổi thì tâm thu đo trên siêu âm; PLT: platelet, số lượng tiểu cầu.

Sau khi phân tích hồi quy tuyến tính đa biến, còn 2 yếu tố có liên quan có ý nghĩa thống kê với %FVC dự đoán là LogKL6 và PAPs.

4. BÀN LUẬN

4.1. Đặc điểm chung của dân số nghiên cứu

Nghiên cứu của chúng tôi bao gồm tổng cộng 106 bệnh nhân XCBTT. Trong đó nữ giới chiếm 91,5%, độ tuổi trung bình của dân số nghiên cứu là $51,3 \pm 10,3$ tuổi, thời gian mắc bệnh trung vị là 5 [2; 10,25] năm. Kiểu tổn thương xơ cứng da giới hạn thường gặp hơn kiểu tổn thương da lan toả (54,7% so với 45,3%, (Bảng 1). Các đặc điểm này cũng phù hợp với các đặc điểm chung của bệnh XCBTT. Một nghiên cứu trước đây của Jung và cộng sự mô tả đặc điểm lâm sàng của 108 bệnh nhân XCBTT có BPK cho thấy các đặc điểm tương tự như trong nghiên cứu của chúng tôi. Trong nghiên cứu của tác giả này, nữ giới chiếm 87,9%, độ tuổi trung bình là $50,1 \pm 13,5$ tuổi, thời gian mắc bệnh trung bình là $5,3 \pm 4,3$ năm [19]. Tần suất của các triệu chứng lâm sàng khác trong nghiên cứu của chúng tôi cũng tương tự như trong nghiên cứu của Jung và cộng sự.

4.2. Các yếu tố liên quan với chức năng hô hấp trên bệnh nhân XCBTT có BPK

Trong nghiên cứu này chúng tôi nhận thấy có mối liên quan giữa %FVC dự đoán với các yếu tố giới tính ($p = 0,007$), khó thở ($p = 0,005$), ran velcro ($p = 0,004$), số lượng tiểu cầu ($r = -0,234$; $p = 0,016$), logKL6 ($r = -0,4$; $p < 0,001$) và PAPs ($r = -0,263$; $p = 0,006$) (Bảng 3). Khi phân tích đa biến thì chỉ còn có mối liên quan giữa logKL6, PAPs và số lượng tiểu cầu với %FVC dự đoán (Bảng 5). Có nhiều yếu tố có liên quan với %FVC ở bệnh nhân BPK trong XCBTT, bao gồm giới tính [8],[9], kháng thể anti Scl-70 [8],[9], mức độ tổn thương da [9], trào ngược dạ dày thực quản [9], triệu chứng khó thở [9], chỉ số viêm [9], nồng độ Krebs von den Lungen 6 (KL-6) [12]. Nghiên cứu của Volkmann và cộng sự cho biết những bệnh nhân có triệu chứng ho và khó thở có %FVC dự đoán cao hơn so với nhóm không có ho và khó thở [20]. Kết quả nghiên cứu của chúng tôi cho thấy có mối tương quan nghịch giữa số lượng tiểu cầu và %FVC dự đoán. Cơ chế của hiện tượng này vẫn chưa rõ, nhưng đã có một số nghiên cứu trước đây của cho thấy có mối liên quan giữa số lượng tiểu cầu và BPK. Chẳng hạn, nghiên cứu của Jung và cộng sự cũng cho thấy những bệnh nhân XCBTT có BPK có số lượng tiểu cầu cao hơn có ý nghĩa thống kê so với nhóm không có BPK [19]. Ramahi và cộng sự nghiên cứu trên 484 bệnh nhân XCBTT, trong đó có 312 bệnh nhân có BPK [8]. Các đặc điểm lâm sàng của bệnh nhân trong nghiên cứu tương tự như trong nghiên cứu của chúng tôi, trừ thời gian chẩn đoán ngắn hơn, trung bình 2,6 năm. Kết quả nghiên cứu cho biết các yếu tố liên quan với giảm FVC ở những bệnh nhân

XCBTT bao gồm kháng thể anti Scl-70 dương tính, thời gian mắc bệnh kéo dài. Tuy nhiên, trong nghiên cứu của chúng tôi, hai yếu tố trên không cho thấy mối liên quan có ý nghĩa thống kê với chỉ số FVC. Cần lưu ý rằng nghiên cứu của Ramahi bao gồm cả bệnh nhân XCBTT có và không có BPK, điều này giúp việc quan sát mối liên quan giữa anti Scl-70 và tổn thương phổi trở nên rõ ràng hơn. Ngược lại, nghiên cứu của chúng tôi chỉ tập trung vào nhóm bệnh nhân đã xác định có BPK ngay từ thời điểm đầu. Về diễn tiến bệnh học, BPK liên quan đến XCBTT thường có xu hướng khởi phát và tiến triển mạnh trong vòng 3 năm đầu [21]. Thời gian khởi phát bệnh trung bình của bệnh nhân trong nghiên cứu của Ramahi là 2,6 năm, trong khi đó, thời gian mắc bệnh trung vị của các đối tượng trong nghiên cứu của chúng tôi là 5 năm (2 – 10,25 năm). Do đó, mối liên hệ giữa thời gian mắc bệnh và sự thay đổi FVC không còn thể hiện rõ nét.

Bàn về kiểu hình bệnh phổi kẽ trên HRCT, trong nghiên cứu của chúng tôi kiểu hình chiếm tỷ lệ cao nhất là NSIP (chắc chắn NSIP là 32,1% và có thể NSIP là 21,7%), kể đến là kiểu hình UIP (chắc chắn UIP là 28,3% và có thể UIP là 13,2%) (Hình 1). Một phân tích gộp của Joy và cộng sự cho biết ở bệnh nhân XCBTT có BPK thì NSIP là kiểu hình thường gặp nhất trên HRCT, chiếm 76% (KTC95% 70 – 82), kể đến là UIP chiếm 19% (KTC95% 15 – 24) [21]. Khuynh hướng ưu thế của NSIP so với UIP cũng được quan sát thấy trong nghiên cứu của chúng tôi. Trong BPK liên quan XCBTT, NSIP thường có liên quan với tiên lượng tốt hơn tổn thương UIP, là yếu tố tiên lượng đáp ứng với thuốc ức chế miễn dịch [21]. Trong nghiên cứu của chúng tôi, kiểu hình UIP là kiểu hình có %FVC thấp hơn có ý nghĩa thống kê so với kiểu hình NSIP (Bảng 4). Các kiểu hình có xơ hoá trên HRCT là các tổn thương có tiên lượng xấu hơn các tổn thương không xơ hoá. Một nghiên cứu trước đây cho biết những bệnh nhân có tổn thương kính mờ trên HRCT có %FVC dự đoán là $61,29 \pm 4,31$ so với $50,75 \pm 6,23$ ở nhóm có kiểu hình xơ hoá [22].

Kết quả nghiên cứu cho thấy nồng độ KL-6 huyết thanh là yếu tố có liên quan độc lập với %FVC dự đoán sau khi đã hiệu chỉnh các biến số khác trong mô hình hồi quy đa biến (Bảng 3, Bảng 5). KL-6 là một glycoprotein thuộc nhóm MUC1, có nguồn gốc từ tế bào phế nang loại 2. Có nhiều cơ chế giải thích sự gia tăng nồng độ KL-6 ở bệnh nhân BPK, trong đó có 2 cơ chế được chấp nhận rộng rãi nhất. Thứ nhất, do sự tổn thương hàng rào phế nang mao mạch nên KL-6 dễ dàng đi từ phế nang vào máu hơn. Thứ hai, do có tổn thương phế nang nên các tế bào phế nang loại 2 tăng hoạt động sửa chữa, tái tạo nên tăng tổng hợp

KL-6. KL-6 đã được chứng minh là có liên quan với nguy cơ xuất hiện cũng như độ nặng của bệnh phổi kẽ trong nhiều bệnh lý khác nhau, trong đó có XCBTT [23]. Nghiên cứu của Sieiro Santos và cộng sự trên 74 bệnh nhân XCBTT cho biết bệnh nhân có BPK có nồng độ KL-6 cao hơn có ý nghĩa thống kê so với bệnh nhân không có BPK ($p = 0,003$) [12]. Tác giả cũng thấy có mối tương quan nghịch giữa nồng độ KL-6 và %FVC dự đoán ($\beta = -0,25$, $p = 0,037$). Nghiên cứu của Elhai và cộng sự cũng cho thấy cho thấy nồng độ KL-6 có tương quan với FVC ($r = -0,317$, $P < 0,001$) tương tự như trong nghiên cứu của chúng tôi [16].

5. KẾT LUẬN

BPK là một tổn thương cơ quan nghiêm trọng trong XCBTT, cần được tầm soát thường quy trên tất cả bệnh nhân. Nghiên cứu của chúng tôi chỉ ra rằng áp lực động mạch phổi tâm thu, số lượng tiểu cầu và nồng độ KL-6 là các yếu tố liên quan đến %FVC. Trong đó, nồng độ KL-6 cho thấy mối tương quan mạnh nhất, gợi ý vai trò hỗ trợ của dấu ấn này trong việc nhận diện mức độ tổn thương phổi kẽ. Tuy nhiên, các phát hiện này cần được diễn giải thận trọng trong phạm vi một nghiên cứu cắt ngang trước khi khẳng định khả năng lượng giá BPK trong thực hành lâm sàng.

Hạn chế của nghiên cứu

Mặc dù đạt được những kết quả khả quan về vai trò của KL-6, nghiên cứu hiện tại vẫn tồn tại một số hạn chế nhất định. Trước hết, thiết kế nghiên cứu cắt ngang chưa cho phép xác lập mối quan hệ nhân quả giữa các dấu ấn sinh học và diễn tiến lâm sàng, cũng như chưa theo dõi được sự thay đổi của FVC theo thời gian. Thứ hai, việc thu thập dữ liệu tại một trung tâm đơn lẻ có thể hạn chế tính đại diện cho quần thể chung và tiềm ẩn sai số chọn lọc. Thứ ba, với cỡ mẫu $n = 106$, các mô hình phân tích đa biến có thể đối mặt với nguy cơ quá khớp (overfitting), gây ảnh hưởng đến độ tin cậy của các kết luận. Ngoài ra, nghiên cứu chưa kiểm soát hoàn toàn các yếu tố nhiễu quan trọng như việc sử dụng glucocorticoid, thuốc ức chế miễn dịch hay mức độ nặng của bệnh. Cuối cùng, việc đánh giá hội chứng hạn chế dựa trên %FVC qua hô hấp ký thay vì đo dung tích toàn phổi bằng phế thân ký có thể dẫn đến những sai lệch nhất định trong chẩn đoán xác định.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Bairkdar M, Rossides M, Westerlind H, Hesselstrand R, Arkema EV, Holmqvist M. Incidence and prevalence of systemic sclerosis globally: a comprehensive systematic review and meta-analysis. *Rheumatology (Oxford)*. 2021;60(7):3121-33.

2. Bergamasco A, Hartmann N, Wallace L, Verpillat P. Epidemiology of systemic sclerosis and systemic sclerosis-associated interstitial lung disease. *Clin Epidemiol*. 2019;11:257-73.

3. Coi A, Barsotti S, Santoro M, Almerigogna F, Bargagli E, Caproni M, et al. Epidemiology of systemic sclerosis: a multi-database population-based study in Tuscany (Italy). *Orphanet J Rare Dis*. 2021;16(1):90.

4. Royle JG, Lanyon PC, Grainge MJ, Abhishek A, Pearce FA. The incidence, prevalence, and survival of systemic sclerosis in the UK Clinical Practice Research Datalink. *Clin Rheumatol*. 2018;37(8):2103-11.

5. Moinzadeh P, Kuhr S, Siebert E, Mueller-Ladner U, Riemekasten G, Gunther C, et al. Older age onset of systemic sclerosis - accelerated disease progression in all disease subsets. *Rheumatology (Oxford)*. 2020;59(11):3380-9.

6. Qiu M, Nian X, Pang L, Yu P, Zou S. Prevalence and risk factors of systemic sclerosis-associated interstitial lung disease in East Asia: A systematic review and meta-analysis. *Int J Rheum Dis*. 2021;24(12):1449-59.

7. Goh NS, Hoyle RK, Denton CP, Hansell DM, Renzoni EA, Maher TM, et al. Short-Term Pulmonary Function Trends Are Predictive of Mortality in Interstitial Lung Disease Associated With Systemic Sclerosis. *Arthritis Rheumatol*. 2017;69(8):1670-8.

8. Ramahi A, Lescoat A, Roofeh D, Nagaraja V, Namas R, Huang S, et al. Risk factors for lung function decline in systemic sclerosis-associated interstitial lung disease in a large single-centre cohort. *Rheumatology (Oxford)*. 2023;62(7):2501-9.

9. Hoffmann-Vold AM, Allanore Y, Alves M, Brunborg C, Airo P, Ananieva LP, et al. Progressive interstitial lung disease in patients with systemic sclerosis-associated interstitial lung disease in the EUSTAR database. *Ann Rheum Dis*. 2021;80(2):219-27.

10. Codes H, Guler AA, Campochiaro C, Cerinic MM, Castellvi I. Systemic sclerosis and interstitial lung disease: From pathogenesis, to screening, diagnosis, and classification. *Rev Colomb Rheumatol*. 2024;31:S54-S66.

11. Codes-Mendez H, Tandaian JL, Castillo D, Magallanes BP, Moya P, Diaz-Torné C, et al. AB1210 comprehensive analysis of clinical features in established systemic sclerosis interstitial lung disease. *Annals of the Rheumatic Diseases*. 2024;83:1942-3.

12. Sieiro Santos C, Antolin SC, Lorenzo JC, Garay CL, Morales CM, de Miguel EB, et al. KL6 and IL-18 levels are negatively correlated with respiratory function tests and ILD extent assessed on HRCT in patients with systemic sclerosis-related interstitial lung disease (SSc-ILD). *Semin Arthritis Rheum*. 2024;65:152366.

13. Kumanovics G, Gorbe E, Minier T, Simon D, Berki T, Czirkak L. Follow-up of serum KL-6 lung fibrosis biomarker levels in 173 patients with systemic sclerosis. *Clin Exp Rheumatol*. 2014;32(6 Suppl 86):S-138-44.

14. Disayabutr S, Raksasagulwong P, Muangchan C, Thiravit P, Wonglaksanapimon S. Circulating Biomarkers and Disease Activity in Systemic Sclerosis-Associated Interstitial Lung Disease. *J Med Assoc Thai*. 2023;106(6):565-71.

15. Koneva O, Garzanova L, Shayakhmetova R, Ovsyannikova O, Desinova O, Starovoytova M, Ananyeva L. Study of the value kl-6 serum level in assessing the progression of interstitial lung damage in systemic sclerosis. *Chest*. 2024;166(4):A6498-A9.
16. Elhai M, Hoffmann-Vold AM, Avouac J, Pezet S, Cauvet A, Leblond A, et al. Performance of Candidate Serum Biomarkers for Systemic Sclerosis-Associated Interstitial Lung Disease. *Arthritis Rheumatol*. 2019;71(6):972-82.
17. van den Hoogen F, Khanna D, Fransen J, Johnson SR, Baron M, Tyndall A, et al. 2013 classification criteria for systemic sclerosis: an American College of Rheumatology/ European League against Rheumatism collaborative initiative. *Arthritis Rheum*. 2013;65(11):2737-47.
18. Ledda RE, Campochiaro C. High resolution computed tomography in systemic sclerosis: From diagnosis to follow-up. *Rheumatol Immunol Res*. 2024;5(3):166-74.
19. Jung E, Suh CH, Kim HA, Jung JY. Clinical Characteristics of Systemic Sclerosis With Interstitial Lung Disease. *Arch Rheumatol*. 2018;33(3):322-7.
20. Volkmann ER, Kreuter M, Hoffmann-Vold AM, Wijsenbeek M, Smith V, Khanna D, et al. Dyspnoea and cough in patients with systemic sclerosis-associated interstitial lung disease in the SENSICIS trial. *Rheumatology (Oxford)*. 2022;61(11):4397-408.
21. Joy GM, Arbiv OA, Wong CK, Lok SD, Adderley NA, Dobosz KM, et al. Prevalence, imaging patterns and risk factors of interstitial lung disease in connective tissue disease: a systematic review and meta-analysis. *Eur Respir Rev*. 2023;32(167).
22. Khaled H, Lamiaa H. S, Ehab M. Correlation of high resolution CT patterns with pulmonary function tests in patients with interstitial lung diseases. *Egyptian Journal of Chest Diseases and Tuberculosis*. 2016;65(3):681-8.
23. Ishikawa N, Hattori N, Yokoyama A, Kohno N. Utility of KL-6/MUC1 in the clinical management of interstitial lung diseases. *Respir Investig*. 2012;50:3-13.