



DIỄN TIẾN Ở BỆNH NHÂN CÓ HÌNH ẢNH VIÊM PHỔI MÔ KẾ THÔNG THƯỜNG VÀ GỢI Ý VIÊM PHỔI MÔ KẾ THÔNG THƯỜNG TRÊN CT, PHÂN THEO NGUYÊN NHÂN GÂY BỆNH: NGHIÊN CỨU ĐOÀN HỆ HỒI CỨU

Dịch từ: **Yang S, Wang J, Sun D, Wang Y, Xue C and Ye Q** (2023) Disease progression in patients with usual interstitial pneumonia and probable UIP patterns on computed tomography with various underlying etiologies: a retrospective cohort study. *Front. Med.* 10:1246767. doi: 10.3389/fmed.2023.1246767

Người dịch: **BS. NGUYỄN THỊ KIÊN GIANG**
Khoa Hô hấp - Bệnh viện Đa khoa Trung ương Cần Thơ

Tổng quan: Hình ảnh viêm phổi mô kẽ thông thường (usual interstitial pneumonia - UIP) được gây ra bởi nhiều nguyên nhân khác nhau. Nghiên cứu nhằm xác định thời gian sống không phẫu thuật (transplant-free survival - TFS) và sự giảm dung tích sống gắng sức (forced vital capacity - FVC) ở bệnh nhân có hình ảnh UIP và gợi ý UIP trên CT do nhiều nguyên nhân.

Phương pháp: Nghiên cứu đoàn hệ hồi cứu, chọn những bệnh nhân bệnh phổi mô kẽ có hình ảnh UIP và gợi ý UIP trên CT. Dữ liệu về biểu hiện lâm sàng và tiên lượng của bệnh nhân được phân loại và so sánh theo nguyên nhân gây bệnh.

Kết quả: 591 bệnh nhân được phân thành các nhóm: Xơ phổi vô căn (idiopathic pulmonary fibrosis - IPF) ($n = 320$), bệnh phổi mô kẽ do bệnh mô liên kết (connective tissue disease - CTD-UIP) ($n = 229$), bệnh phổi mô kẽ do bụi phổi amiăng (asbestosis-UIP) ($n = 28$), và bệnh phổi mô kẽ do viêm phổi tăng cảm (hypersensitivity pneumonitis - HP-UIP) ($n = 14$). Trong các nhóm bệnh nhân trên, đều có yếu tố chung là: tuổi cao, tăng nồng độ cytokerin 21-1 trong huyết tương, và sự hiện diện của bạch cầu đa nhân trung tính trong dịch rửa phế quản phế nang. Nhóm bệnh nhân IPF có sự giảm FVC (133,9 mL/năm) chóng vánh hơn so với nhóm CTD-UIP (24,5 mL/năm, $p = 0,001$) và nhóm asbestosis-UIP (61,0 mL/năm, $p = 0,008$). Phân tích dưới nhóm CTD-UIP cho thấy bệnh nhân bệnh phổi mô kẽ do viêm khớp dạng thấp (rheumatoid arthritis - RA-UIP) (88,1 mL/năm) hay bệnh nhân bệnh phổi mô kẽ do viêm mạch liên quan kháng thể kháng tương bào bạch cầu đa nhân trung tính (antineutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitis - AAV-UIP) (72,9 mL/năm) có sự giảm FVC nhanh hơn nhóm bệnh nhân bệnh phổi mô kẽ có hội chứng Sjögren nguyên phát (primary Sjögren's syndrome - pSS-UIP) (25,9 mL/năm, $p < 0,05$). Đường cong Kaplan - Meier cho thấy nhóm IPF có TFS ngắn nhất (trung vị 55,9 tháng), kế đến là nhóm HP-UIP (57,5 tháng), CTD-UIP (66,7 tháng), và asbestosis-UIP (TFS chưa xác định). Nhóm RA-UIP hoặc AAV-UIP có tiên lượng không khác biệt so với nhóm IPF, trong khi nhóm asbestosis-UIP và pSS-UIP có tỉ lệ sống cao hơn.

Kết luận: Bệnh nhân UIP gây ra bởi các nguyên nhân khác nhau có một vài đặc điểm chung, tuy nhiên tiến triển bệnh lý và tỉ lệ sống khác nhau.

Từ khóa: viêm phổi mô kẽ thông thường, xơ phổi vô căn, nguyên nhân, chức năng phổi, thời gian sống không phẫu thuật.



TỔNG QUAN

Hình ảnh viêm phổi mô kẽ thông thường (UIP) là dạng thường gặp của viêm phổi mô kẽ, đặc trưng bởi sự xơ hóa không đồng nhất của nhu mô phổi, cùng với biến dạng cấu trúc, tích tụ nguyên bào sợi, và tổn thương dạng tổ ong. Thông thường, UIP được chẩn đoán bằng mô bệnh học, tuy nhiên đã có những bằng chứng cho thấy rằng chụp cắt lớp vi tính độ phân giải cao (high-resolution computed tomography - HRCT) có độ đặc hiệu cao trong chẩn đoán UIP, giúp giảm bớt nhu cầu sinh thiết phổi. Xơ phổi vô căn (IPF) gây nên dạng cơ bản của UIP, các dạng bệnh phổi mô kẽ (ILD) do nguyên nhân khác, bao gồm bệnh mô liên kết (CTD), viêm phổi tăng cảm (HP), và bệnh phổi amiăng (asbestosis) cũng có thể biểu hiện hình dạng UIP [1]. UIP được phân biệt với những dạng ILD khác như bệnh phổi mô kẽ không đặc hiệu (nonspecific interstitial pneumonia - NSIP), bệnh phổi cấu trúc (organizing pneumonia - OP), và bệnh phổi mô kẽ tế bào lympho (lymphocytic interstitial pneumonia - LIP) bởi quá trình xơ hóa diễn ra chủ yếu và tình trạng viêm tối thiểu, điều này làm tăng tỉ lệ tử vong, bất kể nó là vô căn hay thứ phát [2, 3].

Những cuộc thảo luận gần đây đã đề xuất việc thống nhất UIP thành một chẩn đoán độc lập do có sự giống nhau trong tiến triển và cơ chế bệnh sinh. Cách tiếp cận này có tiềm năng giúp tiến hành các thử nghiệm liệu pháp chống xơ hóa đối với UIP thứ phát hay các thử nghiệm thuốc điều trị mới [4]. Tuy nhiên, không có nhiều dữ liệu về UIP thứ phát, tương tự như CTD-UIP. Hơn nữa, những khảo sát gần đây về sự khác biệt giữa tỉ lệ sống của IPF và CTD-UIP đã cho thấy những kết quả không đồng nhất [5, 6]. Trong nghiên cứu này, chúng tôi tiến hành cuộc khảo sát toàn diện trên bệnh nhân có hình ảnh UIP và gợi ý UIP trên HRCT trong thời gian 10 năm tại cùng bệnh viện. Mục tiêu để xác định thời gian sống không phẫu thuật (transplant-free survival - TFS) và sự giảm dung tích sống gắng sức (forced vital capacity - FVC) ở bệnh nhân có hình ảnh UIP và gợi ý UIP trên HRCT do nhiều nguyên nhân.

PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

Thiết kế nghiên cứu và tiêu chuẩn chọn mẫu

Nghiên cứu quan sát, đoàn hệ hồi cứu được thực hiện tại Bệnh viện Triều Dương Bắc Kinh, Trung Quốc, đây là đơn vị chuyên khoa về ILD tại địa phương. Chúng tôi tầm soát tất cả bệnh nhân nội trú nhập viện trong thời gian từ tháng 1 năm 2012 đến tháng 12 năm 2021 và được chẩn đoán mới mắc ILD. Sau khi tuân thủ quy định trong chính sách y tế địa phương và đáp ứng những yêu cầu cá nhân của bệnh nhân nội trú, chúng tôi đã thu thập được bộ dữ liệu toàn diện để đánh giá lâm sàng, đặc biệt trên hệ cơ quan được khảo sát. Tiêu chuẩn chọn vào là sự xuất hiện của hình ảnh UIP hoặc gợi ý UIP trên HRCT. Tiêu chuẩn loại trừ bao gồm: (1) đã điều trị trước đó với thuốc ức chế miễn dịch hoặc thuốc chống xơ, (2) chẩn đoán không rõ ràng, (3) nhiễm khuẩn cấp tính, (4) khối u ác tính hoặc nghi ngờ ác tính được chẩn đoán trong 1 năm tính đến hiện tại, (5) tràn khí màng phổi hay thuyên tắc phổi tại thời điểm nhập viện, (6) không đủ cỡ mẫu phân tích, và (7) dữ liệu không đủ hoặc mất khi theo dõi. Nghiên cứu này tuân thủ nguyên



tắc của Tuyên ngôn Helsinki và những điều chỉnh bổ sung được chấp thuận bởi Hội đồng Đạo đức tại Bệnh viện Triều Dương Bắc Kinh.

Chẩn đoán và hình ảnh học

Bệnh nhân tham gia đến cuối nghiên cứu được thăm khám và hội chẩn lại bởi hội đồng đa chuyên khoa gồm: bác sĩ hô hấp, thấp khớp, và hình ảnh học. Chẩn đoán IPF dựa trên hướng dẫn năm 2018 của ATS/ERS/JRS/ALAT [7]. Bệnh nhân được chẩn đoán CTD nếu đạt đủ tiêu chuẩn của bất kỳ dạng CTD nào [8-13]. Bệnh phổi amiăng được chẩn đoán dựa trên phân loại của Tổ chức Lao động Quốc tế [14], và có tiền sử tiếp xúc với chất amiăng trắng. Chẩn đoán HP dựa trên hướng dẫn năm 2020 của ATS/JRS/ALAT [15].

Tất cả bệnh nhân được kiểm tra HRCT ngực với thời gian quét 1 giây, độ dày lát cắt 1,25mm, trong phạm vi 5mm từ đỉnh tới đáy phổi và quang trường bao gồm cả hai phổi. Các hình ảnh CT của bệnh nhân được gửi đến bác sĩ hình ảnh học và bác sĩ hô hấp để kết luận và không qua tham khảo triệu chứng lâm sàng. Trường hợp có sự không đồng tình trong kết luận giữa bác sĩ hình ảnh học và hô hấp, hình ảnh CT sẽ được chuyển đến bác sĩ chuyên khoa về ILD để kết luận. Hình ảnh UIP và nghi ngờ UIP được xác định bởi những yếu tố được liệt kê trong hướng dẫn năm 2018 của ATS/ERS/JRS/ALAT [7], bao gồm: tổn thương không đồng nhất thường gặp ở thùy dưới/ dưới màng phổi; tổn thương dạng lưới, dạng tổ ong (tổn thương dạng lưới đối với gợi ý UIP); có hoặc không có dẫn phế quản co kéo; và không có các đặc điểm loại trừ UIP (hình ảnh kính mờ có thể xuất hiện khi gợi ý UIP). Khí phế thũng được chẩn đoán khi xuất hiện những vùng giảm đậm độ, cho thấy sự mất đi rõ rệt cấu trúc thành phế nang, ước tính hơn 10% dung tích phổi [16]. Tăng áp phổi được xác định khi áp suất tâm thu động mạch phổi vượt quá 35 mmHg trên siêu âm tim [17].

Thu thập số liệu và theo dõi bệnh nhân

Đặc điểm nhân khẩu học, tiền sử hút thuốc, các chỉ số về thăm dò chức năng phổi và cận lâm sàng khác được thu thập tại thời điểm bệnh nhân được chẩn đoán ILD thông qua hồ sơ bệnh án. Các chỉ số FVC và FEV1 (forced expiratory volume in the first second - thể tích thở ra gắng sức trong 1 giây đầu) trước dùng thuốc dẫn phế quản và DLCO SB (single-breath diffusing capacity of the lung for carbon monoxide - khả năng khuếch tán qua màng phế nang mao mạch) được đo lường theo tiêu chuẩn của ATS/ERS [18,19], và phần trăm (%) giá trị dự đoán của những chỉ số trên cũng được ghi nhận. Tính chỉ số chức năng theo tuổi-giới (gender-age-physiology - GAP) qua các dữ liệu về: giới tính, tuổi, phần trăm giá trị dự đoán FVC, phần trăm giá trị dự đoán DLCO; và phân loại bệnh nhân theo các giai đoạn từ GAP I đến III [20]. Chỉ số chức năng tổng hợp (composite physiological index - CPI) được tính theo công thức [21]: $CPI = 91 - (0,65 \times \text{phần trăm dự đoán DLCO}) - (0,53 \times \text{phần trăm dự đoán FVC}) + (0,34 \times \text{phần trăm dự đoán FEV1})$.

Các chỉ số như: số lượng bạch cầu, bạch cầu đa nhân trung tính, bạch cầu lympho, bạch cầu đơn nhân, tốc độ máu lắng (erythrocyte sedimentation rate - ESR), protein phản ứng C (CRP), IgG, cytokeratin 21 - 1 (CYFRA21-1), kháng nguyên CEA, CA19-9, và CA125 cũng được thu thập.



Khoảng tham chiếu bình thường của mỗi dấu ấn trên như sau: CYFRA21-1 $\leq 2,08$ ng/mL, CEA ≤ 5 ng/mL, CA19-9 $\leq 37,00$ U/mL, CA125 $\leq 35,00$ U/mL. Thực hiện nội soi phế quản lấy lấy dịch rửa phế quản phế nang (bronchoalveolar lavage - BAL) theo hướng dẫn của ATS [22], và ghi nhận kết quả phân tích tế bào trong BAL. Kết quả phân tích tế bào BAL bình thường như sau: đại thực bào $\geq 80\%$, lympho bào $\leq 15\%$, bạch cầu đa nhân trung tính $\leq 3\%$, bạch cầu ái toan $\leq 1\%$.

Thu thập và theo dõi chỉ số FVC, thuốc điều trị, sinh hiệu quả mỗi lần bệnh nhân đến tái khám và qua phỏng vấn điện thoại với bệnh nhân hoặc thành viên gia đình. Hướng dẫn bệnh nhân sử dụng thuốc ức chế miễn dịch hoặc chống xơ hóa chỉ khi đã điều trị theo liệu trình hiện tại lâu hơn 6 tháng. Với mỗi bệnh nhân, sự giảm chức năng phổi được tính như sau: (FVC cuối cùng - FVC cơ bản)/thời gian theo dõi (đơn vị: năm) [23]. Thời gian thực hiện nghiên cứu trên mỗi bệnh nhân chính là thời gian sống không phẫu thuật (TFS), được định nghĩa là từ lúc được chẩn đoán ILD đến khi bệnh nhân phải tiến hành ghép phổi hay tử vong.

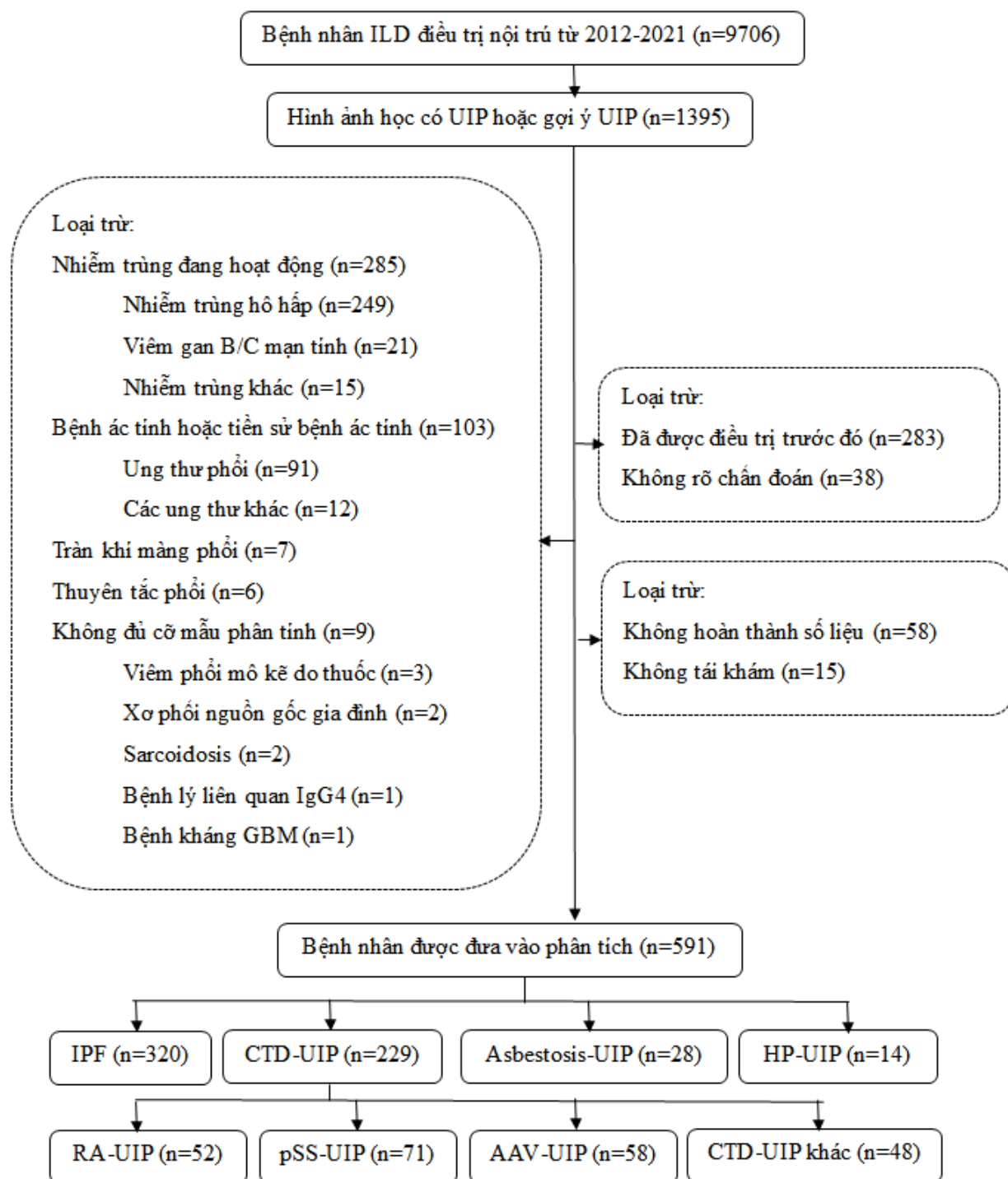
Phân tích dữ liệu

Dữ liệu được phân tích bằng phần mềm SPSS, phiên bản 23 (IBM Corp., Armonk, NY, Hoa Kỳ). Các giá trị định tính được trình bày dưới dạng tần số và tỷ lệ phần trăm, giá trị định lượng được trình bày dưới dạng chỉ số trung bình $\pm$ độ lệch chuẩn (SD) hoặc trung vị và khoảng tứ phân vị (IQR). Phân tích sự khác biệt giữa các biến liên tục bằng kiểm định phương sai một chiều hay Mann-Whitney U test, các giá trị định tính được đánh giá bằng kiểm định chi bình phương. Thời gian sống được phân tích qua đường cong Kaplan-Meier và log-rank test. Khi log-rank test có ý nghĩa thống kê, hiệu chỉnh Bonferroni được áp dụng cho các phép so sánh và giá trị alpha được thiết lập ở 0,0083 (0,05/6 kiểm định). Áp dụng hồi qui Cox và phân tích nhị biến để xác định các biến giúp tiên lượng khả năng tử vong hoặc ghép phổi, tính hazard ratio (HR) và khoảng tin cậy 95% (confidence interval - CI). Phân tích được xem là có ý nghĩa thống kê khi giá trị $p < 0,05$.

KẾT QUẢ

Đối tượng nghiên cứu

Trong thời gian từ 2012 đến 2021, tổng cộng có 9.796 bệnh nhân nội trú được phát hiện ILD trên HRCT ngực thông qua tầm soát ban đầu. Trong số này, 1.395 bệnh nhân có hình ảnh UIP hoặc gợi ý UIP trên HRCT. Sau khi áp dụng các tiêu chuẩn chọn mẫu cũng như tiêu chuẩn loại trừ, có 591 bệnh nhân đủ điều kiện tham gia nghiên cứu. Lý do nhập viện của những bệnh nhân trên bao gồm: khó thở (45,5%), ho (31,6%), sưng hoặc đau khớp (7,4%), sốt (4,3%), khô miệng (2,5%), bất thường trên hình ảnh chụp ngực (2,0%), đau ngực (1,9%), ho ra máu (1,9%), phù (1,4%), tiểu máu (0,8%), mệt mỏi (0,7%). Bệnh nhân được phân thành bốn nhóm: IPF ($n = 320$), CTD-UIP ($n = 229$), asbestosis-UIP ($n = 28$), HP-UIP ($n = 14$). Trong nhóm CTD-UIP, có 52 bệnh nhân RA-UIP, 71 bệnh nhân pSS-UIP, 58 bệnh nhân AAV-UIP và 48 bệnh nhân với các dạng CTD-UIP khác, bao gồm 10 bệnh nhân đa xơ cứng, 2 bệnh nhân viêm da cơ, 8 bệnh nhân CTD hỗn hợp, 28 bệnh nhân viêm phổi kẽ có đặc điểm tự miễn. Sơ đồ minh họa chi tiết quy trình chọn mẫu được trình bày tại Hình 1.



Hình 1. Sơ đồ minh họa quy trình chọn mẫu. ILD, interstitial lung disease (bệnh phổi mô kẽ); UIP, usual interstitial pneumonia (viêm phổi mô kẽ thông thường); IP, interstitial pneumonia (viêm phổi mô kẽ); GBM, glomerular basement membrane (màng đáy cầu thận); IPF, idiopathic pulmonary fibrosis (xơ phổi vô căn); CTD, connective tissue disease (bệnh mô liên kết); HP, hypersensitivity pneumonitis (viêm phổi tăng cảm); RA, rheumatoid arthritis (viêm khớp dạng thấp); pSS, primary Sjögren's syndrome (hội chứng Sjögren nguyên phát); AAV, anti-neutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitis (viêm mạch liên quan kháng thể kháng tương bào bạch cầu đa nhân trung tính).



Đặc điểm lâm sàng và nhân khẩu học

Độ tuổi trung bình của bệnh nhân là 65,5 tuổi, BMI trung bình là 24,2 kg/m². Có 430 nam (72,8%) trong tổng số bệnh nhân nghiên cứu và 351 người (59,4%) có tiền sử hút thuốc.

Có tổng số 436 bệnh nhân (73,8%) có hình ảnh UIP và 155 người (26,2%) có hình ảnh gợi ý UIP trên HRCT. Tại thời điểm được chẩn đoán, FVC trung bình là 2,8 L, FVC% dự đoán, FEV1% dự đoán, DLCO SB% dự đoán lần lượt là 86,6%, 87,6%, 53,6%. Trung vị của chỉ số GAP là 3,0 (khoảng tứ phân vị: 2,0 - 4,0), bao gồm 375 bệnh nhân (63,5%) được phân loại giai đoạn I, 180 bệnh nhân (30,4%) giai đoạn II và 36 người (6,1%) giai đoạn III. Trung bình chỉ số CPI là 40,0 (Bảng 1). Phân tích giữa các nhóm cho thấy nhóm CTD-UIP có tỉ lệ nam ít hơn (58,1% so với 83,8%, $p < 0,001$), BMI cũng thấp hơn (23,5 kg/m² so với 24,8 kg/m², $p < 0,001$) và có ít bệnh nhân có tiền sử hút thuốc hơn (51,1% so với 66,3%, $p < 0,001$) so với nhóm IPF. Các giá trị tuổi, tỉ lệ UIP/ nghi ngờ UIP, chức năng phổi, chỉ số GAP, CPI tại thời điểm chẩn đoán cũng được so sánh phân theo các nhóm.

Bảng 1. Đặc điểm nhân trắc học của bệnh nhân UIP phân theo các nguyên nhân gây bệnh.

	Tổng	IPF	CTD-UIP	Asbestos is-UIP	HP-UIP	Giá trị p
N	591	320	229	28	14	
Tuổi, năm	65.5 ± 9.1	65.3 ± 8.9	65.7 ± 9.8	68.3 ± 7.3	61.9 ± 6.5	0.160
Giới tính nam, n (%)	430 (72.8)	268 (83.8)	133 (58.1) ^a	20 (71.4)	9 (64.3)	<0.001
BMI, kg/m ²	24.2 ± 3.7	24.8 ± 3.7	23.5 ± 3.6 ^a	24.9 ± 3.8	23.8 ± 3.9	<0.001
Hút thuốc lá, n (%)	351 (59.4)	212 (66.3)	117 (51.1) ^a	14 (50.0)	8 (57.1)	0.003
UIP/gợi ý UIP	436/155	231/89	177/52	19/9	9/5	0.387
Chức năng phổi						
FVC, L	2.8 ± 0.8	2.9 ± 0.8	2.7 ± 0.8	2.6 ± 0.9	2.8 ± 1.0	0.075
FVC% dự đoán	86.6 ± 20.4	85.4 ± 19.9	88.0 ± 21.3	88.1 ± 19.0	87.6 ± 20.6	0.582
FEV1% dự đoán	87.6 ± 19.7	87.0 ± 19.3	88.4 ± 20.3	86.8 ± 19.3	89.9 ± 21.6	0.881
DLCOsb% dự đoán	53.6 ± 20.1	52.6 ± 20.2	52.6 ± 19.5	60.7 ± 18.1	62.3 ± 20.7	0.083
Chỉ số GAP	3.0 (2.0-4.0)	3.0 (2.0-4.0)	3.0 (2.0-4.0)	3.0 (2.0-4.0)	2.0 (1.0-2.5)	0.077
Giai đoạn I, n (%)	375 (63.5)	199 (62.2)	146 (63.8)	18 (64.3)	12 (85.7)	0.361
Giai đoạn II, n (%)	180 (30.4)	98 (30.6)	72 (31.4)	9 (32.1)	1 (7.1)	0.299
Giai đoạn III, n (%)	36 (6.1)	23 (7.2)	11 (4.8)	1 (3.6)	1 (7.1)	0.644



Chỉ số CPI	40.0 ± 16.2	41.1 ± 16.2	39.9 ± 16.3	34.5 ± 13.0	35.5 ± 17.9	0.169
------------	-------------	-------------	-------------	-------------	-------------	-------

Số liệu được trình bày dưới dạng trung bình ± độ lệch chuẩn hoặc trung vị (tứ phân vị) hoặc n (%). UIP, usual interstitial pneumonia (viêm phổi mô kẽ thông thường); IPF, idiopathic pulmonary fibrosis (xơ phổi vô căn); CTD, connective tissue disease (bệnh mô liên kết); HP, hypersensitivity pneumonitis (viêm phổi tăng cảm); BMI, body mass index (chỉ số khối cơ thể); FVC, forced vital capacity (dung tích sống gắng sức); FEV1, forced expiratory volume in the first second (dung tích thở ra gắng sức trong giây đầu tiên); DLCOsb, single-breath diffusing capacity of the lung for carbon monoxide (khả năng khuếch tán qua màng phế nang mao mạch); GAP, gender-age-physiology (chỉ số chức năng theo tuổi - giới); CPI, composite physiologic index (chỉ số sinh lý tổng hợp). ^ap<0.0083 so với nhóm IPF.

Trong các xét nghiệm cận lâm sàng, số lượng bạch cầu đa nhân trung tính, ESR, CRP, nồng độ IgG của nhóm CTD-UIP là cao hơn đáng kể so với 3 nhóm còn lại ($p < 0,001$). Đối với các dấu ấn ung thư, nhóm IPF có nồng độ CEA cao hơn CTD-UIP (3,3 so với 2,4, $p < 0,001$) trong khi nồng độ CA 19-9 và CA125 của nhóm CTD-UIP cao hơn các nhóm khác ($p < 0,001$). Thực hiện nội soi phế quản lấy dịch rửa phế quản phế nang trên 307 bệnh nhân (51,9%), trung vị của phần trăm đại thực bào, bạch cầu đa nhân trung tính, lympho bào, bạch cầu ái toan trong dịch rửa lần lượt là 60,0%, 28,0%, 6%, 1%. Trên bệnh nhân ở nhóm IPF, CTD-UIP, asbestosis-UIP, và HP-UIP, số trung vị của phần trăm bạch cầu đa nhân trung tính lần lượt là 29,0%, 30,0%, 23,5%, 22,0%, các chỉ số này vượt quá chỉ số bình thường (3%). (Bảng 2)

Bảng 2. Chỉ số cận lâm sàng của bệnh nhân UIP phân theo các nguyên nhân gây bệnh.

	Tổng	IPF	CTD-UIP	Asbestos is-UIP	HP-UIP	Giá trị p
N	591	320	229	28	14	
<i>Phân tích tế bào máu</i>						
Leucocytes, $\times 10^9/L$	6.7 ± 1.9	6.6 ± 1.6	6.9 ± 2.3 ^{b,c}	6.1 ± 1.4	5.9 ± 1.3	0.032
Neutrophils, $\times 10^9/L$	4.0 ± 1.6	3.8 ± 1.2	4.4 ± 2.0 ^{a,b,c}	3.6 ± 1.0	3.1 ± 1.2	<0.001
Lymphocytes, $\times 10^9/L$	1.9 ± 0.7	2.1 ± 0.7	1.8 ± 0.7 ^a	1.9 ± 0.6	2.1 ± 0.6	<0.001
Monocytes, $\times 10^9/L$	0.5 ± 0.2	0.5 ± 0.1	0.4 ± 0.2	0.5 ± 0.1	0.4 ± 0.1	0.587
Tốc độ máu lắng, mm/h	15.0 (6.0-29.0)	10.0 (3.0-18.0)	27.0 (15.0-51.0) ^{a,b,c}	12.0 (3.0-18.0)	6.5 (2.0-18.0)	<0.001
CRP, mg/dL	0.4 (0.2-0.7)	0.3 (0.2-0.6)	0.7 (0.3-2.4) ^{a,b,c}	0.4 (0.2-0.6)	0.2 (0.1-0.3)	<0.001
IgG, mg/dL	1480.2	1365.2	1657.5	1269.4	1383.6	<0.001



	± 430.3	± 321.5	± 512.9 ^{a,b,c}	± 204.3	± 222.9	
Chất chỉ điểm ung thư trong huyết thanh	557 (94.2)	307 (95.9)	212 (92.6)	25 (89.3)	13 (92.9)	0.242
CYFRA21-1, ng/mL	3.1 (2.5-4.1)	3.2 (2.6-4.2)	3.0 (2.4-4.0)	2.7 (2.0-3.8)	3.1 (2.7-4.0)	0.211
CEA, ng/mL	2.9 (1.8-4.5)	3.3 (2.1-5.2)	2.4 (1.6-3.8) ^a	2.9 (1.3-3.6)	2.6 (1.1-6.5)	<0.001
CA19-9, U/mL	17.5 (7.9-43.8)	15.9 (7.0-40.2)	21.4 (11.8-68.7) ^{a,b,c}	14.6 (7.6-30.9)	14.5 (8.9-49.7)	0.003
CA125, U/mL	19.2 (10.4-37.3)	15.4 (10.1-31.1)	24.6 (12.4-45.3) ^{a,b,c}	13.4 (8.7-31.3)	10.4 (8.2-39.8)	<0.001
Tế bào học BALF	307 (51.9)	179 (55.9) ^c	108 (47.2) ^c	6 (21.4) ^{a,c}	14 (100.0)	<0.001
Macrophages, %	60.0 (47.3-70.0)	60.0 (47.5-70.0)	57.0 (36.0-70.0)	72.5 (64.3-76.3)	65.0 (49.0-69.0)	0.266
Neutrophils, %	28.0 (20.0-45.0)	29.0 (21.0-45.0)	30.0 (19.0-56.0)	23.5 (15.3-28.3)	22.0 (15.0-26.0)	0.034
Lymphocytes, %	6.0 (2.0-8.4)	5.5 (2.0-8.0) ^c	5.0 (2.0-8.0) ^c	5.0 (3.8-7.0) ^c	13.0 (7.0-20.0)	0.004
Eosinophils, %	1.0 (0-3.0)	1.0 (0-3.0)	1.0 (0-3.0)	1.0 (0-3.3)	2.0 (0.5-4.0)	0.682

Số liệu được trình bày dưới dạng trung bình ± độ lệch chuẩn hoặc trung vị (tứ phân vị) hoặc n (%). UIP, usual interstitial pneumonia (viêm phổi mô kẽ thông thường); IPF, idiopathic pulmonary fibrosis (xơ phổi vô căn); CTD, connective tissue disease (bệnh mô liên kết); HP, hypersensitivity pneumonitis (viêm phổi tăng cảm); ESR, cells erythrocyte sedimentation rate (tốc độ máu lắng); CRP, C-reactive protein (protein phản ứng C); IgG, immunoglobulin G; CYFRA21-1, cytokeratin 21-1; CEA, carcinoembryonic antigen; CA, carbohydrate antigen; BALF, dịch rửa phế quản phế nang.

^ap<0.0083 so với nhóm IPF.

^bp<0.0083 so với nhóm AS-UIP.

^cp<0.0083 so với nhóm HP-UIP.

Theo dõi bệnh nhân

Đối với những bệnh nhân có hình ảnh UIP, tần suất xuất hiện biến chứng khí phế thũng hay tăng áp phổi lần lượt là 31,1% và 17,9% và không có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê giữa các bệnh nhân. Trung vị của thời gian theo dõi là 46,4 tháng, trong thời gian theo dõi, có 213 bệnh nhân (36,0%) sử dụng thuốc ức chế miễn dịch, 125 bệnh nhân (21,2%) sử dụng thuốc chống xơ hóa, ghép phổi được tiến hành trên 9 bệnh nhân (1,5%). Trung vị của độ giảm FVC hàng năm là 76,0 mL. Tỷ lệ bệnh nhân sống không phẫu thuật sau 1 năm, 3 năm, 5 năm lần lượt là 90,0%, 71,0%, 52,3%. Thực hiện so sánh giữa các bệnh nhân, nhóm IPF sử dụng thuốc chống xơ hóa thường xuyên hơn nếu so với nhóm CTD-UIP (29,7% so với 12,2%, $p < 0,001$) và nhóm asbestosis-UIP (29,7% so với 0, $p < 0,001$). Số trung vị của độ giảm FVC của nhóm IPF (133,9 mL/năm) chóng



vánh hơn nhóm CTD-UIP (24,5 mL/năm, $p = 0,001$) và nhóm asbestosis-UIP (61,0 mL/năm, $p = 0,008$). (Bảng 3)

Bảng 3. Bệnh đồng mắc, phương pháp điều trị, sự suy giảm FVC và tỷ lệ sống không phẫu thuật của bệnh nhân UIP phân theo các nguyên nhân gây bệnh.

	Tổng	IPF	CTD-UIP	Asbestos is-UIP	HP-UIP	Giá trị p
N	591	320	229	28	14	
Khí phế thũng, n (%)	184 (31.1)	112 (35.0)	63 (27.5)	7 (25.0)	2 (14.3)	0.111
Tăng áp phổi, n (%)	106 (17.9)	56 (17.5)	43 (18.8)	6 (21.4)	1 (7.1)	0.679
Thời gian theo dõi, tháng	46.4 (23.5-68.1)	45.9 (24.2-66.9)	47.9 (21.9-71.1)	51.8 (39.7-72.6)	40.4 (17.1-53.4)	0.328
<i>Điều trị, n (%)</i>						
Thuốc ức chế miễn dịch	213 (36.0)	14 (4.4)	187 (81.7) ^{a,b}	0 (0)	12 (85.7) ^{a,b}	<0.001
Thuốc chống xơ hóa	125 (21.2)	95 (29.7)	28 (12.2) ^a	0 (0) ^a	2 (14.3)	<0.001
Ghép phổi	9 (1.5)	6 (1.9)	3 (1.3)	0 (0)	0 (0)	0.867
Δ FVC, mL/năm	76.0 (-7.7-203.4)	133.9 (39.3-269.1)	24.5 (-72.8-158.9) ^a	61.0 (37.9-119.8) ^a	86.0 (-186.1-213.5)	0.003
<i>Tỷ lệ sống không phẫu thuật, %</i>						
1 năm	90.0%	89.4%	89.5%	96.4%	92.9%	—
3 năm	71.0%	68.3%	71.6%	88.7%	82.5%	—
5 năm	52.3%	48.1%	55.2%	78.3%	47.2%	—

Số liệu được trình bày dưới dạng trung bình $\pm$ độ lệch chuẩn hoặc trung vị (tứ phân vị) hoặc n (%). UIP, usual interstitial pneumonia (viêm phổi mô kẽ thông thường); IPF, idiopathic pulmonary fibrosis (xơ phổi vô căn); CTD, connective tissue disease (bệnh mô liên kết); HP, hypersensitivity pneumonitis (viêm phổi tăng cảm); FVC, forced vital capacity (dung tích sống gắng sức); TFS, transplant-free survival (tỷ lệ sống không phẫu thuật).

^a $p < 0.0083$ so với nhóm IPF.

^b $p < 0.0083$ so với nhóm AS-UIP.

Phân tích dưới nhóm

Phân tích dưới nhóm được thực hiện riêng cho nhóm bệnh nhân CTD-UIP. So sánh đặc điểm nhân khẩu học và kết quả xét nghiệm cận lâm sàng của các nhóm bệnh nhân RA-UIP, pSS-UIP,



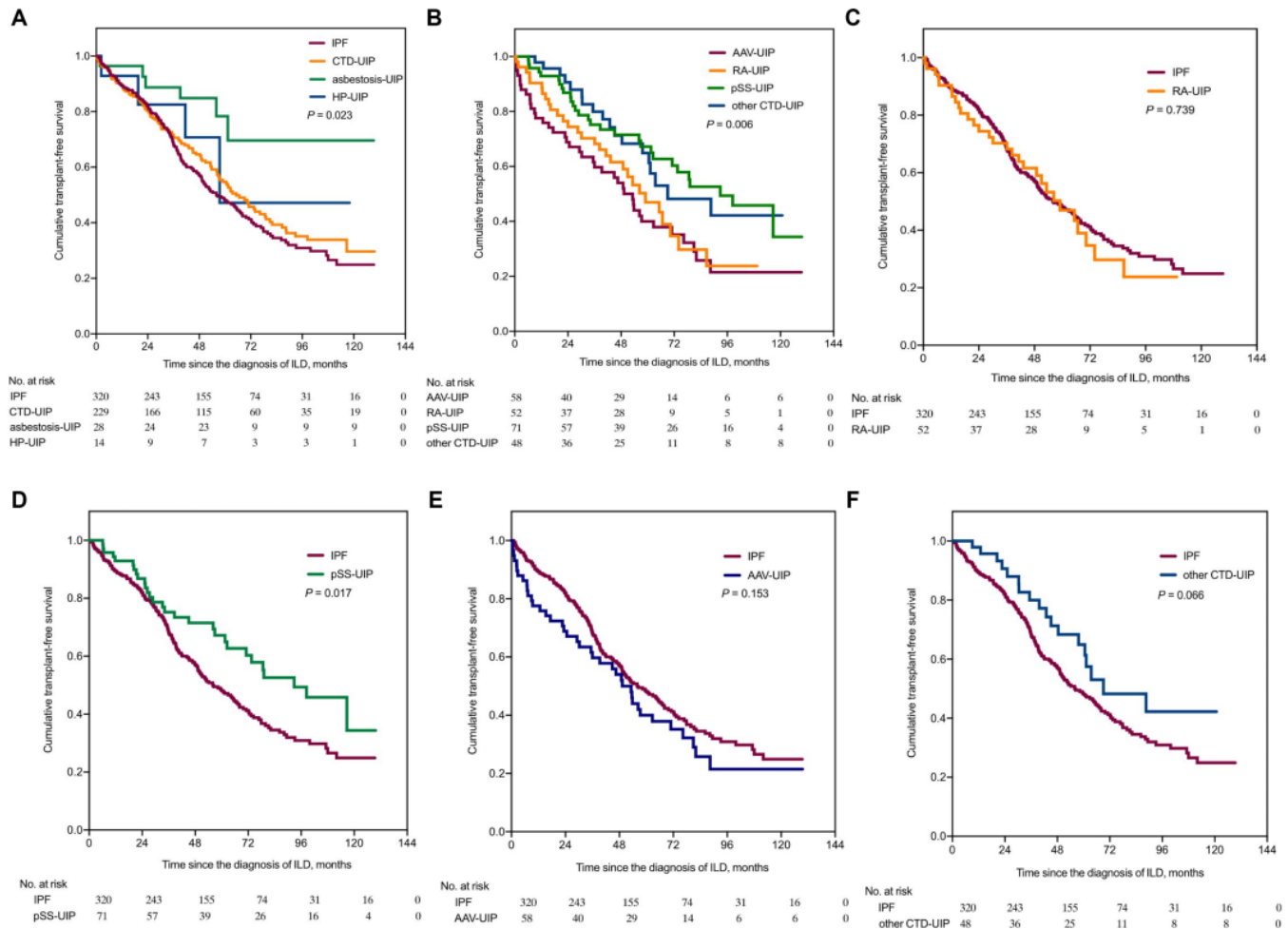
AAV-UIP và CTD-UIP khác. Tuy nhiên, nhóm bệnh nhân AAV-UIP được nhận thấy chỉ số cao hơn ở các biến độ tuổi, số lượng bạch cầu, bạch cầu đa nhân trung tính, ERS, nồng độ CRP. Tỷ lệ suy giảm FVC là khác nhau giữa các nhóm: nhóm RA-UIP (88,1 mL/năm) và AAV-UIP (72,9 mL/năm) có sự giảm nhanh hơn rõ rệt so với nhóm pSS-UIP (25,9 mL/năm) và nhóm CTD-UIP khác (20,7 mL/năm), với $p < 0,05$ (Bảng phụ S1).

Thực hiện so sánh bổ sung tại nhóm IPF và nhóm CTD-UIP trên các bệnh nhân có hoặc không có khí phế thũng, cùng với những bệnh nhân có hoặc không có tăng áp phổi cho thấy: bệnh nhân có khí phế thũng có trung vị độ giảm FVC hàng năm chậm hơn người không có khí phế thũng, kết quả giống nhau giữa nhóm IPF (50,7 mL/năm so với 177,3 mL/năm, $p = 0,047$) và nhóm CTD-UIP (-35,6 mL/năm so với 38,9 mL/năm, $p = 0,024$). Tuy nhiên, bệnh nhân có tăng áp phổi lại có TFS ngắn hơn rõ rệt so với người không có tăng áp phổi, ở nhóm IPF (35,9 so với 65,2 tháng, $p < 0,001$) và nhóm CTD-UIP (28,5 so với 80,9 tháng, $p < 0,001$) (Bảng phụ S2, S3).

Thời gian sống không phẫu thuật và các yếu tố nguy cơ

Đường cong Kaplan-Meier tại Hình 2 minh họa sự khác biệt TFS của bệnh nhân UIP phân theo các nguyên nhân khác nhau. Những sự khác biệt giữa những nhóm IPF, CTD-UIP, asbestosis-UIP, và HP-UIP là có ý nghĩa thống kê ($p = 0,023$) (Hình 2A). TFS của các nhóm lần lượt là: IPF (trung vị 55,9 tháng), CTD-UIP (trung vị 66,7 tháng), HP-UIP (57,5 tháng). Bệnh nhân asbestosis-UIP cho thấy khả năng sống cao nhất, khi số liệu TFS của nhóm này vẫn chưa thu thập được cho đến khi kết thúc nghiên cứu. So sánh từng cặp nhận thấy có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê giữa bệnh nhân IPF và asbestosis-UIP (log-rank $p < 0,001$). Mặc dù nhóm CTD-UIP có khả năng sống sót cao hơn asbestosis-UIP ($p = 0,017$) trên hiệu chỉnh Bonferroni, điều này lại không có ý nghĩa thống kê.

Ngoài ra, khác biệt TFS cũng được tìm thấy khi phân tích dưới nhóm CTD-UIP ($p = 0,006$) (Hình 2B). Nhóm AAV-UIP (trung vị TFS 49,3 tháng) và RA-UIP (trung vị TFS 59,0 tháng) có tiên lượng sống thấp nhất, nhóm pSS-UIP (trung vị TFS 92,8 tháng) và nhóm CTD-UIP khác (trung vị TFS 69,1 tháng) có tiên lượng tốt hơn. Sự khác biệt giữa nhóm AAV-UIP và pSS-UIP là có ý nghĩa thống kê (log-rank $p < 0,001$), khả năng sống sót của nhóm pSS-UIP cao hơn so với RA-UIP ($p = 0,017$). Nếu xem IPF là nhóm chứng, ta nhận thấy cả nhóm RA-UIP và AAV-UIP đều không cho thấy khả năng sống cao hơn, trong khi đó nhóm pSS-UIP ($p = 0,017$) lại cho thấy tỷ lệ sống khả quan hơn và có ý nghĩa thống kê, nhóm CTD-UIP khác cũng có khả năng sống cao hơn ($p = 0,066$). (Hình 2C-F)



Hình 2. Đường cong Kaplan-Meier so sánh thời gian sống không phẫu thuật của bệnh nhân UIP phân theo các nguyên nhân gây bệnh. TFS, transplant-free survival (thời gian sống không phẫu thuật). **(A)** So sánh TFS giữa nhóm IPF, CTD-UIP, asbestosis-UIP, và HP-UIP ($p = 0.023$). **(B)** So sánh TFS giữa nhóm RA-UIP, pSS-UIP, AAV-UIP, và CTD-UIP khác ($p = 0.006$). **(C)** So sánh TFS giữa nhóm IPF và RA-UIP [HR = 1.069 (95% CI: 0.715, 1.597), $p = 0.739$, so sánh với IPF]. **(D)** So sánh TFS giữa nhóm IPF và pSS-UIP [HR = 0.624 (95% CI: 0.446, 0.872), $p = 0.017$, so sánh với IPF]. **(E)** So sánh TFS giữa nhóm IPF và AAV-UIP [HR = 1.286 (95% CI: 0.882, 1.875), $p = 0.153$, so sánh với IPF]. **(F)** So sánh TFS giữa nhóm IPF and CTD-UIP khác, [HR = 0.638 (95% CI: 0.425, 0.958), $p = 0.066$, so sánh với IPF]. IPF, idiopathic pulmonary fibrosis (xơ phổi vô căn); CTD, connective tissue disease (bệnh mô liên kết); UIP, usual interstitial pneumonia (viêm phổi mô kẽ thông thường); HP, hypersensitivity pneumonitis (viêm phổi mô kẽ); RA, rheumatoid arthritis (viêm khớp dạng thấp); pSS, primary Sjögren's syndrome (hội chứng Sjögren nguyên phát); AAV, anti-neutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitis (viêm mạch liên quan kháng thể kháng tương bào bạch cầu đa nhân trung tính); HR, hazard ratio; CI, confidence interval (khoảng tin cậy).

Phân tích nhị biến chỉ ra rằng: độ tuổi (HR 1,043, $p < 0,001$) và tăng áp phổi (HR 1,769, $p = 0,002$) là những yếu tố nguy cơ. Nữ giới, hình ảnh gợi ý UIP (HR 0,433, $p < 0,001$, so với UIP), FVC% dự đoán (HR 0,971, $p < 0,001$), DLCO SB% dự đoán (HR 0,971, $p < 0,001$), và pSS-UIP (HR 0,599, $p = 0,011$, so với IPF), asbestosis-UIP (HR 0,320, $p = 0,006$, so với IPF) là các yếu tố bảo vệ khỏi



tử vong và ghép phổi. Mô hình hồi qui Cox chỉ ra rằng tác động của các nguyên nhân gây bệnh lên thời gian sống là như nhau ngay cả khi đã hiệu chỉnh các yếu tố như tuổi, giới, hình ảnh học, chức năng phổi, và tăng áp phổi tại thời điểm được chẩn đoán. (Bảng 4)

Bảng 4. Những yếu tố nguy cơ liên quan đến tử vong và ghép phổi ở bệnh nhân UIP.

Yếu tố	Phân tích đơn biến		Phân tích đa biến	
	HR (95% CI)	Giá trị p	HR (95% CI)	Giá trị p
<i>Tuổi</i>	1.038 (1.024-1.051)	<0.001	1.043 (1.025-1.060)	<0.001
<i>Giới tính</i>				
Nam	1.000 (giá trị tham khảo)	—	—	—
Nữ	0.649 (0.496-0.849)	0.002	0.981 (0.632-1.525)	0.933
BMI	0.981 (0.950-1.013)	0.235	—	—
Tiền sử hút thuốc lá	1.244 (0.988-1.566)	0.063	1.106 (0.771-1.587)	0.583
<i>Hình ảnh học</i>				
UIP	1.000 (giá trị tham khảo)	—	—	—
Gợi ý UIP	0.433 (0.315-0.596)	<0.001	0.664 (0.434-0.954)	0.049
FVC% dự đoán	0.971 (0.964-0.977)	<0.001	0.977 (0.968-0.987)	<0.001
DLCOb% dự đoán	0.971 (0.965-0.978)	<0.001	0.986 (0.977-0.996)	0.004
Khí phế thũng	0.909 (0.710-1.164)	0.449	—	—
PHT	2.319 (1.779-3.023)	<0.001	1.769 (1.236-2.533)	0.002
<i>Nguyên nhân gây bệnh</i>				
IPF	1.000 (giá trị tham khảo)	—	—	—
RA-UIP	1.070 (0.723-1.584)	0.735	1.003 (0.581-1.733)	0.991
pSS-UIP	0.599 (0.404-0.888)	0.011	0.624 (0.423-0.987)	0.047



AAV-UIP	1.286 (0.910-1.818)	0.155	0.804 (0.462-1.400)	0.441
CTD-UIP khác	0.631 (0.388-1.024)	0.062	0.563 (0.307-1.033)	0.063
Asbestosis-UIP	0.320 (0.142-0.722)	0.006	0.154 (0.038-0.630)	0.008
HP-UIP	0.828 (0.340-2.014)	0.677	1.953 (0.735-4.873)	0.170

HR, hazard ratio; CI, confidence interval (khoảng tin cậy); BMI, body mass index (chỉ số khối cơ thể); UIP, usual interstitial pneumonia (viêm phổi mô kẽ thông thường); FVC, forced vital capacity (dung tích sống gắng sức); DLCOsb, single-breath diffusing capacity of the lung for carbon monoxide (khả năng khuếch tán qua màng phế nang mao mạch); PHT, pulmonary hypertension (tăng áp phổi); IPF, idiopathic pulmonary fibrosis (xơ phổi vô căn); RA, rheumatoid arthritis (viêm khớp dạng thấp); pSS, primary Sjögren's syndrome (hội chứng Sjögren nguyên phát); AAV, anti-neutrophil cytoplasmic antibody associated vasculitis (viêm mạch liên quan kháng thể kháng tương bào bạch cầu đa nhân trung tính); CTD, connective tissue disease (bệnh mô liên kết); HP, hypersensitivity pneumonitis (viêm phổi tăng cảm).

BÀN LUẬN

Nghiên cứu chủ yếu trên bệnh nhân ILD có hình ảnh UIP và nghi ngờ UIP trên HRCT. Nghiên cứu của chúng tôi cho thấy rằng có sự không đồng nhất trong diễn tiến bệnh và có một số đặc điểm chung trên bệnh nhân UIP do các nguyên nhân gây bệnh khác nhau.

Trong nghiên cứu này, chúng tôi quan sát thấy sự giảm FVC và TFS không đồng đều giữa những bệnh nhân UIP thuộc các nguyên nhân khác nhau. Bệnh bụi phổi amiăng, đặc trưng bởi những đường mờ lộn xộn thường gặp ở thùy dưới, hình ảnh kính mờ, đậm độ không đồng nhất cùng với bất thường tại màng phổi; được cho là do hít phải amiăng trong thời gian dài [24]. Trong một nghiên cứu gần đây, chúng tôi quan sát trên 9,8% (20/204) bệnh nhân bụi phổi amiăng có hình ảnh UIP trên HRCT [25], tuy nhiên dữ liệu của nghiên cứu còn hạn chế do thời gian sống của bệnh nhân nhóm asbestosis-UIP là khá lâu. Quá trình tiến triển bệnh lý trên bệnh nhân asbestosis-UIP diễn ra chậm, do đó họ có khả năng sống cao hơn nhóm IPF, mặc dù triệu chứng lâm sàng và các chỉ số xét nghiệm cận lâm sàng của hai nhóm là giống nhau. Đối với bệnh nhân nhóm pSS-UIP, họ cũng cho thấy tiên lượng tốt hơn so với IPF. Xét nghiệm mô bệnh học vi thể chỉ ra rằng hình ảnh tích tụ nguyên bào sợi – đặc trưng của IPF, cũng được thấy không thường xuyên ở nhóm pSS-UIP và asbestosis-UIP. Những dấu hiệu: viêm mô kẽ, thâm nhiễm tương bào, tăng sinh trung tâm nang bạch huyết, nang, viêm tiểu phế quản, viêm màng phổi là những đặc điểm thường gặp trên bệnh nhân pSS-UIP [26, 27]. Các nghiên cứu gần đây đã ứng dụng trí tuệ nhân tạo đánh giá hình ảnh tích tụ nguyên bào sợi cho rằng: kích thước vùng tích tụ này càng lớn sẽ làm xấu đi tiên lượng trên bệnh nhân IPF [28]. Tương tự, nghiên cứu trên bệnh nhân HP mạn tính cũng chỉ ra rằng sự tích tụ của nguyên bào sợi là một yếu tố tiên lượng độc lập đến thời gian tử vong hoặc ghép phổi [29]. Vì vậy, chúng tôi cho rằng số lượng điểm tập trung nguyên bào sợi là một trong những yếu tố quan trọng của quá trình tiến triển xơ hóa và khác biệt của tỉ lệ tử vong



của bệnh nhân UIP. Tuy nhiên vẫn chưa rõ các yếu tố ảnh hưởng đến sự xuất hiện và số lượng điểm tích tụ nguyên bào sợi.

Trái ngược với nhóm pSS-UIP, tỉ lệ giảm FVC và TFS của bệnh nhân nhóm RA-UIP và AAV-UIP là tương đương với nhóm IPF. Điều này góp phần giải thích sự khác biệt trong tiên tượng của nhóm CTD-UIP và IPF, vì số liệu của nhóm CTD-UIP được tổng hợp từ các nhóm nhỏ khác [5, 6]. Các nghiên cứu so sánh giữa nhóm RA-UIP và IPF, hay AAV-UIP và IPF cũng có kết quả tương tự nghiên cứu của chúng tôi [30, 31]. Đặc biệt, trong nghiên cứu của Watanabe và cộng sự [32], ông nhận thấy rằng sự giảm dung tích phổi và trung vị của thời gian sống giữa nhóm AAV-UIP và IPF là giống nhau, nhưng nguyên nhân tử vong lại khác nhau. Nguyên nhân tử vong trên bệnh nhân AAV-UIP thường liên quan tới thuốc ức chế miễn dịch (biến chứng nhiễm trùng) hay do viêm mạch (xuất huyết phế nang và có bệnh nền tim mạch), ở nhóm IPF, hầu hết nguyên nhân tử vong liên quan tới bệnh lý hệ hô hấp. Do vậy, ở bệnh nhân nhóm RA-UIP và AAV-UIP cần cân nhắc đến lợi ích để khởi đầu điều trị sớm với thuốc chống xơ hóa. Ngoài ra, do còn những tranh cãi nên việc gộp chung các dạng bệnh phổi kẽ do bệnh lý mô liên kết (CTD-ILD) vào phân tích sự tiến triển và khả năng sống sót là chưa phù hợp. Kế tiếp, chúng tôi đề xuất cân nhắc các yếu tố đặc biệt trước khi tiến hành thử nghiệm lâm sàng, như hiệu quả của thuốc điều trị có thể khác nhau giữa các bệnh nhân ở các giai đoạn bệnh khác nhau.

Tỉ lệ giảm FVC hàng năm trên bệnh nhân IPF trong nghiên cứu này dường như chậm hơn trong một vài nghiên cứu lớn khác đã công bố. Trong nghiên cứu TOMORROW, sự giảm FVC hàng năm là 60 mL trên nhóm sử dụng nintedanib 150 mg 2 lần mỗi ngày, và 190 mL trên nhóm chứng [33]. Nghiên cứu INPULSIS có tỉ lệ giảm FVC đã điều chỉnh là 112,4 mL/năm khi sử dụng nintedanib và 223,3 mL/năm ở nhóm chứng [34]. Chúng tôi nhận thấy rằng FVC% dự đoán (85,4%) ở mẫu nghiên cứu của mình là cao hơn so với nghiên cứu TOMORROW (80,2%) và INPULSIS (80%). Bên cạnh đó, có một số bệnh nhân đã sử dụng thuốc chống xơ hóa trong thời gian tham gia nghiên cứu này. Những điều này có thể giải thích cho sự khác biệt trong tỉ lệ giảm FVC ở nghiên cứu của chúng tôi.

Mặc dù còn chưa nhất quán, dữ liệu về biểu hiện lâm sàng và kết quả cận lâm sàng của bệnh nhân UIP do nhiều nguyên nhân cho thấy có nhiều sự tương đồng, điều này ủng hộ ý kiến rằng cơ chế gây ra hình ảnh dạng UIP là tương tự nhau. Trong nghiên cứu này, trung vị của độ tuổi bệnh nhân trong mỗi nhóm đều trên 60 tuổi, điều này chỉ ra rằng có sự tương quan giữa độ tuổi bệnh nhân và hình ảnh UIP. Độ tuổi cao từ lâu đã được biết là yếu tố nguy cơ của IPF. Nhiều bằng chứng dịch tễ học đã cho thấy rằng bệnh IPF có tỉ lệ mắc mới và tỉ lệ lưu hành cao trên bệnh nhân lớn tuổi [35], trong khi đó có nhiều nghiên cứu về tiến triển IPF đã đánh giá thấp tầm quan trọng của các yếu tố ảnh hưởng bởi độ tuổi như: sự giảm phân bào, lão hóa tế bào, cạn kiệt tế bào gốc, gián đoạn liên lạc giữa các tế bào [36]. Tương tự, đối với bệnhILD thứ phát, nhiều nghiên cứu chỉ ra rằng bệnh nhân cao tuổi có xu hướng mắcILD thứ phát doCTD so với chỉ mắcCTD [37, 38], giống như diễn tiến trong viêm phổi tăng cảm mạn tính so với viêm phổi tăng cảm cấp tính [39]. Nghiên cứu gần đây của tác giả Laurent và cộng sự [40], có mối tương quan thuận giữa mức độ gợi ý hình ảnh UIP và độ tuổi bệnh nhân có tiếp xúc với amiăng. Tuy nhiên, các



nghiên cứu gần đây đã cho kết quả khác nhau về sự khác biệt độ tuổi ở bệnh nhân UIP và NSIP [30, 41]. Do đó, sự xơ hóa bị ảnh hưởng bởi quá trình xơ hóa nhiều hơn là do các dạng bệnh lý của ILD. Những ghi chép khác về các đặc điểm giống nhau của bệnh nhân UIP là sự tăng nồng độ CYFRA21-1 trong huyết thanh và tăng số lượng bạch cầu đa nhân trung tính trong dịch BAL. Tầm quan trọng của CYFRA21-1 trong theo dõi bệnh lý ILD đã được công nhận rộng rãi trong những năm gần đây. CYFRA21-1 là protein tế bào xương hiện diện trong phế bào 1 và 2, tế bào biểu mô tiểu phế quản hô hấp, nó được kích hoạt và giải phóng khi phổi bị tổn thương [42]. Đáng chú ý, Molyneaux và cộng sự [43] đã tìm ra rằng nồng độ nền của CYFRA21-1 có khả năng cho biết liệu bệnh nhân IPF có nguy cơ tiến triển bệnh cảnh trong vòng 12 tháng tiếp theo và dự đoán tỉ lệ tử vong của họ. Trong nghiên cứu hiện tại, chúng tôi thấy rằng nồng độ CYFRA21-1 có tăng trên cả nhóm IPF và UIP thứ phát. Tương tự, những nghiên cứu trước đây đã đánh giá thấp tầm quan trọng của bạch cầu đa nhân trung tính trong sinh bệnh học của IPF [44, 45]. Nghiên cứu của chúng tôi chỉ ra rằng số lượng bạch cầu đa nhân trung tính trong dịch BAL đều tăng giống nhau ở bệnh nhân IPF và UIP thứ phát, điều này cho thấy sinh bệnh học của UIP là tương đương cho dù có các nguyên nhân gây ra khác nhau. Tuy nhiên, cũng không loại trừ chẩn đoán UIP trong trường hợp không tăng số lượng bạch cầu đa nhân trung tính trong dịch BAL [46]. Một cách giải thích có vẻ thuyết phục là bạch cầu đa nhân trung tính trong dịch BAL có liên quan đến quá trình xơ hóa phổi thay vì chỉ đặc trưng với hình ảnh UIP, cách giải thích này được củng cố bởi sự tăng bạch cầu đa nhân trung tính và giảm lympho bào ở dịch BAL trong quá trình chuyển từ dạng cấp của bệnh viêm phổi tăng cảm sang mạn tính [39].

Sự tương đồng giữa IPF và các dạng ILD với tiến triển “giống IPF” tạo nên khái niệm xơ hóa phổi tiến triển (progressive pulmonary fibrosis – PPF), điều này có giá trị trên lâm sàng, đặc biệt trong phát triển và ứng dụng thuốc. Tuy vậy, cũng nên xét tới đặc điểm cá nhân và tính hiệu quả của thuốc, do đó có thể áp dụng chiến lược điều trị “gộp và tách” để điều trị cho những bệnh nhân này [47, 48]. Một mặt, nghiên cứu cơ chế bệnh sinh trong quá trình tiến triển UIP có thể tìm ra thêm những hướng điều trị khác; mặt khác, để cải tiến phác đồ điều trị dựa trên y học thực chứng cần thêm những nghiên cứu sâu hơn về cơ chế bệnh sinh và tiên lượng bệnh.

Nghiên cứu của chúng tôi có một vài hạn chế. Đầu tiên, vì đây là nghiên cứu hồi cứu đơn trung tâm nên không tránh khỏi bias khi chọn mẫu: số lượng bệnh nhân nhóm asbestosis-UIP và HP-UIP ít hơn đáng kể so với các nhóm còn lại. Trong thực tế, số lượng bệnh nhân HP-UIP và asbestosis-UIP cũng không nhiều; một nghiên cứu trước đây của chúng tôi cho thấy rằng có 9,8% (20/204) bệnh nhân bệnh phổi amiăng và 10,8% (8/74) bệnh nhân viêm phổi tăng cảm có biểu hiện hình ảnh UIP trên HRCT [25]. Tuy nhiên, hạn chế này có thể ảnh hưởng đến độ chính xác của kết quả phân tích, làm phương pháp thống kê không đủ độ mạnh để phát hiện những sự khác nhau có ý nghĩa giữa các nhóm. Thứ hai, không phải tất cả bệnh nhân trong nghiên cứu đều được đánh giá bởi hội đồng đa chuyên khoa (multidisciplinary team – MDT) tại thời điểm được chẩn đoán ILD, mặc dù chúng tôi đã tiến hành đánh giá bổ sung với hội đồng MDT sau thời điểm được chẩn đoán ILD với những bệnh nhân này và loại đi những bệnh nhân có chẩn đoán chưa rõ, vẫn có một vài bệnh nhân có khả năng được phân loại nguyên nhân chưa phù hợp. Thứ ba, phần lớn xét nghiệm bệnh học đại thể được thực hiện bằng phương pháp sinh thiết phổi xuyên



thành phế quản, điều này làm hạn chế việc phân tích chuyên sâu hơn về những đặc điểm trong các mẫu bệnh phẩm. Thứ tư, việc đánh giá khả năng xuất hiện tăng áp phổi dựa vào siêu âm tim thay vì dùng ống thông đưa vào buồng tim phải, mà phương pháp này sẽ cho kết quả chính xác hơn. Tuy nhiên, siêu âm tim là phương pháp thăm dò không xâm lấn, trong khi việc đưa ống thông vào buồng tim phải có một vài nguy cơ, mà lợi ích của nó trên bệnh nhân ILD còn hạn chế. Một số nghiên cứu cho rằng trên bệnh nhân tăng áp phổi, vận tốc phụt ngược van ba lá (tricuspid regurgitation velocity – TRV) có liên quan mật thiết với áp suất động mạch phổi tâm thu (PASP) được đo qua ống thông. Dù sao thì siêu âm tim cũng đã được chứng minh là phương pháp đáng tin cậy trong chẩn đoán tăng áp phổi [49]. Cuối cùng, nguyên nhân tử vong vẫn chưa được tìm hiểu rõ ràng do hầu hết các trường hợp tử vong đều xảy ra ở ngoại viện, vì vậy việc giải thích cho sự khác biệt về thời gian sống của bệnh nhân vẫn còn chưa rõ.

Tóm lại, nghiên cứu này chỉ ra rằng những bệnh nhân có hình ảnh UIP do các nguyên nhân khác nhau sẽ có một vài đặc điểm giống nhau như: tuổi cao, tăng nồng độ CYFRA21-1 huyết thanh, và tăng số lượng bạch cầu đa nhân trung tính trong dịch BAL. Tuy nhiên, có những khác biệt trong mức độ suy giảm FVC và TFS giữa các bệnh nhân. Đặc biệt, bệnh nhân asbestosis-UIP và pSS-UIP có tốc độ tiến triển bệnh chậm hơn, vì vậy họ có tỉ lệ sống sót cao hơn nhóm IPF.

NGUỒN DỮ LIỆU

Những nghiên cứu được đề cập đến trong bài viết này được liệt kê tại phần Tài liệu bổ sung, vui lòng liên hệ với tác giả nghiên cứu để biết thêm thông tin.

VẤN ĐỀ ĐẠO ĐỨC TRONG NGHIÊN CỨU

Nghiên cứu được chấp thuận bởi Hội đồng Đạo đức tại Bệnh viện Triều Dương Bắc Kinh, tuân thủ các quy định tại địa phương và cơ sở nghiên cứu trong thời gian thực hiện. Theo quy định toàn quốc và sở tại, người tham gia nghiên cứu hoặc người giám hộ/người thân không cần cung cấp phiếu chấp thuận tham gia nghiên cứu viết tay.

NGHIÊN CỨU VIÊN

QY: Tổng quan và phương pháp nghiên cứu. SY: quản lý số liệu, phân tích số liệu, soạn thảo bản nháp. JW: viết, chỉnh sửa và góp ý văn bản. DS: quản lý phần mềm. YW: thu thập số liệu và theo dõi mẫu. CX: giám sát và điều hành nghiên cứu. Bài báo được đăng dưới sự đồng ý của tất cả nghiên cứu viên.

TÀI TRỢ



Nghiên cứu được tài trợ bởi Dự án phát triển năng lực y tế công cộng công nghệ cao (DL-02-21) và Chương trình cải cách và phát triển của Viện Hô hấp Bắc Kinh (ysrh2022013).

LỜI CẢM ƠN

Chúng tôi trân trọng và biết ơn tất cả những bệnh nhân và người liên quan đã tham gia vào nghiên cứu. Tác giả cũng muốn bày tỏ lòng biết ơn đến Luling Li và Xiang Gong tại Bệnh viện Triều Dương Bắc Kinh qua những đóng góp của họ trong việc chẩn đoán bệnh lý mô kẽ (CTD) và diễn giải hình ảnh CT scan. Họ đã góp phần to lớn cho sự chính xác và đảm bảo chất lượng của nghiên cứu.

TUYÊN BỐ VỀ XUNG ĐỘT LỢI ÍCH

Tác giả hiểu rằng nghiên cứu này được thực hiện mà không gây ra bất cứ ảnh hưởng nào đến lợi ích giữa các bên.

LƯU Ý CỦA NHÀ XUẤT BẢN

Tất cả tuyên bố và lời khẳng định trong bài báo này đều thuộc về tác giả và không phải từ cơ quan đại diện của họ hay của nhà xuất bản, người biên tập hay người bình duyệt. Nhà xuất bản không chịu trách nhiệm cho bất kì kết quả hay sản phẩm nào được đề cập trong bài này.

TÀI LIỆU BỔ SUNG

Tài liệu bổ sung trong nghiên cứu này có thể được truy cập trực tuyến tại [đây](#).



Tài liệu tham khảo

1. Raghu G, Remy-Jardin M, Richeldi L, Thomson CC, Inoue Y, Johkoh T, et al. Idiopathic pulmonary fibrosis (an update) and progressive pulmonary fibrosis in adults: an official ATS/ERS/JRS/ALAT clinical practice guideline. *Am J Respir Crit Care Med*. (2022) 205:e18–47. doi: 10.1164/rccm.202202-0399ST
2. Nagai S, Kitaichi M, Itoh H, Nishimura K, Izumi T, Colby TV. Idiopathic nonspecific interstitial pneumonia/fibrosis: comparison with idiopathic pulmonary fibrosis and BOOP. *Eur Respir J*. (1998) 12:1010–9. doi: 10.1183/09031936.98.12051010
3. Kim HC, Lee JS, Lee EY, Ha Y-J, Chae EJ, Han M, et al. Risk prediction model in rheumatoid arthritis-associated interstitial lung disease. *Respirology*. (2020) 25:1257–64. doi: 10.1111/resp.13848
4. Selman M, Pardo A, Wells AU. Usual interstitial pneumonia as a stand-alone diagnostic entity: the case for a paradigm shift? *Lancet Respir Med*. (2023) 11:188–96. doi: 10.1016/S2213-2600(22)00475-1
5. Park JH, Kim DS, Park I-N, Jang SJ, Kitaichi M, Nicholson AG, et al. Prognosis of fibrotic interstitial pneumonia: idiopathic versus collagen vascular disease-related subtypes. *Am J Respir Crit Care Med*. (2007) 175:705–11. doi: 10.1164/rccm.200607-912OC
6. Alhamad EH. Clinical characteristics and survival in idiopathic pulmonary fibrosis and connective tissue disease-associated usual interstitial pneumonia. *J Thorac Dis*. (2015) 7:386–93. doi: 10.3978/j.issn.2072-1439.2014.12.40
7. Raghu G, Remy-Jardin M, Myers JL, Richeldi L, Ryerson CJ, Lederer DJ, et al. Diagnosis of idiopathic pulmonary fibrosis. An official ATS/ERS/JRS/ALAT clinical practice guideline. *Am J Respir Crit Care Med*. (2018) 198:e44–68. doi: 10.1164/rccm.201807-1255ST
8. Aletaha D, Neogi T, Silman AJ, Funovits J, Felson DT, Bingham CO, et al. 2010 Rheumatoid arthritis classification criteria: an American College of Rheumatology/ European League Against Rheumatism collaborative initiative. *Arthritis Rheum*. (2010) 62:2569–81. doi: 10.1002/art.27584
9. 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) 65:2737–47. doi: 10.1002/art.38098
10. Bohan A, Peter JB. Polymyositis and dermatomyositis (first of two parts). *N Engl J Med*. (1975) 292:344–7. doi: 10.1056/NEJM197502132920706
11. Vitali C, Bombardieri S, Jonsson R, Moutsopoulos HM, Alexander EL, Carsons SE, et al. Classification criteria for Sjögren's syndrome: a revised version of the European criteria proposed by the American-European Consensus Group. *Ann Rheum Dis*. (2002) 61:554–8. doi: 10.1136/ard.61.6.554
12. Sharp GC, Irvin WS, Tan EM, Gould RG, Holman HR. Mixed connective tissue disease-an apparently distinct rheumatic disease syndrome associated with a specific antibody to an extractable nuclear antigen (ENA). *Am J Med*. (1972) 52:148–59. doi: 10.1016/0002-9343(72)90064-2
13. Fischer A, Antoniou KM, Brown KK, Cadranel J, Corte TJ, du Bois RM, et al. An official European Respiratory Society/American Thoracic Society research statement: interstitial pneumonia with autoimmune features. *Eur Respir J*. (2015) 46:976–87. doi: 10.1183/13993003.00150-2015



14. American Thoracic Society. Diagnosis and initial management of nonmalignant diseases related to asbestos. *Am J Respir Crit Care Med.* (2004) 170:691–715. doi: 10.1164/rccm.200310-1436ST
15. Raghu G, Remy-Jardin M, Ryerson CJ, Myers JL, Kreuter M, Vasakova M, et al. Diagnosis of hypersensitivity pneumonitis in adults. An official ATS/JRS/ALAT clinical practice guideline. *Am J Respir Crit Care Med.* (2020) 202:e36–69. doi: 10.1164/rccm.202005-2032ST
16. Ryerson CJ, Hartman T, Elicker BM, Ley B, Lee JS, Abbritti M, et al. Clinical features and outcomes in combined pulmonary fibrosis and emphysema in idiopathic pulmonary fibrosis. *Chest.* (2013) 144:234–40. doi: 10.1378/chest.12-2403
17. Ponikowski P, Voors AA, Anker SD, Bueno H, Cleland JGF, Coats AJS, et al. 2016 ESC guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure: the task force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC) developed with the special contribution of the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. *Eur Heart J.* (2016) 37:2129–200. doi: 10.1093/eurheartj/ehw128
18. Miller MR, Hankinson J, Brusasco V, Burgos F, Casaburi R, Coates A, et al. Standardisation of spirometry. *Eur Respir J.* (2005) 26:319–38. doi: 10.1183/09031936.05.00034805
19. Macintyre N, Crapo RO, Viegi G, Johnson DC, van der Grinten CPM, Brusasco V, et al. Standardisation of the single-breath determination of carbon monoxide uptake in the lung. *Eur Respir J.* (2005) 26:720–35. doi: 10.1183/09031936.05.00034905
20. Ryerson CJ, Vittinghoff E, Ley B, Lee JS, Mooney JJ, Jones KD, et al. Predicting survival across chronic interstitial lung disease: the ILD-GAP model. *Chest.* (2014) 145:723–8. doi: 10.1378/chest.13-1474
21. Wells AU, Desai SR, Rubens MB, Goh NSL, Cramer D, Nicholson AG, et al. Idiopathic pulmonary fibrosis: a composite physiologic index derived from disease extent observed by computed tomography. *Am J Respir Crit Care Med.* (2003) 167:962–9. doi: 10.1164/rccm.2111053
22. Meyer KC, Raghu G, Baughman RP, Brown KK, Costabel U, du Bois RM, et al. An official American Thoracic Society clinical practice guideline: the clinical utility of bronchoalveolar lavage cellular analysis in interstitial lung disease. *Am J Respir Crit Care Med.* (2012) 185:1004–14. doi: 10.1164/rccm.201202-0320ST
23. Lange P, Celli B, Agustí A, Boje Jensen G, Divo M, Faner R, et al. Lung-function trajectories leading to chronic obstructive pulmonary disease. *N Engl J Med.* (2015) 373:111–22. doi: 10.1056/NEJMoa1411532
24. Keskitalo E, Salonen J, Vähänikkilä H, Kaarteenaho R. Survival of patients with asbestosis can be assessed by risk-predicting models. *Occup Environ Med.* (2021) 78:516–21. doi: 10.1136/oemed-2020-106819
25. Ma R, Li S, Wang Y, Yang S, Bao N, Ye Q. High-resolution computed tomography features of asbestosis versus fibrotic hypersensitivity pneumonitis: an observational study. *BMC Pulm Med.* (2022) 22:207. doi: 10.1186/s12890-022-01967-3
26. Enomoto Y, Takemura T, Hagiwara E, Iwasawa T, Okudela K, Yanagawa N, et al. Features of usual interstitial pneumonia in patients with primary Sjögren's syndrome compared with idiopathic pulmonary fibrosis. *Respir Investig.* (2014) 52:227–35. doi: 10.1016/j.resinv.2014.02.003
27. Roggli VL, Gibbs AR, Attanoos R, Churg A, Popper H, Cagle P, et al. Pathology of asbestosis-an update of the diagnostic criteria: report of the asbestosis committee of the college of American Pathologists and Pulmonary Pathology Society. *Arch Pathol Lab Med.* (2010) 134:462–80. doi: 10.5858/134.3.462



28. Mäkelä K, Mäyränpää MI, Sihvo H-K, Bergman P, Sutinen E, Ollila H, et al. Artificial intelligence identifies inflammation and confirms fibroblast foci as prognostic tissue biomarkers in idiopathic pulmonary fibrosis. *Hum Pathol.* (2021) 107:58–68. doi: 10.1016/j.humpath.2020.10.008
29. Wang P, Jones KD, Urisman A, Elicker BM, Urbania T, Johansson KA, et al. Pathologic findings and prognosis in a large prospective cohort of chronic hypersensitivity pneumonitis. *Chest.* (2017) 152:502–9. doi: 10.1016/j.chest.2017.02.011
30. Maillet T, Goletto T, Beltramo G, Dupuy H, Jouneau S, Borie R, et al. Usual interstitial pneumonia in ANCA-associated vasculitis: a poor prognostic factor. *J Autoimmun.* (2020) 106:102338. doi: 10.1016/j.jaut.2019.102338
31. Kim EJ, Elicker BM, Maldonado F, Webb WR, Ryu JH, Van Uden JH, et al. Usual interstitial pneumonia in rheumatoid arthritis-associated interstitial lung disease. *Eur Respir J.* (2010) 35:1322–8. doi: 10.1183/09031936.00092309
32. Watanabe T, Minezawa T, Hasegawa M, Goto Y, Okamura T, Sakakibara Y, et al. Prognosis of pulmonary fibrosis presenting with a usual interstitial pneumonia pattern on computed tomography in patients with myeloperoxidase anti-neutrophil cytoplasmic antibody-related nephritis: a retrospective single-center study. *BMC Pulm Med.* (2019) 19:194. doi: 10.1186/s12890-019-0969-5
33. Richeldi L, Costabel U, Selman M, Kim DS, Hansell DM, Nicholson AG, et al. Efficacy of a tyrosine kinase inhibitor in idiopathic pulmonary fibrosis. *N Engl J Med.* (2011) 365:1079–87. doi: 10.1056/NEJMoa1103690
34. Richeldi L, Cottin V, du Bois RM, Selman M, Kimura T, Bailes Z, et al. Nintedanib in patients with idiopathic pulmonary fibrosis: combined evidence from the TOMORROW and INPULSIS® trials. *Respir Med.* (2016) 113:74–9. doi: 10.1016/j.rmed.2016.02.001
35. Raghu G, Weycker D, Edelsberg J, Bradford WZ, Oster G. Incidence and prevalence of idiopathic pulmonary fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med.* (2006) 174:810–6. doi: 10.1164/rccm.200602-163OC
36. Lu Y, Chen J, Wang S, Tian Z, Fan Y, Wang M, et al. Identification of genetic signature associated with aging in pulmonary fibrosis. *Front Med.* (2021) 8:744239. doi: 10.3389/fmed.2021.744239
37. Kim H, Cho S-K, Song Y-J, Kang J, Jeong S-A, Kim HW, et al. Clinical characteristics of rheumatoid arthritis patients with interstitial lung disease: baseline data of a single-center prospective cohort. *Arthritis Res Ther.* (2023) 25:43. doi: 10.1186/s13075-023-03024-8
38. Toyoda Y, Koyama K, Kawano H, Nishimura H, Kagawa K, Morizumi S, et al. Clinical features of interstitial pneumonia associated with systemic lupus erythematosus. *Respir Investig.* (2019) 57:435–43. doi: 10.1016/j.resinv.2019.04.005
39. Wang L-J, Cai H-R, Xiao Y-L, Wang Y, Cao M-S. Clinical characteristics and outcomes of hypersensitivity pneumonitis: a population-based study in China. *Chin Med J.* (2019) 132:1283–92. doi: 10.1097/CM9.0000000000000256
40. Laurent F, Benlala I, Dournes G, Gramond C, Thaon I, Clin B, et al. Interstitial lung abnormalities detected by CT in asbestos-exposed subjects are more likely associated to age. *J Clin Med.* (2021) 10:3130. doi: 10.3390/jcm10143130



41. Yunt ZX, Chung JH, Hobbs S, Fernandez-Perez ER, Olson AL, Huie TJ, et al. High resolution computed tomography pattern of usual interstitial pneumonia in rheumatoid arthritis-associated interstitial lung disease: relationship to survival. *Respir Med.* (2017) 126:100–4. doi: 10.1016/j.rmed.2017.03.027
42. Moll R, Franke WW, Schiller DL, Geiger B, Krepler R. The catalog of human cytokeratins: patterns of expression in normal epithelia, tumors and cultured cells. *Cells.* (1982) 31:11–24. doi: 10.1016/0092-8674(82)90400-7
43. Molyneaux PL, Fahy WA, Byrne AJ, Braybrooke R, Saunders P, Toshner R, et al. CYFRA 21-1 predicts progression in idiopathic pulmonary fibrosis: a prospective longitudinal analysis of the PROFILE cohort. *Am J Respir Crit Care Med.* (2022) 205:1440–8. doi: 10.1164/rccm.202107-1769OC
44. Warheit-Niemi HI, Huizinga GP, Edwards SJ, Wang Y, Murray SK, O'Dwyer DN, et al. Fibrotic lung disease alters neutrophil trafficking and promotes neutrophil elastase and extracellular trap release. *Immunohorizons.* (2022) 6:817–34. doi: 10.4049/immunohorizons.2200083
45. Gregory AD, Kliment CR, Metz HE, Kim K-H, Kargl J, Agostini BA, et al. Neutrophil elastase promotes myofibroblast differentiation in lung fibrosis. *J Leukoc Biol.* (2015) 98:143–52. doi: 10.1189/jlb.3HI1014-493R
46. Veeraraghavan S, Latsi PI, Wells AU, Pantelidis P, Nicholson AG, Colby TV, et al. BAL findings in idiopathic nonspecific interstitial pneumonia and usual interstitial pneumonia. *Eur Respir J.* (2003) 22:239–44. doi: 10.1183/09031936.03.00105202

BẢNG TRA CỨU THUẬT NGỮ

AAV	Antineutrophil cytoplasmic antibodies associated vasculitis	Viêm mạch liên quan kháng thể kháng tương bào bạch cầu đa nhân trung tính
BALF	Bronchoalveolar lavage fluid	Dịch rửa phế quản phế nang
BMI	Body mass index	Chỉ số khối cơ thể
CA	Carbohydrate antigen	
CEA	Carcinoembryonic antigen	
CIs	Confidence intervals	Khoảng tin cậy
CPI	Composite physiological index	Chỉ số CPI
CRP	C-reactive protein	Protein phản ứng C
CTD	Connective tissue disease	Bệnh mô liên kết
CYFRA21-1	Cytokeratin fraction 21-1	
DLCosb	Single-breath diffusing capacity of the lung for carbon monoxide	Khả năng khuếch tán qua màng phế nang-mao mạch
ESR	Erythrocyte sedimentation rate	Tốc độ máu lắng
FEV1	Forced expiratory volume in the 1st second	Thể tích thở ra gắng sức trong giây đầu tiên
FVC	Forced vital capacity	Dung tích sống gắng sức
GAP	Gender-age-physiology	Chỉ số chức năng theo tuổi – giới



HP	Hypersensitivity pneumonitis	Viêm phổi tăng cảm
HRs	Hazard ratios	
HRCT	High-resolution computed tomography	Cắt lớp vi tính độ phân giải cao
IgG	Immunoglobulin G	
ILD	Interstitial lung diseases	Bệnh phổi mô kẽ
IPF	Idiopathic pulmonary fibrosis	Xơ phổi vô căn
IQR	Interquartile range	Khoảng tứ phân vị
MDT	Multidisciplinary team	Hội đồng đa chuyên khoa
NSIP	Nonspecific interstitial pneumonia	Viêm phổi mô kẽ không đặc hiệu
PASP	Pulmonary artery systolic pressure	Áp suất động mạch phổi tâm thu
PHT	Pulmonary hypertension	Tăng áp phổi
PPF	Progressive pulmonary fibrosis	Xơ phổi tiến triển
pSS	Primary Sjögren's syndrome	Hội chứng Sjögren nguyên phát
RA	Rheumatoid arthritis	Viêm khớp dạng thấp
RHC	Right heart catheterization	Ống thông buồng tim phải
TFS	Transplant-free survival	Thời gian sống không phẫu thuật
TRV	Tricuspid regurgitation velocity	Vận tốc phụt ngược van ba lá
UIP	Usual interstitial pneumonia	Viêm phổi mô kẽ thông thường