

# BỆNH XƠ PHỔI: TỪ SINH LÝ BỆNH ĐẾN THĂM DÒ CHỨC NĂNG HÔ HẤP

*Hứa Huy Thông\* Đinh Xuân Anh Tuấn\*\**

## TÓM TẮT.

Bệnh xơ phổi được đặc trưng bởi sự tích tụ quá mức chất gian bào và tiêu hủy các cấu trúc phổi, dẫn đến suy hô hấp. Sinh bệnh học của xơ phổi khá phức tạp, phụ thuộc nhiều vào nguyên nhân của bệnh, liên quan đến nhiều đường dẫn sinh học tế bào và phân tử. Trong bệnh xơ phổi do xơ cứng bì, bằng chứng mô học cho thấy sự hiện diện đồng thời của các tổn thương vi mạch máu, hiện tượng viêm và kích hoạt tự miễn, xen bởi các ổ xơ hóa. Số lượng ngày càng nhiều các yếu tố tăng trưởng, các chất trung gian tế bào và các vi chất tế bào được phát hiện có tham gia vào quá trình phát triển và duy trì viêm và xơ hóa trong căn bệnh mô liên kết này. Xơ phổi vô căn không chỉ ảnh hưởng các vùng phế nang mà còn ảnh hưởng đến đường hô hấp và hệ thống mạch máu phổi, dẫn đến những biến đổi trong cơ học phổi, quá trình trao đổi khí, sinh lý học phế quản cũng như huyết động học phổi. Các cơ chế gây khó thở và hạn chế gắng sức cũng được thảo luận trong bài tổng quan này.

## ABSTRACT:

### PULMONARY FIBROSIS: FROM PHYSIOPATHOLOGY TO LUNG FUNCTION ALTERATIONS

Pulmonary fibrosis (PF) is characterized by excessive matrix accumulation and destruction of lung structures, leading to respiratory failure. The physiopathology of this disorder is complex, depending largely on its etiology, implicating several cellular and molecular pathways. In systemic sclerosis-related PF, histological findings demonstrated the co-existence of microvascular damages, inflammation, and autoimmune activation, intercalated by fibrotic foci. Increasing quantity of growth factors, cytokines, and chemokines have been found to participate in developing and maintaining inflammation and fibrotic disorders in this connective tissue disease. Idiopathic PF affects not only alveolar regions but also extends to airways and pulmonary vascular system, leading to alterations in lung mechanics, gas exchange, airway physiology as well as pulmonary hemodynamics. The mechanisms implicating to dyspnea and exertional limitation are also discussed in this general review.

\* BS, TS Khoa học Email: huythonghua@yahoo.com

\*\*BỘ MÔN SINH LÝ PHỔI, TRƯỜNG ĐẠI HỌC Y KHOA PARIS DESCARTES & KHOA THĂM DÒ CHỨC NĂNG HÔ HẤP, BỆNH VIỆN COCHIN, PARIS.

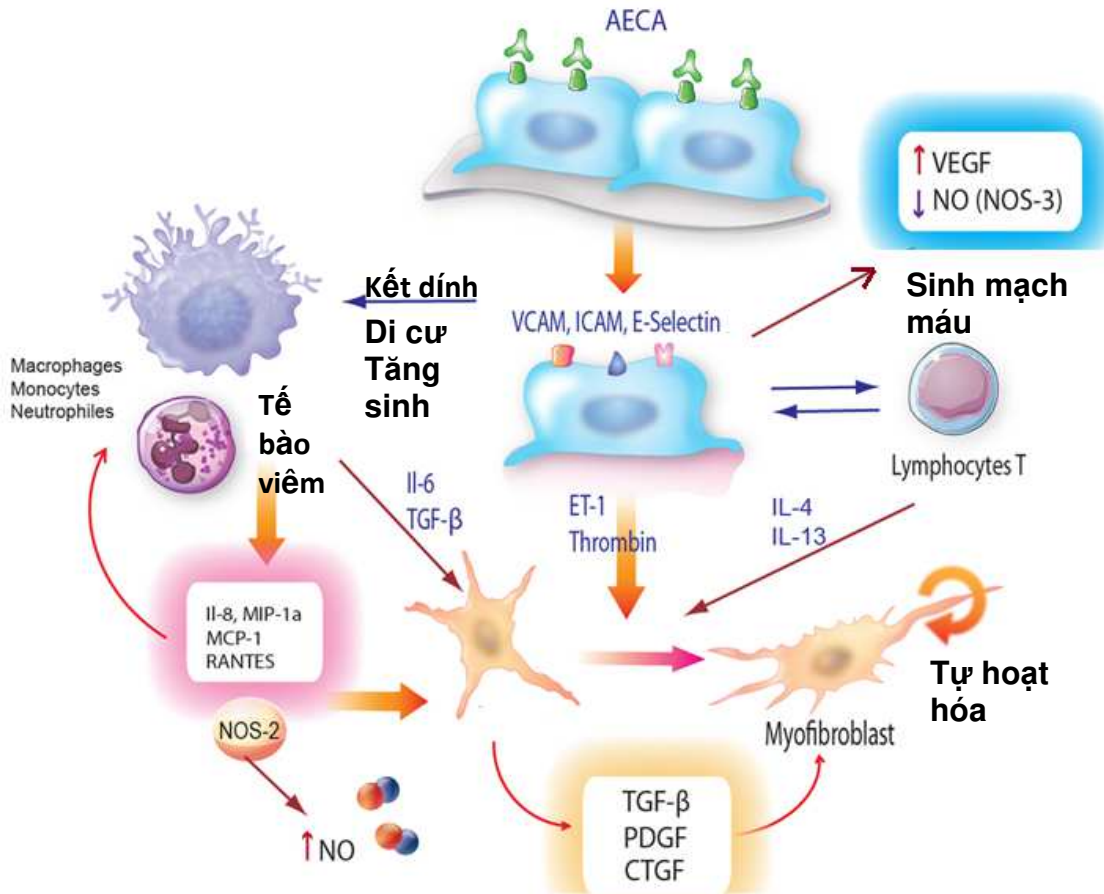
Email: anh-tuan.dinh-xuan@cch.aphp.fr;

Xơ phổi là một bệnh lý mạn tính của nhu mô phổi, đặc trưng bởi sự gia tăng sản xuất chất sợi trong mô kẽ phổi, làm mất đi tính đàn hồi của phổi, giảm thể tích khí lưu thông, đồng thời ngăn cản sự trao đổi khí ở màng phế nang mao mạch, cuối cùng dẫn đến tình trạng suy hô hấp và tử vong.<sup>1</sup> Xơ phổi có thể được chia làm hai nhóm lớn: nhóm không rõ nguyên nhân và nhóm có nguyên nhân hay còn gọi là xơ phổi thứ phát.<sup>2</sup> Xơ phổi không rõ nguyên nhân thường gặp nhất là xơ phổi nguyên phát (idiopathic pulmonary fibrosis hay viết tắt là IPF), chiếm khoảng 20% bệnh phổi mô kẽ, có tiên lượng nặng với thời gian sống trung bình là 3 năm nếu không được điều trị.<sup>3</sup> Xơ phổi thứ phát có thể do nhiều bệnh lý hệ thống khác nhau như xơ cứng bì lan tỏa (XCB), viêm đa khớp dạng thấp, các bệnh bụi phổi, bệnh phổi tăng cảm ứng.<sup>4</sup>.... Bài viết này tập trung vào 2 nhóm bệnh chính thường gặp và có tiên lượng nặng là bệnh phổi mô kẽ liên quan đến bệnh XCB lan tỏa và xơ phổi vô căn. Tuy rằng sinh lý bệnh có một số điểm khác nhau nhưng hai nhóm bệnh này cần được tiến hành chẩn đoán và theo dõi chức năng hô hấp tương tự nhau.

## I. SINH LÝ BỆNH CỦA XƠ PHỔI THỨ PHÁT TRONG BỆNH XƠ CỨNG BÌ LAN TỎA.

Sinh lý bệnh của xơ cứng bì lan tỏa (XCB) vẫn còn nhiều phần chưa biết rõ. Nghiên cứu mô học cho thấy sự hiện diện của tổn thương các tế bào nội mạc, tế bào sợi và các tế bào của hệ miễn dịch như các tế bào mono, đại thực bào và các tế bào lympho. Những tổn thương chức năng của các nhóm tế bào này giải thích cho hầu hết các triệu chứng xảy ra trên người bệnh (Hình 1).<sup>5</sup>

Rối loạn chức năng nội mạc đóng vai trò khởi phát của bệnh và biểu hiện trên lâm sàng bởi hội chứng Raynaud, co thắt quá mức mạch máu ở đầu chi gây thiếu máu cục bộ (các đầu ngón tay chuyển màu trắng, xanh và tím tái, kèm đau nhức khi tiếp xúc với lạnh, lâu dài hơn gây loét đầu ngón tay). Rối loạn chức năng hệ miễn dịch với sự hoạt hóa các tế bào lympho T và B, gây tăng tiết các cytokines và các tự kháng thể, đồng thời có sự thâm nhập mạn tính các tế bào mono, đại thực bào



Hình 1. Các cơ chế phân tử và tế bào trong sinh bệnh học xơ hóa của bệnh xơ cứng bì. Kháng thể chống tế bào nội mạc (AECA) gây hoạt hóa tế bào nội mô. Các tế bào này thúc đẩy hiện tượng viêm và tự miễn. Các tế bào viêm tăng tổng hợp và bài tiết nhiều chất trung gian tế bào tiền viêm và gây xơ, thúc đẩy sự biệt hóa các nguyên bào sợi thành tế bào sợi dạng cơ trơn (myofibroblast), dẫn đến xơ hóa lan tỏa và tiến triển.

**Các chữ viết tắt:** VCAM-1: vascular cell adhesion molecule-1; ICAM-1: intercellular adhesion molecule-1; VEGF: vascular endothelial growth factor; NO: nitric oxide; NOS-2: inducible NO synthase; NOS-3: endothelial NO synthase; ET-1: endothelin-1; IL-4, -6, -8, -13: interleukin-4, -6, -8, -13; MIP-1a: macrophage inflammatory protein-1-alpha; MCP-1 (CCL2: chemokine ligand 2): Monocyte chemoattractant protein-1; Rantes (CCL5: chemokine ligand 5): regulated on activation normal T cell expressed and secreted; TGF-β: transforming growth factor-beta; PDGF: platelet-derived growth factor; CTGF: connective tissue growth factor.

và lympho T trong các mô cơ quan bị tổn thương. Cuối cùng, quá trình xơ hóa lan tỏa diễn tiến từ từ ở da và các nội tạng như tim, phổi, thận, ống tiêu hóa (thực quản và hội chứng trào ngược dạ dày – thực quản), là hậu quả của quá trình tổn thương nội mạc và viêm vừa kể trên.<sup>5,6</sup>

### 1.1. Tổn thương mạch máu.

Các tổn thương mạch máu có thể là hậu quả trực tiếp hoặc gián tiếp của các tự kháng thể (TKT) chống lại tế bào nội mạc. Các TKT này, có nồng độ cao trong máu của bệnh nhân XCB, có khả năng kích hoạt các tế bào nội mạc, làm tăng biểu hiện các phân tử kết dính mạch máu (như ICAM-1,

VCAM-1 và E-selectin), có tác dụng thu hút, kết dính và trung chuyển các tế bào mono từ máu vào mô cơ quan tương ứng như phổi, hình thành nên các ổ tế bào viêm tại chỗ. Tổn thương chức năng nội mạc còn thúc đẩy hiện tượng co thắt mạch máu bằng cách tăng tiết các chất co mạch như endothelin-1 (ET-1) và giảm tiết các yếu tố giãn mạch sinh lý như monoxit nitơ (NO) và prostacycline. Co thắt mạch máu quá mức và kéo dài dẫn đến thiếu oxy mô, kích thích tiết yếu tố tăng trưởng mạch máu từ nội mạc (Vascular endothelial grow factor, hay VEGF). Gia tăng nồng độ các hoạt chất sinh mạch trong lúc có sự suy giảm các

tế bào tiền thân nội mô trong bệnh XCB dẫn đến giảm thiểu mạch máu, gây loét đầu chi và tăng áp động mạch phổi. Ngoài ra, các chất endothelin-1 và thrombine (thành phần của các protein đông máu) còn có tác dụng kích thích trực tiếp sự tăng trưởng và hoạt hóa các tế bào sợi, làm tăng sản xuất chất collagen và xơ hóa nhu mô phổi.<sup>7,8</sup>

## I.2. Viêm và sự kích hoạt hệ miễn dịch.

Đây là một trong những điểm khác biệt chính về sinh bệnh học giữa xơ cứng bì và xơ phổi vô căn. Trong bệnh XCB có hiện tượng viêm và kích hoạt hệ miễn dịch với sự hiện diện của các TKT và do đó cho đến thời điểm này, điều trị chính của bệnh vẫn dựa trên cơ chế chống viêm và thuốc ức chế miễn dịch.<sup>9</sup>

**Bảng 1: Các chất trung gian tế bào tham gia vào quá trình xơ hóa trong bệnh xơ cứng bì**

Chất trung gian tế bào	Tác dụng sinh học
<b>TGF-<math>\beta</math></b>	Sản xuất chất gian bào, tăng sinh và biệt hóa nguyên bào sợi
<b>CTGF</b>	Điều hòa sự tăng sinh và di chuyển nguyên bào sợi
<b>PDGF</b>	Thúc đẩy biểu hiện các thụ thể của TGF- $\beta$ , tuyển chọn các tế bào gốc và nguyên bào sợi
<b>FGF</b>	Điều hòa tăng trưởng nguyên bào sợi
<b>ET-1</b>	Điều hòa sản xuất và co thắt chất gian bào
<b>IL-1<math>\beta</math></b>	Điều hòa phản ứng viêm
<b>IL-4</b>	Điều hòa sản xuất collagen
<b>IL-6</b>	Thúc đẩy biểu hiện actin cơ trơn của nguyên bào sợi
<b>IL-10</b>	Điều hòa phản ứng viêm và tăng sinh tế bào lympho B
<b>IL-12</b>	Điều hòa sản xuất collagen
<b>IL-13</b>	Thúc đẩy biểu hiện TGF- $\beta$
<b>IL-17</b>	Tăng sinh nguyên bào sợi
<b>MCP-1</b>	Điều hòa viêm và sản xuất collagen
<b>MCP-3</b>	Điều hòa sản xuất collagen
<b>TNF-<math>\alpha</math></b>	Tuyển chọn tế bào lympho, tăng phản ứng viêm và chống sinh xơ

### Các từ viết tắt:

TGF- $\beta$ : Transforming Growth Factor-Beta;  
 CTGF: Connective Tissue Growth Factor;  
 PDGF: Platelet-Derived Growth Factor;  
 FGF: Fibroblast Growth Factor;  
 ET-1: Endothéline-1;  
 IL-1, -4, -6, -10, -12, -13, -17: Interleukine-1, -4, -6, -10, -12, -13, -17;  
 $\alpha$ -SMA: alpha-smooth muscle actin;  
 MCP-1 (CCL2: Chemokine ligand 2) ou MCP-3 (CCL7: Chemokine ligand 7): Monocyte Chemoattractant Protein-1 ou -3;  
 TNF- $\alpha$ : Tumor Necrosis Factor-alpha.

Nghiên cứu mô học trên phổi của những bệnh nhân tử vong vì XCB cho thấy sự tích tụ các ổ tế bào viêm đủ loại (lympho T, đại thực bào, tế bào đa nhân trung tính, ái toan và ái kiềm, tế bào mast) trong các khoang phế nang và mô kẽ phổi.<sup>10</sup> Tế bào viêm thúc đẩy xơ phổi bằng cách tiết ra nhiều chất trung gian tế bào có khả năng kích hoạt trực tiếp các tế bào sợi, đồng thời tiếp tục kích thích và duy trì hiện tượng viêm tại chỗ. Càng ngày càng có nhiều các chất trung gian tế bào được chứng minh là có tham gia vào quá trình sinh bệnh học của XCB (Bảng 1).<sup>11</sup>

Các hóa chất trung gian như interleukine-8 (IL-8), MIP-1 $\alpha$ , RANTES (hoặc CCL-5) và MCP-1 (hoặc CCL-2) có tác dụng thu hút tế bào viêm (hóa hướng động) như lympho T, đại thực bào, bạch cầu đa nhân trung tính và ái toan đến các ổ viêm trong phổi. Ngoài ra, một số hóa chất trung gian còn có khả năng kích hoạt quá trình xơ hóa thông qua tăng sản xuất IL-6 và TGF- $\beta$ , là những chất gây xơ đã được chứng minh.<sup>12</sup>

Ngoài hiện tượng viêm thông thường, bệnh XCB còn có biểu hiện đặc trưng là hoạt hóa hệ miễn dịch thích ứng mà chủ yếu là kích hoạt các tế bào lympho T và B. Nhiều nghiên cứu đã chứng minh có sự chênh lệch cán cân giữa 2 nhóm Th1/Th2, thiên về nhóm Th2 trong bệnh XCB, từ đó dẫn đến tăng xơ hóa.<sup>13</sup> Trên động vật thực nghiệm, gây nhiễm với sán máng (*Schistosoma mansoni*) dẫn tới xơ gan qua sự kích hoạt IL-13, thuộc nhóm Th2.<sup>14</sup> Ngược lại, khi truyền tế bào lympho T đã kích hoạt theo nhóm Th1 vào chuột thực nghiệm, gây bệnh sau đó bằng kháng nguyên vi trùng lao cho thấy các con chuột này được bảo vệ không dẫn đến xơ phổi.<sup>15</sup> Hơn nữa, khi xóa gen T-bet (nhóm Th1) trên chuột để chúng biểu hiện theo hướng Th2, gây xơ da bằng bleomycin trở nên trầm trọng hơn rất nhiều so với chuột không bị tổn thương gen T-bet.<sup>16</sup> Các kết quả này cho thấy rõ tầm quan trọng của sự hoạt hóa Th2 trong cơ chế bệnh sinh của xơ hóa.

Trên người bệnh XCB, phần lớn các nghiên cứu đều cho thấy sự gia tăng các chất trung gian tế bào nhóm Th2 như IL-4, -6, -10, -13, và MCP-1 trong huyết tương và IL-4, -6, -8 và MCP-1 trong dịch rửa phế quản – phế nang của những người có bệnh xơ phổi đi kèm. Một số nghiên cứu khác lại tìm thấy nồng độ của các chất trung gian tế bào nhóm Th1 gia tăng như IFN- $\gamma$ , TNF- $\alpha$ , IL-1 $\alpha$ , IL-2, 12 và



CXCL10.<sup>5,13,15</sup> Điều này cho thấy bệnh sinh của XCB rất đa dạng và phức tạp, dẫn đến một xu hướng mới trong phân loại bệnh và hướng điều trị tương ứng, dựa vào cơ chế sinh học phân tử chính hiện diện trong mỗi bệnh nhân (điều trị cá thể hóa).<sup>17,18</sup>

Sự hoạt hóa tế bào lympho B và sản xuất các tự kháng thể (TKT) là một đặc trưng của bệnh XCB, được xếp vào loại bệnh hệ thống có đặc tính tự miễn. Các TKT không chỉ giúp chẩn đoán và phân loại bệnh, mà một số TKT còn có vai trò trực tiếp trong sinh bệnh học của xơ hóa. Danh sách các TKT thường gặp trong bệnh XCB được trình bày ngắn gọn trong bảng 2.

**Bảng 2: Sự liên quan giữa các tự kháng thể và biểu hiện bệnh của xơ cứng bì (XCB)**

Tự kháng thể	Biểu hiện lâm sàng
<b>Anti-centromères</b>	(CENP B/CENP A) XCB dạng tổn thương da khu trú Loét đầu ngón Tăng áp động mạch phổi Tổn thương tiêu hóa nặng
<b>Anti-topoisomérase I</b>	XCB dạng tổn thương da lan tỏa Xơ phổi Tổn thương thận cấp do XCB
<b>Anti-RNA polymérase I, II</b>	XCB dạng tổn thương da lan tỏa Tổn thương thận cấp do XCB
<b>Anti-fibrillarine</b>	Tăng áp động mạch phổi Viêm cơ
<b>Anti-PM-Scl, anti-Ku</b>	Xơ phổi Viêm cơ
<b>Anti-Th/To</b>	XCB khu trú kèm xơ phổi

Bên cạnh đó, một số TKT có vai trò sinh bệnh như TKT chống tế bào nội mạc (anti-endothelial cells autoantibodies, AECA), TKT chống tế bào sợi (anti-fibroblast autoantibodies, AFA), TKT chống thụ thể PDGF (yếu tố tăng trưởng từ tiểu cầu, platelet-derived growth factor). Phần lớn (khoảng 3/4) các bệnh nhân XCB có nồng độ TKT chống thụ thể PDGF cao trong máu. Nghiên cứu cho thấy các TKT này có khả năng hoạt hóa các tế bào nội mạc và tế bào sợi, làm tăng stress oxy hóa và tăng sản xuất chất gây xơ (collagen típ I). Các TKT chống tế bào nội mạc gây chết có chương trình (apoptosis), dẫn đến rối loạn chức năng nội mạc, viêm và hoạt hóa miễn dịch. Các TKT chống tế bào sợi kích hoạt tế bào sợi ở phổi của những bệnh nhân XCB, làm chúng tăng tiết các chất tiền viêm như IL-1 $\alpha$ , IL-1 $\beta$  và IL-6, làm gia tăng và

duy trì các ổ viêm thông qua vòng lặp tự chủ giữa IL-1 và thụ thể của nó IL-1Ra.<sup>19</sup>

Nghiên cứu trên động vật thực nghiệm cung cấp thông tin về sự tham gia của tế bào lympho B trong sinh lý bệnh của hiện tượng xơ hóa. Trên chuột chặt da (tight-skin mouse, Tsk-1) do gây đột biến gen Fibrillin-1, có hiện tượng xơ da tiến triển tự phát. Nếu trong 3 ngày đầu sau sinh, thí nghiệm rút bỏ hết các lympho B của các con chuột này thì hiện tượng xơ cũng giảm mạnh. Điều này không xảy ra nếu việc rút bỏ lympho B tiến hành trễ hơn, chứng tỏ lympho B tham gia vào quá trình khởi phát xơ.<sup>20</sup>

Ở người bệnh XCB, nồng độ chất hoạt hóa lympho B (B-cell activating factor: BAF) tăng cao trong huyết thanh của bệnh nhân XCB so với người khỏe mạnh. Nghiên cứu dọc cho thấy nồng độ huyết thanh của chất này giảm khi có sự cải thiện của xơ da và ngược lại, tăng cao khi xơ da trở nên trầm trọng hơn. Nhóm nghiên cứu này đã chứng minh rằng khi các tế bào lympho B nuôi trong ống nghiệm được kích thích bởi chất BAF có khả năng sản xuất ra IL-6, có tác dụng hoạt hóa và kích thích các tế bào sợi ở da.<sup>21</sup>

**1.3. Hoạt hóa các nguyên bào sợi.**

Các nguyên bào sợi nuôi cấy từ các vùng da bị tổn thương của các bệnh nhân XCB mang những đặc tính của myofibroblasts, là dạng hoạt hóa của nguyên bào sợi, với biểu hiện của actin tế bào cơ trơn ( $\alpha$ -SMA hay alpha-smooth muscle actin) và gia tăng khả năng sản xuất collagen và các protein ngoại bào khác thông qua sự hoạt hóa và tự hoạt hóa đường dẫn TGF- $\beta$  (Transforming growth factor beta) và PDGF.<sup>22</sup> Các nguyên bào sợi hoạt hóa còn có khả năng duy trì hiện tượng viêm tại chỗ thông qua tác dụng hóa hướng động của MCP-1 (Monocyte chemoattractant protein-1, hay còn gọi là CCL-2, chemokine ligand-2), do chính các nguyên bào sợi này chế tiết ra.<sup>23</sup> Ngoài ra, các nguyên bào sợi trích từ da của bệnh nhân XCB còn mang đặc tính đề kháng với cơ chế chết theo chương trình (apoptosis) so với các nguyên bào sợi bình thường, dẫn đến sự tích tụ các tế bào gây xơ và các chất xơ ở gian bào.<sup>24</sup>

Nguồn gốc của các nguyên bào sợi trong bệnh XCB khá đa dạng. Ban đầu, vào những năm 1970, các nhà nghiên cứu nghĩ rằng các tế bào myofibroblasts chỉ xuất phát từ các nguyên bào sợi tại chỗ (da, phổi,...).<sup>25</sup> Ngày nay nhiều nghiên cứu cho thấy chúng có thể xuất xứ từ các pericytes

trong thành mạch, tế bào sợi trong lớp áo ngoài của động mạch, tế bào sợi từ tủy xương, tế bào biểu mô và tế bào nội mô mạch máu. Hầu hết các nghiên cứu đều cho thấy vai trò của TGF- $\beta$  trong sự chuyển dạng từ các loại tế bào vừa kể ra nguyên bào sợi hoạt hóa, myofibroblasts, trong các cơ quan của bệnh nhân XCB.<sup>26</sup>

Sự hoạt hóa các nguyên bào sợi trong bệnh XCB chủ yếu xảy ra nhờ tác dụng của các chất trung gian tế bào và các yếu tố tăng trưởng. TGF- $\beta$  cùng với activins và các proteins BMP (bone morphogenetic protein) thông qua bộ protein Smads nội bào có tác dụng thúc đẩy sự giải mã và biểu hiện của các gen sản xuất chất xơ, đồng thời tham gia vào các quá trình hoạt hóa các nguyên bào sợi.<sup>27</sup> Ở bệnh nhân XCB, biểu hiện của TGF- $\beta$  và các yếu tố tăng trưởng phụ thuộc như PDGF và CTGF đều gia tăng. Ngoài ra các nghiên cứu còn cho thấy trên các nguyên bào sợi này xuất hiện vòng lặp tự hoạt hóa của CTGF và TGF- $\beta$ , cũng như sự tăng biểu hiện của thụ thể TGF- $\beta$  trên chính các tế bào này.<sup>28</sup> Sự tương tác giữa đường dẫn TGF- $\beta$  và PDGF qua thụ thể PDGF-R $\alpha$  còn củng cố cho cơ chế tự kích hoạt quá trình xơ hóa trong bệnh XCB.<sup>29</sup>

Gần đây, các vi chất tế bào (chemokines) được chứng minh có vai trò quan trọng trong viêm và xơ hóa của bệnh XCB, nhất là sự hoạt hóa của CCL-2 và thụ thể đặc hiệu CCR2 trong giai đoạn tăng sinh sớm của bệnh. CCL2 được sản xuất bởi các tế bào nội mô, đại thực bào và nguyên bào sợi, có tác dụng hóa hướng động trên các tế bào viêm và kích hoạt trực tiếp nguyên bào sợi, làm tăng tổng hợp chất collagen trong phổi thông qua TGF- $\beta$ .<sup>30</sup> CCL2 còn gây tăng biểu hiện các metalloproteases như MMP-1, MMP-2 và TIMP-1 (Tissue inhibitor of metalloprotease-1) trên các nguyên bào sợi ở da, thúc đẩy quá trình xơ hóa.<sup>31</sup>

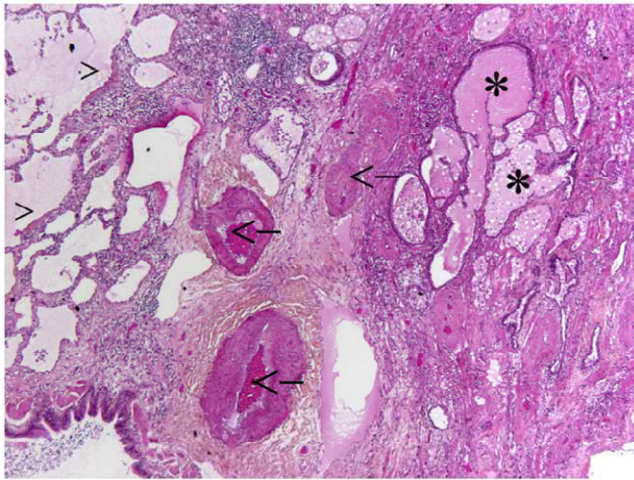
Các nghiên cứu gần đây còn tìm ra một số đường dẫn mới tham gia vào sự hoạt hóa nguyên bào sợi trong bệnh học XCB, đặc biệt là nhóm protein Notch và đường dẫn sinh học catenin- $\beta$ /Wnt. Ức chế các đường dẫn này cho phép phòng ngừa hoặc ngăn cản bệnh xơ hóa trên các mô hình động vật thực nghiệm.<sup>32,33</sup>

Ngoài ra, stress oxy hóa có vai trò quan trọng trong việc hoạt hóa các nguyên bào sợi trong các bệnh lý xơ phổi. Chuyển hóa tế bào bình thường sẽ sinh ra các chất chuyển hóa sinh năng lượng hữu

ích, đồng thời cũng tạo ra các phân tử có hại, gọi chung là các gốc oxy hóa hoạt tính (reactive oxygen species hay viết tắt là ROS). Sự tích tụ ROS do mất thăng bằng giữa hoạt tính của 2 nhóm men oxy hóa (oxidant) và chống oxy hóa (antioxidant) có thể dẫn đến tình trạng bệnh lý.

Một số nghiên cứu gần đây đã chứng minh rằng ROS có khả năng kích thích sự sản xuất các chất trung gian tế bào tiền viêm và gây xơ như PDGF và TGF- $\alpha$ . Nguyên bào sợi trích từ các vùng da tổn thương của các bệnh nhân XCB khi được nuôi trong ống nghiệm tiếp tục sản xuất một lượng lớn ROS ( $O_2^-$  và  $H_2O_2$ ) thông qua sự hoạt hóa phức hợp men NADPH oxidase màng tế bào, khi so sánh với nguyên bào sợi của người bình thường. Tăng sản xuất ROS nội bào gây tăng sinh các nguyên bào sợi và tăng tổng hợp collagen típ I trong XCB.<sup>35</sup> Trên thực nghiệm kích thích tăng sản xuất ROS do PDGF thúc đẩy sự tăng sinh và hoạt hóa nguyên bào sợi. Ngược lại, việc điều trị bằng các chất chống oxy hóa làm giảm biểu hiện gen CTGF, giảm sản xuất collagen và các protein gian bào khác.<sup>36</sup>

Khởi điểm từ các bằng chứng khoa học về vai trò của stress oxy hóa, một nhóm nghiên cứu ở bệnh viện Cochin đã gây dựng thành công một mô hình chuột thực nghiệm mang gần như đầy đủ các đặc tính sinh học của bệnh XCB. Điểm khác biệt lớn so với các mô hình cũ là ở đặc tính sinh miễn dịch tự miễn trên chuột: tiêm dưới da dung dịch chứa peroxy nitrite ( $ONOO^-$ ) gây xơ da kèm TKT chống centromere (anti-CENP-B autoantibody) giống bệnh XCB dạng tổn thương da khu trú; trong khi đó tiêm dưới da dung dịch chứa hypochlorous acid (HOCl) gây xơ da và xơ phổi, kèm TKT chống men topoisomerase (anti-DNA-topoisomerase-1 autoantibody) giống như bệnh XCB dạng tổn thương da lan tỏa ở người.<sup>37</sup> Nghiên cứu cho thấy nhiều đường dẫn sinh học được kích hoạt trên mô hình thực nghiệm này, giống như biểu hiện trên người bệnh XCB, bao gồm các nhóm protein Notch, PDGF, angiotensin II, cannabinoids và Rho kinases.<sup>38</sup> Mô hình chuột cho phép mô tả các đặc điểm sinh bệnh học và quan trọng nhất là cho phép sử dụng các thuốc ức chế trong điều trị bệnh XCB thực nghiệm, làm tiền đề cho sự phát triển các loại thuốc có khả năng áp dụng trên người trong các thử nghiệm lâm sàng sau đó.<sup>39</sup>



**Hình 2. Các tổn thương bệnh học trong xơ phổi vô căn (XPVC).** Sinh thiết phổi một bệnh nhân XPVC cho thấy sang thương dạng bệnh mô phổi mô kẽ thông thường (nhuộm HES, độ phóng đại 10 lần). Phổi xơ với hình ảnh tổn thương vì mô dạng tổ ong (dấu hoa thị) và các động mạch tái cấu trúc (các mũi tên) ở bên phải, bên cạnh vùng phế nang còn cấu trúc bình thường ở bên trái. Các ô nguyên bào sợi (dấu mũi tên) nằm ở giữa hai vùng. Một tiểu phế quản nằm ở góc trên trái của hình.

**II. SINH LÝ BỆNH CỦA XƠ PHỔI VÔ CĂN.**

Cấu trúc giải phẫu và chức năng của mô phổi bình thường có thể được chia thành nhiều khoang: khoang dẫn khí (khí quản, phế quản và các tiểu phế quản), khoang trao đổi khí (túi phế nang và phế nang), hệ thống mao mạch và mô kẽ phổi. Xơ phổi vô căn (XPVC) gây tổn thương ở hầu hết các khoang của đường hô hấp dưới và đa phần (trên 50%) là tổn thương dạng bệnh phổi mô kẽ thông thường (Usual Interstitial Pneumonia hay UIP).<sup>2</sup>

Hình ảnh đầu tiên là những tổn thương xơ không đồng nhất của các vùng phế nang, xen kẽ với các vùng phổi bình thường, mà biểu hiện mô học là sự hiện diện đồng thời của các cụm nguyên bào sợi và các vùng xơ hoá, chứa đầy chất collagen và không có tế bào (Hình 2).<sup>40</sup> Tiếp đó là sự xuất hiện các tổn thương dạng tổ ong, là những túi khí bất thường được bao bọc bởi mô xơ và lót bởi lớp biểu mô phế quản. Ngoài những tổn thương phế nang này, các thay đổi mô học ở đường hô hấp dưới như tăng biểu hiện protein Ki67, một chất sinh học chỉ điểm sự tăng sinh tế bào biểu mô hô hấp trong bệnh XPVC, cho thấy bệnh có lan tỏa đến các đường dẫn khí.<sup>41</sup> Ở các vùng phổi cấu trúc bình thường, bao quanh các cụm nguyên bào sợi và các tổn thương dạng tổ ong, quan sát cho thấy có sự gia tăng mật độ mao mạch, có thể do bệnh lý tĩnh mạch tắc nghẽn. Ngược lại, trong các ô nguyên bào sợi thì không có sự hiện diện của mạch

máu và trong những vùng xơ phổi thì mạch máu trở nên rất thưa thớt.<sup>42</sup>

Sinh lý bệnh của xơ phổi vô căn rất phức tạp, liên quan đến sự kích hoạt nhiều nhóm tế bào và đường dẫn sinh học, sự hiện diện của một số yếu tố khởi phát và thúc đẩy được tóm gọn trong một mô hình chung. Ở những người mang đặc tính nhạy cảm di truyền cao, tổn thương biểu mô hô hấp do khói thuốc lá, ô nhiễm không khí hít vào, dịch trào ngược dạ dày – thực quản và nhiễm trùng hoặc siêu vi, sẽ gây kích hoạt viêm và các đường dẫn tái tạo như chuỗi đông máu, cơ chế chống oxy hóa, tế bào sợi lưu hành và kích hoạt đại thực bào. Các đường dẫn này gây mất cân bằng trong sự sản xuất các yếu tố gây xơ (CTGF, TGF-beta, PDGF,...) và chống xơ (PGE2, IFN-γ, HGF,...), dẫn đến sự kích hoạt các loại tế bào khác nhau (chủ yếu là tế bào nội mạc, tế bào biểu mô hô hấp, tế bào sợi), gây tổn thương chức năng và thay đổi sự tương tác giữa các tế bào, cuối cùng gia tăng quá trình tạo sợi và xơ hóa.<sup>6,18</sup> Các tế bào này sẽ tăng tiết các chất ngoại bào (extracellular matrix hay viết tắt là ECM) vào nhu mô phổi, mà sự co thắt của chúng dẫn đến biến dạng cấu trúc phổi và làm tổn hại đến quá trình trao đổi khí.<sup>(1-4)</sup>

**III. RỐI LOẠN CHỨC NĂNG HÔ HẤP TRONG BỆNH XƠ PHỔI.**

**1. Bất thường về cơ học hô hấp.**

Trong xơ phổi vô căn, tổn thương và xơ hóa tiến triển của các vùng phế nang thường bắt đầu ở vùng ngoại biên sát màng phổi và đáy phổi, dẫn đến giảm suất đàn của phổi.<sup>43</sup> Định nghĩa của xơ phổi là sự thay thế chất gian bào giàu elastin và có tính đàn hồi cao bằng các sợi collagen mang tính co thắt bất thường, và do đó làm mất đi tính đàn hồi của phổi.<sup>44</sup> Thêm vào đó là sự bất thường trong thành phần chất surfactant phế nang, có vai trò trong việc điều hòa trương lực bề mặt phế nang và suất đàn phổi. Thật vậy, các nghiên cứu cho thấy ở một số bệnh nhân xơ phổi có xuất hiện các đột biến gen mã hóa apoproteins của surfactant SFTPA2 và SFTPC, hoặc các đột biến gen mã hóa các protein có vai trò trong vận chuyển lipid trong phổi như ABCA3, dẫn đến rối loạn chức năng surfactant.<sup>45</sup>

**Giảm suất đàn của phổi.**

Suất đàn phổi được định nghĩa là tỷ số giữa độ biến thiên thể tích phổi trên độ biến thiên áp lực xuyên thành phổi ( $\Delta V/\Delta P$ ).  $\Delta P$  được đo bằng thụ



thể áp lực ở miệng và bên trong lòng thực quản, với giả định rằng áp lực ở miệng bằng với áp lực phế nang khi không có khí lưu thông, và áp lực lòng thực quản bằng với áp lực khoang màng phổi. Suất đàn phổi tùy thuộc vào độ căng giãn phổi (thể tích phổi) khi đo, cho nên để chuẩn hóa phép đo, suất đàn phổi nên được đo giữa thể tích cận chức năng FRC (functional residual capacity) và FRC+0.5 (L). Có hai kiểu đo: suất đàn phổi tĩnh (trong thì thở ra chậm từ dung tích phổi toàn phần TLC (total lung capacity) và hơi thở ra bị cắt nhiều lần khi đo) và suất đàn phổi động (trong chu kỳ thở không gắng sức (tidal breathing)). Giá trị trung bình trên người bình thường là  $328 \pm 10^2$  ml/cmH<sub>2</sub>O cho suất đàn phổi tĩnh và  $285 \pm 10^5$  ml/cmH<sub>2</sub>O cho suất đàn phổi động trên người nam và ít dao động theo tuổi.<sup>46</sup>

Do suất đàn phổi rất hữu ích trong việc theo dõi bệnh nhân xơ phổi ở giai đoạn sớm. Nghiên cứu cho thấy ở những bệnh nhân có thể tích phổi còn trong giới hạn bình thường (TLC và VC hay vital capacity), suất đàn phổi tĩnh đã giảm xuống dưới 50% giá trị lý thuyết.<sup>47</sup> Một nghiên cứu khác trên những bệnh nhân được chẩn đoán chắc chắn xơ phổi bằng sinh thiết phổi, cho thấy suất đàn phổi giảm nhiều trong khi chụp cắt lớp điện toán (chest CT scan) vẫn còn bình thường.<sup>48</sup>

Hơn nữa, mức độ giảm suất đàn phổi có tương quan chặt chẽ đến mức độ lan tỏa xơ phổi xác định trên sinh thiết phổi bằng phẫu thuật. Trong khi đó các thông số cơ bản về sinh lý phổi như VC, TLC và DLCO (Lung diffusion capacity for carbon monoxide) lại không cho kết quả tương ứng, có thể do các thông số này chưa giảm nhiều ở nhóm bệnh nhân nghiên cứu. Ở các bệnh nhân xơ phổi giai đoạn cuối cần thở máy, suất đàn phổi động giảm mạnh  $19 \pm 2.4$  ml/cmH<sub>2</sub>O.<sup>49</sup> Tuy nhiên việc đo thông số này trên lâm sàng còn hạn chế vì đòi hỏi kỹ thuật xâm lấn phức tạp, trên thực tế kỹ thuật đo sóng dao động ký (forced oscillation technique) đang được nghiên cứu nhiều và tính khả thi trên người bệnh cao hơn so với đo trực tiếp suất đàn phổi.

### **Giảm thể tích phổi.**

Rối loạn thông khí hạn chế được định nghĩa bằng sự giảm dung tích phổi toàn phần (TLC) có kèm hoặc không kèm giảm dung tích sống (VC), là rối loạn chức năng hô hấp điển hình của bệnh phổi mô kẽ nói chung và xơ phổi nói riêng.

Nguyên nhân chính là giảm độ đàn hồi phổi vì trong đa số các trường hợp xơ phổi, sức cơ hô hấp (chủ yếu đo bằng áp lực xuyên cơ hoành) và độ đàn hồi thành ngực vẫn còn bình thường.<sup>50</sup>

Tuy nhiên giảm thể tích phổi không phải là một thông số sinh lý nhạy để chẩn đoán và theo dõi xơ phổi trong giai đoạn sớm vì đa số các nghiên cứu cho thấy khoảng phân nửa số bệnh nhân xơ phổi có thể tích phổi còn trong giới hạn bình thường (>80% giá trị tiên đoán lý thuyết). Nhất là trên những bệnh nhân có thể tích phổi ở gần mức bình thường cao khi họ chưa có bệnh, khi thể tích phổi giảm xuống lúc họ được chẩn đoán xơ phổi thì các thể tích phổi đo được vẫn nằm trong khoảng giới hạn bình thường, và được xem như chưa có rối loạn thông khí hạn chế. Ngược lại, giảm dung tích sống gắng sức FVC (forced vital capacity) có liên quan chặt chẽ đến tăng nguy cơ tử vong.<sup>51</sup> Tình trạng hút thuốc lá có thể giúp giải thích được ở một số bệnh nhân XPVC không có rối loạn thông khí hạn chế với TLC trong giới hạn bình thường, do sự hiện diện của những vùng phổi có khí phế thũng. Do đó, những bệnh nhân vừa có xơ vừa có khí phế thũng sẽ tăng thể tích khí cận RV (residual volume) và dung tích phổi toàn phần TLC so với những bệnh nhân chỉ có XPVC đơn thuần.<sup>52</sup>

### **2. Bất thường về trao đổi khí.**

Phổi của bệnh nhân bị XPVC có những tổn thương mạch máu không đồng nhất kèm với tổn thương nhu mô phổi. Các tổn thương mạch máu phổi cùng với tổn thương thành phế nang – mao mạch làm tổn hại đến quá trình trao đổi khí và mối tương quan giữa thông khí và tưới máu trong phổi, dẫn đến giảm khả năng khuếch tán khí của phổi, tăng thông khí khoảng chết (dead space) và tăng phân áp oxy giữa phế nang và động mạch, và cuối cùng gây thiếu oxy máu.<sup>51,52</sup>

#### **Giảm khả năng khuếch tán khí.**

Giảm khả năng khuếch tán khí trong phổi là một biểu hiện thường gặp trong bệnh xơ phổi, ngay cả khi các thể tích phổi còn trong giới hạn bình thường. Một nghiên cứu cho thấy 98% số bệnh nhân XPVC có khả năng khuếch tán khí carbon monoxide DLCO giảm lúc bệnh mới được chẩn đoán, trong khi 27% số bệnh nhân có dung tích phổi toàn phần TLC trong mức bình thường và 56% số bệnh nhân có dung tích sống gắng sức FVC trong mức bình thường.<sup>52</sup> Giảm khả năng khuếch tán khí là do các tổn thương nhu mô phổi

và tổn thương mạch máu phổi, tương thích với mô hình ban đầu của Roughton-Forster mô tả là khí sẽ đi qua màng phế nang trước rồi mới đến mao mạch phổi. Như vậy, xơ hóa và xẹp các vùng phế nang làm giảm thiểu diện tích tiếp xúc của màng phế nang và làm tăng độ dày của nó, từ đó gây ra giảm khả năng dẫn khí qua màng phế nang – mao mạch, đồng thời các tổn thương mạch máu phổi sẽ làm giảm thể tích máu lưu thông và tham gia trao đổi khí.<sup>50,52</sup>

DLCO được tính bằng tích số của thể tích khí phế nang AV (alveolar volume) và hằng số trao đổi khí kCO (transfer constant of CO).<sup>53</sup> Do đó, giảm khả năng khuếch tán khí DLCO có thể do giảm AV hoặc do giảm kCO, và trong bệnh xơ phổi cả 2 thông số này đều có thể bị giảm ở những mức độ khác nhau. Khoảng một phần ba số bệnh nhân xơ phổi có kCO trong giới hạn bình thường,<sup>54</sup> tuy nhiên cần phải cân trọng khi kết luận rằng kCO trong mức bình thường là dấu hiệu tốt của các đơn vị trao đổi khí còn hoạt động trong bệnh xơ phổi. Thứ nhất, các giá trị chuẩn của kCO được thu thập từ người khỏe (không có bệnh lý) được đo vào lúc phổi hít vào tối đa đến TLC.<sup>53</sup> Thứ hai, ở bệnh nhân xơ phổi, khi tình trạng xơ hóa xâm chiếm những vùng phổi ngoại biên dưới màng phổi, bệnh nhân không thể hít vào đến giá trị TLC khi đo DLCO. Thể tích khí hít vào thấp làm giảm khả năng khuếch tán khí vào máu. Một nghiên cứu trên người bình thường cho thấy kCO tăng khi đo DLCO ở mức AV thấp (do người đo cố tình không hít vào tối đa) và như vậy, chúng ta không thể dùng giá trị chuẩn đo trên người bình thường để kết luận cho giá trị đo của người bệnh xơ phổi.<sup>55</sup> Như vậy ở người xơ phổi, giá trị kCO trong mức bình thường vẫn có thể phản ánh tình trạng xơ tiến triển kèm rối loạn thông khí hạn chế, với bất thường về trao đổi khí. Trên thực tế lâm sàng, câu hỏi thích đáng đặt ra là trên những bệnh nhân này, DLCO hay kCO có tương quan chặt chẽ hơn với tình trạng khó thở hoặc tiên lượng sống của người bệnh. Nghiên cứu cho thấy DLCO có tương quan mạnh hơn với các chỉ số lâm sàng này, tuy rằng cả hai đều có mối tương quan tốt như nhau với mức độ lan rộng của xơ hóa đo bằng chẩn đoán hình ảnh (CT scan).<sup>56</sup> Ngoài ra, DLCO tương quan mạnh hơn kCO với mức độ gia tăng của khuynh áp oxy qua màng phế nang – mao mạch (D(A-a)O<sub>2</sub> hay

AaDPO<sub>2</sub>) trong thử nghiệm gắng sức và do đó có thể dùng để theo dõi bệnh tốt hơn.<sup>57</sup>

Cơ chế chính gây giảm DLCO trong bệnh xơ phổi vô căn vẫn chưa được biết rõ. Gần đây kỹ thuật đo khả năng khuếch tán khí NO (DLNO) và CO (DLCO) cùng lúc cho phép tính được dẫn xuất khí qua màng Dm (membrane conductance) và thể tích mao mạch phổi Vc (pulmonary capillary volume).<sup>58</sup> Nghiên cứu cho thấy Dm và Vc đều có thể giảm mạnh trong bệnh XPVC, có nghĩa là tổn thương ở màng phế nang – mao mạch và mạng lưới mạch máu phổi đều góp phần đáng kể gây rối loạn trao đổi khí trong bệnh này. Một nghiên cứu khác cho thấy mức độ xơ hóa phổi chẩn đoán bằng CT scan có tương quan chặt chẽ hơn với DLNO so với DLCO.<sup>59</sup>

### *Thông khí khoảng chết.*

Bệnh nhân xơ phổi có sự gia tăng thông khí khoảng chết lúc nghỉ và khi làm nghiệm pháp gắng sức. Chụp cắt lớp điện toán thông khí/tưới máu cho thấy ở những vùng phổi có tổn thương xơ hóa dạng tổ ong có rất ít mạch máu lưu thông dù vẫn có thông khí, dẫn đến gia tăng tỷ lệ thông khí/tưới máu.<sup>60</sup> Bệnh nhân bị XPVC không thể giảm VD/VT khi gắng sức so với những bệnh nhân có bệnh lý mô kẽ khác như bụi phổi do a-mi-ăng và điều này lý giải triệu chứng khó thở gắng sức nặng hơn trong XPVC. Tăng thông khí khoảng chết được đánh giá bởi sự tăng tỷ lệ thông khí/lưu lượng thải CO<sub>2</sub> (VE/VCO<sub>2</sub>) đo trong lúc làm nghiệm pháp gắng sức, là một chỉ số sinh lý có tương quan nhất với triệu chứng khó thở gắng sức và DLCO ở bệnh nhân XPVC.<sup>61</sup>

### *Giảm oxy máu.*

Bất thường về cơ học hô hấp kèm với tổn thương mạch máu phổi và rối loạn trao đổi khí dẫn đến tình trạng thiếu oxy máu khi gắng sức trong giai đoạn sớm và thiếu oxy máu lúc nghỉ ngơi trong giai đoạn tiến triển của xơ phổi. Giảm thông khí phế nang và thiếu oxy máu lúc nghỉ thường chỉ gặp khi bệnh đã chuyển sang giai đoạn cuối, đặc trưng bởi sự tăng khuynh áp oxy qua màng phế nang – mao mạch (D(A-a)O<sub>2</sub>), đo bằng khí máu động mạch (PaO<sub>2</sub> và PaCO<sub>2</sub>) vận dụng phương trình khí phế nang lý tưởng. Các cơ chế chính là rối loạn thông khí/tưới máu, shunt phải-trái và/hoặc rối loạn khuếch tán oxy.<sup>62</sup>



### 3. Bất thường về cấu trúc và rối loạn chức năng các đường dẫn khí.

Ban đầu người ta cho rằng bệnh xơ phổi chỉ liên quan đến các vùng phế nang, tức là phổi ngoại biên, sát với màng phổi tạng. Tuy nhiên gần đây có một số bằng chứng cho thấy bệnh XPVC có tổn thương cả đường dẫn khí. Trong phần sinh bệnh học, phổi xơ có sự tăng sinh và biệt hóa bất thường của các tế bào biểu mô hô hấp phế quản, kèm với sự gia tăng số lượng các tiểu phế quản.<sup>63</sup> Điều này cũng được thể hiện ở mức độ cơ quan với bất thường về chức năng hô hấp.

Nghiên cứu về sự gia tăng phản xạ ho trên bệnh nhân XPVC cho thấy có tình trạng tăng xung động thần kinh ở phế quản gần qua yếu tố tăng trưởng thần kinh NGF (nerve growth factor). Hơn nữa, ở các bệnh nhân xơ phổi, tỷ lệ FEV1/FVC tăng cao hơn so với giá trị chuẩn trên người bình thường, sau khi đã chuẩn hóa theo tuổi. Tương tự đối với tỷ lệ FEF25-75/FVC, và có sự tương quan thuận giữa hai thông số sinh lý này với mức độ nặng của bệnh mô kẽ phổi, mà điển hình là hình ảnh dạng lưới và tổ ong, cũng như hình ảnh kính mờ trên chụp cắt lớp điện toán lồng ngực (chest CT scan).<sup>64</sup> Điều này gợi ý là mô kẽ phổi bị xơ và co thắt sẽ kéo giãn và làm tăng khẩu kính phế quản. Một nghiên cứu đo thể tích cây phế quản gián tiếp bằng phương pháp Fletcher đo phân áp CO<sub>2</sub> trong đường hô hấp theo chu kỳ thở, cho thấy có sự gia tăng thể tích phế quản gần trong bệnh XPVC.<sup>63</sup> Tuy nhiên, cần có thêm các nghiên cứu sâu hơn để khẳng định tổn thương phế quản và xác định cơ chế bệnh (tăng lực kéo giãn phế nang đơn thuần, hoặc do tổn thương sinh bệnh học đặc thù của phế quản).<sup>65</sup>

### 4. Biến đổi về huyết động học tại phổi.

Như đã đề cập trong phần sinh lý bệnh, ngoài các tổn thương ở phế nang và phế quản còn xuất hiện các tổn thương mạch máu dẫn đến tình trạng gia tăng kháng lực mạch máu phổi và tăng áp phổi ở một số bệnh nhân xơ phổi. Tăng áp phổi được chẩn đoán xác định bằng cách đo trực tiếp áp lực động mạch phổi trung bình (mPAP  $\geq$  25 mmHg lúc nghỉ) bằng thông tim phải.<sup>66</sup> Siêu âm tim để đo gián tiếp áp lực động mạch phổi tâm trương sPAP (systolic pulmonary arterial pressure) không đủ nhạy và đặc hiệu cho chẩn đoán. Đo đường kính động mạch phổi bằng CT scan cũng không chính xác trong chẩn đoán tăng áp phổi trong bệnh xơ

phổi, có thể do giảm áp lực màng phổi làm giãn các tạng rỗng trong lồng ngực.<sup>67</sup> Tần suất tăng áp phổi trên bệnh nhân bị XPVC nặng thay đổi từ 29% đến 46%. Vì không có sự tương quan giữa áp lực động mạch phổi và thể tích khí lưu thông, nên người ta cho rằng sinh bệnh học của tổn thương phế nang và mạch máu là hai tiến trình riêng biệt.<sup>68</sup> Giảm mật độ các mạch máu trong những vùng phổi bị xơ có thể góp phần gây tăng áp phổi trong XPVC, phù hợp với hiện tượng giảm tưới máu phát hiện trên chụp đồng vị phóng xạ (V/Q scan).

### IV. ỨNG DỤNG CỦA SINH LÝ HỌC TÍCH HỢP TRONG BỆNH XƠ PHỔI ĐỂ GIẢI THÍCH TÌNH TRẠNG KHÓ THỞ VÀ HẠN CHẾ KHẢ NĂNG GẮNG SỨC.

Bệnh nhân xơ phổi có nhiều rối loạn sinh lý phổi dẫn đến suy giảm khả năng trao đổi và vận chuyển oxy cho cơ thể, chủ yếu ảnh hưởng đến thông khí phế nang, khuếch tán màng phế nang – mao mạch và huyết động học tại phổi. Các rối loạn này lý giải cho tình trạng khó thở và hạn chế khả năng gắng sức của bệnh nhân xơ phổi so với người khỏe mạnh. Khi làm thử nghiệm gắng sức, các bệnh nhân xơ phổi bị giảm công suất đỉnh (peak power), lưu lượng oxy tối đa (peak VO<sub>2</sub>), thể tích khí lưu thông (VT) và phân áp oxy động mạch (PaO<sub>2</sub>) trong khi có sự gia tăng khoảng chết sinh lý (physiological VD/VT), khuynh áp oxy phế nang – mao mạch (D(A-a)O<sub>2</sub>) và hiệu suất thông khí /lưu lượng thải CO<sub>2</sub> (V'E/V'CO<sub>2</sub>).<sup>69</sup>

Các nghiên cứu cho thấy rối loạn về cơ học hô hấp góp phần quan trọng trong giới hạn vận động ở bệnh nhân XPVC vì khi cho bệnh nhân làm thử nghiệm gắng sức với trợ giúp của máy thở thì thấy cải thiện rõ sức bền vận động (tăng thời gian làm test), độ bão hòa oxy máu động mạch và nhất là giảm khó thở.<sup>69</sup> Ngược lại, điều trị bằng thuốc giãn mạch sildenafil (tăng hoạt tính của monoxit nitơ NO) hoặc bosentan (ức chế thụ thể endothelin) không có tác dụng trên khoảng cách đi bộ 6 phút ở bệnh nhân xơ phổi, cho thấy huyết động học phổi không phải là yếu tố chính gây giới hạn vận động trên bệnh nhân xơ phổi không kèm tăng áp phổi.<sup>70,71</sup> Tương tự như vậy, điều trị bằng sildenafil cải thiện khoảng cách đi bộ 6 phút ở bệnh nhân xơ phổi kèm tăng áp phổi và rối loạn chức năng tâm thu thất phải, là phù hợp với kết luận trên.<sup>72</sup>

Ở những bệnh nhân xơ phổi mức độ nhẹ và vừa, không có thiếu oxy máu lúc nghỉ, chức năng hô

hấp bình thường ngoại trừ DLCO có thể giảm nhẹ, thử nghiệm tim phổi gắng sức hoặc đi bộ 6 phút thường phát hiện giảm độ bão hòa oxy máu động mạch đáng kể trong đa số các trường hợp.<sup>73</sup> Nghiên cứu cho thấy có sự gia tăng khoảng cách đi bộ 6 phút và giảm khó thở khi cho bệnh nhân thở oxy trong lúc làm test ở những bệnh nhân có/không có thiếu oxy máu lúc nghỉ.<sup>74</sup> Ngược lại, thở oxy không giúp phòng ngừa tăng áp lực động mạch phổi tâm thu khi gắng sức. Bên cạnh đó, rối loạn thải CO<sub>2</sub> và tăng thông khí khoảng chết có liên hệ chặt chẽ với mức độ hạn chế gắng sức và tần suất tai biến, kể cả tử vong trong bệnh xơ phổi vô căn.

Khó thở là một triệu chứng thường gặp trong bệnh xơ phổi. Khó thở khi gắng sức có tương quan chặt chẽ với giảm suất đàn phổi và rối loạn trao đổi khí. Tăng thông khí phút để duy trì PaCO<sub>2</sub> ở mức bình thường trong điều kiện tăng thể tích khoảng chết sinh lý và tăng độ cứng của nhu mô phổi đòi hỏi gắng sức nhiều hơn cho các cơ hô hấp, đều là nguyên nhân của khó thở gắng sức trong bệnh XPVC. Các nghiên cứu cho thấy có sự tương quan chặt chẽ giữa sự tăng kích thích cơ hoành và triệu chứng khó thở gắng sức, kèm với bất thường trao đổi khí trên những bệnh nhân bệnh phổi mô kẽ và xơ phổi.<sup>75</sup>

## V. KẾT LUẬN.

Trong bệnh xơ phổi nói chung và xơ phổi vô căn nói riêng, tổn thương không chỉ khu trú ở nhu mô phổi và phế nang, mà còn lan rộng đến phế quản và mạch máu phổi. Hậu quả về mặt sinh lý bệnh được đặc trưng bởi: 1) giảm suất đàn phổi, dẫn đến giảm thể tích phổi, 2) bất thường về trao đổi khí như shunt phải sang trái, giảm tỷ lệ thông khí/tưới máu, rối loạn khuếch tán khí qua màng phế nang – mao mạch và tăng thông khí khoảng chết, 3) tăng kháng lực mạch máu phổi và rối loạn huyết động học, và 4) rối loạn chức năng đường dẫn khí. Các rối loạn này kết hợp với nhau ở những mức độ khác nhau trên từng người bệnh, có thể đi kèm những rối loạn khác như hút thuốc lá. Việc chẩn đoán và theo dõi trên thực tế lâm sàng thường dựa vào đo chức năng hô hấp cơ bản như hô hấp ký (VC, FEV1), phế thân ký (TLC) và đo khả năng khuếch tán khí (DLCO). Trong những trường hợp riêng biệt, khi cần giải thích một triệu chứng lâm sàng (như khó thở gắng sức) hoặc trước một quyết định điều trị quan trọng, chúng ta cần phải làm

thêm các nghiệm pháp chẩn đoán sâu hơn như đo suất đàn phổi trực tiếp, thông khí khoảng chết, khả năng khuếch tán khí NO và CO cùng lúc, huyết động học tuần hoàn phổi và các thử nghiệm gắng sức có đo khả năng tiêu thụ oxy tối đa. Nghiên cứu sâu hơn về các đường dẫn sinh bệnh học cá thể còn giúp phân loại bệnh theo kiểu hình lâm sàng – sinh lý khác nhau, từ đó phân tích đưa ra hướng điều trị tương ứng dựa vào cơ chế sinh học phân tử,<sup>17,18</sup> là một xu hướng chữa bệnh mới, tương tự như một số bệnh phổi khác như hen phế quản<sup>76</sup> và viêm phế quản mạn tắc nghẽn.<sup>77</sup>

## TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Wuyts WA, Agostini C, Antoniou KM, Bours D, Chambers RC, Cottin V, et al. The pathogenesis of pulmonary fibrosis: a moving target. *Eur Respir J* 2013; 41: 1207-18.
2. Knudsen L, Ruppert C, Ochs M. Tissue remodelling in pulmonary fibrosis. *Cell Tissue Res* 2016 Dec 16. [Epub ahead of print].
3. Sgalla G, Biffi A, Richeldi L. Idiopathic pulmonary fibrosis: Diagnosis, epidemiology and natural history. *Respirology* 2016; 21: 427-37.
4. Ho YY, Lagares D, Tager AM, Kapoor M. Fibrosis-a lethal component of systemic sclerosis. *Nat Rev Rheumatol* 2014; 10: 390-402.
5. Hua-Huy T, Dinh-Xuan AT. Cellular and molecular mechanisms in the pathophysiology of systemic sclerosis. *Pathol Biol (Paris)* 2015; 63: 61-8.
6. Wynn TA. Integrating mechanisms of pulmonary fibrosis. *J Exp Med* 2011; 208: 1339-50.
7. Abraham D, Distler O. How does endothelial cell injury start? The role of endothelin in systemic sclerosis. *Arthritis Res Ther* 2007; 9(Suppl.2): S2.
8. Distler JH, Strapatsas T, Huscher D, Dees C, Akhmetshina A, Kiener HP, et al. Dysbalance of angiogenic and angiostatic mediators in patients with mixed connective tissue disease. *Ann Rheum Dis* 2011; 70: 1197-202.
9. Mathai SC, Danoff SK. Management of interstitial lung disease associated with connective tissue disease. *BMJ* 2016; 352: h6819.
10. Rossi GA, Bitterman PB, Rennard SI, Ferrans VJ, Crystal RG. Evidence for chronic inflammation as a component of the interstitial lung disease associated with progressive systemic sclerosis. *Am Rev Respir Dis* 1985; 131: 612-7.
11. Raja J, Denton CP. Cytokines in the immunopathology of systemic sclerosis. *Semin Immunopathol* 2015; 37: 543-57.
12. Dumoitier N, Chaigne B, Régent A, Lofek S, Mhibik M, Dorfmueller P, et al. Scleroderma peripheral B lymphocytes secrete interleukin-6 and TGF-β and activate fibroblasts. *Arthritis Rheumatol* 2016 Dec 19. doi: 10.1002/art.40016. [Epub ahead of print]
13. Geyer M, Müller-Ladner U. The pathogenesis of systemic sclerosis revisited. *Clin Rev Allergy Immunol* 2011; 40: 92-103.
14. Chiaramonte MG, Donaldson DD, Cheever AW, Wynn TA. An IL-13 inhibitor blocks the development of hepatic fibrosis during a T-helper type 2-dominated inflammatory response. *J Clin Invest* 1999; 104: 777-85.
15. Wangoo A, Sparer T, Brown IN, Snewin VA, Janssen R, Thole J, et al. Contribution of Th1 and Th2 cells to protection and pathology in experimental models of granulomatous lung disease. *J Immunol* 2001; 166: 3432-9.
16. Lakos G, Melichian D, Wu M, Varga J. Increased bleomycin-induced skin fibrosis in mice lacking the Th1-specific transcription factor T-bet. *Pathobiology* 2006; 73: 224-37.
17. Goodwin AT, Jenkins G. Molecular endotyping of pulmonary fibrosis. *Chest* 2016; 149: 228-37.
18. Mathai SK, Newton CA, Schwartz DA, Garcia CK. Pulmonary fibrosis in the era of stratified medicine. *Thorax* 2016 Oct 31. pii: thoraxjnl-2016-209172. doi:10.1136/thoraxjnl-2016-209172. [Epub ahead of print].

19. Günther J, Rademacher J, van Laar JM, Siegert E, Riemekasten G. Functional autoantibodies in systemic sclerosis. *Semin Immunopathol* 2015; 37: 529-42.
20. Hasegawa M, Hamaguchi Y, Yanaba K, Bouaziz JD, Uchida J, Fujimoto M, et al. B-lymphocyte depletion reduces skin fibrosis and autoimmunity in the tight-skin mouse model for systemic sclerosis. *Am J Pathol* 2006; 169: 954-66.
21. Matsushita T, Hasegawa M, Yanaba K, Kodera M, Takehara K, Sato S. Elevated serum BAFF levels in patients with systemic sclerosis: enhanced BAFF signaling in systemic sclerosis B lymphocytes. *Arthritis Rheum* 2006; 54: 192-201.
22. Yamakage A, Kikuchi K, Smith EA, LeRoy EC, Trojanowska M. Selective upregulation of platelet-derived growth factor alpha receptors by transforming growth factor beta in scleroderma fibroblasts. *J Exp Med* 1992; 175: 1227-34.
23. Galindo M, Santiago B, Rivero M, Rullas J, Alcamí J, Pablos JL. Chemokine expression by systemic sclerosis fibroblasts: abnormal regulation of monocyte chemoattractant protein 1 expression. *Arthritis Rheum* 2001; 44: 1382-6.
24. Jelaska A, Korn JH. Role of apoptosis and transforming growth factor beta1 in fibroblast selection and activation in systemic sclerosis. *Arthritis Rheum* 2000; 43: 2230-9.
25. LeRoy EC. Increased collagen synthesis by scleroderma skin fibroblasts in vitro: a possible defect in the regulation or activation of the scleroderma fibroblast. *J Clin Invest* 1974; 54: 880-9.
26. Gilbane AJ, Denton CP, Holmes AM. Scleroderma pathogenesis: a pivotal role for fibroblasts as effector cells. *Arthritis Res Ther* 2013; 15: 215.
27. Varga J. Scleroderma and Smads: dysfunctional Smad family dynamics culminating in fibrosis. *Arthritis Rheum* 2002; 46: 1703-13.
28. Kawakami T, Ihn H, Xu W, Smith E, LeRoy C, Trojanowska M. Increased expression of TGF-beta receptors by scleroderma fibroblasts: evidence for contribution of autocrine TGF-beta signaling to scleroderma phenotype. *J Invest Dermatol* 1998; 110: 47-51.
29. Trojanowska M. Role of PDGF in fibrotic diseases and systemic sclerosis. *Rheumatology (Oxford)* 2008; 47(Suppl 5): v2-4.
30. Gharaee-Kermani M, Denholm EM, Phan SH. Costimulation of fibroblast collagen and transforming growth factor beta1 gene expression by monocyte chemoattractant protein-1 via specific receptors. *J Biol Chem* 1996; 271: 17779-84.
31. Yamamoto T, Eckes B, Mauch C, Hartmann K, Krieg T. Monocyte chemoattractant protein-1 enhances gene expression and synthesis of matrix metalloproteinase-1 in human fibroblasts by an autocrine IL-1 alpha loop. *J Immunol* 2000; 164: 6174-9.
32. Dees C, Zerr P, Tomcik M, Beyer C, Horn A, Akhmetshina A, et al. Inhibition of Notch signaling prevents experimental fibrosis and induces regression of established fibrosis. *Arthritis Rheum* 2011; 63: 1396-404.
33. Distler A, Ziemer C, Beyer C, Lin NY, Chen CW, Palumbo-Zerr K, et al. Inactivation of evenness interrupted (EVI) reduces experimental fibrosis by combined inhibition of canonical and non-canonical Wnt signalling. *Ann Rheum Dis* 2014; 73: 624-7.
34. Kinnula VL, Myllärniemi M. Oxidant-antioxidant imbalance as a potential contributor to the progression of human pulmonary fibrosis. *Antioxid Redox Signal* 2008; 10: 727-38.
35. Sambo P, Baroni SS, Luchetti M, Paroncini P, Dusi S, Orlandini G, et al. Oxidative stress in scleroderma: maintenance of scleroderma fibroblast phenotype by the constitutive up-regulation of reactive oxygen species generation through the NADPH oxidase complex pathway. *Arthritis Rheum* 2001; 44: 2653-64.
36. Svegliati S, Cancellò R, Sambo P, Luchetti M, Paroncini P, Orlandini G, et al. Platelet-derived growth factor and reactive oxygen species (ROS) regulate Ras protein levels in primary human fibroblasts via ERK1/2. Amplification of ROS and Ras in systemic sclerosis fibroblasts. *J Biol Chem* 2005; 280: 36474-82.
37. Servettaz A, Goulvestre C, Kavian N, Nicco C, Guilpain P, Chéreau C, et al. Selective oxidation of DNA topoisomerase 1 induces systemic sclerosis in the mouse. *J Immunol* 2009; 182: 5855-64.
38. Bei Y, Hua-Huy T, Nicco C, Duong-Quy S, Le-Dong NN, Tiev KP, Chéreau C, Batteux F, Dinh-Xuan AT. RhoA/Rho-kinase activation promotes lung fibrosis in an animal model of systemic sclerosis. *Exp Lung Res* 2016; 42: 44-55.
39. Batteux F, Kavian N, Servettaz A. New insights on chemically induced animal models of systemic sclerosis. *Curr Opin Rheumatol* 2011; 23: 511-8.
40. Plantier L, Crestani B, Wert SE, Dehoux M, Zweyck B, Guenther A, et al. Ectopic respiratory epithelial cell differentiation in bronchialised distal airspaces in idiopathic pulmonary fibrosis. *Thorax* 2011; 66: 651-7.
41. Vuorinen K, Ohlmeier S, Lepparanta O, Salmenkivi K, Myllärniemi M, Kinnula VL. Peroxiredoxin II expression and its association with oxidative stress and cell proliferation in human idiopathic pulmonary fibrosis. *J Histochem Cytochem Off J Histochem Soc* 2008; 56: 951-9.
42. Hanumegowda C, Farkas L, Kolb M. Angiogenesis in pulmonary fibrosis: too much or not enough? *Chest* 2012; 142: 200-7.
43. Yernault JC, de Jonghe M, de Coster A, Englert M. Pulmonary mechanics in diffuse fibrosing alveolitis. *Bull Physiopathol Respir (Nancy)* 1975; 11: 231-44.
44. Thannickal VJ, Henke CA, Horowitz JC, Noble PW, Roman J, Sime PJ, et al. Matrix biology of idiopathic pulmonary fibrosis: a workshop report of the national heart, lung, and blood institute. *Am J Pathol* 2014; 184: 1643-51.
45. Campo I, Zorzetto M, Mariani F, Kadja Z, Morbini P, Dore R, et al. A large kindred of pulmonary fibrosis associated with a novel ABCA3 gene variant. *Respir Res* 2014; 15: 43.
46. Galetke W, Feier C, Muth T, Ruehle K-H, Borsch-Galetke E, Randerath W. Reference values for dynamic and static pulmonary compliance in men. *Respir Med* 2007; 101: 1783-9.
47. Zielonka TM, Demkow U, Radzikowska E, Bialas B, Filewska M, Zycinska K, et al. Angiogenic activity of sera from interstitial lung disease patients in relation to pulmonary function. *Eur J Med Res* 2010; 15(Suppl.2): 229-34.
48. Orens JB, Kazerooni EA, Martinez FJ, Curtis JL, Gross BH, Flint A, et al. The sensitivity of high resolution CT in detecting idiopathic pulmonary fibrosis proved by open lung biopsy. A prospective study. *Chest* 1995; 108: 109-15.
49. Fulmer JD, Roberts WC, von Gal ER, Crystal RG. Morphologic-physiologic correlates of the severity of fibrosis and degree of cellularity in idiopathic pulmonary fibrosis. *J Clin Invest* 1979; 63: 665-76.
50. Martinez FJ, Flaherty K. Pulmonary function testing in idiopathic interstitial pneumonias. *Proc Am Thorac Soc* 2006; 3: 315-21.
51. Mura M, Zompatori M, Pacilli AMG, Fasano L, Schiavina M, Fabbri M. The presence of emphysema further impairs physiologic function in patients with idiopathic pulmonary fibrosis. *Respir Care* 2006; 51: 257-65.
52. Cortes-Telles A, Forkert L, O'Donnell DE, Moran-Mendoza O. Idiopathic pulmonary fibrosis: new insights on functional characteristics at diagnosis. *Can Respir J* 2014; 21: e55-60.
53. 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.
54. Wallaert B, Wemeau-Stervinou L, Salleron J, Tillie-Leblond I, Perez T. Do we need exercise tests to detect gas exchange impairment in fibrotic idiopathic interstitial pneumonias? *Pulm Med* 2012; 2012: 657180.
55. Frans A, Nemery B, Veriter C, Lacquet L, Francis C. Effect of alveolar volume on the interpretation of single breath DLCO. *Respir Med* 1997; 91: 263-73.
56. Wells AU, King AD, Rubens MB, Cramer D, du Bois RM, Hansell DM. Lone cryptogenic fibrosing alveolitis: a functional-morphologic correlation based on extent of disease on thin-section computed tomography. *Am J Respir Crit Care Med* 1997; 155: 1367-75.
57. Agustí C, Xaubet A, Agustí AG, Roca J, Ramirez J, Rodríguez-Roisin R. Clinical and functional assessment of patients with idiopathic pulmonary fibrosis: results of a 3 year follow-up. *Eur Respir J* 1994; 7: 643-50.
58. Zavorsky GS, Hsia CC, Hughes JM, Borland CD, Guénard H, van der Lee I, et al. Standardisation and application of the single-breath determination of



- nitric oxide uptake in the lung. *Eur Respir J* 2017 Feb 8; 49(2). pii: 1600962. doi: 10.1183/13993003.00962-2016.
59. Barisione G, Brusasco C, Garlaschi A, Baroffio M, Brusasco V. Lung diffusing capacity for nitric oxide as a marker of fibrotic changes in idiopathic interstitial pneumonias. *J Appl Physiol* (1985) 2016; 120: 1029-38.
  60. Strickland NH, Hughes JM, Hart DA, Myers MJ, Lavender JP. Cause of regional ventilation-perfusion mismatching in patients with idiopathic pulmonary fibrosis: a combined CT and scintigraphic study. *AJR Am J Roentgenol* 1993; 161: 719-25.
  61. Manali ED, Lyberopoulos P, Triantafyllidou C, Kolilekas LF, Sotiropoulou C, Milic-Emili J, et al. MRC chronic Dyspnea Scale: Relationships with cardiopulmonary exercise testing and 6-minute walk test in idiopathic pulmonary fibrosis patients: a prospective study. *BMC Pulm Med* 2010; 10: 32.
  62. Agusti AG, Roca J, Gea J, Wagner PD, Xaubet A, Rodriguez-Roisin R. Mechanisms of gas exchange impairment in idiopathic pulmonary fibrosis. *Am Rev Respir Dis* 1991; 143: 219-25.
  63. Plantier L, Debray M-P, Estellat C, Flamant M, Roy C, Bancal C, et al. Increased volume of conducting airways in idiopathic pulmonary fibrosis is independent of disease severity: a volumetric capnography study. *J Breath Res* 2016; 10: 16005.
  64. Hope-Gill BDM, Hilldrup S, Davies C, Newton RP, Harrison NK. A study of the cough reflex in idiopathic pulmonary fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med* 2003; 168: 995-1002.
  65. Baier H, Zarzecki S, Wanner A. Influence of lung inflation on the cross-sectional area of central airways in normals and in patients with lung disease. *Respirology* 1981; 41: 145-54.
  66. Caminati A, Cassandro R, Harari S. Pulmonary hypertension in chronic interstitial lung diseases. *Eur Respir Rev* 2013; 22: 292-301.
  67. Devaraj A, Wells AU, Meister MG, Corte TJ, Hansell DM. The effect of diffuse pulmonary fibrosis on the reliability of CT signs of pulmonary hypertension. *Radiology* 2008; 249: 1042-9.
  68. Nathan SD, Shlobin OA, Ahmad S, Urbaneck S, Barnett SD. Pulmonary hypertension and pulmonary function testing in idiopathic pulmonary fibrosis. *Chest* 2007; 131: 657-63.
  69. Modemo EV, Yamaguti WPS, Schettino GPP, Kairalla RA, Martins MA, Carvalho CRR, et al. Effects of proportional assisted ventilation on exercise performance in idiopathic pulmonary fibrosis patients. *Respir Med* 2010; 104: 134-41.
  70. Idiopathic Pulmonary Fibrosis Clinical Research Network, Zisman DA, Schwarz M, Anstrom KJ, Collard HR, Flaherty KR, et al. A controlled trial of sildenafil in advanced idiopathic pulmonary fibrosis. *N Engl J Med* 2010; 363: 620-8.
  71. King TE, Behr J, Brown KK, du Bois RM, Lancaster L, de Andrade JA, et al. BUILD-1: a randomized placebo-controlled trial of bosentan in idiopathic pulmonary fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med* 2008; 177: 75-81.
  72. Han MK, Bach DS, Hagan PG, Yow E, Flaherty KR, Toews GB, et al. Sildenafil preserves exercise capacity in patients with idiopathic pulmonary fibrosis and right-sided ventricular dysfunction. *Chest* 2013; 143: 1699-708.
  73. Hughes JM, Lockwood DN, Jones HA, Clark RJ. DLCO/Q and diffusion limitation at rest and on exercise in patients with interstitial fibrosis. *Respir Physiol* 1991; 83: 155-66.
  74. Visca D, Montgomery A, de Lauretis A, Sestini P, Soteriou H, Maher TM, et al. Ambulatory oxygen in interstitial lung disease. *Eur Respir J* 2011; 38: 987-90.
  75. Triantafyllidou C, Manali E, Lyberopoulos P, Kolilekas L, Kagouridis K, Gyftopoulos S, et al. The Role of Cardiopulmonary Exercise Test in IPF Prognosis. *Pulm Med* 2013; 2013: 514817.
  76. Sears MR. Predicting asthma outcomes. *J Allergy Clin Immunol* 2015; 136: 829-36.
  77. Woodruff PG, Agusti A, Roche N, Singh D, Martinez FJ. Current concepts in targeting chronic obstructive pulmonary disease pharmacotherapy: making progress towards personalised management. *Lancet* 2015; 385(9979): 1789-98.