

BỘ GIÁO DỤC VÀ ĐÀO TẠO

BỘ Y TẾ

TRƯỜNG ĐẠI HỌC Y HÀ NỘI



NGUYỄN KIM CƯỜNG

**ĐẶC ĐIỂM LÂM SÀNG, CẬN LÂM SÀNG
VÀ GIÁ TRỊ KỸ THUẬT GENE XPERT MTB/RIF
TRONG CHẨN ĐOÁN LAO PHỔI AFB (-)
Ở NGƯỜI NHIỄM HIV**

LUẬN ÁN TIẾN SĨ Y HỌC

HÀ NỘI - 2017

BỘ GIÁO DỤC VÀ ĐÀO TẠO

BỘ Y TẾ

TRƯỜNG ĐẠI HỌC Y HÀ NỘI

NGUYỄN KIM CƯỜNG

**ĐẶC ĐIỂM LÂM SÀNG, CẬN LÂM SÀNG
VÀ GIÁ TRỊ KỸ THUẬT GENE XPERT MTB/RIF
TRONG CHẨN ĐOÁN LAO PHỔI AFB (-)
Ở NGƯỜI NHIỄM HIV**

Chuyên ngành: Lao

Mã số: 62720150

LUẬN ÁN TIẾN SĨ Y HỌC

Người hướng dẫn khoa học

1. PGS.TS Đinh Ngọc Sỹ
2. PGS.TS Nguyễn Viết Nhung

HÀ NỘI - 2017

LỜI CẢM ƠN

Trước hết, tôi xin bày tỏ lòng tri ân, kính trọng từ đáy lòng mình tới tất cả các người bệnh đã giúp tôi trưởng thành trong suốt quá trình, học tập, làm việc đặc biệt tới những bệnh nhân nhiễm HIV, lao phổi thuộc nghiên cứu này.

Tôi xin bày tỏ lòng biết ơn sâu sắc tới PGS.TS. Đinh Ngọc Sỹ, Nguyên Giám đốc BV Phổi TW, Nguyên Chủ nhiệm Chương trình chống lao Quốc gia, Nguyên Trưởng Bộ môn Lao và bệnh phổi trường Đại Học Y Hà Nội, Người Thầy đã hướng dẫn và đã tận tình chỉ bảo dìu dắt tôi trên con đường nghiên cứu khoa học.

Tôi xin bày tỏ lòng biết ơn sâu sắc tới PGS.TS. Nguyễn Việt Nhung, Giám đốc BV Phổi TW, Chủ nhiệm Chương trình chống lao Quốc gia, Trưởng Bộ môn Lao và bệnh phổi trường Đại Học Y Hà Nội, Người Thầy, người Anh lớn đã giúp đỡ, tạo niềm tin, niềm cảm hứng cho tôi, quyết tâm và cố gắng khi đi theo chuyên ngành đã chọn.

Tôi xin bày tỏ lòng biết ơn sâu sắc tới các thầy cô, anh chị em đồng nghiệp trong Bộ môn Lao và bệnh phổi, Trường ĐH Y Hà Nội, Khoa Hồi sức tích cực, BV Phổi TW đã tạo điều kiện giúp đỡ tôi.

Tôi xin bày tỏ lòng biết ơn sâu sắc tới Ban giám hiệu, Phòng đào tạo Sau đại học Trường Đại Học Y Hà Nội, Ban giám đốc, Lãnh đạo các khoa phòng tại các BV Phổi TW, BV 09, BV Phổi Hà Nội đã tạo mọi điều kiện giúp đỡ trong suốt quãng thời gian thực hiện nghiên cứu.

Đặc biệt, tôi xin ghi nhớ công ơn sinh thành, dưỡng dục của Cha, Mẹ tôi. Xin cảm ơn vợ và hai con trai luôn là điểm tựa vững chắc cho tôi trong suốt quá trình học tập và nghiên cứu.

Hà Nội, ngày tháng năm 2017

Nguyễn Kim Cương

LỜI CAM ĐOAN

Tôi là Nguyễn Kim Cương, nghiên cứu sinh khóa 31, Trường Đại học Y Hà Nội, chuyên ngành Lao. Tôi xin cam đoan:

1. Đây là luận án do bản thân tôi trực tiếp thực hiện dưới sự hướng dẫn của PGS.TS Đinh Ngọc Sỹ - Hướng dẫn 1, PGS.TS Nguyễn Việt Nhung - Hướng dẫn 2.
2. Công trình này không trùng lặp với bất kỳ nghiên cứu nào khác đã được công bố tại Việt Nam.
3. Các số liệu và thông tin trong nghiên cứu là hoàn toàn chính xác, trung thực và khách quan, đã được xác nhận và chấp thuận của cơ sở nơi nghiên cứu.

Tôi xin hoàn toàn chịu trách nhiệm trước pháp luật về những cam kết này.

Hà Nội, ngày tháng năm 2017

Người cam đoan

Nguyễn Kim Cương

DANH MỤC CHỮ VIẾT TẮT

AFB	Acid Fast Bacillus (Trực khuẩn kháng acid)
AIDS	Acquired Immunodeficiency Syndrome (Hội chứng suy giảm miễn dịch mắc phải)
ART	Anti retrovirus therapy - Liệu pháp kháng retrovirút
CI	Confidence Interval (Khoảng tin cậy)
CTCL	Chương trình Chống lao Quốc gia Việt Nam
DNA	Deoxyribo Nucleotide Acid
EMB	Ethambuton
G/l Giga/ lit	(1 Giga = 10^9)
HIV	Human Immunodeficiency Virút (Vi rút gây suy giảm miễn dịch ở người)
INH (H)	Isoniazid
MGIT	Mycobacteria Grow Indicator Tuber (Nuôi cấy vi khuẩn lao trong ống chỉ thị)
mPCR	Multiplex Polymerase Chain Reaction (Phản ứng chuỗi Polymerase đa mồi)
NPV	Negative Possibility Value (Giá trị dự đoán âm tính)
OR	Odds Ratio - Tỷ suất chênh
PCR	Polymerase Chain Reaction (Phản ứng chuỗi polymerase)
PZA (Z)	Pyrazinamid
PPV	Positive Possibility Value (Giá trị dự đoán dương tính)
RMP (R)	Rifampicin
Se, Sp	Sensitivity (Độ nhạy), Specificity (Độ đặc hiệu)
SM (S)	Streptomycin
WHO	Tổ chức Y tế Thế giới (World Health Organization)
Xpert MTB	Gene Xpert MTB/RIF (Xét nghiệm chẩn đoán vi khuẩn <i>M.tuberculosis</i> và đột biến kháng RMP)

MỤC LỤC

ĐẶT VẤN ĐỀ	1
CHƯƠNG 1: TỔNG QUAN TÀI LIỆU.....	3
1.1. Bệnh lao, phát hiện bệnh lao trên thế giới.....	3
1.1.1. Bệnh lao, lao đồng nhiễm HIV	3
1.1.2. Lao phổi AFB (-)	4
1.2. Bệnh lao tại Việt Nam	4
1.2.1. Đặc điểm chung bệnh lao tại Việt Nam.....	4
1.2.2. Nhiễm HIV/AIDS và bệnh lao tại Việt Nam	5
1.3. Bệnh lao ở người nhiễm HIV	6
1.3.1. Sinh bệnh học bệnh lao và nhiễm HIV	6
1.3.2. Nghiên cứu bệnh lao ở người nhiễm HIV	9
1.4. Hướng dẫn chẩn đoán lao phổi ở người nhiễm HIV	12
1.4.1. Hướng dẫn của WHO	12
1.4.2. Hướng dẫn CTCL Việt Nam 2015	13
1.5. Chẩn đoán vi khuẩn lao bằng các kỹ thuật sinh học phân tử	14
1.5.1. Phản ứng chuỗi PCR phát hiện vi khuẩn lao.....	14
1.5.2. Kỹ thuật LPA	14
1.6. Gene Xpert và Xpert MTB/RIF	16
1.6.1. Cơ chế phát hiện vi khuẩn lao M.tuberculosis và kháng RMP .	17
1.6.2. Nguyên lý kỹ thuật và quy trình vận hành của máy	18
1.6.3. Các nghiên cứu giá trị Xpert MTB trong chẩn đoán lao phổi...	21
1.6.4. Tập hợp bằng chứng và khuyến cáo Xpert MTB từ WHO	23
1.6.5. Hướng dẫn CTCL Việt Nam sử dụng Xpert MTB trong chẩn đoán lao cho người nhiễm HIV không có dấu hiệu nguy kịch	24
1.6.6. Triển khai, đánh giá kỹ thuật Xpert MTB tại Việt Nam cho đến nay	25
1.7. Phương pháp lấy đờm tác động.....	26
CHƯƠNG 2: ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU.....	29
2.1. Thời gian, địa điểm, đối tượng nghiên cứu	29

2.1.1. Thời gian, địa điểm nghiên cứu	29
2.1.2. Đối tượng nghiên cứu	29
2.2. Thiết kế nghiên cứu	30
2.3. Chọn mẫu cho nghiên cứu	30
2.4. Nội dung nghiên cứu, các kỹ thuật thực hiện, đánh giá kết quả	30
2.4.1. Thông tin dịch tễ học	31
2.4.2. Thông tin triệu chứng lâm sàng	31
2.4.3. Các kỹ thuật xét nghiệm sử dụng trong nghiên cứu	32
2.4.4. Quy trình kỹ thuật Xpert MTB tại phòng xét nghiệm	39
2.5. Nội dung thông tin thu thập cho nghiên cứu	41
2.6. Phương pháp phân tích xử lý số liệu	41
2.7. Đạo đức trong nghiên cứu	43
Chương 3: KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU	46
3.1. Số lượng bệnh nhân thu nhận tại các cơ sở nghiên cứu theo năm	46
3.2. Một số đặc điểm dịch tễ, yếu tố nguy cơ, điều trị dự phòng ở bệnh nhân lao phổi AFB (-) nhiễm HIV	47
3.2.1. Giới tính	47
3.2.2. Đặc điểm tuổi	47
3.2.3. Trình độ học vấn, nghề nghiệp và đường lây nhiễm HIV	48
3.2.4. Thời gian nhiễm HIV và các yếu tố ảnh hưởng	49
3.3. Đặc điểm lâm sàng	50
3.3.1. Triệu chứng toàn thân tại thời điểm nhập viện	50
3.3.2. Đặc điểm triệu chứng cơ năng	51
3.3.3. Triệu chứng thực thể	51
3.4. Xét nghiệm cận lâm sàng	52
3.4.1. Chỉ số sinh hóa máu	52
3.4.2. Công thức máu ngoại vi	52
3.4.3. Tế bào lympho T-CD4 ngoại vi tại thời điểm	53
3.4.4. Số lượng, phân loại tế bào lympho T-CD4 tại thời điểm chẩn đoán lao	54
3.4.5. Phân loại tế bào lympho T-CD4 và kết quả Xpert MTB	54

3.4.6. Phân loại tế bào lympho T-CD4 và kết quả Xpert MTB	55
3.4.7. Phân tích đơn biến các yếu tố liên quan và MGIT(+)	56
3.4.8. Phân tích đơn biến các yếu tố liên quan và Xpert MTB(+)	57
3.4.9. Đặc điểm Xquang phổi	58
3.5. Giá trị chẩn đoán triệu chứng lâm sàng, cận lâm sàng.....	63
3.5.1. Triệu chứng nghi lao và kết quả MGIT	63
3.5.2. Triệu chứng nghi lao và kết quả Xpert MTB	63
3.5.3. Triệu chứng nghi lao và phương pháp lấy đờm	64
3.5.4. Giá trị của một số triệu chứng lâm sàng toàn thân, cơ năng	64
3.5.5. Giá trị tổ hợp một số triệu chứng lâm sàng, cận lâm sàng.....	65
3.6. Phương pháp lấy đờm tác động và khả năng tìm thấy vi khuẩn	66
3.6.1. Phương pháp lấy đờm và kết quả Xpert MTB.....	66
3.6.2. Phương pháp lấy đờm và kết quả MGIT	66
3.6.3. Phân tích đơn biến các yếu tố liên quan và lấy đờm tác động Xpert/MTB(+) .	67
3.6.4. Phân tích đơn biến các yếu tố liên quan và lấy đờm tác động MGIT(+)	68
3.6.5. Tác dụng không mong muốn trong khi lấy đờm tác động.....	69
3.7. Giá trị xét nghiệm Xpert MTB/RIF.....	69
3.7.1. Kết quả Xpert trong chẩn đoán lao phổi so với nuôi cấy MGIT	69
3.7.2. Kết quả nhạy cảm thuốc trên môi trường đặc, giá trị phát hiện kháng RMP của Xpert MTB.....	70
Chương 4: BÀN LUẬN.....	72
4.1. Đặc điểm dịch tễ, yếu tố nguy cơ, điều trị dự phòng	72
4.1.1. Tỷ lệ bệnh nhân thu nhận vào nghiên cứu.....	72
4.1.2. Đặc điểm giới tính.....	72
4.1.3. Tuổi trung bình và phân nhóm tuổi	73
4.1.4. Trình độ học vấn, nghề nghiệp, đường lây nhiễm HIV.....	74
4.1.5. Thời gian nhiễm HIV, các yếu tố liên quan tới bệnh lao.....	75
4.2. Đặc điểm lâm sàng	78
4.2.1. Triệu chứng toàn thân.....	78
4.2.2. Triệu chứng cơ năng	79

4.2.3. Triệu chứng thực thể	80
4.3. Đặc điểm cận lâm sàng.....	81
4.3.1. Chỉ số sinh hóa máu	81
4.3.2. Công thức máu ngoại vi.....	81
4.3.3. Số lượng và sự thay đổi tế bào lympho T-CD4 máu ngoại vi... 82	
4.3.4. Lympho T-CD4 và kết quả MGIT, Xpert MTB	84
4.3.5. Phân tích hồi quy đơn biến một số yếu tố với kết quả MGIT (+)	85
4.3.6. Phân tích hồi quy đơn biến một số yếu tố với kết quả Xpert MTB(+)... 86	
4.3.7. Đặc điểm Xquang phổi và một số yếu tố	87
4.4. Giá trị chẩn đoán triệu chứng lâm sàng, cận lâm sàng.....	91
4.4.1. Triệu chứng nghi lao và kết quả MGIT, Xpert MTB, khả năng lấy đờm..... 91	
4.4.2. Độ nhạy, đặc hiệu của một số triệu chứng	92
4.5. Phương pháp lấy đờm tác động.....	95
4.5.1. Lấy đờm tác động và kết quả Xpert/MTB, MGIT	95
4.5.2. Phân tích hồi quy đơn biến và kết quả đờm tác động Xpert MTB(+), MGIT(+)	97
4.5.3. Tác dụng không mong muốn trong khi lấy đờm tác động	98
4.6. Giá trị của xét nghiệm Xpert MTB/RIF	99
4.6.1. Kết quả MGIT, độ nhạy, đặc hiệu của Xpert MTB.....	99
4.6.2. Tỷ lệ kháng thuốc lao hàng 1 và giá trị Xpert MTB phát hiện kháng RMP.....	103
KẾT LUẬN	110
KIẾN NGHỊ.....	112
MỘT SỐ CÔNG TRÌNH NGHIÊN CỨU ĐÃ CÔNG BỐ LIÊN QUAN	
ĐẾN LUẬN ÁN	
TÀI LIỆU THAM KHẢO	
PHỤ LỤC	

DANH MỤC BẢNG

Bảng 1.1.	Các chỉ số dịch tễ bệnh lao tại Việt Nam năm 2015	5
Bảng 2.1.	Bảng kết quả giá trị xét nghiệm cần đánh giá so với tiêu chuẩn vàng nuôi cấy MGIT	42
Bảng 3.1.	Số bệnh nhân thu nhận tại các cơ sở nghiên cứu theo năm.....	46
Bảng 3.2.	Trình độ học vấn, nghề nghiệp và đường lây nhiễm.....	48
Bảng 3.3.	Tiền sử HIV và các yếu tố nguy cơ nhiễm, mắc bệnh lao	49
Bảng 3.4.	Triệu chứng toàn thân.....	50
Bảng 3.5.	Triệu chứng thực thể.....	51
Bảng 3.6.	Chỉ số sinh hóa máu	52
Bảng 3.7.	Công thức máu ngoại vi	52
Bảng 3.8.	Số lượng và thay đổi lympho T-CD4 từ khi chẩn đoán HIV tới khi được chẩn đoán lao.....	53
Bảng 3.9.	Số lượng và phân loại lympho T-CD4 tại thời điểm chẩn đoán lao	54
Bảng 3.10.	Phân loại lympho T-CD4 và kết quả Xpert MTB	54
Bảng 3.11.	Phân loại lympho T-CD4 và kết quả MGIT.....	55
Bảng 3.12.	Phân tích đơn biến các yếu tố liên quan và MGIT(+)	56
Bảng 3.13.	Phân tích đơn biến các yếu tố liên quan và Xpert MTB(+)	57
Bảng 3.14.	Đặc điểm Xquang phổi.....	58
Bảng 3.15.	Đặc điểm Xquang phổi và phân mức tế bào CD4.....	59
Bảng 3.16.	Đặc điểm Xquang phổi và kết quả Xpert MTB	60
Bảng 3.17.	Đặc điểm Xquang phổi và kết quả MGIT	61
Bảng 3.18.	Đặc điểm Xquang phổi và phương pháp lấy đờm.....	62
Bảng 3.19.	Triệu chứng nghi lao và kết quả MGIT.....	63
Bảng 3.20.	Triệu chứng nghi lao và kết quả Xpert MTB/RIF.....	63
Bảng 3.21.	Triệu chứng nghi lao và phương pháp lấy đờm	64

Bảng 3.22. Giá trị một số triệu chứng lâm sàng trong chẩn đoán lao phổi AFB (-) so với tiêu chuẩn vàng MGIT	64
Bảng 3.23. Giá trị chẩn đoán dựa trên tổ hợp triệu chứng ho, sốt và Xquang, lympho T-CD4 so với tiêu chuẩn vàng nuôi cấy MGIT	65
Bảng 3.24. Phương pháp lấy đờm và kết quả Xpert MTB	66
Bảng 3.25. Phương pháp lấy đờm và kết quả MGIT	66
Bảng 3.26. Phân tích đơn biến các yếu tố và lấy đờm tác động Xpert/MTB(+)	67
Bảng 3.27. Phân tích đơn biến các yếu tố liên quan và lấy đờm tác động MGIT(+)	68
Bảng 3.28. Kết quả MGIT và Xpert MTB	69
Bảng 3.29. Tỷ lệ kháng thuốc trên môi trường đặc	70
Bảng 3.30. Kết quả Xpert MTB/RIF và kết quả kháng sinh đồ RMP trên môi trường đặc	71

DANH MỤC BIỂU ĐỒ

Biểu đồ 3.1.	Tỷ lệ nam/ nữ trong nghiên cứu	47
Biểu đồ 3.2.	Phân nhóm tuổi trong nghiên cứu.....	47
Biểu đồ 3.3.	Tỷ lệ các triệu chứng cơ năng.....	51
Biểu đồ 3.4.	Tỷ lệ các tác dụng không mong muốn.....	69

DANH MỤC HÌNH, SƠ ĐỒ

Hình 1.1.	A. Trình tự nucleotide ở vùng có tần suất đột biến cao trên gen <i>rpoB</i> B. Quá trình gắn các đầu dò với các DNA đích và sự phát quang	18
Hình 1.2.	Quy trình thực hiện kỹ thuật Xpert MTB	20
Hình 2.1.	Máy siêu khí dung Omron NE-U17.....	35
Hình 2.2.	Hệ thống BACTEC MGIT 960.....	37
Hình 2.3.	Máy Gen Xpert MTB module 4 cửa.....	40
Sơ đồ 1.1.	Sử dụng Xpert MTB chẩn đoán nghi lao nhiễm HIV không có dấu hiệu nguy kịch.....	24
Sơ đồ 2.1.	Quy trình lấy đờm tác động thực hiện trong nghiên cứu.....	36
Sơ đồ 2.2.	Các bước xử trí bệnh phẩm xét nghiệm Xpert MTB.....	41

ĐẶT VẤN ĐỀ

Theo Tổ chức Y tế thế giới (WHO) năm 2015, dù đã có những thành công trong kiểm soát lao, bệnh lao vẫn đang tiếp tục là một trong các vấn đề sức khỏe chính trên toàn cầu. WHO ước tính, năm 2015 trên toàn cầu có khoảng 12 triệu người hiện mắc lao; 10,4 triệu mắc lao mới, trong đó 1 triệu là trẻ em, tỷ lệ được phát hiện và báo cáo là 6,1 triệu, trong đó 1,2 triệu (12%) đồng nhiễm lao/ HIV. Bệnh lao làm chết khoảng 1,4 triệu người (trong số đó có 1,1 triệu lao đồng nhiễm HIV) [1].

Việt Nam hiện vẫn là nước có gánh nặng bệnh lao cao, đứng thứ 12 trong 22 nước có tình hình dịch tễ lao cao nhất trên toàn cầu, đồng thời đứng thứ 14 trong số 27 nước có gánh nặng bệnh lao đa kháng thuốc cao nhất thế giới. Tính đến ngày 09/08/2016, toàn quốc có 227.225 trường hợp nhiễm HIV (trong đó 85.753 người bệnh chuyển sang giai đoạn AIDS) [2] tính đến hết tháng 12/2015, số bệnh nhân lao đồng nhiễm HIV là 4.301 [3]. Chẩn đoán lao ở người nhiễm HIV khó khăn do các triệu chứng lâm sàng, cận lâm sàng không điển hình, số trường hợp lao ở người nhiễm HIV được xác định có bằng chứng vi khuẩn thông qua soi trực tiếp hoặc nuôi cấy thấp [4]. Tỷ lệ ca bệnh lao phổi âm tính ở những người nhiễm HIV từ 24% tới 61% [5],[7],[3],[8]. Hướng dẫn năm 2007 của Tổ chức Y tế Thế giới nhằm mục đích để phát hiện được nhiều hơn, tránh bỏ sót những trường hợp lao ở người nhiễm HIV, đặc biệt những trường hợp xét nghiệm đờm soi trực tiếp âm tính [9]. Bộ Y tế Việt Nam đã ban hành Hướng dẫn chẩn đoán lao phổi ở người nhiễm HIV nhằm tăng khả năng phát hiện và điều trị sớm lao ở những người nhiễm HIV dựa trên triệu chứng lâm sàng và hình ảnh Xquang [10]. WHO năm 2010 đã ra khuyến cáo về việc triển khai kỹ thuật Gene Xpert MTB/RIF (Xpert MTB) như một xét nghiệm ban đầu cho những trường hợp nghi lao

đa kháng thuốc và lao ở người nhiễm HIV [11]. Từ năm 2011, Chương trình chống lao quốc gia Việt Nam (CTCL) đã triển khai từng bước kỹ thuật này như một kỹ thuật chẩn đoán nhanh bệnh lao, bệnh lao vi khuẩn kháng RMP và lao ở người nhiễm HIV [12]. Xpert MTB là một kỹ thuật sinh học phân tử mang tính đột phá, tích hợp 3 công nghệ (chiết tách gen, nhân gen và nhận biết gen), thời gian có kết quả sau 2h với độ chính xác cao, kết quả Xpert MTB cho biết có vi khuẩn lao và vi khuẩn lao có kháng với RMP không, qua đó chẩn đoán nhanh ca bệnh lao và lao đa kháng thuốc [12]. Trên thế giới đã có một số nghiên cứu về giá trị của Gene Xpert trong chẩn đoán lao trên đối tượng lao đồng nhiễm HIV ở khu vực Châu Phi [3],[8],[10],[13],[16]. Tại Việt Nam mới có những nghiên cứu về giá trị của Xpert MTB/RIF trong nhóm nghi lao, lao kháng thuốc, lao trẻ em [17],[20]. Chưa có nghiên cứu nào về khả năng chẩn đoán kỹ thuật này trên đối tượng lao phổi soi đờm trực tiếp âm tính đồng nhiễm HIV. Chính vì vậy, chúng tôi thực hiện đề tài này nhằm hai mục tiêu sau:

- 1. Mô tả đặc điểm lâm sàng, cận lâm sàng và giá trị của một số triệu chứng trong chẩn đoán lao phổi AFB(-) ở người nhiễm HIV.***
- 2. Xác định giá trị của kỹ thuật Gene Xpert MTB/RIF và phương pháp lấy đờm tác động trong chẩn đoán lao phổi AFB(-) ở người nhiễm HIV.***

CHƯƠNG 1: TỔNG QUAN TÀI LIỆU

1.1. Bệnh lao, phát hiện bệnh lao trên thế giới

1.1.1. Bệnh lao, lao đồng nhiễm HIV

Trong năm 2015 ước tính của WHO, tỷ lệ lao mới khoảng 10,4 triệu, trong đó lao đồng nhiễm HIV chiếm 1,2 triệu (11%), ghi nhận khoảng 1,4 triệu trường hợp tử vong do lao, trong đó lao đồng nhiễm HIV chiếm 0,4 triệu. Tỷ lệ đồng nhiễm lao HIV trung bình của 41 nước có gánh nặng lao và HIV trên toàn thế giới là 20% [1]. Tỷ lệ này cao nhất ở khu vực châu Phi, thấp nhất là Angola và Ethiopia 9,6%, cao nhất Swaziland 77% [1]. Khu vực Nam Mỹ, tỷ lệ bệnh nhân lao có nhiễm HIV là 16%. Khu vực Trung Đông, Châu Âu, Đông Nam Á và Tây Thái Bình Dương tỷ lệ 10% [1]. Từ năm 2007, WHO khuyến cáo các can thiệp đồng bộ như tư vấn, dự phòng, chẩn đoán, điều trị lao ở người nhiễm HIV [9]. Thông qua các hoạt động lồng ghép giữa lao và HIV, phát hiện tích cực ca bệnh lao ở những người nhiễm HIV, cung cấp thuốc điều trị dự phòng bằng INH cho những người được xác định không có tình trạng lao hoạt động, sử dụng thuốc kháng virus ART sớm ngay hoặc trong vòng 8 tuần sau khi điều trị lao hoặc trong 2 tuần ở những trường hợp có tình trạng suy giảm miễn dịch nặng [9],[21].

Phát hiện lao trên nhóm đối tượng HIV là một thách thức vì hiện nay các kỹ thuật xét nghiệm đều dựa trên việc tìm vi khuẩn lao trong đờm bằng phương pháp hình thái hoặc kỹ thuật sinh học phân tử. Việc chẩn đoán lao ở nhóm này chủ yếu vẫn dựa trên tiền sử, triệu chứng lâm sàng và hình ảnh Xquang. Số lượng vi khuẩn nghèo nàn, khó khăn trong việc lấy bệnh phẩm ở nhóm bệnh nhân nhiễm HIV, là nguyên nhân gây khó khăn trong chẩn đoán cũng như trì hoãn trong việc điều trị [22],[25].

1.1.2. Lao phổi AFB (-)

Phát hiện và điều trị lao phổi AFB (+) luôn là chiến lược hàng đầu của CTCL vì đây là những ca bệnh lao xác định, đồng thời là nguồn lây chính, phản ánh gánh nặng bệnh lao cũng như khả năng kiểm soát lao của CTCL quốc gia. Bên cạnh đó, việc phát hiện và điều trị lao phổi AFB (-) cũng rất cần thiết, lao phổi AFB (-) chiếm khoảng 30-60% các thể lao phổi, tuy ít lây hơn, tỷ lệ tử vong thấp hơn lao phổi AFB (+), song việc phát hiện khó khăn, phức tạp và tốn kém hơn [26]. Những trường hợp lao phổi AFB (-) nếu không được chẩn đoán sớm, việc điều trị sẽ kém hiệu quả, vi khuẩn trở nên kháng thuốc, có thể gây tử vong và là nguồn lây nguy hiểm cho cộng đồng.

Báo cáo từ WHO (2007), tỷ lệ lao phổi AFB (-) ngày càng tăng ở những nước nhiễm HIV phổ biến [9]. Sự tăng số bệnh nhân lao phổi AFB (-) là gánh nặng cho các phòng xét nghiệm và làm giảm giá trị chẩn đoán dương tính của phương pháp soi kính. Ở những nước có tỷ lệ HIV cao, khi tiến hành xét nghiệm giải phẫu bệnh ở bệnh nhân tử vong đã phát hiện được lao phổi ở 40-50% những người nhiễm HIV, nhiều người trong số họ đã không được chẩn đoán lao trước khi chết [27],[28].

1.2. Bệnh lao tại Việt Nam

1.2.1. Đặc điểm chung bệnh lao tại Việt Nam

Theo kết quả điều tra nhiễm và mắc lao toàn quốc năm 2006-2007, số ca hiện mắc có bằng chứng vi khuẩn là 307/100.000 dân, tỷ lệ hiện mắc lao phổi AFB(+) các thể ở Việt Nam là 197/100.000 dân. Ước tính tỷ lệ phát hiện bệnh lao các thể ở Việt Nam mới chỉ đạt 54%. Như vậy, còn một số lượng lớn bệnh nhân lao phổi AFB dương tính trong cộng đồng vẫn chưa được phát hiện. Theo WHO, tỷ lệ tử vong do lao là 36/100.000 dân, khoảng 32.000 người tử vong do lao [29]. Tổng số bệnh nhân lao các thể được phát hiện năm 2015 là 102.655 bệnh nhân, tỷ lệ phát hiện lao các thể trên 100.000 dân là

110,88/100.000 dân. Trong đó có 50.093 bệnh nhân lao phổi AFB (+) mới chiếm 48,8% [8]. Sau nhiều năm nỗ lực của CTCL, sự đầu tư của Chính phủ, sự hỗ trợ của các tổ chức quốc tế, công tác chống lao của Việt Nam đã có được những thành công được ghi nhận như; tỷ lệ hiện mắc lao tại Việt Nam giai đoạn 1990-2010 giảm khoảng 4,6% hàng năm, tỷ lệ mới mắc giảm khoảng 2,6% hàng năm, tỷ lệ tử vong do lao giảm khoảng 4,4% hàng năm [8].

Theo báo cáo của WHO năm 2016, dịch tễ lao ở Việt Nam còn cao, xếp thứ 14 trong 22 nước có gánh nặng bệnh lao cao nhất, xếp thứ 11 trong 27 nước có gánh nặng bệnh lao đa kháng thuốc trên toàn cầu. Song các chỉ số cơ bản đã cải thiện đáng kể. Như tỷ lệ lao mới các thể giảm từ 197 xuống 128/100.000 dân. Tỷ lệ tử vong giảm từ 36 xuống 17/100.000 dân [1].

Bảng 1.1. Các chỉ số dịch tễ bệnh lao tại Việt Nam năm 2015 [1]

Dân số (2015)	93.000 (nghìn)
Phân thứ tự gánh nặng bệnh lao toàn cầu	12
Tỷ lệ tử vong do lao (loại trừ HIV)/100.000 dân	17 (12-23)
Tỷ lệ lao mới mắc các thể	128 (103-155)
Tỷ lệ lao/HIV dương tính mới mắc	5,9 (3,8-8,4)
Số phát hiện ghi nhận	102
Tỷ lệ lao đa kháng thuốc trong bệnh nhân mới (%)	4,1 (2,6-5,5)
Tỷ lệ đa kháng thuốc trong bệnh nhân điều trị lại (%)	25 (24-26)
Tỷ lệ bệnh nhân lao được làm XN HIV (%)	73%
Tỷ lệ bệnh nhân HIV dương tính trong số bệnh nhân lao (%)	5%

* Nguồn: *Global tuberculosis 2016-WHO [1]*

1.2.2. Nhiễm HIV/AIDS và bệnh lao tại Việt Nam

Trong 7 năm gần đây (kể từ năm 2008) tỉ lệ nhiễm mới HIV và tỉ lệ tử vong trong nhóm người nhiễm HIV liên tiếp giảm, tuy nhiên tích lũy số người nhiễm HIV vẫn đang tiếp tục gia tăng. Hết tháng 12/2013, số bệnh nhân lao

đồng nhiễm HIV: 4301, số bệnh nhân lao/HIV được điều trị ART: 2601. Năm 2014 số bệnh nhân lao được xét nghiệm HIV là 34.907, số bệnh nhân lao nhiễm HIV 5,1%, tương đương 3.875 người bệnh lao nhiễm HIV [3],[30].

Số liệu năm 2015, tổng cộng phát hiện 102.087 trường hợp, tỷ lệ phát hiện lao các thể là 110,888/100.000 dân, khởi và hoàn thành các thể đạt 75,9%, chết 13,7%, tỷ lệ khởi và hoàn thành điều trị lao nhiễm HIV AFB(+) là 69,5%, chết 14,4% [8]. Với diễn biến và số lượng bệnh nhân nhiễm HIV ở Việt Nam trong thời gian qua, tỷ lệ mắc mới lao trong quần thể dân số chung có xu hướng giảm nhưng chậm, tính chung khoảng 2,6% một năm. Tuy nhiên, trong tương lai những năm tiếp theo nhóm đồng mắc lao và HIV vẫn đang và sẽ tiếp tục là gánh nặng bệnh tật đối với Việt Nam [2],[8].

1.3. Bệnh lao ở người nhiễm HIV

1.3.1. Sinh bệnh học bệnh lao và nhiễm HIV

1.3.1.1. Đặc điểm vi khuẩn lao

Vi khuẩn lao do Robert Koch phát hiện (1882), vì vậy còn được gọi là Bacillie de Koch (viết tắt là BK). Vi khuẩn lao thuộc họ *Mycobacterium*. *Mycobacteria* là các vi khuẩn hiếu khí, thường có dạng trực khuẩn mảnh hơi cong, không di động, kích thước 0,2 μ m - 0,6 μ m x 1,0 μ m - 10 μ m. Vi khuẩn lao nuôi cấy phát triển rất chậm, trung bình mỗi lần phân chia sau 48-72h, thường 1-2 tháng mới tạo được khuẩn lạc trên môi trường đặc Loewenstein (gồm chủ yếu khoai tây, huyết thanh và asparin) [31],[32].

1.3.1.2. Đặc điểm virút HIV

HIV có đặc điểm chung của họ Retroviridae. Có 5 nhóm lớn trong họ Retroviridae. Một trong 5 nhóm đó có khả năng gây nhiễm trùng chậm là Lenti virút HIV-1, HIV-2 có khả năng gây AIDS ở người [33]. HIV-1 là chủng phổ biến nhất và là tác nhân gây dịch AIDS trên thế giới, do đó cũng là chủng hay gặp ở bệnh nhân lao nhiễm HIV. HIV-2 ít phổ biến và cũng ít độc lực hơn

nhưng cũng gây ra những triệu chứng lâm sàng tương tự như HIV-1 [34]. Khi số lượng virút phát triển cơ thể rơi vào tình trạng suy giảm miễn dịch với các biểu hiện tổn thương của hệ thống miễn dịch, tế bào lympho T-CD4 có hiện tượng giảm về chức năng và số lượng là nét đặc trưng nhất của bệnh.

1.3.1.3. Nhiễm HIV/AIDS thúc đẩy nguy cơ phát triển thành bệnh lao

Đáp ứng miễn dịch bảo vệ trong lao là đáp ứng miễn dịch qua trung gian tế bào, trong đó các tế bào miễn dịch có vai trò quan trọng là các lymphô bào T và đại thực bào. Lympho T-CD4 là “nhạc trưởng” của quá trình đáp ứng miễn dịch tế bào, giữ vai trò trung tâm cho tất cả các hình thức miễn dịch đối với vi khuẩn lao, là yếu tố hình thành tổ chức u hạt và loại bỏ vi khuẩn lao [34]. HIV có khả năng xâm nhập vào rất nhiều loại tế bào: tế bào máu, tế bào não và các loại tế bào khác, nhưng chủ yếu vẫn là lympho T-CD4 và đại thực bào. Đại thực bào là kho lưu trữ và lây truyền HIV cho lympho T-CD4, virút sau đó thực hiện quá trình; bám, neo, hoà màng, đục thủng, nhân lên và phá huỷ lympho T-CD4. Sự thiếu hụt lympho T-CD4 dẫn đến rối loạn chức năng của các tế bào miễn dịch khác (tế bào diệt tự nhiên NK (nature kill), bạch cầu đơn nhân, đại thực bào, lympho B...). Biểu hiện bằng lympho B giảm, lympho T-CD4 giảm, tỷ lệ T-CD4/T-CD8 đảo lộn, hiện tượng vô di, tăng gama-globulin máu, tế bào miễn dịch giảm cả về số lượng và chức năng [33]. Ở người bình thường nguy cơ chuyển từ trạng thái lao tiềm tàng (nhiễm lao) thành bệnh lao khoảng 10% trong cả cuộc đời. Với người nhiễm HIV, nguy cơ này trung bình từ 10% - 30% một năm [33],[35].

1.3.1.4. Bệnh lao và tiến triển của HIV/AIDS

Vi khuẩn lao có xu hướng làm giảm việc kiểm soát HIV, tạo một môi trường thuận lợi cho HIV phát triển thông qua: tăng trình diện các đồng receptor CXCR4 và CCR5, tăng các cytokine sau viêm, đặc biệt là TNF, giảm điều hòa CCR5, thành phần thành tế bào LAM, có thể hoạt hóa HIV ở những tế bào mang virút thông qua sản xuất TNF và IL-6, những tác nhân này kích

hoạt việc nhân bản của HIV [27],[33],[35]. Một số nghiên cứu giả thuyết rằng lao hoạt động có thể làm tăng tốc độ suy giảm miễn dịch ở người nhiễm HIV. Theo dõi dài hạn ở bệnh nhân lao có lympho T-CD4 > 200 tế bào/mm³ thấy tỷ lệ tử vong cao đáng kể ở nhóm này so với nhóm có số lượng CD4 bình thường, cho thấy tác động của lao tới diễn biến của HIV kể cả ở những giai đoạn hệ miễn dịch chưa bị tổn thương nặng nề. Số liệu nghiên cứu trong và ngoài phòng thí nghiệm cho thấy sự hoạt hóa của hệ miễn dịch cùng với *M. tuberculosis* làm tăng sự nhân bản của HIV-1, trong thực nghiệm *M. tuberculosis* và một vài thành phần của thành tế bào Mycobacteria không chỉ thúc đẩy nhân bản HIV-1 trong các dòng tế bào đơn nhân như lympho T-CD4, mà còn làm tăng khả năng lây nhiễm và quá trình trình diện kháng nguyên tới các lympho bào. Vi khuẩn lao hoạt động làm tăng 5-160 lần tải lượng vi khuẩn HIV-1 trong huyết thanh, hiện tượng này chỉ thấy ở nhóm bệnh nhân còn số lượng lympho T-CD4 > 500 tế bào/mm³, là giai đoạn sớm của quá trình nhiễm HIV. Ngoài ra còn thấy hiện tượng tăng số lượng virút ở các tạng bị bệnh; ở những bệnh nhân lao phổi, tải lượng HIV-1 trong dịch rửa phế quản ở những thùy phổi bệnh cao hơn ở những thùy khác, bệnh nhân tràn dịch màng phổi do lao, tế bào có nhiễm HIV trong dịch màng phổi cao hơn trong máu, tải lượng của HIV-1 trong dịch não tủy bệnh nhân có lao màng não cũng cao hơn trong máu [33],[36].

1.3.1.5. Lao kháng thuốc ở người nhiễm HIV

Bệnh nhân nhiễm HIV nhiều nguy cơ chết liên quan tới lao đa kháng có thể do: thường được phát hiện muộn do khả năng tìm thấy vi khuẩn lao trong đờm thấp, kết quả xét nghiệm khẳng định lao kháng thuốc mất nhiều thời gian bệnh nhân thường tử vong trong quá trình đợi kết quả xét nghiệm [36].

Jeffrey K. Hom (2012) nghiên cứu trên 1035 đối tượng có kết quả nuôi cấy, lympho T-CD4 trung bình 92/mm³, tỷ lệ lao kháng thuốc ở những bệnh nhân lao phổi nhiễm HIV, kháng ít nhất một loại thuốc 7,4%, kháng

đồng thời RMP và INH 5,1%. Một trong những lý do liên quan đến tỷ lệ lao kháng thuốc hoặc đa kháng thuốc cao ở những người nhiễm HIV có thể do phần lớn những bệnh nhân nhiễm HIV cũng thường ở các nước có tỷ lệ lao đa kháng thuốc cao [37].

Mesfin (2014), nghiên cứu gộp từ 24 nghiên cứu quan sát cho thấy HIV làm tăng nguy cơ lao kháng thuốc với tỷ xuất chênh OR=1,24 (95%CI 1,04-1,43) so với nhóm không nhiễm HIV. Phân tích dưới nhóm tỷ lệ còn cao hơn với lao đa kháng thuốc nguyên phát OR= 2,28 (95%CI 1,52-3,04) [38].

1.3.2. Nghiên cứu bệnh lao ở người nhiễm HIV

Triệu chứng lâm sàng và cận lâm sàng của lao phổi ở người nhiễm HIV có liên quan tới mức độ tổn thương hệ miễn dịch, dễ nhầm lẫn với các nhiễm trùng cơ hội khác thường gặp. Xquang phổi tổn thương không điển hình, xét nghiệm tìm vi khuẩn lao trong đờm tỷ lệ âm tính cao.

1.3.2.1. Lâm sàng lao phổi ở người nhiễm HIV

Ở giai đoạn hệ miễn dịch chưa bị tổn thương nặng nề, số lượng tế bào lympho T-CD4 $400/\text{mm}^3$, các triệu chứng bệnh lao tương tự như ở người bình thường, khi số lượng tế bào lympho T-CD4 dưới $200/\text{mm}^3$ triệu chứng hô hấp không còn thường gặp mà lại là những dấu hiệu toàn thân như rất mệt mỏi, sốt cao, ra mồ hôi, chán ăn, sụt cân, thiếu máu [39].

Kevin (2010) sàng lọc trên 1748 người nhiễm HIV trong một nghiên cứu đa trung tâm ở các nước như Campuchia, Việt Nam, Thái Lan. Phát hiện 267 bệnh nhân có lao, thấy các triệu chứng có độ nhạy cao nhất là; mệt mỏi Se 75%, sốt Se 74%, sụt cân Se 73%. Triệu chứng thường được sử dụng trong lâm sàng để sàng lọc lao như; ho kéo dài 2 đến 3 tuần hoặc trên 4 tuần có độ nhạy thấp từ 22%-33% [40]. Koole (2011), nghiên cứu 1174 trường hợp nghi lao, trong đó có 79 trường hợp nhiễm HIV ở Campuchia, đánh giá hướng dẫn chẩn đoán lao phổi âm tính của WHO năm 2007, độ nhạy của triệu chứng ho

trên 2 tuần Se 58,8%, độ đặc hiệu Sp 79,4%, giá trị dự đoán dương tính 22,2%, giá trị dự đoán âm tính 95,2% [41].

Tại Việt Nam, đã có những nghiên cứu về các đặc điểm triệu chứng lâm sàng, cận lâm sàng, điều trị, dự phòng lao nhiễm HIV.

Nguyễn Đức Thọ (2006) nghiên cứu trên 90 bệnh nhân đồng nhiễm HIV, gồm 50 bệnh nhân lao phổi AFB (-) và 40 bệnh nhân lao phổi AFB (+), các triệu chứng hay gặp là ho kéo dài, khó thở, ran ẩm nhỏ, khởi phát cấp tính 28,9%, gầy sút > 10% trọng lượng cơ thể 66,7%, tiêu chảy 35,6%, hạch to 43,3%, sốt trên 38,5⁰C 8,9%, triệu chứng thực thể ở nhóm lao phổi AFB (-) nhiễm HIV là 34% [42]. Lưu Thị Liên (2007) nghiên cứu 110 trường hợp lao nhiễm HIV, tỷ lệ sốt kéo dài 95,4%, gầy sút cân > 10 trọng lượng cơ thể 89,09%, ho khạc kéo dài 79,09%, khó thở 43,63%, đau ngực 59,09%, phổi có ran 66,36%, hạch ngoại biên 58,18%, tiêu chảy kéo dài 26,36%, các dấu hiệu khác 37,27% [43]. Hoàng Đình Phê (2009), nghiên cứu 45 bệnh nhân lao phổi mới AFB(+) nhiễm HIV, ở nhóm tế bào lympho T-CD4 $\leq 200\text{mm}^3$; tỷ lệ sốt 83,3%, ho khạc đờm 66,7%, đau ngực 70,8%, khó thở 70,8%, gầy sút cân 100%, mệt mỏi 95,8%, hạch ngoại vi 100% [44]. Nguyễn Thế Anh (2011) nhận xét trên 90 bệnh nhân lao phổi nhiễm HIV, khởi phát cấp tính với biểu hiện sốt cao, ho nhiều đờm < 2 tuần 43,1%, ho mạn tính 52,9%, sốt về chiều 96,1%, mệt mỏi ăn uống kém, sụt cân > 10% trọng lượng cơ thể 51%, ho đờm 56,9%, đau ngực 23,5%, ho khan 27,5% [45].

1.3.2.2. Xét nghiệm ở bệnh nhân lao phổi nhiễm HIV

*** Hình ảnh Xquang phổi**

Ít gặp tổn thương dạng đông đặc, xơ hóa hoặc hang, hay gặp tổn thương ở thùy giữa và vùng dưới, phổi hợp với hạch trung thất, hạch rốn phổi, hoặc tràn dịch. Thường gặp là các nốt loét, đám thâm nhiễm, hoặc tổn thương dạng kẽ, ít gặp hang và dạng xơ [5],[33]. Post F.A (1995) nghiên cứu về liên

quan giữa hình ảnh Xquang và số lượng tế bào lympho T-CD4 nhận thấy tổn thương thâm nhiễm đỉnh phổi chỉ gặp ở giai đoạn sớm của bệnh nhân lao nhiễm HIV [46].

Nguyễn Đức Thọ (2006) nhận xét đặc điểm tổn thương cơ bản Xquang; nốt 81,1%, thâm nhiễm 66,7%, hang 27,8%, xơ 5,6%, tổn thương lan tỏa cả phổi chiếm 40%, khác biệt có ý nghĩa thống kê giữa nhóm lao phổi nhiễm và không nhiễm HIV [42].

Nguyễn Thế Anh (2011) nhận xét tổn thương Xquang phổi; thâm nhiễm 64,7%, hạch trung thất hoặc rốn phổi 74,5%, tổn thương hang 33,3%, hang nhỏ < 2cm chiếm 70,6%, không có hình ảnh tổn thương chiếm 15,7%, 60,0% tổn thương cả 2 bên phổi, 40% một bên, vùng dưới phải 42,8%, vùng dưới trái 53,1%, thùy trên phải 34,3%, vùng trên trái 28,6% [45].

*** *Tìm vi khuẩn lao bằng soi trực tiếp, nuôi cấy MGIT***

Nguyễn Huy Điện (2003) nghiên cứu 93 bệnh nhân tràn dịch màng phổi do lao nhiễm HIV tại Hải Phòng cho kết quả: cấy MGIT(+) 84,44%, PCR dương tính 46,67%, soi trực tiếp dương tính 6,67% [47].

Nguyễn Đức Thọ (2006) nhận xét 90 bệnh nhân lao phổi nhiễm HIV; PCR(+) 68,3%, cấy MGIT(+) 92,7%, soi trực tiếp dương tính 4,5% [42].

Ở những trường hợp lao phổi soi đờm trực tiếp AFB âm tính, như ở những người nhiễm HIV, nuôi cấy giúp khẳng định chẩn đoán khoảng 49% bệnh nhân điều trị lao có soi trực tiếp âm tính nhiều lần [48].

*** *Tế bào lympho T-CD4***

Có mối liên quan về số lượng tế bào lympho T-CD4 với các đặc điểm lâm sàng và cận lâm sàng của bệnh nhân nhiễm HIV, đặc biệt ở ngưỡng trên hoặc dưới 200 tế bào/mm³ [39]. Chartier (2011) nghiên cứu 175 bệnh nhân lao đồng nhiễm HIV, (92%) bệnh nhân ở giai đoạn II và IV theo phân loại của WHO, tế bào lympho T-CD4 trung bình < 36/mm³ [49]. Gupta (2013) nhận xét

nhiễm HIV có tỷ lệ tương quan cao với xét nghiệm soi đờm âm tính (lao phổi âm tính) và số lượng vi khuẩn tìm thấy, (mức độ soi đờm dương tính 3+, 2+) thấp, kể cả những trường hợp có số tế bào CD4 ≥ 500 tế bào/mm³, điều này cho thấy chẩn đoán lao ở người HIV dựa trên tìm soi đờm tìm vi khuẩn khó khăn không chỉ ở những trường hợp số tế bào CD4 thấp mà cả ở lúc số lượng tế bào còn ở giới hạn bình thường [5].

1.4. Hướng dẫn chẩn đoán lao phổi ở người nhiễm HIV

1.4.1. Hướng dẫn của WHO

Năm 2007, WHO đưa ra sơ đồ chẩn đoán lao phổi AFB (-) sử dụng ở các nước có nguồn lực hạn chế và tỷ lệ nhiễm HIV cao. Một hướng dẫn sử dụng cho những trường hợp bệnh nhân trong tình trạng nặng, một cho những trường hợp còn lại. Hướng dẫn này giúp tăng khả năng phát hiện lao phổi âm tính ở người nhiễm HIV, trong đó có 5 điểm chính là: tất cả những bệnh nhân nghi lao cần được xét nghiệm và tư vấn HIV, bỏ qua thử nghiệm đáp ứng bằng kháng sinh trước khi được chẩn đoán lao phổi âm tính, hai mẫu đờm được lấy vào cùng một buổi sáng và chẩn đoán lao phổi dương tính chỉ cần một mẫu đờm trong 2 mẫu đờm, nuôi cấy vi khuẩn lao *M. tuberculosis* cần thực hiện với tất cả bệnh nhân soi đờm âm tính mà không loại trừ được lao, tuy nhiên trong hướng dẫn này bệnh nhân cần phải tới cơ sở y tế 4 lần trước khi được chẩn đoán lao phổi AFB (-) [9]. Trong thực tế, có ít bệnh nhân được thực hiện đầy đủ tất cả các bước trước khi được kết luận hoặc loại trừ lao, độ nhạy của hướng dẫn này đạt Se 61%, độ đặc hiệu chung Sp 69% (66%-72%) [50].

Năm 2011, WHO đưa ra hướng dẫn chẩn đoán lao phổi ở người nhiễm HIV, các bước chẩn đoán có thể điều chỉnh tùy thuộc điều kiện nguồn lực và khả năng thực hiện ở các quốc gia [21].

1. Sàng lọc dựa trên triệu chứng lâm sàng nghi lao
2. Xét nghiệm đờm sử dụng các phương pháp như lấy đờm tự nhiên, lấy đờm tác động, đờm đồng nhất, soi đèn Led
3. Chụp phim Xquang ngực, cần chú ý Xquang có độ nhạy cao hơn soi đờm, tuy nhiên độ đặc hiệu thấp
4. Xét nghiệm phát hiện TB liporabinomanans (LAMs), là sự hiện diện của thành phần glycolipid của thành tế bào *M. tuberculosis*, có thể phát hiện những kháng nguyên này trong nước tiểu những trường hợp mắc lao toàn phát.
5. Xét nghiệm sinh học phân tử giúp cải thiện khả năng chẩn đoán lao nhạy cảm và lao kháng thuốc ở người nhiễm HIV. Những kỹ thuật này có độ nhạy cao để phát hiện *M. tuberculosis*, đặc biệt những trường hợp lao soi đờm âm tính, phát hiện kháng RMP là một chỉ điểm để phát hiện sớm lao đa kháng.
6. Xét nghiệm nuôi cấy, nhạy cảm thuốc không được chỉ định thường xuyên ở những nước có nguồn lực hạn chế, xét nghiệm này mất nhiều thời gian và được sử dụng để khẳng định trường hợp kháng thuốc.

1.4.2. Hướng dẫn CTCL Việt Nam 2015 [10]

Bệnh nhân nhiễm HIV chẩn đoán lao phổi khi có:

- Triệu chứng lâm sàng: sàng lọc dựa trên 4 triệu chứng ho, sốt, sút cân, ra mồ hôi đêm với bất kỳ thời gian nào.

- Xét nghiệm cận lâm sàng: khi có bất thường nghi lao trên phim Xquang ở bệnh nhân có triệu chứng nghi lao, có thể chẩn đoán xác định lao. Hoặc dựa trên các xét nghiệm khác: xét nghiệm đờm nhuộm soi trực tiếp, nuôi cấy nhanh, cần ưu tiên chỉ định xét nghiệm Xpert MTB/RIF cho người nhiễm HIV.

- Hội chẩn và được kết luận bởi bác sỹ chuyên khoa lao.

1.5. Chẩn đoán vi khuẩn lao bằng các kỹ thuật sinh học phân tử

Với sự phát triển của công nghệ sinh học phân tử nói chung, các kỹ thuật sinh học phân tử ứng dụng trong chẩn đoán lao có rất nhiều hứa hẹn khi trên phương diện lý thuyết có thể phát hiện ra vật chất di truyền của một vài vi khuẩn trong điều kiện phòng xét nghiệm, điều này đặc biệt có ý nghĩa với các thể lao soi đờm trực tiếp âm tính, lao ở người nhiễm HIV, lao trẻ em, hoặc phát hiện sớm lao đa kháng thuốc.

1.5.1. Phản ứng chuỗi PCR (polymerase chain reaction) phát hiện vi khuẩn lao

PCR là phản ứng chuỗi trùng hợp DNA nhân tạo dựa trên cơ sở sự bắt cặp đặc hiệu của hai sợi đơn nucleotide được thiết kế theo nguyên lý bổ sung với đoạn gen đặc hiệu cần phân tích. Ứng dụng trong chẩn đoán vi khuẩn lao dựa trên việc phát hiện đoạn gen IS 6110. Trong điều kiện phòng xét nghiệm chỉ cần một lượng nhỏ vi khuẩn (1-3 vi khuẩn/1mm³ bệnh phẩm) đã cho kết quả dương tính. PCR không cho biết vi khuẩn còn sống hay đã chết. Tỷ lệ dương tính giả cao do lây nhiễm trong quy trình kỹ thuật. Âm tính giả có thể do sự có mặt của nhiều chất ức chế men nhân bản gen trong bệnh phẩm hoặc những vi khuẩn có dưới 6 đoạn IS 6110 hoặc không có đoạn này [51],[53]. Noordhoek (1994) tổng hợp kết quả từ 7 phòng xét nghiệm khác nhau, nhận xét độ nhạy của PCR trong chẩn đoán lao, dương tính giả cao từ 43%-77%, nguy cơ lây nhiễm chéo rất cao [52].

1.5.2. Kỹ thuật LPA (Line-Probe Assay)

Kỹ thuật này liên quan tới các bước như chiết tách DNA của vi khuẩn lao từ bệnh phẩm lâm sàng trực tiếp hoặc từ vi khuẩn lao được phân lập, thực hiện quá trình nhân bản các đoạn acid nhân, lai ghép, sử dụng chất nhuộm huỳnh quang (SYBR Green), sử dụng các mẫu dò có khả năng phát huỳnh quang khi lai với một mạch DNA bổ sung, dựa trên các đầu dò phát hiện mức độ phát quang trong môi trường xét nghiệm để tính toán số bản lai được nhân lên [51],[52].

Thế hệ LPA thứ nhất, INNO LiPA Rif TB (Innogenetics NV): INNO Lipa được thực hiện dựa trên nguyên tắc lai ghép ngược đoạn DNA khuếch đại từ chủng nuôi cấy hoặc bệnh phẩm với 10 đoạn dò (probe) phủ vùng nhân của gen *rpoB* của *M. tuberculosis*. Từ các kiểu lai ghép thu được có thể nhận biết sự thiếu hụt hoặc sự xuất hiện của vùng đột biến liên quan đến tính kháng thuốc của vi khuẩn lao, từ đó có thể kết luận chủng đó kháng hay nhạy với RMP. Viveiros (2005) nghiên cứu giá trị của INNO-LiPA Rif TB trên 360 bệnh phẩm soi trực tiếp dương tính từ quần thể có tỷ lệ đa kháng thuốc cao, độ nhạy so với phương pháp chuẩn phát hiện vi khuẩn lao Se 82,2%, đặc hiệu Sp 66,7%; độ nhạy phát hiện kháng RMP Se 100,0% đặc hiệu Sp 96,9%. Tuy nhiên vẫn xuất hiện âm tính giả khi có yếu tố ức chế quá trình nhân bản trong bệnh phẩm, không có chứng nội tại, không phân biệt được DNA từ xác vi khuẩn ở bệnh nhân đang điều trị [54].

Thế hệ LPA thứ hai, GenoType MTBDR_{plus} (Hain Lifescience): được phát triển trên công nghệ DNA-STRIP phát hiện kháng RMP và INH vi khuẩn lao. Xác định được tính kháng của RMP qua các đột biến quan trọng của gen *rpoB* (mã hoá cho tiểu phần β của RNA polymerase), kháng INH ở mức độ cao độ liên quan đột biến gen *katG* (mã hoá cho enzyme catalase - peroxidase), kháng INH ở mức độ thấp liên quan đột biến gen *inhA*. Lacoma (2008) nghiên cứu kỹ thuật GenoType MTBDR_{plus} (Hain Lifescience GmbH, Nehren, Germany) khả năng phát hiện kháng RMP và INH trên 62 chủng lâm sàng so sánh với hệ thống Bactec 460TB, độ nhạy phát hiện RMP Se 98,3% (61/62), độ nhạy phát hiện INH Se 79% (49/62), 27 chủng có mức độ kháng INH thấp độ nhạy Se 62,9% (17/27), 21 chủng độ kháng INH cao độ nhạy Se 85,71% (18/21). Độ nhạy phát hiện kháng RMP 98% (50/51), kháng INH 96,2% (49/51) [55]. Nguyễn Thu Hà (2013) nghiên cứu kỹ thuật GenoType MTBDR_{plus} thấy xét nghiệm chẩn đoán kháng RMP độ nhạy, đặc

hiệu lần lượt là (Se 91,8%; Sp 100%) cao hơn kháng INH (Se 88,5%; Sp 93,8%), cao hơn đa kháng thuốc (Se 76,8%; Sp 100%) [56].

Kỹ thuật nhân bản đẳng nhiệt vòng trung gian (LAMP; Loop-Mediated Isothermal Amplification): kỹ thuật dựa trên giả thuyết là acid nhân khi được nhân bản lên đủ số lượng nhất định sẽ có thể quan sát được dưới nguồn sáng huỳnh quang. Kỹ thuật còn đang trong giai đoạn thử nghiệm ban đầu, cho thấy có độ nhạy cao với những bệnh phẩm soi trực tiếp dương tính và độ nhạy thấp với bệnh phẩm soi trực tiếp âm tính [57].

Kỹ thuật Oligonucleotide Microarray: kỹ thuật cho phép phát hiện đồng thời nhiều đột biến gen, có thể phát hiện các gen đột biến liên quan tới kháng thuốc của một chủng vi khuẩn. TB-Biochip (Englhardt Institute of Molecular Biology) phát hiện kháng RMP của *M.tuberculosis*. Độ nhạy khoảng 80% [57].

Một số ưu điểm chung của các kỹ thuật sinh học phân tử như: thời gian cho kết quả nhanh, yêu cầu trang thiết bị cơ sở, đào tạo nhân lực dễ dàng hơn so với các kỹ thuật truyền thống, độ chính xác cao, thực hiện được trên khối lượng lớn công việc qua đó giảm giá thành xét nghiệm. Tuy nhiên sinh học phân tử có một số điểm hạn chế chung: không xác định được vi khuẩn sống hay chết, yêu cầu cao về cung cấp nguồn nước nguồn điện, độ chính xác cao với các bệnh phẩm soi trực tiếp dương tính, không cao với bệnh phẩm soi âm tính do đó hạn chế ở những nơi có tỷ lệ bệnh nhân nhiễm HIV [51],[53],[55],[57].

1.6. Gene Xpert và Xpert MTB/RIF

Hệ thống Gene Xpert đã được giới thiệu từ năm 2004, Gene Xpert là một kỹ thuật mang tính đột phá, tích hợp của 3 công nghệ (tách gen, nhân gen và nhận biết gen) với tên gọi là Gene Xpert đã được phát triển trong khuôn khổ hợp tác của tổ chức FIND (Foundation for Innovative New Diagnostics), Cepheid Inc và trường Đại học Y - Nha khoa New Jersey, kỹ thuật nhằm xác

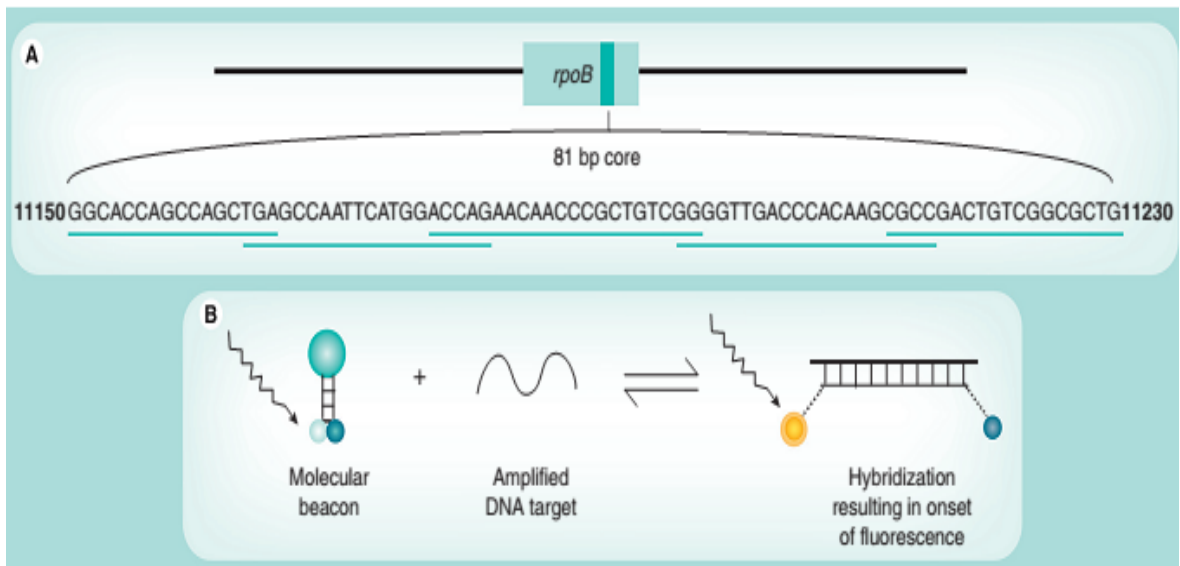
định đoạn acid nhân đích từ bệnh phẩm lâm sàng chưa cần qua xử lý dựa trên kỹ thuật PCR định lượng. Khả năng phát hiện các vi khuẩn gây bệnh khác nhau có được dựa trên các hộp xét nghiệm đặc hiệu cho từng căn nguyên ví dụ: *Staphylococcus.aureus* kháng methicillin, *Streptococcus.agalactia* [11].

Xpert MTB/RIF (viết tắt là Xpert MTB) là một xét nghiệm sinh học phân tử phát hiện sự có mặt của vi khuẩn lao cũng như đột biến kháng RMP bằng cách sử dụng 3 môi đặc hiệu và 5 đầu dò (probes) phân tử riêng biệt để đảm bảo độ đặc hiệu cao. Kỹ thuật cho kết quả nhanh chỉ trong vòng 2 giờ, sử dụng đơn giản, cho biết có vi khuẩn lao *M.tuberculosis* (MTB(+)) hay không có khuẩn lao *M.tuberculosis* (MTB(-)), có kháng RMP (RIF(+)) hay không kháng RMP (RIF(-)).

Mặc dù có những ưu điểm như trên, Xpert MTB cũng có những hạn chế xuất phát từ bản chất của kỹ thuật như: phụ thuộc vào chất lượng của bệnh phẩm, yêu cầu cơ sở hạ tầng triển khai kỹ thuật như nguồn điện ổn định, máy vi tính, chi phí cho việc bảo trì, chuẩn hóa lại thiết bị hàng năm. Giá thành xét nghiệm hiện nay, tính tới năm 2016, dù đã được trợ giá vẫn còn khoảng 20 đô la Mỹ/1 mẫu xét nghiệm, nếu không được trợ giá có thể tới 100 đô la Mỹ/ 1 mẫu xét nghiệm [11],[58].

1.6.1. Cơ chế phát hiện vi khuẩn lao *M.tuberculosis* và kháng RMP

Trong DNA vi khuẩn lao, gen *rpoB* có kích thước 3519 bp, mã hóa cho tiểu phần β của RNA polymerase. Đột biến kháng RMP thường xảy ra trên đoạn gen *rpoB*, đặc biệt là ở đoạn nằm trung tâm của gen dài 81 bp được giới hạn từ bộ ba 507 đến 533 (vùng “nóng” - “hot-spot region”). Đột biến ở các vị trí khác nhau có mức độ kháng thuốc khác nhau. Đột biến tại vị trí bộ ba thứ 516, 526, 531, cho kết quả đề kháng với RMP cao; đột biến ở bộ ba 510, 515 và 512 kháng RMP ở mức độ thấp hơn. 45% các chủng có các đột biến mất ở codon 531 (S531) trong khi 35% các chủng kháng thuốc có sự thay đổi codon 526 (H526) dẫn đến thay thế acid amin [11],[58],[59].



**Hình 1.1. A. Trình tự nucleotide ở vùng có tần suất đột biến cao trên gen *rpoB*
B. Quá trình gắn các đầu dò với các DNA đích và sự phát quang [59]**

90 - 97% các chủng *M. tuberculosis* kháng RMP được xác định là do các đột biến trên vùng gen ngắn 81 bp này của *rpoB*, còn 5 - 10% đột biến kháng RMP khác được xác định ở đoạn tận N hoặc ở vùng II của gen *rpoB*, hoặc liên quan tới có chế kháng thuốc khác. Xác định kháng RMP bằng phương pháp sinh học phân tử qua phát hiện đột biến gen *rpoB* có độ tin cậy cao hơn xác định đột biến trên gen *katG* gây kháng INH hoặc các thuốc khác [57],[59],[60]. Ngoài ra trên 85% đột biến trên *rpoB* kèm theo kháng INH, trong khi đó chỉ có 15% đột biến trên gen *katG* dẫn đến kháng đồng thời INH và RMP [57],[59]. Chính vì lý do đó mà phát hiện đột biến gen *rpoB* được sử dụng trong kỹ thuật Gene Xpert nhằm phát hiện vi khuẩn lao *M. tuberculosis* và như một chỉ thị sớm phát hiện lao đa kháng thuốc [58],[59],[61],[63].

1.6.2. Nguyên lý kỹ thuật và quy trình vận hành của máy

Xét nghiệm được thiết kế để nhân đoạn trình tự 192bp của gen *rpoB* trên vi khuẩn lao bằng phản ứng PCR (heminested real-time PCR). Trình tự các đoạn mồi và 5 mẫu dò được thiết kế đặc biệt để có khả năng phát hiện

đột biến cao nhất và đảm bảo chắc chắn xác định được vùng thường xuyên xảy ra đột biến chứa 81bp. Mẫu dò huỳnh quang chứa trình tự có thể cặp đôi với DNA của chủng vi khuẩn lao trong tự nhiên. Xác định có đột biến kháng RMP dựa trên có một mẫu dò không bắt cặp. Kết quả từ các nghiên cứu phân tích cho thấy: thử nghiệm Xpert MTB có độ nhạy phân tích với 5 bản sao của bộ gen (genom) - DNA được tinh chế và 131 cfu/ml vi khuẩn lao *M. tuberculosis* có trong mẫu đờm. Chỉ thị phân tử nhắm vào gen *rpoB* đã bao trùm được tất cả những đột biến tìm thấy trong hơn 85% các chủng kháng RMP. Không có phản ứng chéo với các vi khuẩn mycobacteria không phải vi khuẩn lao - *M.tuberculosis*; *M. tuberculosis* và kháng RMP được phát hiện chính xác cả khi có mặt DNA không phải của vi khuẩn lao hoặc trộn lẫn các chủng nhạy cảm và chủng đề kháng. Hóa chất thử được cho thêm vào mẫu đờm với tỷ lệ 2:1 làm chết hơn 6 log₁₀ cfu/ml tế bào MTB trong 15 phút tiếp xúc và biểu hiện ở hơn 97% các mẫu thử có nhuộm soi - dương tính nuôi cấy LJ - âm tính. Quy trình xử lý bệnh phẩm trong quá trình chuẩn bị bệnh phẩm và chạy máy Gene Xpert không tạo ra các hạt chứa vi khuẩn sống có khả năng lây nhiễm ở mức có thể phát hiện được so với các kỹ thuật như soi trực tiếp hay nuôi cấy [57],[58],[60],[63]. Đồng thời, hệ thống này có hai đối chứng nội tại bao gồm: SPC (đối chứng của quá trình xử lý mẫu) có thành phần là nha bào của vi khuẩn *Bacillus globigii*. SPC nhằm đảm bảo quá trình xử lý mẫu trong hộp xét nghiệm. Một đối chứng khác là các đối chứng kiểm tra mẫu dò xác định các chất đã được hydrat hoá, tuýp PCR trong xét nghiệm, mẫu dò toàn vẹn và thuốc nhuộm ổn định. Hai đối chứng này sẽ làm tăng độ tin cậy của kết quả.

Cho đến hiện nay Xpert đã được phát triển qua 4 phiên bản phần mềm nâng cấp, G1, G2, G3 và G4. Mỗi phiên bản là sự điều chỉnh về giá trị ngưỡng chu kỳ nhân bản để làm tăng độ nhạy và độ đặc hiệu Xpert MTB

trong khả năng phát hiện kháng RMP. Từ năm 2013, toàn bộ hệ thống sinh phẩm sử dụng cho chẩn đoán là thế hệ G4. Tuy vậy Xpert MTB/RIF vẫn có một số hạn chế về mặt kỹ thuật như giá trị dự báo dương tính của kết quả xác định kháng RMP phụ thuộc vào tỷ lệ kháng thuốc của nhóm bệnh nhân được xét nghiệm, hiện tượng dương tính giả liên quan tới các đột biến mới xuất hiện ở mức chưa biểu hiện thành các kiểu hình kháng thuốc, cũng như các vấn đề liên quan đến triển khai kỹ thuật như yêu cầu về nguồn nước, nguồn điện ổn định và chuẩn máy hàng năm [58],[60],[64].



Hình 1.2. Quy trình thực hiện kỹ thuật Xpert MTB [12]

1.6.3. Các nghiên cứu giá trị Xpert MTB trong chẩn đoán lao phổi

1.6.3.1. Xpert MTB phát hiện vi khuẩn lao trong bệnh phẩm đờm soi dương - nuôi cấy dương và soi âm - nuôi cấy dương

Boehme (2011) nghiên cứu tiến cứu 6648 bệnh nhân khu vực Nam Phi, Peru, Ấn Độ, Philippin, Uganda, so sánh Xpert MTB với soi trực tiếp, nuôi cấy. Kết quả Xpert MTB/RIF phát hiện 90,3% (933/1033) số trường hợp nuôi cấy dương tính, so với phát hiện 67,1% (699/1041) soi kính. Những trường hợp soi trực tiếp âm tính, nuôi cấy dương tính, độ nhạy của Xpert MTB đạt 76,9% (296/385), độ đặc hiệu 99,0% (2846/2876). Độ nhạy phát hiện kháng RMP là 94,4% (236/250) độ đặc hiệu 98,3% (796/810) [65].

Mavenyengwa (2017) đánh giá 1842 bệnh phẩm ở những bệnh nhân có triệu chứng lao phổi, Xpert MTB dương tính 32,20%(594/1842), trong số đó 24,05%(443/1842) soi trực tiếp AFB(+) [66].

Nghiên cứu gộp từ 24 nghiên cứu (33 trung tâm với 7247 người tham gia) cho kết quả với bệnh phẩm soi trực tiếp âm tính nhưng nuôi cấy dương, Xpert MTB có độ nhạy từ 43% tới 100%, độ nhạy chung 68% (95% CI 61%-74%), độ đặc hiệu ít thay đổi hơn trong khoảng từ 86%-100% [67].

1.6.3.2. Xpert MTB chẩn đoán lao phổi và tình trạng nhiễm HIV

Theron (2011) đánh giá Xpert MTB ở những nơi có tỷ lệ HIV cao, nhóm đối tượng nghi lao tại Nam phi, sử dụng nuôi cấy để phát hiện *M.tuberculosis* và phát hiện kháng RMP dựa trên kháng sinh đồ, kết quả Xpert MTB có độ nhạy Se 95%, độ đặc hiệu Sp 94%, ở những trường hợp soi dương tính. Những trường hợp soi âm tính, nuôi cấy dương tính có độ nhạy Se 55%. Xét nghiệm Xpert MTB phát hiện kháng RMP có xu hướng giảm độ nhạy ($p=0,09$) và giảm đáng kể giá trị dự đoán âm tính ($p = 0,01$) ở những bệnh nhân có nhiễm HIV so với không nhiễm, giá trị dự đoán dương tính phát hiện kháng RMP là 99,4% [14].

Lawn (2011) nghiên cứu gộp từ 5 nghiên cứu trên bệnh nhân nhiễm HIV soi trực tiếp âm - nuôi cấy dương, độ nhạy Xpert MTB trung bình Se 61%-72%, độ đặc hiệu Sp 43%-93%, ở nhóm nhiễm HIV soi dương tính và nuôi cấy dương độ nhạy Se 97%-99%, độ đặc hiệu Sp 91%-100% [59].

Nghiên cứu tổng hợp về giá trị Xpert MTB từ 9 nghiên cứu (18 trung tâm, 2555 bệnh phẩm) nhóm HIV âm tính và 10 nghiên cứu (16 trung tâm, 2378 đối tượng tham gia) ở nhóm HIV dương tính, độ nhạy ở nhóm HIV âm tính thay đổi từ 56%-100% và nhóm HIV dương tính từ 0-100%. Độ nhạy chung nhóm HIV âm tính là 86% (95% CI 76-92%), nhóm HIV dương tính là 97% (95% CI 70-86%). Độ đặc hiệu tương ứng ở nhóm HIV âm tính là 99% (95% CI 98-100%), với nhóm HIV dương tính là 98% (95% CI 96-99%), khi điều chỉnh theo phần trăm số ca bệnh soi dương tính, tác động của HIV giảm, điều này gợi ý rằng sự khác biệt giữa nhóm HIV dương tính và âm tính chủ yếu do sự khác biệt về tình trạng mẫu đờm [68].

1.6.3.3. Genne Xpert phát hiện kháng RMP

Boehme (2011) nghiên cứu tiền cứu 6648 bệnh nhân khu vực Nam phi, Peru, Ấn Độ, Philippin, Uganda, so sánh Xpert MTB với soi trực tiếp, nuôi cấy. Độ nhạy phát hiện kháng RMP là Se 94,4% (236/250) độ đặc hiệu Sp 98,3% (796/810) [65].

Carriquiry (2012) nhận xét 131 bệnh nhân nhiễm HIV, có triệu chứng nghi lao rõ bao gồm ho, có hình ảnh tổn thương nghi lao trên Xquang ngực. Độ nhạy Xpert MTB phát hiện vi khuẩn lao Se 97,8%(44/45), độ đặc hiệu Sp 97,7%(84/86), độ nhạy phát hiện kháng RMP là 100%, độ đặc hiệu 91,0% (30/33) [16].

Steingart (2013) tổng kết từ 27 nghiên cứu (33 trung tâm, 2969 người tham gia) về khả năng phát hiện kháng RMP của Xpert MTB, độ nhạy trong giới hạn từ 33-100%, độ nhạy thấp ở những nơi có số lượng người tham gia

nghiên cứu thấp, độ đặc hiệu giá trị giao động ít hơn (83%-100%), độ nhạy chung là 95% (95%CI 97-99%), độ đặc hiệu là 98% (95% CI 97-99%) [69].

Nghiên cứu gộp từ 27 nghiên cứu (33 trung tâm, 2969 người tham gia) về khả năng phát hiện kháng RMP của Xpert MTB độ nhạy trong giới hạn từ 33-100%, độ nhạy thấp ở những nơi có số lượng người tham gia nghiên cứu thấp, độ đặc hiệu giá trị giao động ít hơn (83%-100%), độ nhạy chung là 95% (95%CI 97-99%), độ đặc hiệu là 98%(95% CI 97-99%) [69].

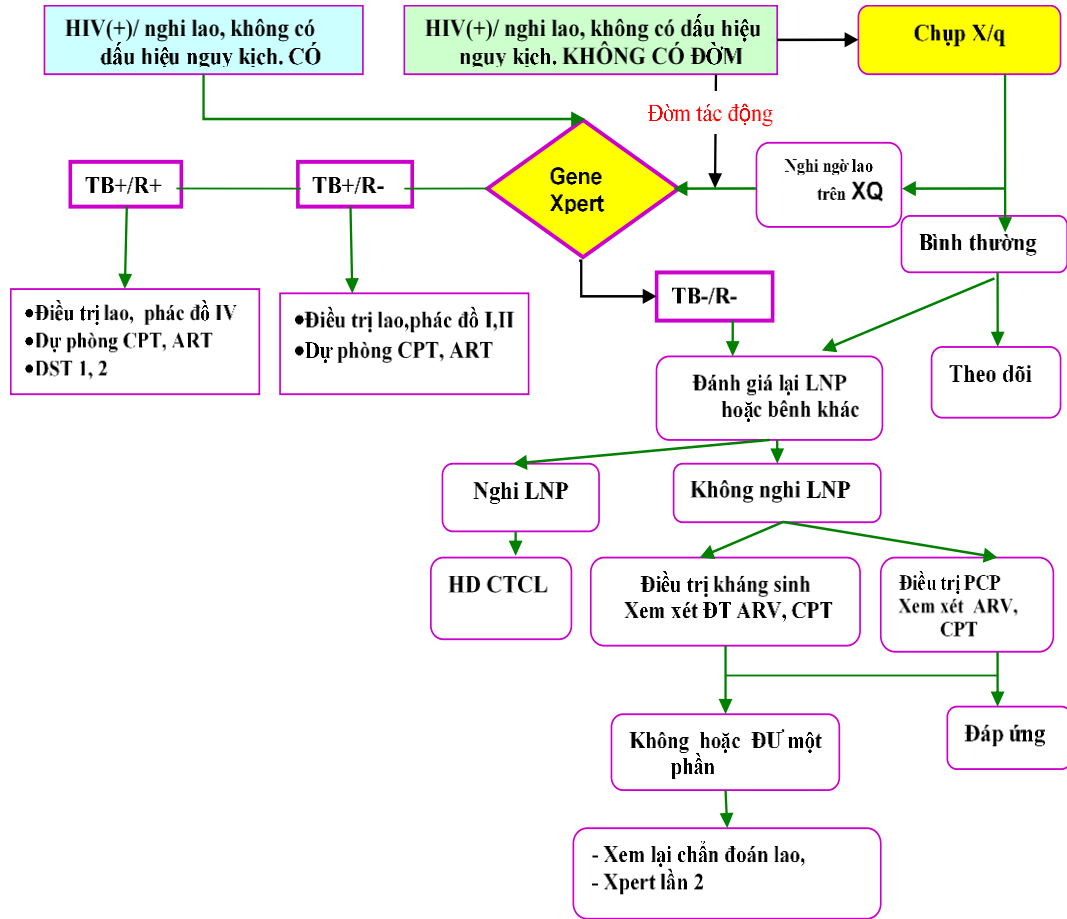
1.6.4. Tập hợp bằng chứng và khuyến cáo Xpert MTB từ WHO

Tháng 12 năm 2010, WHO đã đưa ra khuyến cáo đầu tiên về sử dụng Xpert MTB cho năm 2011, hỗ trợ và khuyến cáo việc triển khai nhanh kỹ thuật xét nghiệm này [11],[59].

Năm 2011, WHO khuyến cáo Xpert MTB nên được sử dụng như là xét nghiệm chẩn đoán đầu tiên cho người nghi ngờ có lao đa kháng thuốc hoặc lao đồng nhiễm HIV (*khuyến cáo mạnh mẽ*). Xpert MTB có thể được coi là một xét nghiệm tiếp theo nhuộm soi đờm trực tiếp ở các cơ sở ít có lao đa kháng thuốc hoặc HIV, hoặc sử dụng tiếp sau các mẫu nhuộm soi - âm tính (*Khuyến cáo liên quan đến yếu tố điều kiện về nguồn lực*) [11].

Năm 2013, WHO khuyến cáo Xpert MTB nên được sử dụng như xét nghiệm ban đầu thay cho soi thường quy, nuôi cấy, xét nghiệm nhạy cảm thuốc ở những trường hợp người lớn nghi MDR-TB hoặc lao nhiễm HIV (*Khuyến cáo mạnh, bằng chứng tốt*). Xpert MTB có thể sử dụng tiếp sau xét nghiệm soi trực tiếp những trường hợp người lớn nghi lao không có nguy cơ MDR-TB, lao nhiễm HIV, đặc biệt khi xét nghiệm soi âm tính (*Khuyến cáo xem xét điều kiện triển khai, bằng chứng tốt*) [70].

1.6.5. Hướng dẫn CTCL Việt Nam sử dụng Xpert MTB trong chẩn đoán lao cho người nhiễm HIV không có dấu hiệu nguy kịch



Sơ đồ 1.1. Sử dụng Xpert MTB chẩn đoán nghi lao nhiễm HIV không có dấu hiệu nguy kịch [12]

Xác định người nhiễm HIV (trẻ em/người lớn, tại các cơ sở điều trị lao, HIV, bệnh viện nhi) không có dấu hiệu nguy kịch và có các triệu chứng nghi lao: ho, sốt, sụt cân, ra mồ hôi đêm. Thực hiện xét nghiệm Xpert MTB trên bệnh phẩm đờm đủ tiêu chuẩn. Đánh giá kết quả xét nghiệm bao gồm: TB+/R+(Có vi khuẩn lao *M. tuberculosis* và kháng RMP); chỉ định điều trị phác đồ IV ở trường hợp nghi ngờ lao đa kháng thuốc, dự phòng Cotrimoxazon, điều trị ART, đồng thời làm xét nghiệm kháng sinh đồ thuốc hàng 1, 2, chỉ định điều trị phác đồ 1 đồng thời làm lại xét nghiệm Xpert

MTB lần 2 nếu là trường hợp lao mới, quyết định phác đồ điều trị theo kết quả lần 2. Kết quả là *TB+/R-* (Có vi khuẩn lao *M. tuberculosis* và không kháng RMP): chỉ định điều trị phác đồ 1 hoặc 2 dựa trên tiền sử điều trị theo đúng hướng dẫn của CTCL, kết hợp điều trị dự phòng Cotrimoxazon, ART. Kết quả là *TB-/R-* (không tìm thấy vi khuẩn *M.tuberculosis*): đánh giá lại lao ngoài phổi hoặc bệnh khác [10],[12].

1.6.6. Triển khai, đánh giá kỹ thuật Xpert MTB tại Việt Nam cho đến nay

Kỹ thuật Gene Xpert được triển khai tại Việt Nam từ năm 2011 [12], thông qua các dự án TB Care, TB RICH, WHO, thực hiện tại Bệnh viện chuyên khoa Lao bệnh phổi, các trung tâm phòng khám quản lý ngoại trú bệnh nhân HIV, các bệnh viện Bạch Mai. Ngoài các nghiên cứu đánh giá triển khai trong khuôn khổ dự án, một số nghiên cứu ban đầu đánh giá về giá trị của kỹ thuật Xpert MTB trên nhiều đối tượng khác nhau; người nghi lao, người nhiễm HIV, trẻ em, trên các bệnh phẩm khác nhau: đờm, dịch soi phế quản, dịch dạ dày... đã được thực hiện [17],[19],[71],[72]. Tại Bệnh viện Bạch Mai, trong dự án của WHO, sử dụng Xpert MTB trên đối tượng nghi lao, kết quả đã thực hiện trên 2241 người nghi lao phát hiện 253 bệnh nhân có vi khuẩn lao không kháng RMP (11%), 15 bệnh nhân có vi khuẩn lao và kháng RMP (0,67%) và 15 bệnh nhân có vi khuẩn lao nhưng không xác định được kháng RMP [13]. Nghiên cứu can thiệp triển khai trong cộng đồng sử dụng Xpert cho hàng ngàn bệnh nhân (19.644 người) cũng đã có những kết quả báo cáo ban đầu [18]. Báo cáo CTCL năm 2015, hiện tại trên cả nước có 19 hệ thống Xpert MTB đang vận hành thành thực, với tổng số xét nghiệm được thực hiện từ tháng 6/2012-12/2014 là 22.752 xét nghiệm. Trong số các xét nghiệm đã triển khai 17.308(76%) cho đối tượng nghi MDR, 3753(16,5%) cho người nhiễm HIV nghi lao và 1.635 cho trẻ em nghi lao. Sau 3 năm triển khai, 10.831(49,3%) trường hợp bệnh lao đã được phát hiện trong đó có 2.554 trường hợp mắc lao

đa kháng (24%) thu dung điều trị 2.131 bệnh nhân đạt 97% chỉ tiêu quỹ Toàn cầu năm 2015 [8].

Một số nghiên cứu về giá trị của Xpert MTB trên những đối tượng bệnh nhân khác nhau được thực hiện như: Mai Thanh Tú (2013) nghiên cứu 98 bệnh nhân nghi lao phổi điều trị tại Trung tâm Hô hấp bệnh viện Bạch Mai được nội soi phế quản lấy dịch rửa phế quản phế nang làm xét nghiệm Gene Xpert cho thấy: 24 bệnh nhân có kết quả Xpert MTB dương tính chiếm 24,5%, độ nhạy của xét nghiệm Xpert MTB là Se 77,4%, độ đặc hiệu Sp 100%, giá trị dự đoán dương tính 100%, giá trị dự đoán âm tính 91%. Những trường hợp bệnh nhân nuôi cấy vi khuẩn lao dương tính, độ nhạy của Gene Xpert Se 92,9%, độ đặc hiệu Sp 85,1% [19]. Lưu Bội Khanh (2013) sàng lọc 43.212 người trưởng thành tại 53 xóm/ấp tại Cà Mau. Trong đó có 36.502 (85%) người đồng ý tham gia phỏng vấn và 19.644 (46% tổng dân số và 54% những người đồng ý tham gia phỏng vấn) đã khắc đàm đủ tiêu chuẩn làm xét nghiệm Xpert. Có 155 người có kết quả dương tính với vi khuẩn lao bằng Xpert MTB (tỉ lệ ước tính 425/100.000 (95%CI: 420-430). Trong những người có kết quả dương tính với vi khuẩn lao bằng xét nghiệm Xpert, 54% có kết quả “Số lượng vi khuẩn lao rất thấp”, 2,7% có vi khuẩn lao kháng RMP [71]. Hoàng Hà (2014), nghiên cứu 151 bệnh nhân nghi lao, kết quả Xpert MTB có vi khuẩn lao dương tính chiếm 31,6%, vi khuẩn lao có kháng RMP là 4,5%, trong số vi khuẩn lao kháng RMP: tái phát phác đồ 2 chiếm 42,9%; các thể tái phát phác đồ 1, thất bại phác đồ 2, lao/HIV AFB (+), lao AFB(-) đều gặp ít dưới 14,3% [17].

1.7. Phương pháp lấy đờm tác động

Lấy đờm tác động bằng khí dung nước muối ưu trương được thực hiện và báo cáo lần đầu vào năm 1960 [73]. Cơ chế lấy đờm bằng cách gây tình trạng mất nước, gây kích thích giải phóng các trung gian hóa học, gây phản

ứng đường thở, tạo ra đờm [73],[74]. Cho đến những năm 1980 phương pháp này ít được nhắc tới do nội soi phế quản được sử dụng rộng rãi. Tuy nhiên soi phế quản là phương pháp xâm nhập, giá thành cao, yêu cầu kỹ thuật phức tạp, chính vì vậy gần đây lại có nhiều nghiên cứu được thực hiện nhằm xác định lợi ích của phương pháp lấy đờm này trong chẩn đoán lao phổi [73],[75],[76]. McWilliams (2002), nghiên cứu lấy đờm tác động so với rửa phế quản ở những người nghi ngờ lao phổi nhưng không có khả năng ho khạc tự nhiên, kết quả nghiên cứu trên 42 bệnh nhân cho thấy đờm tác động có độ nhạy cao hơn so với lấy đờm tự nhiên trong chẩn đoán lao phổi, tuy nhiên soi phế quản ống mềm lại cho chẩn đoán sớm bệnh lao hiệu quả hơn đờm tác động hoặc khạc đờm tự nhiên [75]. Kwada (1996), nghiên cứu sử dụng kỹ thuật PCR so sánh giữa bệnh phẩm lấy đờm tự nhiên hoặc bệnh phẩm đờm kích thích trên 27 bệnh nhân có tổn thương nghi lao nhưng không khạc được đờm tự nhiên, có 25/27 bệnh nhân khạc được đờm bằng khí dung nước muối, kết quả PCR dương tính 14/25 bệnh nhân [77]. Morse (2008) nghiên cứu trên 140 bệnh nhân, 81%(113/140) nhiễm HIV, 50,4%(57/113) trong số đó không khạc được đờm tự nhiên phải lấy đờm tác động, tỷ lệ xét nghiệm nuôi cấy đờm dương tính ở nhóm lấy đờm tác động là 84%(48/57) [78].

Tại Việt Nam, Nguyễn Ngọc Thụy (2008), nghiên cứu trên những bệnh nhân nghi ngờ lao phổi nhưng soi đờm 3 lần trực tiếp âm tính. Tỷ lệ tìm thấy AFB(+) trong nhóm bệnh nhân được phun khí dung nước muối ưu trương là 10,4% và trong nhóm nội soi phế quản là 27,3%. Khi nhuộm bệnh phẩm tìm AFB, hiệu quả của phương pháp nội soi phế quản cao hơn đáng kể so với phương pháp lấy đờm tác động. Trong số những bệnh nhân vẫn có AFB(-) sau 3 lần lấy đờm tác động, phương pháp nội soi phế quản tìm thêm được 14,8% bệnh nhân có AFB(+) [79].

Đây là phương pháp được đánh giá có độ an toàn cao, ít xâm nhập, chi phí thấp, hiệu quả cao trong việc tăng khả năng tìm thấy vi khuẩn lao trong bệnh phẩm đờm [27],[75],[80],[82]. Hướng dẫn của WHO có đề cập tới tầm quan trọng của việc lấy bệnh phẩm đảm bảo chất lượng [11],[70],[83], CTCL có đưa lấy đờm tác động vào trong quy trình hướng dẫn chẩn đoán sử dụng kỹ thuật Xpert MTB [10],[12], có một số nghiên cứu chẩn đoán lao ở người nhiễm HIV và giá trị của Xpert MTB sử dụng kỹ thuật này [27],[73],[81].

CHƯƠNG 2: ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

2.1. Thời gian, địa điểm, đối tượng nghiên cứu

2.1.1. Thời gian, địa điểm nghiên cứu

Nghiên cứu đã được tiến hành trong thời gian 3 năm từ tháng 1/2013-12/2015.

Những bệnh viện thực hiện nghiên cứu: Bệnh viện Phổi Trung ương, Bệnh viện Phổi Hà Nội, Bệnh viện 09 Hà Nội.

2.1.2. Đối tượng nghiên cứu

Bệnh nhân nhiễm HIV được chẩn đoán lao phổi AFB (-) theo tiêu chuẩn chẩn đoán của CTCL [84].

Tiêu chuẩn lựa chọn:

- Đồng ý tham gia nghiên cứu
- Tuổi ≥ 18 tuổi
- Có các tiêu chuẩn chẩn đoán lao phổi AFB(-) ở người nhiễm HIV [84]
 - Người nhiễm HIV có dấu hiệu nghi lao
 - Xét nghiệm có ≥ 2 tiêu bản đờm AFB(-)
 - Điều trị kháng sinh phổ rộng không thuyên giảm
 - Có hình ảnh Xquang phổi nghi lao
 - Bác sĩ chuyên khoa lao quyết định là lao phổi AFB (-).

Tiêu chuẩn loại trừ:

Bệnh nhân trong tình trạng nặng (tiêu chuẩn tình trạng nặng ở người nhiễm HIV) [84]

- Thở > 30 lần/phút
- Sốt $> 39^{\circ}\text{C}$
- Mạch > 120 lần
- Không tự đi lại được

2.2. Thiết kế nghiên cứu

Nghiên cứu tiền cứu, cắt ngang, mô tả

2.3. Chọn mẫu cho nghiên cứu

Mẫu được chọn theo phương pháp thuận tiện chọn lựa không xác suất tất cả những bệnh nhân đủ tiêu chuẩn nghiên cứu tại Bệnh viện Phổi Trung ương, Bệnh viện Phổi Hà Nội, Bệnh viện 09 Hà Nội trong thời gian triển khai nghiên cứu đều có thể được lựa chọn đưa vào nghiên cứu cho đến khi đạt số lượng cỡ mẫu.

Cỡ mẫu: áp dụng cỡ mẫu dùng cho nghiên cứu cắt ngang để ước tính tỉ lệ trong quần thể [85]:

$$n = \frac{[Z_{(1-\alpha/2)}]^2 \cdot p \cdot [1-p]}{(p \cdot \varepsilon)^2}$$

Trong đó:

α là ngưỡng ý nghĩa, chọn α bằng 0,05 $\Rightarrow Z_{(1-\alpha/2)} = 1,96$.

p là tỷ lệ nuôi cấy đờm dương tính ở những bệnh phẩm soi trực tiếp âm tính từ những nghiên cứu khác

ε là hệ số nghiên cứu điều chỉnh giá trị theo thiết kế, điều chỉnh cho khoảng sai lệch mong muốn giữa p trong mẫu và tỉ lệ thật trong quần thể (*lấy giá trị 0,12*)

Trong nghiên cứu này giá trị p là tỷ lệ nuôi cấy đờm dương tính ở nhóm lao phổi AFB (-) nhiễm HIV là 0,68 [86].

Thay vào công thức có số đối tượng cho nhóm lao nhiễm HIV cần (**n=123**). Số lượng mẫu này tương đương với cỡ mẫu trong các nghiên cứu về giá trị của xét nghiệm Xpert MTB [14],[78],[87].

2.4. Nội dung nghiên cứu, các kỹ thuật thực hiện, đánh giá kết quả

Bệnh nhân đủ tiêu chuẩn đưa vào nghiên cứu sẽ được cung cấp thông tin, mời tham gia nghiên cứu. Sau khi bệnh nhân ký giấy đồng ý tham gia

ngiên cứu (*Phụ lục - Thông tin cho người bệnh*). Người bệnh sẽ được hỏi, khám, thu thập các số liệu về lâm sàng, cận lâm sàng, lấy bệnh phẩm thực hiện các xét nghiệm theo mẫu bệnh án nghiên cứu thống nhất đã được chuẩn bị từ trước (*Phụ lục - Mẫu thu thập thông tin nghiên cứu*). Nghiên cứu sinh sẽ trực tiếp thực hiện những nội dung này.

2.4.1. Thông tin dịch tễ học

Thông tin hành chính, tuổi, giới, trình độ văn hóa, các yếu tố nguy cơ lây nhiễm HIV, tiền sử HIV, tiền sử lao, tiếp xúc nguồn lây, sử dụng các thuốc điều trị, dự phòng.

2.4.2. Thông tin triệu chứng lâm sàng

Ghi nhận các dấu hiệu chung như: nhiệt độ, cân nặng, chiều cao,

Sốt được ghi nhận khi nhiệt độ ngoại vi (hố nách) trên 37,5°C, phân loại sốt nhẹ < 38,5 °C, sốt vừa 38,5°-39°C, sốt cao > 39°C.

Đánh giá chỉ số khối cơ thể BMI (body mass index): cân nặng của người đó (kg) chia cho bình phương chiều cao đo theo mét. $BMI = W \text{ (kg)}/H^2 \text{ (m)}$ [88]

- "Bình thường" khi BMI trong ngưỡng 18,50-24,99;
- "Gầy" khi chỉ số BMI $\leq 18,50$
- "Thừa cân" khi BMI $\geq 25,0$
- "Béo phì" khi BMI $\geq 30,0$.

Các triệu chứng lâm sàng được đánh giá ngay khi bệnh nhân được đưa vào nghiên cứu bao gồm:

- Triệu chứng toàn thân: sốt, gầy sút cân, mệt mỏi, ra mồ hôi đêm
- Triệu chứng cơ năng: ho, đau ngực, khó thở
- Triệu chứng thực thể: nghe phổi, phát hiện các triệu chứng, hội chứng hô hấp

2.4.3. Các kỹ thuật xét nghiệm sử dụng trong nghiên cứu

2.4.3.1. Chẩn đoán HIV

Bệnh nhân được chẩn đoán HIV theo quy định của Bộ Y tế, dựa trên việc xét nghiệm tìm kháng thể kháng HIV trong máu bằng ba loại sinh phẩm khác nhau với nguyên lý phản ứng và phương pháp chuẩn bị kháng nguyên khác nhau. Khi cả 3 mẫu kết luận dương tính thì được phép chẩn đoán là nhiễm HIV. Trong trường hợp 2/3 phương pháp dương tính thì làm lại xét nghiệm này sau đó một tháng. Ba phương pháp này bao gồm xét nghiệm Serodia, Determine và ELISA [34].

Bệnh viện Phổi Trung ương, Bệnh viện Phổi Hà Nội, Bệnh viện 09 Hà Nội là những cơ sở được phép kết luận về tình trạng nhiễm HIV của người bệnh.

2.4.3.2. Chụp phim Xquang ngực thẳng thường quy

Bệnh nhân được chụp Xquang phổi chuẩn thẳng ngực tại khoa Chẩn đoán hình ảnh các Bệnh viện triển khai nghiên cứu ngay tại thời điểm được tuyển chọn. Phim được đọc bởi nghiên cứu sinh và thầy hướng dẫn, trong trường hợp khó thống nhất, phim sẽ được hội chẩn với bác sỹ chuyên khoa chẩn đoán hình ảnh tại Bệnh viện Phổi Trung ương. Tổn thương được đánh giá và phân loại như sau:

- Xác định loại tổn thương gồm các tổn thương cơ bản; nốt, thâm nhiễm, hang, xơ, vôi [10],[32],[89].

+ Nốt: Là bóng mờ đường kính < 10 mm

+ Thâm nhiễm: Là đám mờ thuần nhất hoặc không thuần nhất có đường kính > 10 mm

+ Hang lao: Hình sáng tròn, trái xoan hoặc méo mó giới hạn bởi một bờ cản quang khép kín.

+ Xơ: Là những dải mờ trong phổi, đậm độ cản quang ngang trung thất hoặc xương, co kéo các tổ chức xung quanh.

+ Vôi: Hình mờ đậm, độ cản quang hơn xương hoặc trung thất.

- Phân độ lan rộng của tổn thương theo Hội lồng ngực Mỹ (2000) (ATS-American Thoracic Society) gồm 3 mức độ [90]

+ Độ I: Tổn thương tối thiểu không hang, độ lan rộng của tổn thương không vượt quá tổ chức phổi nằm trên khớp ức sườn thứ 2 và gai sống lưng thứ 4.

+ Độ II: Tổn thương vừa phải, tổn thương gián đoạn rải rác diện rộng không vượt quá 1 phổi hoặc đậm đồng nhất không vượt quá 1/3 diện tích 1 phổi, tổng đường kính các hang < 4 cm.

+ Độ III: Tổn thương rộng hơn độ II, tổng các đường kính hang > 4 cm.

- Vị trí tổn thương: Phân chia các vùng Xquang chuẩn theo Segarra (1993) [91].

+ Vùng thấp: ưu thế tập trung 1/2 dưới của phế trường

+ Vùng cao: ưu thế tập trung 1/2 trên của phế trường

+ Lan tỏa: tổn thương cả trường phổi

2.4.3.3. Kỹ thuật lấy đờm tự nhiên

Kỹ thuật lấy đờm tự nhiên cơ bản dựa trên khả năng ho khạc tự nhiên của bệnh nhân, khả năng ho khạc ra đờm phụ thuộc vào giai đoạn của bệnh cũng như khả năng phối hợp các cơ hô hấp trong động tác ho. Việc kết hợp ho tự nhiên với hướng dẫn nhân viên y tế có thể cải thiện đáng kể chất lượng bệnh phẩm đờm cũng như khả năng tìm thấy vi khuẩn [82]. Ngoài ra một số biện pháp hỗ trợ khác như đảm bảo không thiếu dịch cơ thể, thuốc long tiêu đờm trong trường hợp đờm quá loãng hoặc quá đặc, thuốc giãn phế quản hoặc vỗ rung lồng ngực trước khi thực hiện động tác ho khạc đờm tự nhiên cũng có thể giúp tăng khả năng khạc đờm thành công [81], [82].

Trong nghiên cứu này, các bệnh nhân đều được hướng dẫn thực hiện lấy đờm tự nhiên trước như sau [10]:

+ Giải thích về tầm quan trọng cũng như ý nghĩa của việc lấy được bệnh phẩm đờm tốt.

- + Bệnh nhân ngồi tại khu vực lấy đờm, đứng thoải mái, thả lỏng phần trên cơ thể.
- + Hít vào thật sâu, thở ra thật mạnh, hít vào thật sâu, thở ra thật mạnh (lần 2), hít sâu, thở mạnh lần 3, ho khạc thật sâu từ trong phổi.
- + Đặt cốc đờm (đã mở nắp) vào sát miệng, nhỏ đờm vào đáy cốc. Vặn chặt nắp.
- + Có thể lặp lại một vài lần để có lượng đờm đạt thể tích từ ít nhất 2 ml

Bệnh phẩm đạt tiêu chuẩn về thể tích và chất lượng sẽ được chuyển đi làm xét nghiệm nuôi cấy BACTEC và Xpert MTB, trong trường hợp không ho khạc, ho khạc kém, hoặc thể tích đờm < 2ml, bệnh nhân sẽ được hướng dẫn chuyển sang lấy đờm tác động.

2.4.3.4. Kỹ thuật lấy đờm tác động

Kỹ thuật này thực hiện bằng cách khí dung nước muối ưu trương, mục đích làm tăng thể tích đờm, làm loãng đờm, kích thích ho, giúp người bệnh có thể ho và khạc đờm ra ngoài. Đây là kỹ thuật có nguy cơ lây nhiễm, do đó cần có biện pháp phòng chống lây nhiễm theo quy định [82].

Chỉ định trong nghiên cứu: Những bệnh nhân không ho khạc được đờm, ho khạc kém, số lượng đờm < 2ml

Chống chỉ định: Chống chỉ định với bệnh nhân có tiền sử hen phế quản, thông khí phổi giảm (với chỉ số FEV1 < 1 lít). Hoặc những bệnh nhân có tình trạng suy hô hấp, các tình trạng đe dọa tính mạng.

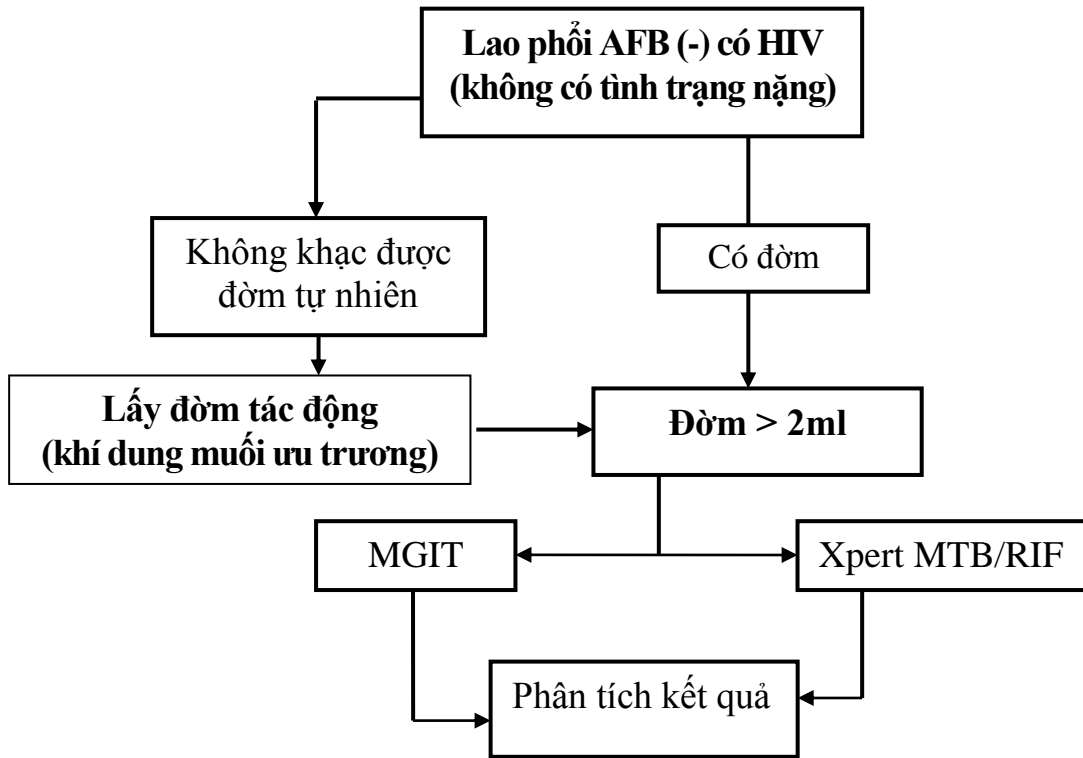
Chuẩn bị bệnh nhân: Bệnh nhân được giải thích về mục đích và cách tiến hành, những hiện tượng có thể xuất hiện như: ho sặc sụa, buồn nôn, khó thở, có thể xuất hiện trong quá thực hiện. Nơi thực hiện cần ở buồng cách ly, lưu ý vấn đề phòng chống lây nhiễm ra môi trường của bệnh nhân liên quan tới vấn đề ho khạc.

Các thiết bị được sử dụng: Máy siêu khí dung của hãng Omron NE-U17 Nhật Bản, áp suất khí tối đa 17 lít/phút, tốc độ xông 0-4 ml/phút, kích thước hạt nhỏ 4,4 micromet (tiêu chuẩn Châu Âu). Nước muối ưu trương 5% đóng lọ hoặc pha. Mặt nạ phù hợp với miệng mũi người bệnh. Lọ đựng bệnh phẩm đờm có ghi các thông tin của người bệnh. Chuẩn bị các thuốc khí dung giãn phế quản sử dụng trong trường hợp bệnh nhân có tình trạng co thắt đường thở trong hoặc sau khi khí dung nước muối ưu trương. Đảm bảo các nguyên tắc phòng tránh lây nhiễm.



Hình 2.1. Máy siêu khí dung Omron NE-U17

Tiến hành khí dung tác động: Bệnh nhân được ngồi trong một phòng riêng, đeo mặt nạ phù hợp, khí dung qua mặt nạ bằng 5ml dung dịch nước muối 5%. Sau mỗi 5 phút, 10 phút sẽ dừng khí dung, hướng dẫn người bệnh thực hiện thở sâu vài lần. Điều dưỡng có thể thực hiện các động tác vật lý trị liệu nhẹ nhàng ở ngực: vỗ rung lồng ngực, giúp người bệnh khạc đờm dễ dàng. Trong quá trình khí dung nếu bệnh nhân xuất hiện tình trạng khó thở, ho ra máu, lo lắng, việc khí dung sẽ được dừng lại, có thể xử trí bằng thở oxy, thuốc giãn phế quản đường khí dung nếu cần. Khi bệnh nhân có cảm giác muốn khạc đờm và đờm lấy được đảm bảo chất lượng và số lượng, việc khí dung sẽ dừng lại. Bệnh phẩm đờm được coi là đảm bảo tiêu chuẩn khi: đờm được khạc ra từ đường hô hấp dưới, không phải là rãi hay nước bọt, số lượng đạt từ 2ml trở lên, bệnh phẩm đờm được gửi đi làm xét nghiệm nuôi cấy MGIT và Xpert MTB.



Sơ đồ 2.1. Quy trình lấy đờm tác động thực hiện trong nghiên cứu

2.4.3.5. Xét nghiệm tế bào lympho T-CD4 máu ngoại vi

Các bệnh nhân không có thông tin về số lượng tế bào lympho T-CD4 tại thời điểm nghiên cứu được lấy máu và vận chuyển về phòng xét nghiệm thuộc Bệnh viện 09 thực hiện xét nghiệm đếm dòng tế bào dòng chảy (flow cytometry) trên máy Cyflow-SL3. Bệnh phẩm là máu toàn phần đựng trong ống chứa chất chống đông EDTA. Sinh phẩm xét nghiệm T-CD4 gồm: dung dịch nhuộm mAb-CD4PE. Buffer sinh phẩm phải được để ở nhiệt độ phòng 15-20 phút trước khi sử dụng. Lấy 20 μ L mẫu máu toàn phần cho vào ống CD4, cho thêm 20 μ L dung dịch kháng thể huỳnh quang (CD4-PE), lắc trộn đều, đặt tube mẫu vào hộp tối màu, ủ ở nhiệt độ phòng 15 phút, cho tiếp 800 μ L dung dịch đệm (Buffer) vào, lắc nhẹ, đưa vào phân tích với máy đếm Cyflow-SL3. Các bước tiếp theo bao gồm; chạy mẫu, phân tích và đọc kết quả. Quy trình thực hiện xét nghiệm theo hướng dẫn xét nghiệm T-CD4 của Cục phòng chống HIV/AIDS [92].

2.4.3.5. Các kỹ thuật vi sinh học vi khuẩn lao

* Nuôi cấy MGIT

Quy trình nuôi cấy vi khuẩn lao trên môi trường theo Quy trình kỹ thuật xét nghiệm vi sinh của labo chuẩn quốc gia, Bệnh viện Phổi Trung ương [93], Bệnh phẩm được cấy trên hệ thống máy BACTEC MGIT 960 nuôi cấy tự động hãng BECTON DISKINSON (Mỹ). Máy hoạt động trên nguyên tắc phát huỳnh quang, sử dụng môi trường lỏng MGIT làm môi trường nuôi cấy vi khuẩn lao. Khí oxy hòa tan trong canh cấy ảnh hưởng tới sự phát quang của chất huỳnh quang nằm ở đáy ống MGIT.



Hình 2.2. Hệ thống BACTEC MGIT 960

Lượng khí oxy lớn ngăn chặn sự phát quang của chất huỳnh quang và ngược lại. Hoạt động hô hấp của vi khuẩn Mycobacteria sẽ tiêu thụ khí oxy và thải CO₂ do đó tạo điều kiện cho chất huỳnh quang phát quang dưới tác dụng ánh sáng tia cực tím bước sóng 365nm, máy sẽ tự động đo mức phát quang này nhờ vào bộ cảm biến và sẽ cho kết quả mẫu phẩm dương tính hay âm tính. Đối với mẫu âm tính thời gian cài đặt nuôi cấy là 42 - 56 ngày. Sau khoảng thời gian này máy sẽ báo âm tính với những mẫu không phát hiện dương tính. Những mẫu xét nghiệm xác định vi khuẩn lao sẽ được cấy truyền trên môi trường đặc và thực hiện xét nghiệm kháng sinh đồ.

* Kháng sinh đồ vi khuẩn lao

- Nuôi cấy: Chủng vi khuẩn lao từ bệnh phẩm MGIT dương tính được cấy truyền sang môi trường đặc để thực hiện kỹ thuật kháng sinh đồ theo phương pháp tỷ lệ theo quy trình chuẩn [93].

- Làm kháng sinh đồ, tính độ nhạy cảm của vi khuẩn lao với thuốc chống lao theo phương pháp tỷ lệ gián tiếp của Cannetti – Grosset. Chủng đối chứng là chủng vi khuẩn lao Quốc tế H₃₇RV.

+ Môi trường Lowenstein - Jensen có và không có thuốc chống lao:

INH: 0,02 mcg/ml

SM: 4 mcg/ml

RMB: 40 mcg/ml

EMB: 2 mcg/ml

+ Đọc và đánh giá kết quả sau 28 - 40 ngày.

- Nguyên lý: Tính tỷ lệ vi khuẩn lao sống sót trên môi trường có chứa các loại thuốc chữa lao ở nồng độ tối thiểu so với vi khuẩn lao trên môi trường đối chứng không có thuốc.

+ Đánh giá vi khuẩn chịu tác dụng của thuốc chống lao (nhạy cảm) khi: có khuẩn lạc mọc trong ống chứng, không có khuẩn lạc mọc ở tất cả các ống chứa thuốc lao (ở nồng độ 10^{-3} , 10^{-5}).

+ Đánh giá vi khuẩn kháng thuốc khi: Có khuẩn lạc mọc ở ống chứng, có khuẩn lạc mọc ở các ống có thuốc chống lao. Đếm cụ thể và tính theo công thức như sau:

$$R = \frac{\text{Số khuẩn lạc mọc ở ống có kháng sinh}}{\text{Trung bình cộng số khuẩn lạc mọc ở ống chuẩn}} \times 100$$

Tiêu chuẩn kháng khi $R \geq 1\%$ (1% là giới hạn kháng thuốc theo nồng độ xác định riêng của mỗi loại thuốc chống lao).

Kết quả nuôi cấy vi khuẩn lao và làm kháng sinh đồ là tiêu chuẩn vàng để so sánh với xét nghiệm Xpert MTB/RIF.

2.4.3.6. Một số kỹ thuật xét nghiệm khác

Xét nghiệm công thức máu

Đánh giá công thức máu ngoại vi tại thời điểm bệnh nhân thu nhận vào nghiên cứu, thực hiện tại các khoa Huyết học các bệnh viện triển khai nghiên cứu. Các chỉ số huyết học được đánh giá dựa theo tiêu chuẩn phân loại thực hành áp dụng lâm sàng [94],[95].

** Phân loại thiếu máu theo số lượng hồng cầu [96]:*

- Thiếu máu nặng: số lượng hồng cầu < 2 triệu.
- Thiếu máu vừa: số lượng hồng cầu từ 2-3 triệu.
- Thiếu máu nhẹ: số lượng hồng cầu từ trên 3-3,49 triệu.
- Không thiếu máu: hồng cầu từ > 3,49 triệu

** Phân loại thiếu máu theo số lượng Hgb [96]:*

- Thiếu máu nhẹ 11,0-12,9 g/dl
- Thiếu máu trung bình: 8,0-10,9 g/dl
- Thiếu máu nặng: < 8,0 g/dl

** Phân loại số lượng bạch cầu [96]:*

- Số lượng bạch cầu bình thường: 5.000-8.000/1mm³
- Giảm số lượng bạch cầu: < 5.000/1mm³
- Tăng số lượng bạch cầu: > 8.000/1mm³

Xét nghiệm sinh hóa máu:

Đánh giá các chỉ số sinh hóa máu tại thời điểm bệnh nhân được thu nhận vào nghiên cứu, thực hiện tại khoa Sinh hóa các bệnh viện triển khai nghiên cứu bao gồm các chỉ số: Ure, Creatinin, Protein, Albumin, Glucose máu, ALT, AST, CRP [94],[95].

2.4.4. Quy trình kỹ thuật Xpert MTB tại phòng xét nghiệm

Xét nghiệm Xpert MTB được thực hiện tại phòng xét nghiệm Vi sinh các bệnh viện.

2.4.4.1. Mô tả thiết bị được trang bị tại bệnh viện

Máy Xpert MTB được lắp đặt tại các cơ sở nghiên cứu thuộc loại máy có 4 modules, sản xuất bởi công ty Cepheid Inc Mỹ, lắp đặt và bảo trì bởi đại diện duy nhất tại Việt Nam. Hộp sinh phẩm thực hiện xét nghiệm chẩn đoán vi khuẩn lao và lao kháng RMP thuộc thế hệ thứ 4.

2.4.4.2. Quy trình thực hiện kỹ thuật Xpert MTB

Quy trình chuẩn thực hiện kỹ thuật Xpert MTB theo tiêu chuẩn của Phòng Xét nghiệm lao chuẩn quốc gia Bệnh viện Phổi Trung ương thống nhất sử dụng trong thực hành tại tất cả các phòng xét nghiệm Vi sinh có sử dụng máy Xpert MTB trong chẩn đoán lao thuộc nghiên cứu (Bệnh viện Phổi TW, Bệnh viện Phổi Hà Nội, Bệnh viện 09). Nghiên cứu sinh đã được tập huấn và thực hiện một số xét nghiệm Xpert MTB (*Phụ lục - Xác nhận thực hiện nghiên cứu*) các kỹ thuật viên sinh học phân tử chuyên trách tại các khoa vi sinh là những người cùng thực hiện xét nghiệm [10],[12].



Hình 2.3. Máy Gen Xpert MTB module 4 cửa

Quy trình kỹ thuật:

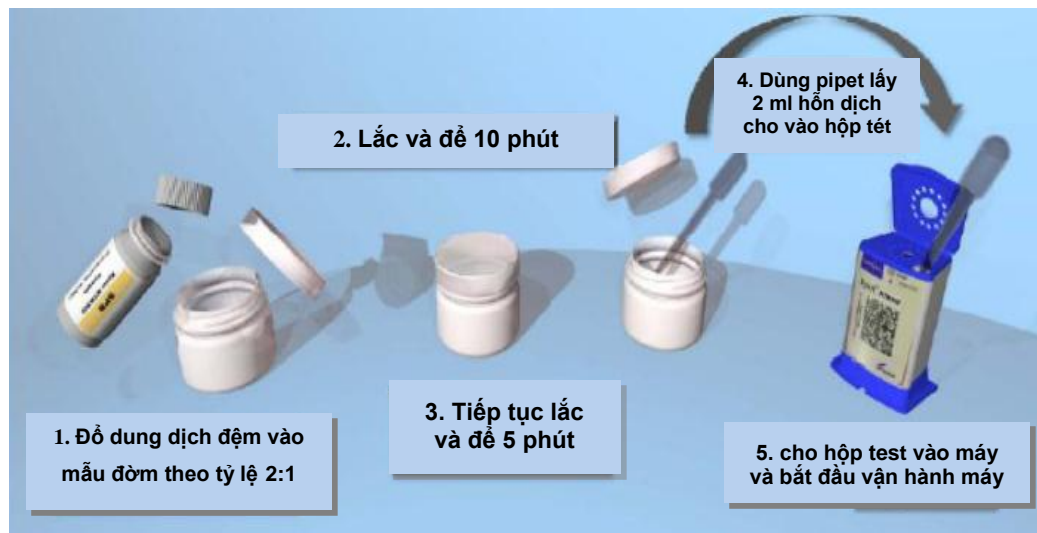
a) Mẫu đờm trong nghiên cứu (đờm tự nhiên hoặc đờm tác động) đạt tiêu chuẩn ($\geq 2\text{ml}$) sau khi làm đồng nhất được lấy khoảng 1ml để làm xét nghiệm MGIT, phần còn lại được chuyển sang làm xét nghiệm Xpert MTB thực hiện ngay trong ngày. Phần cho xét nghiệm nuôi cấy MGIT được thực hiện đồng thời tại khoa Vi sinh của bệnh viện Phổi Trung ương, Phổi Hà Nội, hoặc chuyển từ Bệnh viện 09 tới Bệnh viện Phổi Hà Nội (*Phụ lục - Xác nhận kết quả nghiên cứu*)

b) Chuẩn bị xét nghiệm:

- Đổ dung dịch đệm (dung dịch này nằm trong bộ xét nghiệm được chuẩn bị sẵn) vào mẫu đờm theo tỷ lệ 2:1 để làm loãng đờm và diệt vi khuẩn
- Lắc hỗn dịch và để trong 10 phút
- Tiếp tục lắc lần 2 và để thêm 5 phút
- Dùng Pipet lấy 2ml hỗn dịch đưa vào hộp xét nghiệm (cartridge)
- Scan mã số (Code) trên cartridge vào máy
- Đặt cartridge vào máy, từ đây các bước tiếp theo sẽ hoàn toàn tự động theo quy trình vận hành của máy

c) Đọc kết quả xét nghiệm trên màn hình máy tính bao gồm:

- + Vi khuẩn lao có được phát hiện hay không
- + Nếu có, số lượng ở mức thấp trung bình hay cao
- + Vi khuẩn được phát hiện có kháng với RMP hay không



Sơ đồ 2.2. Các bước xử trí bệnh phẩm xét nghiệm Xpert MTB [12]

2.5. Nội dung thông tin thu thập cho nghiên cứu

Mỗi bệnh nhân có một phiếu thu thập thông tin nghiên cứu với các nội dung đáp ứng mục tiêu nghiên cứu bao gồm; thông tin hành chính, dịch tễ, triệu chứng lâm sàng, cận lâm sàng (*Phụ lục - Phiếu thu thập thông tin nghiên cứu*). Nghiên cứu sinh trực tiếp hỏi, khám bệnh, theo dõi kết quả xét nghiệm, đối chiếu bệnh án gốc, ghi chép thông tin vào bệnh án nghiên cứu.

Các phiếu xét nghiệm sử dụng cho nghiên cứu có mẫu riêng, có sổ bàn giao, lưu kết quả xét nghiệm tại các khoa xét nghiệm (*Phụ lục - Phiếu xét nghiệm vi sinh*)

2.6. Phương pháp phân tích xử lý số liệu

Số liệu được mã hoá, nhập lần một và nhập lại lần hai bằng phần mềm Epidata phiên bản 6.2

Bộ số liệu được xử lý trên máy vi tính bằng các phần mềm thông dụng và chuyên biệt: SPSS16.

Mô tả và phân tích kết quả nghiên cứu:

- Thiết lập các bảng biểu, đồ thị phù hợp mục tiêu nghiên cứu
- Tính các tham số mẫu: các tỷ lệ, các tần số (n), tổng số (N), số trung bình (\bar{X}), độ lệch chuẩn (S), phương sai (S^2), tỷ lệ phần trăm (P), giá trị xác suất (p).

- Phân tích hồi quy logistic: Các biến phụ thuộc là biến định tính (biến nhị phân) (trong nghiên cứu là biến kết quả nuôi cấy MGIT(+), Xpert MTB(+)), sẽ được áp dụng phân tích hồi quy logistic đơn biến để tìm các yếu tố ảnh hưởng.

- Các giá trị độ nhạy (Se), độ đặc hiệu (Sp), giá trị dự đoán dương tính (PPV), giá trị dự đoán âm tính (NPV) của; một số triệu chứng, tổ hợp triệu chứng, xét nghiệm Xpert MTB chẩn đoán lao được so với tiêu chuẩn vàng là xét nghiệm nuôi cấy MGIT (xét nghiệm chuẩn), của Xpert MTB chẩn đoán kháng RMP được so với tiêu chuẩn vàng là kết quả kháng sinh đồ kháng RMP trong môi trường đặc (xét nghiệm chuẩn) và được tính theo công thức:

Kết quả được xử lý bằng toán thống kê y học [85],[97]

Bảng 2.1. Bảng kết quả giá trị xét nghiệm cần đánh giá so với tiêu chuẩn vàng nuôi cấy MGIT

Kết quả cần đánh giá	MGIT(+)	MGIT(-)	Tổng số
Kết quả (+)	a	b	a+b
Kết quả (-)	c	d	c+d
Tổng	a+c	b+d	a+b+c+d

$$Se = \frac{\text{Số dương tính thật (a)}}{\text{Số dương tính thật (a) + Âm tính giả (c)}}$$

$$Sp = \frac{\text{Số âm tính thật (d)}}{\text{Số âm tính thật (d) + Dương tính giả (b)}}$$

$$PPV = \frac{\text{Số dương tính thật (a)}}{\text{Số dương tính thật (a) + Dương tính giả (b)}}$$

$$NPV = \frac{\text{Số âm tính thật (d)}}{\text{Số âm tính thật (d) + Âm tính giả (c)}}$$

Trong đó:

- Dương tính thật (triệu chứng, kết quả xét nghiệm cần đánh giá dương tính trong số trường hợp được xác định là có bệnh bởi xét nghiệm chuẩn dương tính) (*có triệu chứng, Xpert MTB(+) trong số MGIT(+). Xpert MTB có kháng RMP trong số kháng sinh đồ có kháng RMP*)

- Dương tính giả (triệu chứng, kết quả xét nghiệm cần đánh giá dương tính trong số trường hợp được xác định là không có bệnh bởi xét nghiệm chuẩn âm tính) (*có triệu chứng, Xpert MTB(+) trong số MGIT(-). Xpert MTB có kháng RMP trong số kháng sinh đồ không kháng RMP*)

- Âm tính thật (kết quả xét nghiệm cần đánh giá âm tính trong số trường hợp được xác định là không có bệnh bởi xét nghiệm chuẩn âm tính) (*không có triệu chứng, Xpert MTB(-) trong số MGIT(-). Xpert MTB không kháng RMP trong số kháng sinh đồ không kháng RMP*)

- Âm tính giả (kết quả xét nghiệm cần đánh giá âm tính trong số trường hợp được xác định là có bệnh bởi xét nghiệm chuẩn dương tính) (*không có triệu chứng, Xpert MTB(-) trong số MGIT(+). Xpert MTB không kháng RMP trong số kháng sinh đồ kháng RMP*)

2.7. Đạo đức trong nghiên cứu

- Cỡ mẫu trong nghiên cứu được tính toán để đảm bảo giá trị khoa học và số lượng bệnh nhân cần thiết tối thiểu.

- Đề cương nghiên cứu được trình bày trước Hội đồng khoa học và Y đức của Cục phòng, chống HIV/AIDS, Bộ Y tế và đã được thông qua tháng

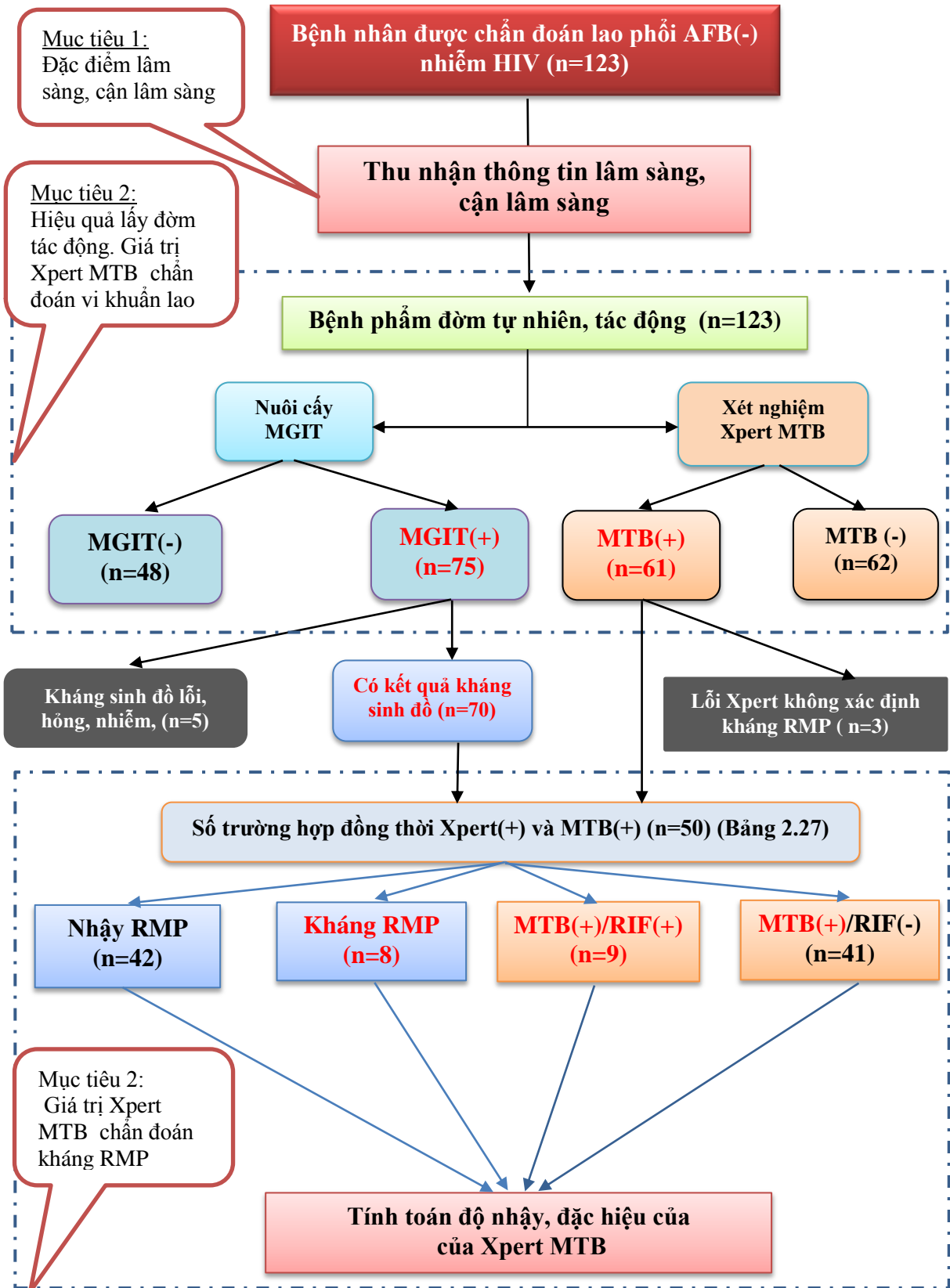
4/2012. Các bệnh viện có bệnh nhân nghiên cứu đã đồng ý cho thực hiện các kỹ thuật và thu nhận thông tin. (*Phụ lục - Quyết định thông qua đề tài, Quyết định nghiệm thu, Xác nhận thực hiện nghiên cứu*).

- Các bệnh nhân được thông tin về nghiên cứu, ký giấy đồng ý tham gia nghiên cứu trước khi đưa vào nghiên cứu (*Phụ lục - Thông tin dành cho bệnh nhân, Phiếu đồng ý tham gia nghiên cứu*).

- Bệnh nhân sau khi được chẩn đoán xác định lao nhậy cảm hoặc lao kháng thuốc sẽ được hướng dẫn điều trị theo CTCL [10],[34],[84].

- Danh sách tên bệnh nhân (*Phụ lục - Danh sách bệnh nhân tham gia nghiên cứu*) được mã hóa trong quá trình thu thập thông tin, các thông tin liên quan tới người bệnh được đảm bảo bí mật, chỉ được sử dụng trong nghiên cứu.

TÓM TẮT SƠ ĐỒ VÀ KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU



Chương 3: KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU

3.1. Số lượng bệnh nhân thu nhận tại các cơ sở nghiên cứu theo năm

Bảng 3.1. Số bệnh nhân thu nhận tại các cơ sở nghiên cứu theo năm

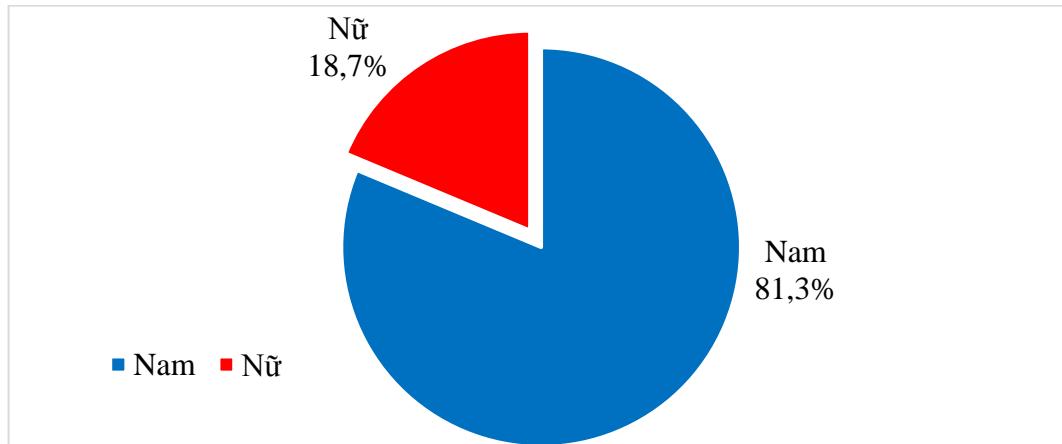
Năm vào viện	Bệnh viện	Số lượng (n)	%
2013	Phổi Trung ương	29	59,2
	Phổi Hà Nội	12	24,5
	BV 09	8	16,3
	Tổng số	49	100
2014	Phổi Trung ương	23	52,3
	Phổi Hà Nội	3	6,8
	BV 09	18	40,9
	Tổng số	44	100
2015	Phổi Trung ương	14	46,7
	Phổi Hà Nội	5	16,6
	BV 09	11	36,7
	Tổng số	40	100
Tổng cộng		123	

Nhận xét:

Số bệnh nhân thu nhận vào nghiên cứu trong 3 năm lần lượt là 49, 44, 40 ca bệnh. Số bệnh nhân thu nhận tại bệnh viện phổi TW cao nhất theo từng năm; 59,2%, 52,3%, 46,7%. Số bệnh nhân thu nhận tại BV Phổi Hà Nội thấp nhất 6,8% năm 2014.

3.2. Một số đặc điểm dịch tễ, yếu tố nguy cơ, điều trị dự phòng ở bệnh nhân lao phổi AFB (-) nhiễm HIV

3.2.1. Giới tính

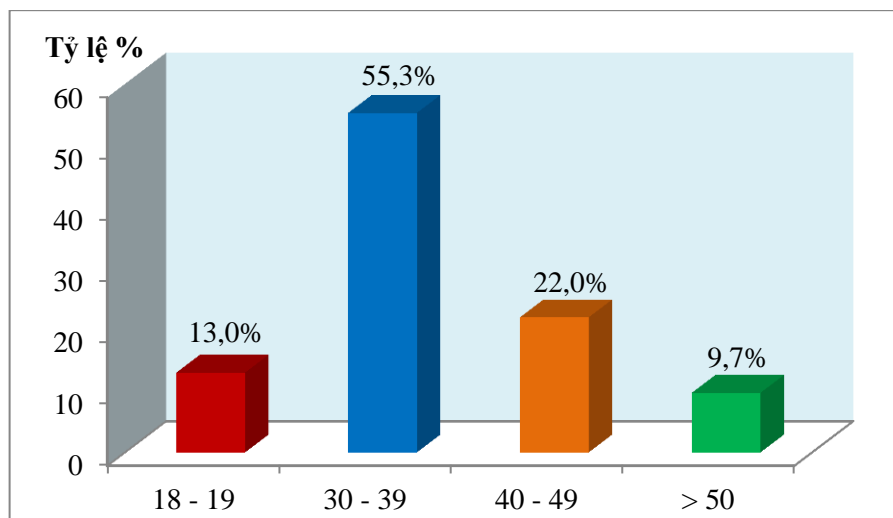


Biểu đồ 3.1. Tỷ lệ nam/ nữ trong nghiên cứu

Nhận xét:

Tỷ lệ nam chiếm ưu thế 81,3%, so với nữ 18,7%. Tỷ lệ nam/nữ: 4,2.

3.2.2. Đặc điểm tuổi



Biểu đồ 3.2. Phân nhóm tuổi trong nghiên cứu

Nhận xét:

Tuổi trung bình trong nghiên cứu là $x = 37,0 \pm 13,6$ tuổi. Nhóm tuổi từ 30-39 chiếm tỷ lệ cao nhất 55,3%, 18-29 tuổi chiếm 13,0%, trên 50 tuổi ít nhất 9,7%.

3.2.3. Trình độ học vấn, nghề nghiệp và đường lây nhiễm HIV

Bảng 3.2. Trình độ học vấn, nghề nghiệp và đường lây nhiễm

Học vấn, nghề nghiệp, đường lây nhiễm	n	(%)
Trình độ học vấn (n=123)		
Cấp I	16	13,0
Cấp II	47	38,2
Cấp III	56	45,5
Đại học	4	3,3
Nghề nghiệp (n=123)		
Làm ruộng	7	5,7
Công nhân, thợ thủ công	42	34,1
Nghề tự do	70	56,9
Khác (công chức, nội trợ)	4	3,3
Đường lây nhiễm HIV (n=123)		
Tình dục	65	52,9
Tiêm chích	49	39,8
Truyền máu	2	1,6
Không rõ nguồn lây	7	5,7

Nhận xét:

Trình độ cấp III tỷ lệ cao nhất 45,5%, cấp II 38,2%, trình độ đại học thấp nhất 3,3%. Nghề tự do tỷ lệ thấp nhất 56,9%, công nhân, thợ thủ công 34,1%, làm ruộng thấp nhất 5,7%. Tỷ lệ lây nhiễm qua đường tiêm chích cao nhất 52,9%, tình dục 39,8%, thấp nhất đường truyền máu (bệnh nhân cho rằng như vậy) 1,6%, không rõ nguồn lây 5,7%.

3.2.4. Thời gian nhiễm HIV và các yếu tố ảnh hưởng

Bảng 3.3. Tiền sử HIV và các yếu tố nguy cơ nhiễm, mắc bệnh lao

Tiền sử và các yếu tố nguy cơ	n	%
Phát hiện HIV và Lao tại thời điểm vào viện	10	8,1
Có tiền sử HIV trước đó	113	91,9
Thời gian từ lúc nhiễm HIV tới lúc chẩn đoán lao (tháng) (n=113)	37,4±35,2	
Điều trị kháng vi rút và dự phòng (n=113)	n	%
Điều trị ART	59	52,2
Thời gian dự phòng ART (tháng)	35,6±34,8	
Dự phòng INH	6	5,3
Thời gian dự phòng INH (tháng)	12,8±8,8	
Dự phòng Cotrimoxazole	28	24,8
Thời gian dự phòng Cotrimoxazole (tháng)	8,4±7,5	
Chỉ số khối cơ thể (BMI) (n=123)	n	%
Giá trị trung bình	17,5±8,3	
≤ 18,5 (Gầy)	81	65,9
18,5-24,9 (Bình thường)	40	32,5
≥25 (Thừa cân)	2	1,6
Yếu tố nguy cơ khác (n=123)	n	%
Tiếp xúc trực tiếp nguồn lây	25	20,3
Tiểu đường	4	3,3
Xơ gan	3	2,4
Suy dinh dưỡng	17	13,8
Nghiện rượu	4	3,3
Sử dụng thuốc ức chế miễn dịch kéo dài	4	3,3
Ở tập trung (giáo dưỡng, cai nghiện)	42	34,2
Không xác định yếu tố	46	37,4

Nhận xét:

Chẩn đoán lao nhiễm HIV tại thời điểm nghiên cứu 8,13%. Bệnh nhân điều trị ART 47,2%, dự phòng thuốc INH 5,3%. Tỷ lệ chỉ số khối cơ thể BMI $\leq 18,5$ (gầy) cao nhất 65,9%. Tiếp xúc trực tiếp nguồn lây 20,3%, ở tập trung (giáo dưỡng, cai nghiện) 34,2% chiếm tỷ lệ cao, số trường hợp không xác định được yếu tố nguy cơ chiếm tỷ lệ cao nhất 37,4%.

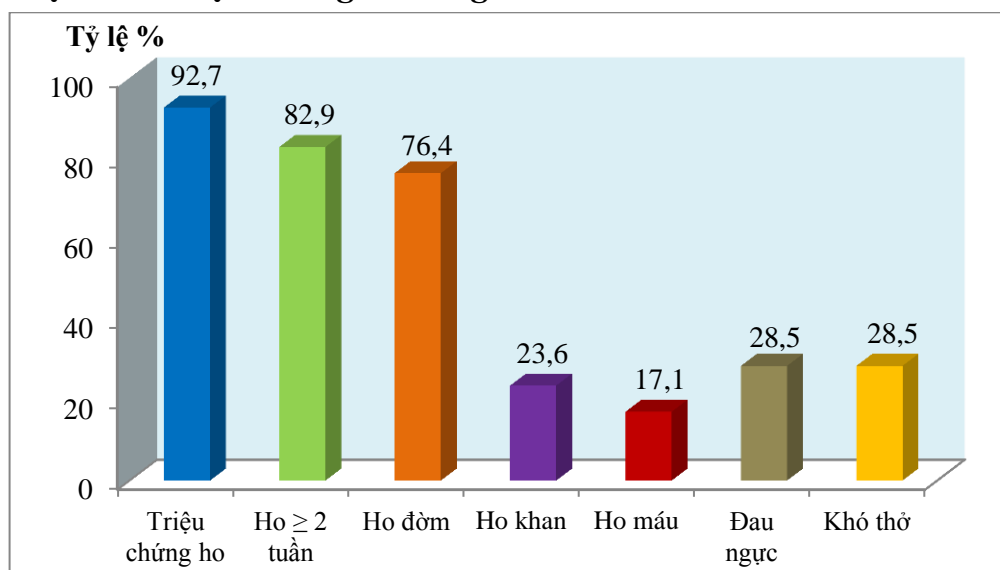
3.3. Đặc điểm lâm sàng**3.3.1. Triệu chứng toàn thân tại thời điểm nhập viện***Bảng 3.4. Triệu chứng toàn thân*

Triệu chứng toàn thân	n	%
Không sốt (n=14)	14	11,4
Có sốt (n=109)	109	88,6
Sốt cao $> 39^{\circ}\text{C}$	13	11,9
Sốt trung bình $38,5^{\circ}\text{C} - 39^{\circ}\text{C}$	65	59,6
Sốt nhẹ $< 38,5^{\circ}\text{C}$	31	28,4
Mệt mỏi	110	89,4
Gầy sút cân	103	83,7
Ra mồ hôi về đêm	94	76,4
Loét miệng	16	13,0
Tiêu chảy	23	18,7
Tổn thương ngoài da	12	9,8

Nhận xét:

Triệu chứng chiếm tỷ lệ cao; sốt 88,6%, trong số trường hợp có sốt $38,6 \pm 2,4^{\circ}\text{C}$, tỷ lệ sốt cao chiếm 11,9%(13/109), nhiệt độ trung bình nhóm có sốt là mệt mỏi 89,4%, sụt cân 83,7%, ra mồ hôi đêm 76,4%, Các triệu chứng chiếm tỷ lệ thấp; tiêu chảy 18,7%, sốt cao 11,9%, loét miệng 13,0%.

3.3.2. Đặc điểm triệu chứng cơ năng



Biểu đồ 3.3. Tỷ lệ các triệu chứng cơ năng

Nhận xét:

Triệu chứng ho bất cứ khi nào tỷ lệ cao nhất 92,7%, ho \geq 2 tuần 82,9%, ho đờm 76,4%, ho khan 23,6%, ho máu thấp nhất 17,1%. Triệu chứng đau ngực và khó thở bằng nhau 28,5%.

3.3.3. Triệu chứng thực thể

Bảng 3.5. Triệu chứng thực thể

Triệu chứng thực thể	n	%
Hội chứng ba giảm	16	13,0
Hội chứng đông đặc	10	8,1
Hội chứng tràn khí màng phổi	1	0,8
Lồng ngực lép	4	3,2
Lồng ngực hình thùng	3	2,4
Ran nổ	10	8,1
Ran ẩm	16	13,0
Ran rít	5	4,1
Không phát hiện gì đặc biệt	22	17,9
Tổn thương cơ quan khác	6	4,9

Nhận xét:

Hội chứng hội chứng ba giảm chiếm tỷ lệ cao nhất 13%, hội chứng đông đặc 8,1%, hội chứng tràn khí màng phổi thấp nhất 0,8%. Ran ẩm hay gặp 13,0%, ran nổ 8,1%, ran rít 4,1%. Tỷ lệ không phát hiện triệu chứng thực thể gì đặc biệt chiếm 17,9%.

3.4. Xét nghiệm cận lâm sàng

3.4.1. Chỉ số sinh hóa máu

Bảng 3.6. Chỉ số sinh hóa máu

Chỉ số sinh hóa	$\bar{X} \pm SD$
Creatinin (mmol/l)	67,9 ± 20,8
Ure (mmol/l)	4,8 ± 4,9
AST (UI/l)	61,8 ± 44,0
ALT (UI/l)	49,5 ± 37,4
Đường máu (mmol/l)	5,6 ± 1,5
Protein huyết thanh (g/l)	66,3 ± 13,2
Albumin (g/l)	29,9 ± 6,3
CRP (ng/l)	70,7 ± 44,7

Nhận xét:

Giá trị trung bình men gan AST 61,8±44,0 UI/l, ALT 49,5±37,4 UI/l cao hơn mức bình thường. Giá trị trung bình Protein 66,3±13,2 g/l, Albumin huyết thanh 29,9±6,3 g/l, Creatinin 67,9±20,8 mmol/l thấp hơn giới hạn bình thường. Chỉ số CRP 70,7±44,7 ng/l cao hơn giới hạn bình thường.

3.4.2. Công thức máu ngoại vi

Bảng 3.7. Công thức máu ngoại vi

Chỉ số xét nghiệm máu ngoại vi	$\bar{X} \pm SD$ (%)
Số lượng hồng cầu (T/l)	3,4 ± 0,9
Hemoglobin (g/dl)	10,9 ± 2,5
Số lượng bạch cầu (G/l)	6,4 ± 3,1
Bạch cầu trung tính (%)	67,2 ± 20,0
Bạch cầu lympho (%)	20,4 ± 14,4
Bạch cầu ái toan (%)	4,2 ± 4,1
Bạch cầu mono (%)	6,7 ± 6,2

Nhận xét:

Số lượng hồng cầu trung bình $3,4 \pm 0,9$ T/l ngưỡng thiếu máu nhẹ, Hemoglobin $10,9 \pm 2,5$ g/dl ở ngưỡng thiếu máu trung bình. Số lượng bạch cầu trung bình $6,4 \pm 3,1$, tỷ lệ bạch cầu trung tính $67,2 \pm 20\%$, tỷ lệ bạch cầu lympho $20,4 \pm 14,4\%$, tỷ lệ bạch cầu mono $6,7 \pm 6,2\%$ ở giới hạn thấp hơn giá trị trung bình.

3.4.3. Tế bào lympho T-CD4 ngoại vi tại thời điểm

Bảng 3.8. Số lượng và thay đổi lympho T-CD4 từ khi chẩn đoán HIV tới khi được chẩn đoán lao

Số lượng và thay đổi Lympho T-CD4 (n=81)	$\bar{X} \pm SD$	%
Số lượng lympho T-CD4 trung bình tại thời điểm chẩn đoán nhiễm HIV (n=81)	248,7±160,9	
Sự thay đổi số lượng lympho T-CD4 so với thời điểm chẩn đoán HIV	n	
Giảm (> 10%)	13	16,1
Không thay đổi ($\pm 10\%$ giá trị ban đầu)	15	18,5
Tăng (> 10%)	53	65,4
Tổng số	81	100%

Nhận xét:

Số lượng lympho T-CD4 trung bình tại thời điểm được phát hiện nhiễm HIV $248,7 \pm 160,9$ tế bào/mm³. Số lượng lympho T-CD4 trung bình tại thời điểm chẩn đoán lao $120,9 \pm 95,8$ tế bào/mm³.

Sự thay đổi số lượng lympho T-CD4 tại thời điểm chẩn đoán lao (n=81) so với thời điểm chẩn đoán nhiễm HIV; có 65,4% lympho T-CD4 thay đổi tăng trên 10%.

3.4.4. Số lượng, phân loại tế bào lympho T-CD4 tại thời điểm chẩn đoán lao

Bảng 3.9. Số lượng và phân loại lympho T-CD4 tại thời điểm chẩn đoán lao

Số lượng, phân loại lympho T-CD4 tại thời điểm chẩn đoán lao (n=123)	$\bar{X} \pm SD$	%
Số lượng CD4 trung bình tại thời điểm chẩn đoán lao	120,9±95,8	
Phân loại số lượng CD4		
CD4: $\leq 49/\text{mm}^3$	18	14,7
CD4: 50-99/ mm^3	22	17,9
CD4: 100-149/ mm^3	25	20,3
CD4: 150-199/ mm^3	27	21,9
CD4: $\geq 200/\text{mm}^3$	31	25,2
Tổng số	123	100

Nhận xét:

Số lượng lympho T-CD4 trung bình tại thời điểm chẩn đoán lao $120,9 \pm 95,8$ tế bào/ mm^3 .

Tỷ lệ CD4 ≤ 49 tế bào/ mm^3 thấp nhất 14,7%, tỷ lệ CD4 $\geq 200/\text{mm}^3$ 25,2%.

3.4.5. Phân loại tế bào lympho T-CD4 và kết quả Xpert MTB

Bảng 3.10. Phân loại lympho T-CD4 và kết quả Xpert MTB

Kết quả xét nghiệm Xpert MTB	n(%)	≤ 200 tế bào/ mm^3 n (%)	> 200 tế bào/ mm^3 n(%)	p
MTB (-)	62 (50,4)	48 (52,2)	14 (45,2)	0,499
MTB (+)	61 (49,6)	44 (47,8)	17 (54,8)	
Tổng số	123	92	31	

Nhận xét:

Nhóm MTB(+) 49,6%, trong nhóm tế bào lympho T-CD4 $\leq 200/\text{mm}^3$ tỷ lệ Xpert/MTB(+) 47,8% thấp hơn trong nhóm lympho T-CD4 > 200 tế bào/ mm^3 54,8%. Không có sự khác biệt về kết quả MTB giữa hai nhóm lympho T-CD4 trên và dưới 200 tế bào/ mm^3 ($p > 0,05$).

3.4.6. Phân loại tế bào lympho T-CD4 và kết quả Xpert MTB

Bảng 3.11. Phân loại lympho T-CD4 và kết quả MGIT

Kết quả xét nghiệm MGIT	n(%)	≤ 200 tế bào/mm^3 n(%)	> 200 tế bào/mm^3 n(%)	p
MGIT(-)	48 (39,0)	33 (35,9)	15 (48,4)	0,217
MGIT(+)	75 (61,0)	59 (64,1)	16 (51,6)	
Tổng số	123	92	31	

Nhận xét:

Nhóm MGIT(+) 61%, tỷ lệ MGIT(+) trong nhóm tế bào lympho T-CD4 $\leq 200/\text{mm}^3$, 64,1%, cao hơn nhóm lympho T-CD4 > 200 tế bào/ mm^3 51,6%. Không có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê về kết quả MGIT ở hai nhóm lympho T-CD4 trên và dưới 200 tế bào/ mm^3 ($p > 0,05$).

3.4.7. Phân tích đơn biến các yếu tố liên quan và MGIT(+)

Bảng 3.12. Phân tích đơn biến các yếu tố liên quan và MGIT(+)

Đặc điểm lâm sàng	OR	p	95% CI	
Tuổi				
≤30 tuổi	1			
>30 tuổi	0,39	0,091	0,14	1,16
Giới tính				
Nam	1			
Nữ	0,99	0,991	0,39	2,52
BMI				
BMI 18,5-25 kg/m ²	1			
BMI ≤18,5 kg/m ²	1,44	0,356	0,66	3,11
BMI >25 kg/m ²	0,82	0,890	0,05	14,02
Số lượng CD4				
CD4 >200 tế bào/mm ³	1			
CD4 ≤200 tế bào/mm ³	1,67	0,219	0,74	3,82
Ho				
Ho dưới 2 tuần	1			
Ho trên 2 tuần	0,31	0,144	0,06	1,49
Sốt				
Không	1			
Có	2,30	0,148	0,74	7,11
Gầy sút cân				
Không	1			
Có	1,95	0,140	0,80	4,73
Ra mồ hôi đêm				
Không	1			
Có	3,49	0,005	1,47	8,30

Nhận xét:

Tuổi >30 OR=0,39, giới tính nữ OR=0,99, BMI > 25 kg/m² OR=0,82, ho dưới 2 tuần OR=0,31 là những yếu tố làm giảm khả năng MGIT(+), không có ý nghĩa thống kê p > 0,05.

BMI ≤ 18,5 kg/m² OR=1,44, lympho T-CD4 ≤ 200/mm³ OR=1,67, có sốt OR=2,3, có gầy sút cân OR=1,95 là những yếu tố làm tăng khả năng MGIT(+), không có ý nghĩa thống kê p > 0,05.

Ra mồ hôi về đêm OR=3,49 là yếu tố làm tăng khả năng MGIT(+), có ý nghĩa thống kê với p < 0,05.

3.4.8. Phân tích đơn biến các yếu tố liên quan và Xpert MTB(+)

Bảng 3.13. Phân tích đơn biến các yếu tố liên quan và Xpert MTB(+)

Đặc điểm lâm sàng	OR	p	95% CI	
Tuổi				
≤30 tuổi	1			
>30 tuổi	0,79	0,609	0,31	1,98
Giới tính				
Nam	1			
Nữ	0,37	0,046	0,14	0,98
BMI				
BMI 18,5-25 kg/m ²	1			
BMI ≤ 18,5 kg/m ²	1,35	0,439	0,63	2,89
BMI >25 kg/m ²	1,11	0,944	0,07	18,3
Số lượng CD4				
CD4 >200 tế bào/mm ³	1			
CD4 ≤200 tế bào/mm ³	0,75	0,500	0,33	1,71
Ho				
Ho dưới 2 tuần	1			
Ho trên 2 tuần	1,08	0,898	0,33	3,58
Sốt				
Không	1			
Có	2,74	0,105	0,81	9,27
Gầy sụt cân				
Không	1			
Có	2,50	0,053	0,99	6,34
Ra mồ hôi về đêm				
Không	1			
Có	2,25	0,066	0,95	5,36

Nhận xét:

Tuổi > 30 OR=0,79, giới tính nữ OR=0,37, lympho T – CD4 ≤ 200/mm³ OR =0,75 là những yếu tố làm giảm khả năng Xpert MTB(+), không có ý nghĩa thống kê p > 0,05.

BMI ≤ 18,5 kg/m² OR=1,35, ho trên 2 tuần OR=1,08, có sốt OR=2,74, sụt cân OR=2,5, ra mồ hôi về đêm OR=2,25 là những yếu tố làm tăng khả năng Xpert MTB(+), không có ý nghĩa thống kê p > 0,05.

3.4.9. Đặc điểm Xquang phổi

Bảng 3.14. Đặc điểm Xquang phổi

Đặc điểm tổn thương Xquang	n=123	%
Nốt	102	82,9
Thâm nhiễm	84	68,3
Hang	33	26,8
Xơ	44	37,8
Tràn dịch màng phổi	6	4,9
Đông đặc	12	9,8
Hạch trung thất	8	6,5
Không thấy bất thường	5	4,0
Mức độ tổn thương		
Độ I	54	43,9
Độ II	38	30,9
Độ III	31	25,2
Vị trí tổn thương tập trung		
Trên	23	18,7
Dưới	57	46,3
Lan tỏa	43	35,0
Tổng	123	100

Nhận xét:

Tỷ lệ tổn thương nốt 82,9% cao nhất, thâm nhiễm 68,3%, đông đặc 9,8%, hạch trung thất 6,5%, có 4,0% không thấy bất thường. Cao nhất tổn thương độ I 43,9%, thấp nhất độ II 25,2%. Tổn thương ưu thế vùng dưới cao nhất 46,3%, tổn thương lan tỏa thấp hơn 35,0%.

3.4.8.1. Đặc điểm Xquang phổi và phân mức tế bào CD4

Bảng 3.15. Đặc điểm Xquang phổi và phân mức tế bào CD4

Đặc điểm tổn thương Xquang phổi	Lympho T-CD4 $\leq 200/\text{mm}^3$ n=92(%)	Lympho T-CD4 $> 200/\text{mm}^3$ n=31(%)	p
Nốt	81 (88,0)	21 (67,7)	0,009
Thâm nhiễm	69 (75,0)	15 (48,4)	0,006
Hang	18 (19,6)	15 (48,4)	0,002
Xơ	35 (38,0)	9 (29,0)	0,365
Tràn dịch màng phổi	4 (4,4)	2 (6,5)	0,638
Đông đặc	10 (10,9)	2 (6,5)	0,473
Hạch trung thất	7 (7,6)	1 (3,2)	0,392
Không thấy bất thường	3(3,2)	2 (6,45)	0,939
Mức độ tổn thương			
Độ I	35 (38,0)	19 (61,3)	0,077
Độ II	31 (33,7)	7 (22,6)	
Độ III	26 (28,3)	5 (16,1)	
Vị trí tổn thương tập trung			
Trên	12 (13,0)	11 (35,5)	0,021
Dưới	45 (48,9)	12 (38,7)	
Lan tỏa	35 (38,0)	8 (25,8)	
Tổng	92	31	

Nhận xét:

Tổn thương nốt, thâm nhiễm ở nhóm T- CD4 $\leq 200/\text{mm}^3$ cao hơn có ý nghĩa thống kê so với nhóm T- CD4 $> 200/\text{mm}^3$ (88,0% $>$ 67,7%) và (75% $>$ 48,4%).

Tổn thương hang ở nhóm T- CD4 $\leq 200/\text{mm}^3$ thấp hơn có ý nghĩa thống kê so với nhóm lympho T- CD4 $> 200/\text{mm}^3$ (19,6% $<$ 48,4%)

Vị trí tổn thương thùy trên lympho T-CD4 > 200 cao hơn so với thùy lympho T- CD4 $\leq 200/\text{mm}^3$ (13,0% $<$ 35,5%), khác biệt có ý nghĩa thống kê $p < 0,05$.

3.4.8.2. Đặc điểm Xquang phổi và kết quả Xpert MTB

Bảng 3.16. Đặc điểm Xquang phổi và kết quả Xpert MTB

Đặc điểm tổn thương Xquang phổi	Xpert MTB(-) n=62 (%)	Xpert MTB(+) n=61(%)	p
Nốt	52 (83,9)	50 (82,0)	0,779
Thâm nhiễm	46 (74,2)	38 (62,3)	0,156
Hang	12 (19,4)	21 (34,4)	0,059
Xơ	21 (33,9)	23 (37,7)	0,657
Tràn dịch màng phổi	1 (1,6)	5 (8,2)	0,100
Đông đặc	8 (12,9)	4 (6,5)	0,235
Hạch trung thất	5 (8,1)	3 (4,9)	0,368
Không thấy bất thường	2 (3,2)	3 (4,9)	0,799
Mức độ tổn thương			
Độ I	34 (54,8)	20 (32,8)	0,012
Độ II	12 (19,4)	26 (42,6)	
Độ III	16 (25,8)	15 (24,6)	
Vị trí tổn thương tập trung			
Trên	12 (19,4)	11 (18,0)	0,963
Dưới	28 (45,2)	29 (47,5)	
Lan tỏa	22 (35,5)	21 (34,4)	
Tổng	62	61	

Nhận xét:

Mức độ tổn thương độ I nhóm Xpert MTB(-) cao hơn so với Xpert MTB(+) (54,8% và 32,8%), sự khác biệt có ý nghĩa thống kê $p < 0,05$.

3.4.8.3. Đặc điểm Xquang phổi và kết quả MGIT

Bảng 3.17. Đặc điểm Xquang phổi và kết quả MGIT

Đặc điểm tổn thương Xquang phổi	MGIT(-) n=48(%)	MGIT(+) n=75(%)	p
Nốt	39 (81,3)	63 (84,0)	0,349
Thâm nhiễm	33 (68,8)	51 (68,0)	0,931
Hang	14 (29,2)	19 (25,3)	0,640
Xơ	17 (35,4)	27 (36,0)	0,948
Tràn dịch màng phổi	1 (2,1)	5 (6,7)	0,242
Đông đặc	7 (14,6)	5 (6,7)	0,129
Hạch trung thất	2 (4,2)	6 (8,0)	0,329
Không có bất thường	3 (6,2)	2 (2,7)	0,628
Mức độ tổn thương			
Độ I	21 (43,8)	33 (44,0)	0,854
Độ II	16 (33,3)	22 (29,3)	
Độ III	11 (22,9)	20 (26,7)	
Vị trí tổn thương ưu thế			
Trên	7 (14,6)	16 (21,3)	0,637
Dưới	23 (47,9)	34 (45,3)	
Lan tỏa	18 (37,5)	25 (33,3)	
	48	75	

Nhận xét:

Không có sự khác biệt đặc điểm tổn thương trên Xquang khi so sánh ở hai nhóm MGIT (+) và MGIT(-) ($p > 0,05$).

3.4.8.4. Đặc điểm Xquang phổi và phương pháp lấy đờm

Bảng 3.18. Đặc điểm Xquang phổi và phương pháp lấy đờm

Đặc điểm tổn thương Xquang	Lấy đờm tự nhiên n=76 (%)	Lấy đờm tác động n=47 (%)	p
Nốt	60 (79,0)	42 (89,4)	0,136
Thâm nhiễm	52 (68,4)	32 (68,1)	0,969
Hang	25 (32,9)	8 (17,0)	0,054
Xơ	28 (36,8)	16 (34,0)	0,753
Tràn dịch màng phổi	5 (6,58)	1 (2,1)	0,265
Đông đặc	7 (9,2)	5 (10,6)	0,795
Hạch trung thất	6 (7,9)	2 (4,3)	0,426
Không có bất thường	3(3,9)	2(4,3)	0,101
Mức độ tổn thương			
Độ I	34 (44,7)	20 (42,5)	0,152
Độ II	27 (35,5)	11 (23,4)	
Độ III	15 (19,7)	16 (34,0)	
Vị trí tổn thương ưu thế			
Trên	10 (13,2)	13 (27,7)	0,130
Dưới	37 (48,7)	20 (42,6)	
Lan tỏa	29 (38,2)	14 (29,8)	
	76	47	

Nhận xét:

Không có sự khác biệt đặc điểm tổn thương trên Xquang khi so sánh ở hai nhóm lấy đờm tự nhiên và lấy đờm tác động ($p > 0,05$).

3.5. Giá trị chẩn đoán triệu chứng lâm sàng, cận lâm sàng

3.5.1. Triệu chứng nghi lao và kết quả MGIT

Bảng 3.19. Triệu chứng nghi lao và kết quả MGIT

Triệu chứng toàn thân	n (%)	MGIT(-) n=48(%)	MGIT(+) n=75(%)	p
Có sốt	109 (88,0)	40 (83,3)	69 (92,0)	0,140
Ra mồ hôi về đêm	94 (76,4)	30 (62,5)	64 (85,3)	0,004
Gầy sút cân	98 (79,7)	35 (72,9)	63 (84,0)	0,136
Ho bất cứ khi nào	114 (92,7)	42 (87,5)	72 (96,0)	0,077

Nhận xét:

Tỷ lệ ra mồ hôi về đêm trong nhóm MGIT(+) cao hơn trong nhóm MGIT(-) (85,3% > 62,5%) sự khác biệt có ý nghĩa thống kê với $p < 0,05$.

3.5.2. Triệu chứng nghi lao và kết quả Xpert MTB

Bảng 3.20. Triệu chứng nghi lao và kết quả Xpert MTB/RIF

Triệu chứng toàn thân	n(%)	Xpert/MTB(-) n=62(%)	Xpert/MTB(+) n=61(%)	p
Có sốt	109 (88,6)	52 (83,9)	57 (93,4)	0,095
Ra mồ hôi về đêm	94 (76,4)	43 (69,4)	51 (83,6)	0,063
Gầy sút cân	98 (79,7)	45 (72,6)	53 (86,9)	0,049
Ho bất cứ khi nào	114 (92,7)	55 (88,7)	59 (96,7)	0,088

Nhận xét:

Tỷ lệ gầy sút cân trong nhóm Xpert/MTB(+) cao hơn so với nhóm Xpert/MTB(-) (86,9% > 72,6%) sự khác biệt có ý nghĩa thống kê với $p < 0,05$.

3.5.3. Triệu chứng nghi lao và phương pháp lấy đờm

Bảng 3.21. Triệu chứng nghi lao và phương pháp lấy đờm

Triệu chứng toàn thân	n(%)	Lấy đờm tự nhiên n=76(%)	Lấy đờm tác động n=47(%)	p
Có sốt	109 (88,6)	66 (86,8)	43 (91,5)	0,430
Ra mồ hôi về đêm	94 (76,4)	57 (75,0)	37 (78,7)	0,636
Gầy sút cân	98 (79,7)	56 (73,7)	42 (89,4)	0,036
Ho bất cứ khi nào	114 (92,7)	71 (93,4)	43 (91,5)	0,689

Nhận xét: Tỷ lệ gầy sút cân trong nhóm lấy đờm tác động cao hơn lấy đờm tự nhiên (89,4% > 73,7%) sự khác biệt có ý nghĩa thống kê với $p < 0,05$.

3.5.4. Giá trị của một số triệu chứng lâm sàng toàn thân, cơ năng

Bảng 3.22. Giá trị một số triệu chứng lâm sàng trong chẩn đoán lao phổi AFB (-) so với tiêu chuẩn vàng MGIT

Triệu chứng	n(%)	(Se)% (a/a+b)	(Sp)% (d/c+d)	(PPV)% (a/a+c)	(NPV)% (d/b+d)
Ho bất cứ khi nào	114 (92,7)	96,0 (72/72+3)	12,5 (6/42+6)	63,2 (72/72+42)	66,7 (6/3+6)
Ho \geq 2 tuần	102 (82,9)	82,7 (62/62+13)	16,7 (8/40+8)	60,8 (62/62+40)	38,1 (8/13+8)
Ho đờm	94 (76,4)	77,3 (58/58+17)	25,0 (12/36+12)	61,7 (58/58+36)	41,4 (12/17+12)
Ho máu	21 (17,1)	17,3 (13/13+62)	83,3 (40/8+40)	61,9 (12/12+8)	39,2 (40/62+40)
Có sốt	109 (88,6)	92,0 (69/69+6)	16,7 (8/40+8)	63,3 (69/69+40)	57,1 (8/6+8)
Ra mồ hôi về đêm	94 (76,4)	85,3 (64/64+11)	37,5 (18/30+18)	68,1 (64/64+30)	62,1 (18/11+18)
Gầy sút cân	98 (79,7)	85,3 (64/64+11)	18,8 (9/39+9)	62,1 (64/64+39)	45,0 (9/11+9)

Nhận xét:

Độ nhạy của triệu chứng ho bất cứ khi nào cao nhất 96%, tiếp theo là sốt bất cứ khi nào 92%, ra mồ hôi đêm 85,3%, gầy sút cân 85,3%, ho trên 2 tuần 82,7%, thấp nhất là ho ra máu 17,3%.

Độ đặc hiệu cao nhất là triệu chứng ho ra máu 83,3%, tiếp theo là ra mồ hôi về đêm 37,5%, thấp nhất là ho bất cứ khi nào chỉ có 12,5%, ho trên 2 tuần 16,7%.

3.5.5. Giá trị tổ hợp một số triệu chứng lâm sàng, cận lâm sàng

Bảng 3.23. Giá trị chẩn đoán dựa trên tổ hợp triệu chứng ho, sốt và Xquang, lympho T-CD4 so với tiêu chuẩn vàng nuôi cấy MGIT

Nhóm triệu chứng	n(%)	(Se)% (a/a+b)	(Sp)% (d/c+d)	(PPV)% (a/a+c)	(NPV)% (d/b+d)
Ho bất cứ khi nào, có sốt + bất thường Xquang	98 (79,7)	85,3 (64/64+11)	29,2 (14/34+14)	65,3 (64/64+34)	56,0 (14/11+14)
Ho bất cứ khi nào, có sốt + lympho T-CD4 ≤ 200 tế bào/mm ³	81 (65,9)	72,0 (54/54+21)	43,8 (21/27+21)	66,7 (54/54+27)	50,0 (21/21+21)
Ho bất cứ khi nào, có sốt+bất thường Xquang+ lympho T-CD4 ≤ 200 tế bào/mm ³	76 (61,8)	68,0 (51/51+24)	47,9 (23/25+23)	67,1 (51/51+25)	48,9 (23/24+23)
Ho sốt, sụt cân, ra mồ hôi đêm	71 (57,7)	66,7 (50/50+25)	54,2 (26/22+26)	69,4 (50/50+22)	51,0 (26/25+26)
Ho, sốt, sụt cân, ra mồ hôi đêm + bất thường Xquang	67 (54,5%)	64,0 (48/48+27)	58,3 (28/20+28)	70,6 (48/48+20)	50,9 (28/27+28)
Ho, sốt, sụt cân, ra mồ hôi đêm+ bất thường Xquang + lympho T-CD4 ≤ 200 tế bào/mm ³	55 (44,7%)	50,7 (38/38+37)	66,7 (32/16+32)	70,4 (38/38+16)	46,4 (32/37+32)

Nhận xét:

Tổ hợp ho bất cứ khi nào, có sốt + bất thường trên phim Xquang có độ nhạy cao nhất Se 85,3%, độ đặc hiệu thấp nhất Sp 29,2%.

Tổ hợp ho bất cứ khi nào, có sốt + bất thường Xquang + lympho T-CD4 \leq 200 tế bào/mm³ độ nhạy Se 68,0%.

Tổ hợp ho, sốt, sụt cân, ra mồ hôi đêm + bất thường Xquang + lympho T-CD4 \leq 200 tế bào/mm³ có độ nhạy thấp nhất 50,7%, độ đặc hiệu cao nhất 66,7%.

3.6. Phương pháp lấy đờm tác động và khả năng tìm thấy vi khuẩn

3.6.1. Phương pháp lấy đờm và kết quả Xpert MTB

Bảng 3.24. Phương pháp lấy đờm và kết quả Xpert MTB

Phương pháp lấy đờm	Xpert MTB		
	MTB (-) n=62(%)	MTB (+) n=61(%)	P
Lấy đờm tự nhiên n=76 (61,7%)	35 (56,5)	41 (67,2)	0,219
Lấy đờm tác động n=47 (38,3%)	27 (43,6)	20 (32,8)	
Tổng số=123	62	61	

Nhận xét:

Không có sự khác biệt về kết quả Xpert ở hai nhóm lấy đờm tự nhiên, lấy đờm tác động ($p > 0,05$).

3.6.2. Phương pháp lấy đờm và kết quả MGIT

Bảng 3.25. Phương pháp lấy đờm và kết quả MGIT

Phương pháp lấy đờm	MGIT		
	MGIT(-) n=48(%)	MGIT(+) n=75(%)	P
Lấy đờm tự nhiên n=76 (61,7%)	27 (56,3)	49 (65,3)	0,312
Lấy đờm tác động n=47 (38,3%)	21 (43,8)	26 (34,7)	
Tổng số=123	48	75	

Nhận xét:

Không có sự khác biệt về kết quả MGIT ở hai nhóm lấy đờm tự nhiên, lấy đờm tác động ($p > 0,05$).

3.6.3. Phân tích đơn biến các yếu tố liên quan và lấy đờm tác động Xpert/MTB(+)

Bảng 3.26. Phân tích đơn biến các yếu tố và lấy đờm tác động Xpert/MTB(+)

Đặc điểm lâm sàng, xét nghiệm	OR	p	95% CI	
Tuổi				
≤30 tuổi	1			
>30 tuổi	0,32	0,217	0,05	1,95
Giới tính				
Nam	1			
Nữ	0,35	0,164	0,08	1,53
BMI				
BMI 18,5-25 kg/m ²	1			
BMI ≤ 18,5 kg/m ²	0,95	0,943	0,25	3,60
Số lượng CD4				
CD4 >200 tế bào/mm ³	1			
CD4 ≤200 tế bào/mm ³	2,46	0,216	0,59	10,29
Ho				
Ho dưới 2 tuần	1			
Ho trên 2 tuần	0,48	0,456	0,07	3,25
Sốt				
Không	1			
Có	0,72	0,754	0,93	5,60
Ra mồ hôi về đêm				
Không	1			
Có	1,98	0,371	0,44	8,88

Nhận xét:

Tuổi > 30 OR=0,32, giới tính nữ OR=0,35, BMI ≤18,5kg/m²=0,95, ho dưới 2 tuần OR=0,48, có sốt OR=0,72 là những yếu tố làm giảm khả năng lấy đờm tác động Xpert/MTB(+), không có ý nghĩa thống kê với (p > 0,05).

Lympho T-CD4 ≤ 200 tế bào/mm³ OR=2,46, ra mồ hôi về đêm OR=1,98 là những yếu tố làm tăng khả năng đờm tác động Xpert/MTB(+), không có ý nghĩa thống kê (p > 0,05).

3.6.4. Phân tích đơn biến các yếu tố liên quan và lấy đờm tác động MGIT(+)

Bảng 3.27. Phân tích đơn biến các yếu tố liên quan và lấy đờm tác động MGIT(+)

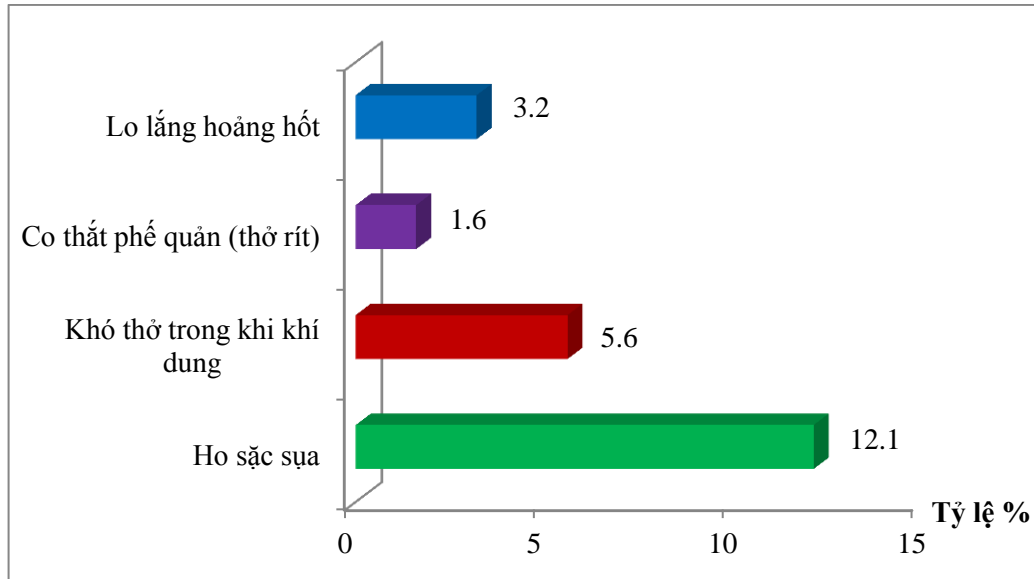
Đặc điểm lâm sàng, xét nghiệm	OR	p	95% CI	
Giới tính				
Nam	1			
Nữ	1,18	0,808	0,31	4,44
BMI				
BMI 18,5-25 kg/m ²	1			
BMI ≤ 18,5 kg/m ²	1,67	0,44	0,46	6,03
Số lượng CD4				
CD4 >200 tế bào/mm ³	1			
CD4 ≤200 tế bào/mm ³	0,24	0,093	0,04	1,27
Sốt				
Không	1			
Có	1,26	0,823	0,16	9,81
Sụt cân				
Không	1			
Có	5,88	0,127	0,60	57,3
Ra mồ hôi về đêm				
Không	1			
Có	2,2	0,278	0,53	9,15

Nhận xét:

Giới tính nữ OR=1,18, BMI<18,5kg/m²=1,67, có sốt OR=1,26, sụt cân OR=5,88, ra mồ hôi về đêm OR=2,2 là những yếu tố làm tăng khả năng lấy đờm tác động MGIT(+), không có ý nghĩa thống kê với (p > 0,05).

Lympho T-CD4 ≤ 200 tế bào/mm³ OR=0,24 làm giảm khả năng lấy đờm tác động MGIT(+), không có ý nghĩa thống kê với (p > 0,05).

3.6.5. Tác dụng không mong muốn trong khi lấy đờm tác động



Biểu đồ 3.4. Tỷ lệ các tác dụng không mong muốn

Nhận xét:

Tỷ lệ ho sặc sụa cao nhất 12,1%, thở rít thấp nhất 1,6%, khó thở trong khi khí dung 5,6%, lo lắng hoảng hốt 3,2%.

3.7. Giá trị xét nghiệm Xpert MTB/RIF

3.7.1. Kết quả Xpert trong chẩn đoán lao phổi so với nuôi cấy MGIT

3.7.1.1. Kết quả MGIT và Xpert MTB

Bảng 3.28. Kết quả MGIT và Xpert MTB

Kết quả	MGIT(+)	MGIT(-)	Tổng số
Xpert MTB(+)	50	11	61
Xpert MTB(-)	25	37	62
Tổng	75	48	123

Nhận xét:

Tỷ lệ MGIT(+) là 60,9%(75/123), tỷ lệ Xpert MTB(+) là 49,6%(61/123).

Độ nhạy Xpert MTB trong chẩn đoán lao phổi Se 66,7%(50/75), độ đặc hiệu Sp 77,1%(37/48), giá trị dự đoán dương tính PPV 82%(50/61), giá trị dự đoán âm tính NPV 59,7%(37/62).

3.7.2. Kết quả nhạy cảm thuốc trên môi trường đặc, giá trị phát hiện kháng RMP của Xpert MTB

3.7.2.1. Kết quả nhạy cảm thuốc lao hàng 1 trên môi trường đặc

Bảng 3.29. Tỷ lệ kháng thuốc trên môi trường đặc

Thuốc và tình trạng nhạy cảm thuốc	Số lượng n=70	(%)
Nhạy cảm tất cả các thuốc	40 (39)	55,7
Kháng 1 trong các loại		
Rifampicin (RMP)	10	14,3
Isoniazid (INH)	24 (23)	32,8
Ethambuton (EMB)	8 (8)	11,4
Streptomycin (SM)	16 (27)	38,5
Kháng bất kỳ 1 trong 4 thuốc là	30 (31)	44,3
Kháng đồng thời Rifampicin + Isoniazid	8 (5)	7,1

Nhận xét:

Có 75 mẫu được làm kháng sinh đồ, có 5 trường hợp kết quả bị lỗi, tỷ lệ hỏng, lỗi 6,7% (5/75). Trong số 70 mẫu có kết quả kháng sinh đồ có kết quả. Tỷ lệ nhạy cảm tất cả các thuốc là 55,7%, kháng RMP 14,3%, INH 32,8%, EMB 11,4%, SM 38,5%, tỷ lệ đa kháng thuốc (kháng đồng thời RMP và INH) 7,1%.

3.7.2.2. Giá trị Xpert MTB phát hiện kháng Rifampicin (Xpert MTB/RIF)

Bảng 3.30. Kết quả Xpert MTB/RIF và kết quả kháng sinh đồ RMP trên môi trường đặc

Kết quả phát hiện kháng Rifampicin (RMP)	Kháng RMP	Không kháng RMP	Tổng
Xpert MTB(+)/RIF(+)	5	4	9
Xpert MTB(+)/RIF(-)	3	38	41
Tổng số	8	42	50

Nhận xét:

Có 50 mẫu có đồng thời kết quả Xpert MTB(+) và MGIT(+) là những mẫu có kết quả kháng sinh đồ và có kết quả về tình trạng có kháng RMP.

Có 3 trường hợp Xpert MTB(+)/RIF(-) nhưng kháng sinh đồ xác định kháng RMP tỷ lệ 37,5%(3/8) (âm tính giả). Có 4 trường hợp Xpert MTB(+)/RIF(+) nhưng kháng sinh đồ không kháng RMP tỷ lệ 44,4%(4/9) (dương tính giả).

Xpert MTB chẩn đoán vi khuẩn lao kháng RMP ở nhóm lao phổi AFB (-) nhiễm HIV là 18% (9/50), độ nhạy của Xpert MTB/RIF phát hiện kháng RMP Se 62,5% (5/8) (95%CI 24,5%-91,5%), độ đặc hiệu Sp 90,5%(38/42) (95%CI 77,4%-97,3%) giá trị dự đoán dương tính (PPV) 55,6% (5/9) (95%CI 29,9%-78,6%), giá trị dự đoán âm tính (NPV) 92,7%(38/41) (95%CI 84,9%-96,6%).

Chương 4: BÀN LUẬN

4.1. Đặc điểm dịch tễ, yếu tố nguy cơ, điều trị dự phòng

4.1.1. Tỷ lệ bệnh nhân thu nhận vào nghiên cứu

Nghiên cứu được thực hiện trong thời gian từ tháng 1/2013 tới tháng 12/2015. Tổng số bệnh nhân được tuyển chọn là 123 trường hợp. Trong đó số bệnh nhân thu nhận từ: Bệnh viện Phổi TW là 53,6% (66/123) chiếm số lượng lớn bệnh nhân trong nghiên cứu, từ Bệnh viện 09 là 30,1%(37/123), từ Bệnh viện Phổi Hà Nội là 16,3% (20/123) chiếm số lượng ít nhất (Bảng 3.1). Đây là nghiên cứu cắt ngang, phương pháp chọn mẫu thuận tiện không xác suất. Tuy nhiên với tỷ lệ phân bố tương đối đồng đều từ các điểm nghiên cứu, quy trình thống nhất, chuẩn hóa, có thể giả định về tính đại diện cho các kết quả của nghiên cứu.

4.1.2. Đặc điểm giới tính

Theo báo cáo tổng kết tình hình HIV/AIDS 6 tháng đầu năm 2016, tỷ lệ phân bố giới tính tỷ lệ nam giới chiếm 69,8% không thay đổi so với nhiều năm trước đây [3],[98]. Các nghiên cứu về tỷ lệ mắc lao theo giới tính cho thấy tỷ lệ bệnh nhân lao nam cao hơn bệnh nhân nữ [43],[45],[99],[100]. Số liệu CTCL Việt Nam năm 2015, cho thấy tỷ lệ lao ở nam giới chiếm 65% tổng số bệnh nhân, một số thể lao như lao phổi AFB (+) tỷ lệ nam/nữ là 3/1 [8]. Nghiên cứu về lao phổi AFB(-); Hà Thị Tuyết Trinh (2004) thấy tỷ lệ lao phổi AFB (-) ở nam 74%, cao gấp 2,8 lần ở nữ (26%) [101], Nguyễn Thị Lan Anh (2002) tỷ lệ mắc lao phổi ở nam cao hơn nữ 3,2 lần [102]. Trong nghiên cứu này tỷ lệ nam/nữ là 4,2 (Biểu đồ 3.1) cao hơn so với các nghiên cứu trên, nhưng thấp hơn so với Trần Ngọc Bửu (2007) khi nghiên cứu lao HIV trên địa bàn thành phố Hồ Chí Minh từ 1997-2002, nhận xét tỷ lệ nam/nữ là 9/1 [103], tương đương với Trần Hậu Khang (2010) với tỷ lệ nam/nữ là 4/1 [100].

Sự chênh lệch về tỷ lệ giới tính, có thể được giải thích do tỷ lệ HIV ở nam vẫn cao hơn nữ giới. Các nghiên cứu về lao trên quần thể không nhiễm HIV, cũng nhận xét cũng thấy tỷ lệ nam mắc bệnh lao cao hơn nữ. Ngoài ra có thể liên quan tới yếu tố nam giới lao động nặng nhọc, chịu nhiều áp lực trong công việc, do thói quen sinh hoạt không có lợi cho sức khỏe, nghiện rượu, nghiện thuốc lá, ảnh hưởng tới miễn dịch chung dễ mắc bệnh hơn nữ. Ngoài ra có giả thuyết còn cho rằng có vai trò của nội tiết giới tính ảnh hưởng tới nguy cơ mắc lao ở nam và nữ [32],[33].

4.1.3. Tuổi trung bình và phân nhóm tuổi

Theo báo cáo tổng kết tình hình HIV/AIDS 2015, tỷ lệ người nhiễm HIV trong nhóm tuổi 30-39 chiếm tỷ lệ cao nhất 35,1%, nhóm 40-49 có xu thế giảm 13,7% [30]. Nghiên cứu của Trần Hậu Khang (2010) cho thấy tuổi trung bình các bệnh nhân nhiễm HIV là $32,26 \pm 8,19$, trong đó độ tuổi từ 20-29, 30-39 lần lượt là 20%, 50% [100]. Nguyễn Văn Kính (2010) nhận xét lứa tuổi 20-39 chiếm 87,6%, trong đó 63,9% là nam [104]. Trần Thị Xuân Phương (1999) nghiên cứu nhóm lao phổi AFB(-) cho thấy lứa tuổi mắc bệnh cao nhất từ 31-50 tuổi (75,34%) [105], Hà Thị Tuyết Trinh (2004) cho thấy lứa tuổi từ 16-44 tuổi chiếm tỷ lệ cao nhất 78,2% [101]. Có thể kết luận, HIV và lao phổi AFB(-) hay gặp ở nhóm trẻ tuổi.

Từ biểu đồ 3.2, trên 123 bệnh nhân đủ tiêu chuẩn lao phổi AFB(-) nhiễm HIV, độ tuổi trung bình $37,0 \pm 13,6$ tuổi, thấp nhất 18 tuổi, cao nhất 67 tuổi, độ tuổi 18-29 13%, độ tuổi 30-39 chiếm tỷ lệ 55,3%, từ 40-49 22%. Đặc điểm phân bố tuổi này tương tự với những kết quả đã thực hiện từ nhiều năm trước đây về lao phổi ở người nhiễm HIV. Trịnh Thanh Thủy (2007) nghiên cứu lao đồng nhiễm HIV trên 637 bệnh nhân nhiễm HIV nhận xét lứa tuổi từ 25-45 chiếm 75% [99]. Nguyễn Đức Thọ (2006) nghiên cứu 90 bệnh nhân lao phổi đồng nhiễm HIV thấy gặp chủ yếu ở nam giới trẻ tuổi < 35 tuổi 65,3%

[42]. Đặc điểm nhóm tuổi này lặp lại ở nhiều nghiên cứu, trong nhiều năm cho thấy trong nhiều năm nữa lứa tuổi này vẫn là lứa tuổi chịu tác động của lao và HIV, đây thực sự là một tổn thất và gánh nặng cho gia đình, cộng đồng, xã hội.

4.1.4. Trình độ học vấn, nghề nghiệp, đường lây nhiễm HIV

Trình độ học vấn và nghề nghiệp thường có mối liên quan, thể hiện trong các nghiên cứu; Trần Ngọc Bửu (2007) nhận xét trình độ tiểu học 10,7%, cấp II, hoặc cấp III 68%, không nghề nghiệp ổn định 14,6%, đường lây nhiễm HIV tiêm chích ma túy 35% [103]. Trịnh Thanh Thủy (2007) thấy tỷ lệ tốt nghiệp cấp II 64% (405/637), nghề tự do 38,4%(245/637), nguồn lây từ tiêm chích 11% (67/673), gái mại dâm 35% (221/637), đồng tính nam <1% (3/637) [99] trong số lao nhiễm HIV. Nguyễn Văn Kính (2010) nhận xét, trình độ cấp I 60,7%, nghề nghiệp chủ yếu lao động chân tay 81,2%, đường lây nhiễm HIV do tiêm chích ma túy 44,2%, đường tình dục 47,1% [104].

Từ bảng 3.2 cho thấy trình độ văn hóa cấp 2, cấp 3 chiếm tỷ lệ 38,2% và 45,5% số bệnh nhân nghiên cứu, nghề nghiệp tự do 56,9%, công nhân, thợ thủ công 34,1%. Lây nhiễm có thể qua đường tình dục 52,9%, đường tiêm chích 39,8%, có 5,7% không xác định được nguồn lây, có 2 trường hợp cho rằng bị lây do truyền máu. Báo cáo tình hình HIV/AIDS 6 tháng đầu năm 2016, lây nhiễm qua đường tình dục 56%, đường máu 34%, mẹ truyền sang con 2% [2]. Kết quả nghiên cứu này tương tự với các nghiên cứu, báo cáo đề cập ở trên. Có thể thấy trình độ học vấn cấp I, II, nghề nghiệp không ổn định, lây nhiễm qua đường tình dục và tiêm chích vẫn là những đặc điểm dịch tễ điển hình ở nhóm bệnh nhân nhiễm HIV cũng như nhiễm HIV đồng mắc lao.

4.1.5. Thời gian nhiễm HIV, các yếu tố liên quan tới bệnh lao

4.1.5.1. Thời gian nhiễm HIV và bệnh lao

Từ bảng 3.3 thấy có 8,1% (10/123) ca bệnh được phát hiện đồng thời HIV và lao phổi tại thời điểm đưa vào nghiên cứu. Số trường hợp được chẩn đoán, quản lý điều trị HIV trước đó 91,9%(113/123). Các nghiên cứu trên thế giới về thời gian trung bình từ lúc phát hiện nhiễm HIV tới lúc phát triển thành bệnh lao trung bình khoảng 6 năm (72 tháng) [33],[35],[60],[106]. Trong 113 bệnh nhân thuộc nghiên cứu này thời gian trung bình từ lúc phát hiện HIV đến lúc được chẩn đoán lao là $37,4 \pm 35,2$ tháng, trường hợp sớm nhất là sau 1 tháng và muộn nhất là sau 10 năm. Ở người bệnh nhân HIV nguy cơ chuyển từ nhiễm lao thành bệnh lao từ 10-30% mỗi năm, tuy nhiên nguy cơ này còn bị ảnh hưởng bởi các vấn đề như sử dụng thuốc điều trị kháng vi rút, thuốc dự phòng lao, tình trạng dinh dưỡng cũng như các bệnh nhiễm trùng cơ hội khác [33],[35],[106]. Tại Việt Nam không có nghiên cứu nào đề cập về khoảng thời gian này, so với các nghiên cứu nước ngoài khoảng thời gian xuất hiện bệnh lao sớm hơn một nửa thời gian (37,4 tháng so với 72 tháng), có thể do tỷ lệ bệnh lao, nhiễm lao vốn đã cao trong cộng đồng so với các quốc gia khác.

4.1.5.2. Các yếu tố liên quan

*** Chỉ số khối cơ thể BMI (Body mass index)**

Kasim (2012) nghiên cứu về một số yếu tố nguy cơ liên quan đến chuyển từ nhiễm lao thành bệnh lao nhận thấy tỷ suất chênh (OR= odds ratio) của một số yếu tố như: giới tính nam OR=1,7, trình độ văn hóa thấp OR=2,8, chỉ số khối cơ thể BMI ≤ 18.5 kg/m² OR=4,1 [107]. Chartier (2011) nghiên cứu 175 trường hợp lao nhiễm HIV, giá trị trung bình BMI =16,9 kg/m² [49], Lawn (2011) nghiên cứu 81 trường hợp lao nhiễm HIV trung bình BMI=21,4 kg/m², có sự khác biệt với nhóm lao không nhiễm HIV BMI=23,9 kg/m²

($p < 0,05$) [22]. BMI thấp liên quan tới tình trạng suy dinh dưỡng, giảm khả năng đề kháng chung, tăng nguy cơ chuyển nhiễm lao thành bệnh lao và được coi là một yếu tố tiên lượng nặng, tăng nguy cơ tử vong, tái phát ở bệnh nhân lao và lao nhiễm HIV [33],[35],[106].

Từ bảng 3.3, chỉ số khối cơ thể BMI $\leq 18.5 \text{ kg/m}^2$ gặp ở 65,9% (81/123), chỉ số khối trung bình BMI=17,5±8,3. Kết quả này tương đương với các nghiên cứu trên. Có thể thấy tình trạng suy dinh dưỡng là một vấn đề thường gặp ở bệnh nhân lao đồng nhiễm HIV, đây vừa là yếu tố nguy cơ của bệnh lao, vừa là hậu quả của nhiễm HIV dẫn tới tình trạng nhiễm trùng mạn tính, rối loạn tiêu hóa. Như vậy, ngoài thuốc điều trị virút, thuốc dự phòng lao, dự phòng nhiễm trùng cơ hội, thì vấn đề điều trị dinh dưỡng (dinh dưỡng tiết chế) cho người bệnh cũng cần được thực hiện tích cực.

*** *Yếu tố nguy cơ nhiễm và mắc bệnh lao***

Trong nghiên cứu này (Bảng 3.3), tiếp xúc trực tiếp nguồn lây 20,3%, suy dinh dưỡng 13,8%, ở trung tâm giáo dưỡng 34,2%, các yếu tố này có liên quan tới khả năng nhiễm cũng như chuyển thành bệnh lao [32],[106]. Kassim (2012) nghiên cứu một số yếu tố nguy cơ liên quan đến chuyển từ nhiễm lao thành bệnh lao như; không điều trị thuốc kháng vi rút OR=3,1, tiền sử tiếp xúc với bệnh nhân lao OR=2,0 làm tăng nguy cơ xuất hiện bệnh lao ở người nhiễm lao nhiễm HIV [107].

Giống như ở người bình thường, căn nguyên lao ở người nhiễm HIV có thể có nguồn gốc nội sinh, xuất hiện khi có tình trạng suy giảm miễn dịch nhưng cũng thể có nguồn gốc ngoại sinh khi lây nhiễm do tiếp xúc trực tiếp nguồn lây từ các cơ sở tập trung có tỷ lệ lao cao như trại giam, trung tâm giáo dưỡng, cai nghiện. Số liệu từ CTCL 2015, tỷ lệ lao phổi AFB(+) trong trại giam lên tới 295/100.000 dân (cao hơn gấp 5,5 lần so với tỷ lệ lao AFB(+) trong cộng đồng 54,11/100.000 dân [8], có thể thấy nguy cơ lây

nhiễm lao rất cao trong trại giam, là nơi có mật độ tập trung cao, thông khí kém, nguy cơ này càng trở nên đặc biệt nguy hiểm cho bệnh nhân nhiễm HIV (tỷ lệ nhiễm HIV tại các trại giam khoảng 5-10% [8]) chuyển từ nhiễm lao thành bệnh lao hoặc lây nhiễm các chủng vi khuẩn lao mới từ các bệnh nhân xung quanh. Đây cũng là môi trường lây nhiễm cao cho quản giáo, người làm việc, nhân viên y tế tại cơ sở này.

Một số yếu tố nguy cơ bệnh lao khác như tiểu đường 3,3%, xơ gan 2,4%, suy dinh dưỡng 13,8%, nghiện rượu 3,3%, sử dụng thuốc ức chế miễn dịch kéo dài 3,3%, không xác định được yếu tố nguy cơ 37,4% (Bảng 3.3).

*** Điều trị thuốc kháng virút và điều trị dự phòng**

Nguy cơ chuyển thành bệnh lao hàng năm ở người nhiễm lao có hệ miễn dịch bình thường là 10% cả cuộc đời, ở những người nhiễm lao đồng nhiễm HIV từ 10-30% một năm. Tuy nhiên, điều trị thuốc ART và dự phòng lao bằng INH được chứng minh làm giảm tỷ lệ chuyển từ lao tiềm tàng (nhiễm lao) sang lao hoạt động (bệnh lao) ở người nhiễm HIV từ 30-80% một năm [27],[32],[35],[106]. Từ bảng 3.3, có 91,8%(113/123) trường hợp được phát hiện HIV trước đó, tỷ lệ điều trị ART trong số này 52,2%(59/113), tỷ lệ dự phòng INH 5,3%(6/113), dự phòng cotrimoxazole 24,8%(28/113). Kết quả này phù hợp với nhận định từ báo cáo toàn cầu của TCYTTG (2014) khi tại thời điểm đó chỉ có 46% được điều trị ART, 28% số trường hợp nhiễm HIV điều trị dự phòng lao, 77% tiếp cận điều trị cotrimoxazole [108]. Peter (2013) nghiên cứu 171 bệnh nhân nhiễm HIV, 22%(37/171) có điều trị thuốc kháng vi rút [109], báo cáo CTCL (2015) tỷ lệ bệnh nhân lao nhiễm HIV được dự phòng ART 78%, tỷ lệ người lớn nhiễm HIV dự phòng INH 25,5%, trẻ em 52,3%, tổng số 26,8%, đạt 75% so với kế hoạch năm 2014 [8], điều này cho thấy bước tiến trong công tác phòng chống HIV/AIDS và bệnh lao ở người nhiễm HIV.

Từ bảng 3.3, thời gian điều trị ART trung bình $35,6 \pm 34,8$ tháng, ít nhất là 5 ngày, nhiều nhất là 8 năm, tỷ lệ dự phòng INH 5,3%, thời gian trung bình $12,8 \pm 8,8$ tháng. Chartier (2011) nghiên cứu 175 trường hợp, lao đồng nhiễm HIV, tỷ lệ được điều trị ART > 15 ngày chỉ có 14%, như vậy có rất nhiều bệnh nhân nhiễm HIV không được hoặc chỉ mới được dự phòng INH trong một thời gian ngắn cho đến khi bệnh lao xuất hiện [49]. Gupta (2012) nghiên cứu trên 1544 bệnh nhân về tác dụng của thuốc kháng virus và bệnh lao ở người nhiễm HIV so với người không nhiễm HIV trong 8 năm, nhận xét tỷ lệ lao mới trong năm đầu tiên sau dùng ART là 12,4/100.000 dân và chỉ tăng thêm 4,92/100.000 dân, trong giai đoạn 5 và 8 năm sau khi tiếp tục sử dụng ART, tuy nhiên tỷ lệ lao ở bệnh nhân sử dụng ART kéo dài vẫn cao hơn 4,4 lần so với người không nhiễm HIV trong cộng đồng (2,7 so với 0,62 ca /100.000 dân), ngoài ra tác giả không thấy liên quan giữa thời gian dùng ART và tỷ lệ mắc lao khi số lượng lympho T- CD4 ở mức cao > 700 tế bào/mm³ [6]. Những nhận xét trên cho thấy mặc dù hệ thống miễn dịch có được phục hồi bởi các thuốc điều trị kháng virus, nhưng tỷ lệ lao mới xuất hiện vẫn rất cao, như vậy có thể còn nhiều nguyên nhân khác dẫn tới bệnh lao ở người nhiễm HIV, cũng như cần phải tìm kiếm các liệu pháp điều trị, hỗ trợ khác.

4.2. Đặc điểm lâm sàng

4.2.1. Triệu chứng toàn thân

Từ bảng 3.4, triệu chứng sốt thường gặp 88,6%, nhiệt độ cơ thể trung bình trong nhóm sốt $38,6 \pm 2,4^{\circ}\text{C}$, sốt cao $> 39^{\circ}\text{C}$ 11,9%, sốt trung bình 59,6%, sốt nhẹ 28,4%. Thường gặp sốt trong lao với đặc điểm sốt nhẹ về chiều [32], [34]. Các triệu chứng mệt mỏi (89,4%), gầy sút cân (83,7%), ra mồ hôi về đêm (76,4%) gặp với tỷ lệ cao, đây là các triệu chứng điển hình hay gặp ở bệnh lao, biểu hiện tình trạng nhiễm trùng mạn tính. Trong nghiên cứu của Trịnh Thanh Thủy (2004) trên 637 bệnh nhân lao nhiễm HIV, nhận thấy tỷ lệ

sốt 70%, sụt cân 39% [99], thấp hơn của Lưu Thị Liên (2007) nghiên cứu 110 trường hợp lao nhiễm HIV, thấy tỷ lệ sốt kéo dài 95,4%, gầy sút cân > 10 trọng lượng cơ thể 89,09%, tiêu chảy kéo dài 26,36%, các dấu hiệu khác 37,27% [43]. Nguyễn Thế Anh (2011) nhận xét trên những bệnh nhân lao phổi nhiễm HIV, khởi phát cấp tính với biểu hiện sốt cao < 2 tuần 43,1%, sốt về chiều 96,1%, mệt mỏi sụt cân > 10% [45].

Một số triệu chứng toàn thân khác trong nghiên cứu này như loét miệng 13,0%, tiêu chảy 18,7% (Bảng 3.4) thấp hơn Lưu Thị Liên (2007) nhận xét tiêu chảy kéo dài 26,36%, các dấu hiệu khác 37,27% [43]. Việc xuất hiện các triệu chứng toàn thân như tiêu chảy, loét miệng, tổn thương ngoài da trên bệnh nhân nhiễm HIV là các dấu hiệu cho thấy hệ miễn dịch ở giai đoạn suy giảm nặng nề hoặc đã chuyển sang giai đoạn AIDS. Điều trị lao ở giai đoạn này sẽ khó khăn hơn so với ở giai đoạn sớm.

4.2.2. Triệu chứng cơ năng

Từ biểu đồ 3.4, triệu chứng ho bất cứ khi nào chiếm tỷ lệ cao nhất 92,7%, ho \geq 2 tuần 82,9%, ho đờm 76,4%, ho khan 23,6%, ho máu thấp nhất 17,1%. Nghiên cứu của Nguyễn Thế Anh (2011) ho đờm 56,9% ho khan 27,5% [45]. Tỷ lệ ho khan cao 23,6% phần nào giải thích có tới 38,3% số trường hợp phải lấy đờm tác động trong nghiên cứu này, như vậy trong số 76,4% ho đờm, có nhiều trường hợp ho đờm không đạt tiêu chuẩn, đây cũng là một lý do dẫn đến tỷ lệ chẩn đoán lao phổi ở người nhiễm HIV không có bằng chứng vi khuẩn cao, điều này dẫn tới phát hiện muộn, hoặc không được phát hiện nếu chỉ tiếp cận chẩn đoán dựa trên soi đờm trực tiếp.

Triệu chứng đau ngực, khó thở trong nghiên cứu có tỷ lệ 28,5%, kết quả này thấp hơn so với Lưu Thị Liên (2007) nhận xét đau ngực 43,63%, khó thở 59,09% [43]. Khó thở và đau ngực là những triệu chứng có tính chất cấp cứu, biểu hiện trong lao phổi thường liên quan tới các biến chứng hoặc bệnh ở giai

đoạn nặng hoặc kết hợp với các nhiễm trùng phổi khác. Giải thích cho tỷ lệ các triệu chứng cơ năng trên cao hơn trong nghiên cứu của Lưu Thị Liên (2007) và Nguyễn Đức Thọ (2008) có thể do quần thể bệnh nhân nghiên cứu của tác giả bao gồm cả những trường hợp lao phổi AFB(+) và AFB(-), nhìn chung nhóm lao phổi AFB(+) triệu chứng có thể nặng nề hơn (do phát hiện muộn, tổn thương phổi nặng) so với nhóm AFB(-) [42],[43]. Một cách lý giải khác liên quan tới vào thời điểm các tác giả thực hiện nghiên cứu, các hoạt động tuyên truyền về lao ở người HIV cũng như hiểu biết, thái độ của bệnh nhân nhiễm HIV và bệnh lao còn thấp do đó bệnh nhân đến cơ sở y tế muộn, khi các triệu chứng đã nặng.

4.2.3. Triệu chứng thực thể

Triệu chứng thực thể của lao phổi thường nghèo nàn, đặc biệt ở những trường hợp tổn thương ít, sớm. Triệu chứng thực thể chỉ trở nên rõ trong trường hợp phổi có tổn thương rộng, bệnh giai đoạn muộn, nhiễm trùng phổi hoặc các biến chứng ở phổi kèm theo [10],[32].

Từ bảng 3.5, hội chứng đông đặc 8,1%, ran nổ 8,1%, ran ẩm 13,0%, Lưu Thị Liên (2007) gặp tỷ lệ phổi có ran 66,3% [43], Vũ Đức Phan (2002) ran ẩm 65,9% [110], tỷ lệ trong nghiên cứu của hai tác giả cao hơn có thể do quần thể nghiên cứu bao gồm cả bệnh nhân nhiễm HIV lao phổi AFB(+), do đó các triệu chứng nặng và phong phú hơn.

Hội chứng ba giảm gặp ở 13,0% số trường hợp, có thể gặp hội chứng này trong các bệnh cảnh của tràn dịch màng phổi, dây dính màng phổi, lao phổi màng phổi là thể lao ngoài phổi thường gặp ở những bệnh nhân nhiễm HIV [32]. Có 17,9% không phát hiện bất kỳ triệu chứng thực thể gì đặc biệt, những trường hợp này việc chẩn đoán hoàn toàn dựa trên các dấu hiệu toàn thân, cơ năng, và các xét nghiệm cận lâm sàng. Một số triệu chứng khác ít gặp như hội chứng tràn khí 0,8%, lồng ngực hình thùng 2,4%, lồng ngực lép

2,4%, ran rít 4,1%. Qua đây có thể thấy sự đa dạng về triệu chứng học của lao phổi ở người nhiễm HIV (Bảng 3.5).

4.3. Đặc điểm cận lâm sàng

4.3.1. Chỉ số sinh hóa máu

Trong nghiên cứu này (Bảng 3.6), chỉ số creatinin là $67,9 \pm 20,8$ mmol/l, chỉ số creatinin thấp phản ánh tình trạng thiếu cơ chất, suy giảm khối lượng cơ của cơ thể, chỉ số men gan AST $61,8 \pm 44$ UI/l, ALT $49,5 \pm 37,4$ cao hơn so với mức bình thường có thể liên quan tới tác dụng phụ của một số thuốc kháng virus, đây có thể là yếu tố khó khăn cho tiên lượng điều trị của bệnh nhân do các thuốc chống lao cũng là những thuốc có nguy cơ ảnh hưởng tới gan. Chỉ số protein $66,3 \pm 13,2$ g/l, albumin huyết thanh $29,9 \pm 6,3$ g/l ở mức giới hạn thấp [94],[95], với mức albumin máu < 30 g/l có thể có những ảnh hưởng tới khả năng hấp thu thuốc [111], chỉ số CRP $70,7 \pm 44,7$ ng/l biểu hiện tình trạng nhiễm trùng mạn tính kéo dài có thể liên quan tới HIV, vi khuẩn lao, vi khuẩn ngoài lao, kết quả này cho thấy, nhận xét của Lawn (2012) trong nghiên cứu sàng lọc lao ở những người nhiễm HIV, với mức CRP < 5 ng/l có thể sử dụng để loại trừ lao [112].

4.3.2. Công thức máu ngoại vi

Xét nghiệm huyết học thường quy ở bệnh nhân lao phổi ít có giá trị chẩn đoán tuy nhiên có giá trị phân biệt với các nguyên nhân nhiễm vi khuẩn ngoài lao hoặc đánh giá tình trạng chung của người bệnh. Trong nghiên cứu này (Bảng 3.7), số lượng hồng cầu trung bình $3,4 \pm 0,9$ (T/l), Hgb trung bình $10,9 \pm 2,5$ (g/dl), phân loại ở mức độ thiếu máu nhẹ [94],[96]. Lao phổi là một tình trạng nhiễm trùng mạn tính có thể gây thiếu máu, trong lao phổi thiếu máu hồng cầu nhỏ nhược sắc gặp khoảng 74% [42],[53],[113]. Nhiều giả thuyết về nguyên nhân thiếu máu trong lao phổi liên quan tới tình trạng nhiễm trùng gây ức chế sinh máu, các cytokine sản xuất IL-6 kích thích tăng sinh erythropoietin

ở tế bào gan nhưng lại ức chế sản xuất erythropoietin tại tế bào cạnh cầu thận [32],[35],[106],[113]. Ngoài ra có thể liên quan tới rối loạn hấp thu do các thuốc kháng virút, rối loạn dinh dưỡng là các nguyên nhân kết hợp.

Số lượng bạch cầu trung tính $6,4 \pm 3,1$ (G/l), phần trăm bạch cầu lympho $20,4 \pm 14,4\%$, ái toan $4,2 \pm 4,1\%$ trong giới hạn bình thường, tỷ lệ bạch cầu mono $6,7\%$ tăng so giá trị thông thường [95]. Kết quả này thấp hơn kết quả của Nguyễn Thế Anh (2011) khi nhận thấy 70% trường hợp có số lượng bạch cầu lympho giảm so với bình thường [45]. Trong nghiên cứu này số lượng không giảm có thể do 52,2% số bệnh nhân trong nghiên cứu này được dự phòng thuốc kháng virút (Bảng 3,3), do đó có sự phục hồi nhất định về số lượng tế bào lympho, tăng bạch cầu mono trong lao là một quan sát đã được một số tác giả đề cập tới [32],[113],[114].

4.3.3. Số lượng và sự thay đổi tế bào lympho T-CD4 máu ngoại vi

Từ bảng 3.8, trong số 81 trường hợp có thông tin về số lượng tế bào lympho T-CD4 tại thời điểm được phát hiện HIV, số lượng lympho T-CD4 trung bình tại thời điểm đó là $248,7 \pm 160,9$ tế bào/mm³. Số lượng lympho T-CD4 trung bình của 123 trường hợp tại thời điểm được chẩn đoán lao $120,9 \pm 95,8$ tế bào/mm³. Đánh giá sự thay đổi về số lượng lympho T-CD4 từ lúc được chẩn đoán HIV trong số 81 trường hợp có số lượng Lympho T-CD4 ban đầu tới lúc mắc lao chúng tôi nhận thấy có sự thay đổi như sau về số lượng: 16,1% giảm, 18,5% không thay đổi, 65,4% tăng. Trong nghiên cứu này có 52,2% số trường hợp được điều trị ART (Bảng 3.3), điều này có thể giải thích có 65,4% số trường hợp, số lượng CD4 tăng so với thời điểm được phát hiện, như vậy có thể thấy khả năng chuyển thành bệnh lao không chỉ liên quan tới suy giảm số lượng mà còn do giảm chất lượng của tế bào lympho T-CD4. Tác giả Phan Bích Liên (2005) nghiên cứu trên nhóm lao nhiễm HIV thấy số lượng lympho T-CD4 từ lúc phát hiện 428 ± 170 /mm³, xuống còn

$108 \pm 101/\text{mm}^3$ tế bào ở thời điểm phát hiện bệnh lao [115], trong nghiên cứu của tác giả tỷ lệ được sử dụng thuốc ART 15%, kéo dài nhất trong thời gian 1 năm [115]. Peter (2013) nghiên cứu 171 bệnh nhân nhiễm HIV, số lympho T-CD4 trung bình 242 tế bào/ml, chỉ có 37 /171 (22%) được sử dụng thuốc kháng virút [109].

Từ bảng 3.9, chỉ số lympho T-CD4 ngoại vi có giá trị trung bình $120,9 \pm 95,8$ tế bào/ mm^3 , số lượng lympho T-CD4 $< 49/\text{mm}^3$ là 14,7%, tỷ lệ lympho T-CD4 từ 50-99/ mm^3 chiếm 17,9%, tỷ lệ lympho T-CD4 $> 200/\text{mm}^3$ là 25,2%. Số liệu này cho thấy bệnh nhân trong nghiên cứu hầu hết ở giai đoạn hệ miễn dịch tổn thương nặng nề. Nhận xét này cũng phù hợp với Nguyễn Thế Anh (2011) thấy mức độ suy giảm miễn dịch theo số lượng lympho T-CD4 $< 100/\text{mm}^3$ 86,3%, từ 100-200/ mm^3 7,8%, trên $> 200/\text{mm}^3$ 5,9% [45]. Chartier (2011) nghiên cứu 175 trường hợp, thấy giá trị trung bình lympho T-CD4 ≤ 36 tế bào/ mm^3 , tỷ lệ lympho T-CD4 $< 50/\text{mm}^3$ chiếm 38%, [116]. Gupta (2013) nghiên cứu về mối liên hệ giữa lympho T-CD4 và bệnh lao nhận xét; lympho T-CD4 < 200 tế bào/ mm^3 61,2%. Từ 200-349 tế bào/ mm^3 21,5%, từ 350-499 tế bào/ mm^3 9,8%, > 500 tế bào/ mm^3 7,5%, ngoài ra nhận thấy CD4 thấp thường gặp ở nam, lao mới, những thể lao ngoài phổi. Lao ngoài phổi thường gặp ở những người có lympho T-CD4 thấp, và gấp 3 lần ở những trường hợp có lympho T-CD4 < 50 tế bào/ mm^3 so với những trường hợp không nhiễm HIV tỷ lệ lần lượt 28,3% và 9,4%, kể cả những trường hợp có tỷ lệ CD4 $> 500/\text{mm}^3$ thì lao ngoài phổi cũng thường gặp (15,7% và 9,4%, $p < 0,001$) [5].

Sự phù hợp giữa các nghiên cứu cho thấy bệnh lao không phải chỉ hay gặp từ ngưỡng lympho T-CD4 thấp dưới mức 200 tế bào/ mm^3 như nhiều nghiên cứu đề cập tới mà còn cả ở những mức lympho T-CD4 thấp hơn nhiều, ở ngưỡng thấp này còn có thêm các căn nguyên các vi khuẩn lao không điển

hình, nấm, ký sinh trùng [10],[33],[34], đồng thời cũng không loại trừ tình trạng đồng nhiễm trên hai bệnh trong đó có lao.

4.3.4. Lympho T-CD4 và kết quả MGIT, Xpert MTB

Từ bảng 3.10, tỷ lệ tìm thấy vi khuẩn bằng Xpert MTB lần lượt là 47,8%(47/92) và 54,8%(17/51) ở hai nhóm lympho T-CD4 trên và dưới 200 tế bào/mm³, không có sự khác biệt về kết quả xét nghiệm Xpert MTB ở hai nhóm. Lawn (2011) nghiên cứu trên 81 bệnh nhân lao nhiễm HIV, nhận thấy có mối tương quan yếu giữa số lượng lympho T-CD4 và độ nhạy của Xpert MTB Se 78,9% ở nhóm lympho T-CD4 \leq 100 tế bào/mm³ so với độ nhạy Se 54,3% ở nhóm có nhóm lympho T-CD4 $>$ 100 tế bào/mm³ [22], cũng tác giả Lawn (2012) so sánh những bệnh nhân có kết quả Xpert MTB(+) và Xpert MTB(-), thấy có sự khác biệt đáng kể về số lượng lympho T-CD4 trong máu ngoại vi, tải lượng virus, chỉ số Hemoglobin máu, chỉ số khối cơ thể [112]. Cavanaugh (2016) thực hiện hai xét nghiệm Xpert MTB có thể phát hiện 92%(22/24) trường hợp lao ở nhóm lympho T-CD4 \leq 100 tế bào/mm³, nhưng chỉ đạt 67%(30/45) trường hợp có lympho T-CD4 $>$ 100 tế bào/mm³ [117]. Ngược lại, Carriquiry (2012) nhận xét giá trị của Xpert MTB không bị ảnh hưởng nhiều bởi tình trạng miễn dịch, bệnh nhân nhóm lympho T-CD4 $<$ 200/mm³ có độ nhạy Se 100%, độ đặc hiệu Sp 96,1%, còn bệnh nhân nhóm lympho T-CD4 $>$ 200/mm³, độ nhạy Se 96,1%, độ đặc hiệu Sp 98% [23].

Từ bảng 3.11, tỷ lệ tìm thấy vi khuẩn bằng MGIT nhóm lympho T-CD4 \leq 200/mm³ 64,1% và ở nhóm lympho T-CD4 $>$ 200 tế bào/mm³ 51,6%, không có khác biệt giữa hai nhóm. Chartier (2011) nhận xét khả năng tìm thấy vi khuẩn lao trong đờm ở những bệnh nhân HIV giai đoạn 3, 4, lympho T-CD4 ở mức dưới 36 tế bào/mm³, cao hơn ở những trường hợp có kèm hạch trung thất [49]. Gupta (2013) thấy tương quan cao giữa tình trạng nhiễm HIV và kết quả soi đờm âm tính, ít hơn 10% những trường hợp soi đờm tìm thấy vi khuẩn

ở mức độ I+, 2+, 3+, kể cả với những trường hợp có lympho T-CD4 ≥ 500 tế bào/mm³ [5]. Cavanaugh (2016) nhất thấy độ nhạy chung khi dùng hai xét nghiệm MGIT có thể phát hiện 86%(25/29) trường hợp lao với lympho T-CD4 ≤ 100 tế bào/mm³, và phát hiện được 88,0%(44/50) trường hợp có lympho T-CD4 > 100 tế bào/mm³ [117].

Trong nghiên cứu này không thấy sự khác biệt về kết quả Xpert MTB, MGIT và phân nhóm lympho T-CD4 trên và dưới 200 tế bào/mm³, cùng với các nhận xét của các tác giả trên cho thấy chẩn đoán lao dựa trên bằng chứng vi khuẩn ở người nhiễm HIV khó không chỉ ở những trường hợp số tế bào CD4 thấp ≤ 200 tế bào/mm³ mà kể cả khi số lượng tế bào miễn dịch còn chưa giảm nặng nề [5],[23],[49],[117].

4.3.5. Phân tích hồi quy đơn biến một số yếu tố với kết quả MGIT (+)

Một số yếu tố có thể ảnh hưởng tới khả năng tìm thấy vi khuẩn bằng xét nghiệm MGIT đã được đề cập trong nghiên cứu của Hoffmann (2013) trên đối tượng lao phổi ở phụ nữ nhiễm HIV, phân tích hồi quy thấy nguy cơ mắc lao tăng ở nhóm lympho T-CD4 ≤ 200 /mm³ OR= 4,6 lần, có tiếp xúc nguồn lây trong vòng 5 năm OR=2,1 lần [118].

Trong nghiên cứu này, phân tích hồi quy Logistic đơn biến một số yếu tố có liên quan tới bệnh lao và khả năng tìm thấy vi khuẩn lao bằng xét nghiệm MGIT như: tuổi, giới tính, chỉ số khối cơ thể (BMI), số lượng CD4, và các triệu chứng như ho, sốt, sụt cân, ra mồ hôi đêm. Từ bảng 3.12, những yếu tố làm giảm khả năng tìm thấy vi khuẩn bằng MGIT như: tuổi > 30 OR=0,39, giới tính nữ OR =0,99, ho dưới 2 tuần OR=0,31, tuy nhiên không có ý nghĩa thống kê ($p>0,05$). Những yếu tố làm tăng khả năng tìm thấy vi khuẩn như: BMI ≤ 18.5 kg/m² OR=1,44, lympho T-CD4 ≤ 200 tế bào/mm³ OR=1,64, có sốt OR=2,3 không có ý nghĩa thống kê ($p>0,05$). Riêng yếu tố làm tăng cả khả năng MGIT(+) là ra mồ hôi về đêm OR=3,49 (95%CI=1,47-8,30),

có ý nghĩa thống kê với $p > 0,05$, nhưng với khoảng tin cậy của giá trị rộng (95%CI 1,47-8,30) cho thấy kết quả này chưa thật ổn định và đáng tin cậy.

Ra mồ hôi về đêm là triệu chứng toàn thân, ít được mô tả trong các bệnh lý khác, được sử dụng như một trong các triệu chứng sàng lọc lao ở người nhiễm HIV, tuy nhiên triệu chứng này cũng có tính chủ quan (dựa trên người bệnh mô tả) cũng như không có một định nghĩa mô tả đầy đủ về triệu chứng này. Cần có thêm những đánh giá khác về triệu chứng này.

4.3.6. Phân tích hồi quy đơn biến một số yếu tố với kết quả Xpert MTB(+)

Sekadde (2013) nhận xét về kết quả Xpert MTB(+) ở trẻ em, thấy một số yếu tố làm tăng tỷ lệ dương tính như: trẻ trên 5 tuổi OR=3,3(95%CI 1,4 – 7,4) tiền sử tiếp xúc với người bệnh lao OR= 2,4 (95%CI 1,1-5,2), Mantoux dương tính OR= 4,1 (95%CI 1,7 – 10,0) [119], khoảng tin cậy rộng cho thấy sự chưa ổn định của kết quả nghiên cứu. Van Rie (2013) nhận thấy sự liên quan làm tăng khả năng Xpert MTB(+) của một số yếu tố như: điều trị kháng sinh không cải thiện OR= 8,79 (95%CI 1,15–68,05), tiền sử điều trị lao OR=0,65 (95%CI 0,14–3,01), nhiễm HIV OR= 2,83 (95%CI 0,62–12,89), phổi nhiễm bệnh lao OR=2,8 (95%CI 0,71–11,0), số lượng tế bào lympho T-CD4 $\leq 200/\text{mm}^3$ OR=1,42, (95%CI 0,51– 4,00), tuy nhiên các kết quả này không có ý nghĩa thống kê ($p > 0,05$) [120].

Từ bảng 3.13, phân tích hồi quy đơn biến khả năng Xpert MTB(+) thấy một số yếu tố làm giảm khả năng dương tính như: tuổi > 30 OR=0,79, giới tính nữ OR=0,37, lympho T=CD4 ≤ 200 tế bào/ mm^3 OR=0,75, ngược lại khả năng Xpert MTB(+) tăng với một số yếu tố như: BMI $\leq 18,5$ kg/m^2 OR=1,35, sốt OR=2,74, sụt cân OR=2,5, ra mồ hôi về đêm OR=2,25, ho trên 2 tuần OR=2,25, tuy nhiên các kết quả này không có ý nghĩa thống kê ($p > 0,05$).

Kết quả này phù hợp với các nghiên cứu Sekadde (2013), Van Rie (2013) rằng có rất ít các yếu tố có thể dự báo tốt khả năng xét nghiệm Xpert

MTB(+), vẫn cần có thêm các kỹ thuật có khả năng phát hiện vi khuẩn lao ngoài các kỹ thuật hiện có như Xpert MTB [119],[120].

4.3.7. Đặc điểm Xquang phổi và một số yếu tố

4.3.7.1. Đặc điểm Xquang phổi

*** Phân loại tổn thương**

Từ bảng 3.14, tổn thương nốt 82,9%, thâm nhiễm 68,3%, hang 26,8%, xơ 37,8%, kết quả này tương đương với một số tác giả như; Boehme (2012) nghiên cứu hình ảnh Xquang 380 trường hợp lao phổi nhiễm HIV, thâm nhiễm 74,7%, hạch trung thất 51,6%, đông đặc 22,9%, hang 7,6%, tràn dịch màng phổi 6,3%, tổn thương kê 1,3% [121], Helena Huerga (2012) mô tả trên 247 bệnh nhân lao phổi AFB(-) có nhiễm HIV, tổn thương thâm nhiễm 77,3%, hạch rốn phổi 57,1%, đông đặc 27,1%, hang 8,1%, tràn dịch 7,3%, dạng kê là 1,3% [122], Hỷ Kỳ Phóng (2002) thấy tổn thương thâm nhiễm 60,6%, nốt 90,9%, hang 30,36% [123], Hoàng Đình Phê (2009) nhận xét tổn thương nốt 87,5%, hang 4,3%, hạch rốn phổi 62,5% [44], Nguyễn Thế Anh (2011) thấy thâm nhiễm 64,7%, hạch trung thất hoặc rốn phổi rộng 74,5%, tổn thương hang 33,3%, hang nhỏ < 2cm 70,6%, không có hình ảnh tổn thương 15,7% [45]. Hình ảnh hạch trung thất trong nghiên cứu này 3,2%, thấp hơn nhiều so với tỷ lệ hạch trung thất của các tác giả như: Peper (2008) 18/94(19,1%) [124], Boehme (2012) 51,6% [121], Nguyễn Thế Anh (2011) 74,5% [45], sự khác biệt này có thể do quần thể nghiên cứu, tiêu chuẩn đánh giá, kết quả đọc trên Xquang thường hoặc hình ảnh phim cắt lớp ngực. Trong nghiên cứu này, có 4%(5/123) trường hợp được nghiên cứu sinh cùng thầy hướng dẫn, khẳng định lại cùng bác sỹ chuyên khoa Chẩn đoán hình ảnh là không có hình ảnh bất thường trên phim Xquang thẳng thường quy. Không có hình ảnh bất thường trên Xquang phổi thường quy ở bệnh nhân lao cũng đã được các tác giả nhắc tới; Peper (2008) nhận xét có 13% bệnh nhân lao nhiễm

HIV không có bất thường trên Xquang thường gặp ở nhóm có kèm theo suy thận [124], có thể lý giải tỷ lệ không có hình ảnh bất thường trong nghiên cứu của tác giả Peper cao hơn vì đối tượng nghiên cứu là 831 bệnh nhân nhiễm HIV được sàng lọc chủ động (chưa có dấu hiệu nghi lao), còn trong nghiên cứu của chúng tôi là những người nhiễm HIV có dấu hiệu nghi lao và đã được chẩn đoán lao phổi AFB(-) do đó bất thường nghi lao trên phim Xquang là một trong những tiêu chuẩn để chẩn đoán lao phổi AFB(-). Tuy nhiên tỷ lệ 4% được nhận định là không có bất thường Xquang vốn trước đó được cho là có tổn thương bởi bác sỹ lâm sàng.

*** Vị trí tổn thương**

Vị trí tổn thương lao phổi điển hình hay gặp trên Xquang là thùy đỉnh, vùng trên phổi [32]. Zuber (2003) nghiên cứu 4.430 bệnh nhân lao phổi, trong đó tỷ lệ nhiễm HIV 46,5%, tỷ lệ tổn thương vùng dưới chung 10,5%, trong số bệnh nhân nhiễm HIV 22%, tổn thương một bên 87,3%, bên phải thường gặp 53,5%, không có sự giải thích rõ ràng cho hiện tượng này, tác giả cho rằng có thể do có sự liên quan tới các hạch rốn phổi cọ xát, vỡ vào phế quản, gây ra tổn thương vùng dưới [125]. Trong nghiên cứu này vị trí tổn thương vùng dưới (46,3%), lan tỏa (35,0%) chiếm ưu thế hơn vùng trên (18,7%), (Bảng 3.12). Kết quả này tương đương với nhận xét của Hỷ Kỳ Phóng (2002) trên bệnh nhân lao nhiễm HIV, tỷ lệ tổn thương 1/2 trên phổi 27,3%, 1/2 dưới phổi 9,1%, tổn thương lan tỏa 63,6% [123], Lưu Thị Liên (2007) thấy vị trí giữa và dưới phế trường 46,73%, vùng thấp 53,27%, [43]. Nguyễn Thế Anh (2011) nhận xét tổn thương 2 bên phổi 60,0%, một bên 40,0%, vùng dưới phải 42,8%, vùng dưới trái 53,1%, thùy trên phải 34,3%, vùng trên trái 28,6% [45]. Nguyễn Đức Thọ (2006) nhận xét tổn thương lan tỏa phổi 40%, ngoài ra có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê vị trí tổn thương vùng trên và dưới giữa nhóm lao phổi nhiễm và không nhiễm HIV [42]. Có nhiều nghiên cứu trong và

ngoài nước đưa ra nhận xét về đặc điểm tổn thương lao hay gặp ở vùng dưới của phổi ở bệnh nhân nhiễm HIV tuy vậy vẫn chưa có giải thích thuyết phục cho đặc điểm này.

*** *Mức độ tổn thương***

Từ bảng 3.14, tỷ lệ tổn thương mức độ I chiếm ưu thế 43,9%, độ II 30,9%, độ III 25,2%. Kết quả này tương đương với Lưu Thị Liên (2007) khi tác giả nhận xét tổn thương mức độ trung bình và rộng 66,31% [43], tuy nhiên mức độ tổn thương độ I trong nghiên cứu lại cao hơn so với Hoàng Đình Phê (2009) khi mô tả mức độ tổn thương diện hẹp 8,3%, diện vừa 54,8%, diện rộng 33,3% [44], lý giải cho khác biệt này có thể do đối tượng nghiên cứu của tác giả là lao phổi AFB(+) do đó mức độ tổn thương nặng hơn đối tượng nghiên cứu của chúng tôi.

Tất cả những đặc điểm trên phù hợp với nhận xét từ nhiều nghiên cứu về đặc điểm tổn thương Xquang lao phổi ở người nhiễm HIV như; thường gặp nốt, thâm nhiễm, tổ chức kẽ, ít gặp tổn thương hang, vị trí tổn thương vùng dưới và tổn thương lan tỏa là những đặc điểm thường gặp ở bệnh nhân nhiễm HIV như trong các nghiên cứu đã đề cập ở trên.

4.3.7.2. *Đặc điểm Xquang phổi và phân mức số lượng lympho T-CD4*

Nghiên cứu Post (1995) về đặc điểm hình ảnh Xquang phổi và số lượng lympho T-CD4 trong máu ngoại vi nhận thấy, tổn thương thâm nhiễm đỉnh phổi gặp ở giai đoạn sớm của bệnh nhân nhiễm HIV với số lượng trung bình lympho T-CD4 389 tế bào/mm³, tỷ lệ thâm nhiễm vùng dưới, thùy giữa, hạch trung thất, hình tổ chức lưới hoặc không có bất thường trên Xquang liên quan với mức độ tiến triển của HIV ở nhóm bệnh nhân có số lượng CD4 < 200 tế bào/mm³ [46]. Keiper (1995) là với mức độ lympho T-CD4 < 200/mm³ tổn thương Xquang phổi thể hang ít gặp hơn, vị trí hay gặp ở vùng dưới và lan tỏa [126].

Từ bảng 3.15, nhóm lympho T- CD4 ≤ 200/mm³ có tỷ lệ tổn thương nốt 88,0%, thâm nhiễm 75,0% cao hơn nhóm ở lympho T-CD4 > 200/mm³ có tỷ lệ

nốt 67,7% thâm nhiễm 48,4%, ngược lại nhóm lympho T-CD4 > 200/mm³ tổn thương hang 48,4% gặp nhiều hơn nhóm lympho T- CD4 ≤ 200/mm³ 19,6%, sự khác biệt có ý nghĩa thống kê với p < 0,05. Tổn thương độ I và độ II chiếm ưu thế ở cả hai nhóm, trong đó độ I gặp nhiều ở nhóm lympho T-CD4 > 200/mm³ 61,3% so với 38,7% nhóm lympho T-CD4 < 200/mm³, sự khác biệt không có ý nghĩa thống kê với p < 0,05. Vị trí tổn thương vùng dưới và lan tỏa chiếm ưu thế ở cả hai nhóm; lympho T-CD4 < 200/mm³ 38,0% và nhóm lympho T-CD4 > 200/mm³ 48,9%, sự khác biệt có ý nghĩa thống kê với p < 0,05. Những đặc điểm này phù hợp với nhận định của hai tác giả nêu trên [46], [126].

4.3.7.3. Đặc điểm Xquang phổi và kết quả Xpert MTB

Từ bảng 3.16, nhóm Xpert MTB(-) tỷ lệ tổn thương hang 19,4% ít hơn so với nhóm Xpert MTB(+) tổn thương hang 34,4%, tổn thương đông đặc 12,9% ở nhóm Xpert MTB(-) so với tổn thương đông đặc 6,5% ở nhóm Xpert MTB(+), sự khác biệt không có ý nghĩa thống kê (p > 0,05). Có sự khác biệt về mức độ tổn thương giữa nhóm Xpert MTB(-) và Xpert MTB(+), trong đó tỷ lệ tổn thương độ I (54,8%) ở nhóm Xpert MTB(-) so với nhóm Xpert MTB(+) tổn thương độ I (32,8%). Nhận xét trên phù hợp với Lawn (2012) thấy bệnh nhân có kết quả Xpert MTB(-) tổn thương phổi ít nghiêm trọng hơn so với nhóm Xpert MTB(+). [112], nhận xét này hợp lý vì tổn thương phổi nặng nhiều khả năng số lượng vi khuẩn cao hơn, đồng nghĩa với nhiều khả năng xét nghiệm tìm thấy vi khuẩn hơn. Jennifer (2016) báo cáo về tương quan vi sinh học và hình ảnh Xquang của nồng độ *M.tuberculosis* được phát hiện bằng Xpert MTB nhận thấy ở ngưỡng Xpert MTB phát hiện nồng độ MTB ở mức độ rất thấp 55,3%(84/152) trường hợp (tương đương với tỷ lệ nuôi cấy dương tính 36%(23/64), nhưng tương đương với tỷ lệ bất thường khá cao trên Xquang phổi là 85,2%(104/122) [18].

4.3.7.4. Đặc điểm Xquang phổi và kết quả MGIT

Từ bảng 3.17, tỷ lệ tổn thương ở cả hai nhóm MGIT(+) và MGIT(-) lần lượt; nốt 81,3% và 84,0%, thâm nhiễm 68,8% và 68,0%, tổn thương hang 29,2% và 25,3% sự khác biệt không có ý nghĩa thống kê ($p > 0,05$). Mức độ tổn thương; độ I 43,8% và 44,0%, độ III 22,9% và 26,7%, vị trí tổn thương vùng dưới 47,9% và 45,3%, lan toả 37,5% và 33,3% ở hai nhóm MGIT(+) và MGIT(-), sự khác biệt không có ý nghĩa thống kê với ($p > 0,05$). Hình hang (có khí) trên phim Xquang phổi là tình trạng nhu mô phổi bị hủy hoại thông với phế quản, bệnh nhân ho khạc thông ra môi trường bên ngoài, khả năng tìm thấy vi khuẩn cao hơn so với các hình thái tổn thương khác, tuy nhiên trong nghiên cứu này không có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê về khả năng tìm thấy vi khuẩn ở các hình thái tổn thương khác nhau trên Xquang ngực.

4.4. Giá trị chẩn đoán triệu chứng lâm sàng, cận lâm sàng

4.4.1. Triệu chứng nghi lao và kết quả MGIT, Xpert MTB, khả năng lấy đờm

Từ các bảng (Bảng 3.19, 3.20, 3.21) triệu chứng nghi lao bao gồm: ra mồ hôi đêm trong nhóm MGIT(+) 85,3% so với nhóm MGIT(-) 62,5%, triệu chứng gầy sút cân 83,6% trong nhóm Xpert MTB(+) so với 72,6% trong nhóm Xpert MTB(-), triệu chứng gầy sút cân nhóm lấy đờm tự nhiên 73,7% so với nhóm lấy đờm tác động 89,4%, sự khác biệt có ý nghĩa thống kê với $p < 0,05$. Như vậy có sự khác biệt về triệu chứng nghi lao với kết quả xét nghiệm MGIT, Xpert MTB và phương pháp lấy đờm. Tuy nhiên, ra mồ hôi là triệu chứng có tính chủ quan và được mô tả bởi người bệnh, gầy sút cân trong lao không có tiêu chuẩn cụ thể về tỷ lệ phần trăm thay đổi trọng lượng, ghi nhận dựa trên bệnh nhân trả lời, khác với tiêu chuẩn gầy sút $> 10\%$ trọng lượng cơ thể ở bệnh nhân nhiễm HIV có giá trị tiên lượng diễn biến giai đoạn bệnh [34] do đó cần có thêm nghiên cứu để đánh giá về sự khác biệt này, đây cũng là một hạn chế của nghiên cứu.

4.4.2. Độ nhạy, đặc hiệu của một số triệu chứng

4.4.2.1. Độ nhạy, đặc hiệu của một số triệu chứng toàn thân, cơ năng

Nghiên cứu Kevin (2010) trên 1748 người nhiễm HIV, phát hiện 267 bệnh nhân lao, các triệu chứng có độ nhạy cao nhất là mệt mỏi Se 75%, sốt Se 74%, sụt cân Se 73%, các triệu chứng này nếu sử dụng để sàng lọc lao có độ đặc hiệu thấp Sp 22%-33%. Tuy nhiên, với bất kỳ triệu chứng nào như ho, sốt, ra mồ hôi đêm kéo dài trong 3 tuần hoặc nhiều hơn độ nhạy đạt Se 93%, độ đặc hiệu tăng cao hơn Sp 36% trong chẩn đoán bệnh lao [40]. Hoffmann (2013) nhận xét với từng triệu chứng bất kỳ trong 4 triệu chứng, có độ nhạy Se 84%, đặc hiệu Sp 28%, giá trị dự đoán dương tính 4,4%, và dự đoán âm tính 98%, điểm đặc biệt là độ nhạy của sử dụng 4 triệu chứng không phụ thuộc vào số lượng lympho T-CD4, tiền sử điều trị ART, hoặc nguy cơ tiếp xúc với vi khuẩn lao [118]. Monge (2014), nghiên cứu gộp phân tích trên 12 nghiên cứu với 8000 bệnh nhân có nhiễm HIV, chỉ có một số ít bệnh nhân mắc lao mà không có một trong 4 triệu chứng như ho, ra mồ hôi đêm, ho, sụt cân, với độ nhạy Se 79% độ đặc hiệu Sp 50%, và ở những quần thể có nguy cơ bệnh lao ban đầu ở mức 5%, giá trị dự đoán âm tính có thể lên tới 97,7% điều này rất có ý nghĩa cho chẩn đoán loại trừ lao [28].

Từ bảng 3.22, một số triệu chứng có độ nhạy cao độ đặc hiệu thấp như: ho bất kỳ khi nào Se 96% Sp 12,5%, ho trên hai tuần Se 82,7% Sp 16,7%, hoặc ho có đờm Se 77,3% Sp 25,0%, ra mồ hôi về đêm Se 85,3% Sp 37,5%, gầy sút cân Se 85,3% Sp 18,8%. Với độ nhạy cao, giá trị âm tính giả sẽ thấp [97], ứng dụng trong thực hành, đặc biệt trong sàng lọc ban đầu những ca nghi lao, khi bệnh nhân không có các triệu chứng này có thể loại trừ lao. Ngược lại ho máu có độ nhạy thấp Se 17,3%, độ đặc hiệu cao Sp 83,3%, với độ đặc hiệu cao, giá trị dương tính giả sẽ thấp 16,7% (100%-83,3%) [97], như vậy nếu xuất hiện ho ra máu ở một người nhiễm HIV thì có nhiều khả năng để

kết luận là do lao phổi. Kết quả này của chúng tôi phù hợp với hai nghiên cứu được đề cập trên [40],[118].

4.7.2.2. Độ nhạy, đặc hiệu khi kết hợp nhóm triệu chứng

Hướng dẫn CTCL, WHO khuyến cáo tất cả những trường hợp nhiễm HIV, khi có bất kỳ một trong 4 triệu chứng nghi lao cần phải nghĩ tới bệnh lao, khuyến cáo làm thêm các xét nghiệm chẩn đoán lao trong đó có chụp Xquang [9],[10],[21],[34]. Trong các triệu chứng đó, ho và sốt bất cứ khi nào thường được chú ý và thường là lý do người bệnh đi khám. Với điều kiện hiện nay, chỉ định Xquang phổi có thể chỉ định rộng rãi và thuận lợi ở tất cả các cơ sở Y tế. Trong nghiên cứu này, khi kết hợp các triệu chứng có sốt, ho bất kỳ lúc nào và bất thường trên Xquang (Bảng 3.23), độ nhạy của nhóm triệu chứng này Se 85,3%, tương đương giá trị của âm tính giả 14,7% (100%-85,3%), với giá trị này, một trường hợp không có triệu chứng ho-sốt và đồng thời không bất thường trên phim Xquang sẽ có thể được loại trừ lao, tuy nhiên độ đặc hiệu thấp Sp 29,2%, tương đương giá trị của dương tính giả 70,8% (100%-29,2%), với giá trị dương tính giả này không đủ để kết luận là có bệnh trong thực hành lâm sàng khi dựa trên ho, sốt bất kỳ lúc nào và một bất thường trên Xquang để kết luận lao phổi điều này hoàn toàn phù hợp với thực tế lâm sàng.

Lympho T-CD4 \leq 200 tế bào/mm³ là ngưỡng thường được sử dụng để phân loại mức độ hệ miễn dịch bị tổn thương trầm trọng, khi kết hợp nhóm triệu chứng nghi lao như có sốt, ho bất cứ khi nào và ngưỡng Lympho T-CD4 \leq 200 tế bào/mm³ cho độ nhạy Se 72,0% độ đặc hiệu Sp 43,8%, khi kết hợp ho-sốt bất cứ khi nào, Lympho T-CD4 \leq 200 tế bào/mm³ và bất thường Xquang cho độ nhạy Se 68,0%, đặc hiệu Sp 47,9%. Như vậy, kết hợp có sốt, ho bất cứ khi nào với hình ảnh Xquang và số lượng Lympho T-CD4 \leq 200 tế bào/mm³ làm giảm đáng kể độ nhạy, nhưng tăng độ đặc hiệu Sp. Tuy nhiên xét

nghiệm Lympho T-CD4 khó có thể triển khai như một trong các xét nghiệm có tính sàng lọc mà chỉ thực hiện được ở cơ sở y tế chuyên khoa, có đủ năng lực, như vậy kết hợp nhóm triệu chứng trên thực tế sẽ ít có tính thực hành.

Khi kết hợp đồng thời 4 triệu chứng, ho sốt, sụt cân, ra mồ hôi đêm, trong nghiên cứu này kết quả độ nhạy Se 65,3%, độ đặc hiệu Sp 54,2%, phù hợp với nhận xét của Nguyễn Thị Đức (2016) thấy nếu sàng lọc lao dựa trên 4 triệu chứng lâm sàng chỉ phát hiện được 50% số trường hợp [127]. Hoffmann (2013) trong một nghiên cứu gộp về các triệu chứng nghi lao ở người nhiễm HIV, trên 9 nghiên cứu với tổng số 8.148 đối tượng, khi sử dụng 4 triệu chứng sàng lọc là sốt, ho, ra mồ hôi đêm và sụt cân, độ nhạy Se 79%, độ đặc hiệu Sp 50% [118]. Câu hỏi đặt ra từ kết quả của Hoffman (2013) có thể là; khi xuất hiện đồng thời cả 4 triệu chứng trên với Se 79%, tương đương âm tính giả 21% (100%-79%) (cứ gần 4 trường hợp có 1 trường hợp âm tính giả), tương tự như trong nghiên cứu của chúng tôi khi kết hợp 4 triệu chứng độ nhạy Se 66,7%, đặc hiệu Sp 54,2% (Bảng 3.23) có thể dẫn tới loại trừ nhiều trường hợp có bệnh, dẫn đến phát hiện muộn và lây lan trong cộng đồng.

Khi kết hợp 4 triệu chứng nghi lao với Xquang bất thường độ nhạy Se 64,0%, đặc hiệu Sp 58,3%, âm tính giả 36,0%(100%-64%), khi kết hợp 4 triệu chứng sàng lọc với Xquang bất thường với lympho T-CD4 $\leq 200/\text{mm}^3$ độ nhạy Se 50,7%, âm tính giả 49,3% (100%-50,7%), đặc hiệu Sp 66,7% (Bảng 3.25). Giá trị âm tính giả với kết hợp này cao hơn nhiều so với tác giả Kevin (2010) nghiên cứu 267 bệnh nhân lao trong số 1748 người nhiễm HIV kết luận; khi không có triệu chứng nghi lao, với hai mẫu đờm âm tính và phim Xquang bình thường cùng với số lượng tế bào lympho T-CD4 từ $350/\text{mm}^3$, khi đó có thể loại trừ lao phổi, tuy nhiên vẫn có 9% trong số trường hợp này nuôi cấy đờm dương tính (âm tính giả 9%) [40]. Như vậy việc kết hợp xuất

hiện đồng thời 4 triệu chứng sàng lọc lao thường gặp với bất thường trên Xquang, và/hoặc lympho T-CD4 \leq 200/mm³ không giúp tăng hai giá trị Se, Sp.

Từ kết quả nghiên cứu này, có thể giả định trong thực hành lâm sàng, chỉ nên sử dụng 2 triệu chứng lâm sàng ho và sốt bất cứ khi nào kết hợp với bất thường Xquang ngực (Se 85,3%, Sp 29,2%) vì kết hợp này có được giá trị âm tính giả thấp 14,7% (100%-85,3%), giúp tăng độ chính xác của chẩn đoán loại trừ trong điều kiện hiện nay.

4.5. Phương pháp lấy đờm tác động

4.5.1. Lấy đờm tác động và kết quả Xpert/MTB, MGIT

Theo Peter (2013), (2014) ở bệnh nhân nhiễm HIV nghi lao, có khoảng 10-20% không khạc được đờm tự nhiên, 50-70% xét nghiệm đờm (soi, nuôi cấy) không tìm được vi khuẩn lao, nguy cơ với bệnh nhân không ho khạc được đờm khi đó sẽ được điều trị bằng kinh nghiệm nhiều hơn khoảng 60% so với nhóm tìm được bằng chứng [81],[109]. Morse (2008) nghiên cứu trên 140 bệnh nhân, 81% trong số đó nhiễm HIV(113/140), có 50,4%(57/113) trong số nhiễm HIV không lấy được đờm tự nhiên [78]. Xpert MTB/RIF được WHO khuyến cáo cho nhóm bệnh nhân nhiễm HIV vì lý do đây là nhóm có số lượng vi khuẩn trong đờm nghèo nàn và khả năng ho khạc kém [11],[58] [120]. Yêu cầu đảm bảo độ chính xác cho kết quả Xpert MTB theo khuyến cáo từ nhà sản xuất là bệnh phẩm đờm cần ít nhất từ 1 mml (đờm nhầy, mù) [11],[58]. CTCL đề cập tới lấy đờm tác động trong quy trình chẩn đoán lao ở người nhiễm HIV bằng kỹ thuật Xpert MTB ở những trường hợp không lấy được đờm tự nhiên đạt yêu cầu [12].

Từ bảng 3.24, 3.25 tỷ lệ lấy đờm tác động 38,3% (47/123). Trong số 47 trường hợp lấy đờm tác động, tỷ lệ Xpert MTB(+) đạt 42,5%(20/47), tỷ lệ MGIT(+) đạt 55,3%(26/47), đây là giá trị của lấy đờm tác động vì đây là những trường hợp có bằng chứng vi khuẩn nhờ lấy đờm tác động mà nếu

không thì sẽ không tìm ra được. Trong số 61 trường hợp Xpert MTB(+), số lấy đờm tác động 32,8%(20/61) chiếm 16,2%(20/123) toàn bộ nghiên cứu, đây là số trường hợp Xpert MTB(+) được tăng thêm nhờ lấy đờm tác động. Từ bảng 3.25, trong số 75 trường hợp MGIT(+), lấy đờm tác động 34,7%(26/75), tương đương 21,1%(26/123) toàn bộ nghiên cứu, đây là số trường hợp MGIT(+) được tăng thêm bởi lấy đờm tác động. Tuy nhiên sự khác biệt về kết quả xét nghiệm Xpert MTB và MGIT ở hai nhóm lấy đờm tự nhiên hay lấy đờm tác động không có ý nghĩa thống kê ở mỗi nhóm ($p > 0,05$).

Morse (2008) nghiên cứu trên 140 bệnh nhân, 81%(113/140) nhiễm HIV, 50,4%(57/113) trong số đó không khạc được đờm tự nhiên phải lấy đờm tác động, tỷ lệ xét nghiệm nuôi cấy đờm dương tính ở nhóm lấy đờm tác động là 84%(48/57) [78] cao hơn so với trong nghiên cứu của chúng tôi (Bảng 3.17), trong đó; tỷ lệ lấy đờm tác động là 38,3%(47/123), tỷ lệ nuôi cấy dương tính MGIT từ bệnh phẩm đờm tác động là 55,3%(26/47).

Theron (2011), nghiên cứu 144 bệnh nhân cần làm xét nghiệm đờm tác động, tỷ lệ nuôi cấy dương tính là 10,5%(12/144), thấp hơn so với nghiên cứu của chúng tôi 55,3%(26/47) và nghiên cứu của Morse (2008) 84%(48/67) [78], ngoài ra Theron (2011) nhận xét có mối liên quan mạnh giữa chất lượng (thể tích và tính chất) đờm, số lượng vi khuẩn trong đờm (soi trực tiếp tìm thấy vi khuẩn hay không) với khả năng tìm thấy vi khuẩn và thời gian có kết quả [14]. Sự khác biệt về kết quả này phụ thuộc vào quần thể nghiên cứu ban đầu của tác giả Theron (2011) là ở đối tượng nghi lao, của tác giả Morse (2008) bao gồm 29%(29/140) bệnh nhân không nhiễm HIV, và có 15% có soi đờm trực tiếp dương tính, máy khí dung, kỹ thuật hướng dẫn, xử lý bệnh phẩm và quy trình, máy móc thiết bị sử dụng nuôi cấy cũng ảnh hưởng tới kết quả nghiên cứu.

4.5.2. Phân tích hồi quy đơn biến và kết quả đờm tác động Xpert MTB(+), MGIT(+)

Peter (2011) phân tích hồi quy đa biến và đơn biến một số yếu tố làm giảm khả năng Xpert MTB(+) như: nữ OR=0,88, không đủ thể tích đờm OR=0,78, ngược lại một số yếu tố làm tăng Xpert MTB(+) như; nhiễm HIV OR=2,4, bệnh nhân nội trú OR=2,1, đờm tươi OR=1,3, tuy nhiên chỉ có yếu tố nhiễm HIV là có ý nghĩa thống kê với $p < 0,05$ [81].

Từ bảng 3.26, một số yếu tố được đưa vào phương trình hồi quy đơn biến, kết quả thấy một số yếu tố làm giảm khả năng lấy đờm tác động Xpert MTB(+) như; tuổi >30 OR=0,32, giới tính nữ OR=0,35, BMI $\leq 18,5\text{kg/m}^2$ OR=0,95, ho dưới 2 tuần OR=0,48, có sốt OR=0,72, không có ý nghĩa thống kê ($p > 0,05$). Ngược lại một số yếu tố làm tăng khả năng đờm tác động Xpert MTB(+); Lympho T-CD4 ≤ 200 tế bào/ mm^3 OR=2,46, ra mồ hôi về đêm OR=1,98, không có ý nghĩa thống kê ($p > 0,05$).

Từ bảng 3.27, một số yếu tố được phân tích hồi quy đơn biến, kết quả thấy một số yếu tố làm tăng khả năng lấy đờm tác động MGIT(+) như: giới tính nữ OR=1,18, BMI $\leq 18,5\text{kg/m}^2$ OR=1,67, có sốt OR=1,26, sụt cân OR=5,88, ra mồ hôi đêm OR=2,2, không có ý nghĩa thống kê với ($p > 0,05$). Lympho T-CD4 ≤ 200 tế bào/ mm^3 OR=0,24 làm giảm khả năng lấy đờm tác động MGIT(+), không có ý nghĩa thống kê với ($p > 0,05$).

Có thể giải thích một số yếu tố liên quan làm giảm khả năng đờm tác động Xpert MTB(+) và MGIT(+) như: tỷ lệ nữ trong nghiên cứu thấp, ho dưới 2 tuần có thể liên quan tới các nhiễm trùng hô hấp cấp tính, sốt có thể là bệnh cảnh nhiễm trùng ngoài lao. Ngược lại, một số yếu tố khác làm tăng khả năng đờm tác động Xpert MTB(+) và MGIT(+) như: ra mồ hôi đêm, lympho T-CD4 ≤ 200 tế bào/ mm^3 cũng được xác định là yếu tố làm tăng khả năng Xpert MTB(+) và MGIT(+) (Bảng 3.10, 3.11) do đó cũng có thể là yếu tố tăng khả năng bệnh phẩm đờm tác động Xpert MTB(+) và MGIT(+), tuy

nhiên với khoảng tin cậy của các giá trị rất rộng của từng yếu tố (Bảng 3.10, 3.11, 3.22, 3.23) cho thấy độ tin cậy của kết quả không ổn định, có thể do cỡ mẫu còn thấp, hoặc quần thể nghiên cứu chưa có tính đại diện, hiện tượng này cũng gặp trong nghiên cứu của các tác giả đã đề cập ở trên [109],[119],[120]. Đây cũng là một điểm còn hạn chế trong nghiên cứu của chúng tôi. Tuy nhiên kết quả cũng cho thấy lấy đờm tác động có lợi ích nhất định trong nhóm bệnh nhân không khạc được đờm, qua đó cải thiện khả năng phát hiện vi khuẩn lao ở người nhiễm HIV.

4.5.3. Tác dụng không mong muốn trong khi lấy đờm tác động

Biểu đồ 3.4, một số triệu chứng không mong muốn thường gặp khi thực hiện lấy đờm tác động như: ho sặc sụa 12,1%, hiện tượng này thường xảy ra trong những phút đầu khi người bệnh chưa phối hợp tốt, 5,6% cảm thấy khó thở trong khi khí dung, 2 trường hợp (1,6%) bệnh nhân có hiện tượng co thắt phế quản, 3,2% bệnh nhân có cảm giác lo lắng hoảng hốt, một số trường hợp sau đó tiếp tục thực hiện lại ngay khí dung và lấy được đờm, một số trường hợp không lấy được ngay nhưng lấy lại thành công ở lần sau. Những tác dụng không mong muốn trên đều tự giới hạn nhanh chóng, các bệnh nhân sau khi nghỉ ngơi đều tiếp tục khí dung và lấy đờm đạt yêu cầu. Kết quả này tương tự như báo cáo của các nghiên cứu khác như; Morse (2008) nhận xét tỷ lệ tác dụng phụ lấy đờm tác động; 1,4% nôn và ho, có 0,7% (1/140) trường hợp thất bại [78]. Peter (2013) trên 268 bệnh nhân, tác dụng phụ liên quan tới kỹ thuật lấy đờm tác động như sau; 12%(32/268) bệnh nhân lấy đờm có tác dụng phụ so với nhóm hướng dẫn, trong đó thường gặp là: khó thở 4,1%(11/268) chóng mặt 3,3%(9/268), đau đầu hoặc buồn nôn 7,9%(10/268) [109]. Cũng tác giả Peter (2014), trong một nghiên cứu khác nhận xét có 4%(26/696) có cảm giác buồn nôn và nôn [81].

Kết quả trong nghiên cứu này về khả năng tìm thấy vi khuẩn bằng lấy đờm tác động, tác dụng không mong muốn của kỹ thuật phù hợp với nhận xét của nhiều tác giả trong và ngoài nước rằng; đây là phương pháp ít xâm nhập, không gây nguy hiểm trong quá trình sử dụng, tuy nhiên cần có hướng dẫn, có phòng lấy đờm và các quy định đảm bảo tiêu chuẩn kiểm soát nhiễm khuẩn lao [27],[73],[76],[80].

4.6. Giá trị của xét nghiệm Xpert MTB/RIF

4.6.1. Kết quả MGIT, độ nhạy, đặc hiệu của Xpert MTB

4.6.1.1. Độ nhạy Se, độ đặc hiệu Sp của Xpert MTB

Nguyễn Thị Ngọc Lan (2000) nghiên cứu 123 bệnh nhân lao nhiễm HIV soi đờm trực tiếp âm tính, kết quả nuôi cấy đờm MGIT(+) 68.04% [86], Nguyễn Huy Điện (2009) nghiên cứu trên đối tượng tràn dịch màng phổi do lao nhiễm HIV, tỷ lệ nuôi cấy dịch màng phổi MGIT(+) 84,44% [128]. Trong nghiên cứu này (Bảng 3.27), tỷ lệ nuôi cấy MGIT(+) 60,9% (75/123) thấp hơn so với hai tác giả trên.

Từ bảng 3.29, xét nghiệm Xpert MTB có độ nhạy Se 66,7% (50/75), độ đặc hiệu Sp 77,1% (37/48) so với tiêu chuẩn vàng là nuôi cấy MGIT, so sánh với một số tác giả nghiên cứu về giá trị của Xpert MTB trên những quần thể có cùng đặc điểm soi đờm trực tiếp âm tính, có nhiễm HIV hoặc không nhiễm HIV chúng tôi thấy như sau:

Boehme (2010) nghiên cứu trên 171 trường hợp lao phổi soi trực tiếp âm tính nuôi cấy dương tính, giá trị tăng thêm của Xpert MTB khi sử dụng lặp lại trên cùng một bệnh phẩm, độ nhạy Xpert MTB thay đổi lần lượt với một, hai, ba xét nghiệm Xpert MTB tăng từ Se 72,5%, 85,1%, 90,2%, tương đương tăng thêm 12,6% khi thực hiện lần 2 và 5,1% khi thực hiện lần 3, ngoài ra không có sự khác biệt về tình trạng nhiễm HIV khi phân tích dưới nhóm [121].

Theron (2011) nghiên cứu trên 496 bệnh nhân nghi lao, 130 trong số đó nhiễm HIV. Độ nhạy của Xpert MTB ở những trường hợp nhiễm HIV, soi âm tính, nuôi cấy dương tính đạt Se 55% (35%-73%), độ đặc hiệu Sp 75%, có xu thế giảm độ nhạy và giảm đáng kể giá trị dự đoán âm tính ở nhóm nhiễm HIV [14].

Rachow (2011) nghiên cứu 292 bệnh nhân nghi lao, 172 trong số đó nhiễm HIV, độ nhạy của Xpert trong nhóm tỷ lệ soi âm, cấy dương Se 61,1%(11/16), không bị ảnh hưởng bởi tình trạng nhiễm HIV [129].

Lawn (2011) nghiên cứu trên 81 bệnh nhân lao nhiễm HIV (CD4 trung bình 171 tế bào/mm³) giá trị Xpert MTB với những mẫu soi âm tính, nuôi cấy dương tính là đạt độ nhạy là Se 43,4% ở một mẫu bệnh phẩm và Se 62,3% với hai mẫu bệnh phẩm [22].

O'Grady (2012) nghiên cứu phát hiện chủ động lao ở bệnh viện tuyến trung ương trên 937 đối tượng ở Nam Phi, thấy độ nhạy của Xpert MTB trong nhóm HIV dương tính Se 88,2% (142/161), độ đặc hiệu Sp 95,1% (235/247), tuy nhiên tỷ lệ soi trực tiếp dương tính trong nhóm này là 20,8%(85/408), độ nhạy của Xpert MTB trong nhóm soi âm Se 78,9% (60/76) [15].

Annelies (2010) tổng hợp từ 24 nghiên cứu cho tỷ lệ độ nhạy chung nhóm soi âm, nuôi cấy dương tính Se 68% (95% CI 61% - 74%) [25].

Steingart KR (2014) phân tích gộp 27 nghiên cứu về giá trị của Xpert MTB/RIF, phân tích dưới nhóm HIV(+) độ nhạy Se 79%(95% CI 70-86%), nhóm soi trực tiếp âm tính, nuôi cấy dương tính, độ nhạy Se 61% (95% CI 40-81%) [69].

Tại Việt Nam, Mai Thanh Tú (2013) nghiên cứu trên 98 bệnh nhân nghi lao phổi đối tượng nghi lao, và xét nghiệm dịch soi phết quản, nhận xét độ nhạy của xét nghiệm Gene Xpert Se 77,4%, độ đặc hiệu Sp 100%, giá trị dự đoán dương tính 100%, trị số dự đoán âm tính 91% [19], Hoàng Hà (2014) nghiên cứu 151 bệnh nhân nghi lao, kết quả Gene Xpert có MTB chiếm 31,6% [17].

Chưa có nghiên cứu trên đối tượng lao phổi nhiễm HIV soi đờm trực tiếp âm tính như nghiên cứu của chúng tôi.

Từ các nghiên cứu trên [15],[24],[61],[121],[129],[130] có thể thấy độ nhạy, đặc hiệu của Xpert MTB trong nhóm soi trực tiếp âm tính, nuôi cấy dương tính có nhiễm HIV trong khoảng Se 43,4%-78,9%, Sp 75%-95,1%, nhận xét chung các nghiên cứu độ nhạy cao là những nghiên cứu thực hiện ở những quần thể có tỷ lệ nhiễm HIV và lao cao trong cộng đồng ví dụ: quốc gia Zambia [15], thực hiện nhiều lần Xpert MTB [14], trên nhóm soi đờm trực tiếp dương tính [15]. Như vậy, kết quả về độ nhạy của Xpert MTB trong nghiên cứu của chúng tôi (Bảng 3.28) độ nhạy Se 66,7% và đặc hiệu Sp 77,1% phù hợp với hầu hết các nghiên cứu có cùng đối tượng và đặc điểm tương tự [14],[15],[61],[121]. Một trong những biện pháp làm tăng độ nhạy của Xpert MTB đó là thực hiện xét nghiệm Xpert MTB lần 2, lần 3 tại những cơ sở có điều kiện trong những trường hợp bệnh nhân cần chẩn đoán với yêu cầu áp lực về thời gian.

4.6.1.2. Dương tính giả của Xpert MTB

Trong nghiên cứu này (Bảng 3.29), tỷ lệ dương tính giả 22,9% (11/48) trường hợp Xpert MTB(+) nhưng kết quả MGIT(-).

Rachow (2011) nghiên cứu 292 bệnh nhân, tỷ lệ dương tính giả là 9,1%(7/77), tuy nhiên theo tất cả những trường hợp này có triệu chứng phù hợp bệnh lao, được điều trị, theo dõi, đáp ứng tốt với điều trị thuốc lao [129]. O'Grady (2013) nhận xét trong số 238 bệnh phẩm nuôi cấy MGIT(-), tỷ lệ Xpert MTB dương tính giả 16,4%(39/238), trong số đó có những trường hợp khả năng thực sự có vi khuẩn vì phù hợp với chẩn đoán lâm sàng và kết quả điều trị lao rất tốt, tuy nhiên cũng có thể chỉ là xác vi khuẩn vì nghiên cứu của tác giả thực hiện cả trên những bệnh nhân đã được điều trị lao [15].

Geleta (2015) nghiên cứu 227 bệnh nhân lao, tỷ lệ dương tính giả 2,6%(6/227), những trường hợp dương tính giả này đều có nồng độ vi khuẩn lao ở ngưỡng thấp hoặc rất thấp ở của ngưỡng chu kỳ chênh lệch (ΔCt) 28 [131].

Theron (2016), nghiên cứu trên 1669 bệnh nhân không có tiền sử điều trị lao và 1220 người có tiền sử điều trị lao, tỷ lệ Xpert MTB dương tính giả 14%(45/321) ở những trường hợp có tiền sử điều trị so với Xpert MTB dương tính giả 8% (40/461) ở những trường hợp lao mới, một vài yếu tố được xác định có liên quan tới dương tính giả như: tiền sử hoàn thành điều trị trước đó một vài năm OR=0,85 [95% CI, 0,73–0,99], nồng độ DNA vi khuẩn lao đo được ở mức thấp OR=1,14 [95% CI, 1,03–1,27], tổn thương phổi không phù hợp với lao hoạt động OR=0,22 [95% CI 0,6–0,82]. Ngoài ra, khi phân tích hồi quy đơn biến về yếu tố liên quan tới dương tính giả của Xpert MTB, tác giả nhận thấy tình trạng nhiễm HIV ở nhóm lao mới (trung tự nghiên cứu của chúng tôi) có xu hướng làm tăng tỷ lệ dương tính giả OR=1,14 (95% CI 1,07-1,21), có ý nghĩa thống kê với $p < 0,05$, kể cả khi phân tích hồi quy đa biến có điều chỉnh thì tỷ suất chênh nhóm nhiễm HIV vẫn là 1,14(95% CI 1,08-1,21) [130].

So với các kết quả trên thì tỷ lệ dương tính giả trong nghiên cứu này của chúng tôi cao hơn 22,9% (11/48), giải thích hiện tượng này có thể do trong bệnh phẩm có xác vi khuẩn bị hệ miễn dịch tiêu diệt hoặc bệnh nhân tự dùng thuốc trước đó [130], ngoài ra 3 trong số này tiền sử điều trị lao trước đó (dưới 1 tháng) (phân loại ca lao mới) sau đó quay trở lại khám, bệnh nhân không thông báo, và được đưa vào nghiên cứu, 2 bệnh nhân có ngưỡng vi khuẩn lao ở mức thấp, có 4 bệnh nhân bệnh nhân điều trị đầy đủ, phục hồi hoàn toàn, có 2 trường hợp không theo dõi được kết quả điều trị. Ngoài những nguyên nhân kể trên không loại trừ tỷ lệ dương tính thực sự của Xpert MTB mà MGIT không phát hiện được.

4.6.1.3. Âm tính giả của Xpert MTB

Trong nghiên cứu này (Bảng 3.29), có 25 trường hợp Xpert MTB(-) và MGIT(+), tỷ lệ âm tính giả 33,3%(25/75), tỷ lệ này tương đương với tác giả Getala (2015) nghiên cứu 58 mẫu đờm nuôi cấy dương tính, tỷ lệ âm tính giả của Xpert MTB là 34,4%(20/58) nguyên nhân âm tính giả có thể do bản chất của Xpert MTB không phát hiện được nồng độ DNA của vi khuẩn lao dưới mức 131cfu/ml (ngưỡng thấp nhất Xpert MTB có thể phát hiện được vi khuẩn), trong khi đó MGIT có thể phát hiện vi khuẩn lao ở ngưỡng 10-5-cfu/ml [60], hoặc sự có mặt của chất ức chế phản ứng khuếch đại gen (PCR) trong bệnh phẩm xét nghiệm [131].

4.6.2. Tỷ lệ kháng thuốc lao hàng 1 và giá trị Xpert MTB phát hiện kháng RMP

4.6.2.1. Tỷ lệ kháng thuốc lao hàng 1

Trong nghiên cứu này có 70 trường hợp có kết quả kháng sinh đồ, (Bảng 3.30), tỷ lệ kháng với bất kỳ một thuốc nào (RMP, INH, SM, EMB) là 42,8%, mặc dù đây là nhóm điều trị lần đầu, cho thấy tỷ lệ kháng thuốc cao trong nhóm bệnh nhân nhiễm HIV, nhận xét này phù hợp với một số tác giả [33],[35],[106], Nguyễn Việt Nhung (2015) điều tra kháng thuốc lần 4 tại Việt Nam, tỷ lệ kháng bất kỳ một thuốc nào trong nhóm lao mới 32,7%, lao điều trị trước đó 54,2% [132], tỷ lệ kháng thuốc cao ở nhóm lao mới (lao kháng thuốc nguyên phát) phản ánh mức độ nặng nề của kháng thuốc trong cộng đồng, có nhiều nguyên nhân dẫn đến lao kháng thuốc, một trong những nguyên nhân tại Việt Nam là thuốc điều trị lao có thể mua dễ dàng trên thị trường tự do, điều tra lao toàn quốc 2007 ước tính có 8,2% trường hợp lao được chẩn đoán và điều trị bởi hệ thống y tế tư [29].

Tỷ lệ kháng SM ở nhóm lao mới là 38,6% (Bảng 3.30), cao hơn so với điều tra lao kháng thuốc lần 4 ở Việt Nam, Nguyễn Việt Nhung (2015) 27,4% [132], Nguyễn Huy Điện (2010) tỷ lệ kháng SM 27,8% [128], Đặng Văn

Khoa (2001) tỷ lệ kháng SM trên nhóm lao mới AFB(+) 36,3% [133]. Trong thời gian dài SM không được khuyến cáo sử dụng cho nhóm lao nhiễm HIV để giảm nguy cơ lây nhiễm qua đường tiêm, tuy nhiên tỷ lệ kháng SM trong quần thể người nhiễm HIV vẫn rất cao, cho thấy hiệu quả điều trị của SM thấp, kết quả này góp phần cho thấy phác đồ không sử dụng SM trong điều trị lao mới (ngoại trừ lao màng não) hiện nay của CTCL là phù hợp về cơ sở khoa học [10].

Tỷ lệ kháng INH 32,8% (Bảng 3.30), cao hơn nhiều so với điều tra lao kháng thuốc lần 4 ở Việt Nam, Nguyễn Việt Nhung (2015) 18,9% trong nhóm lao mới [132], Đặng Văn Khoa (2001) 28,4% [133], Nguyễn Thị Ngọc Lan (2000) 32,29% [86]. Balcells (2006) nghiên cứu gộp 18 nghiên cứu về dự phòng INH và khả năng xuất hiện chủng đề kháng đơn độc INH nhận thấy; nguy cơ đề kháng đơn độc INH OR=1,43 (95%CI 0,83–2,46), tuy nhiên không có ý nghĩa thống kê, và kết luận chưa đủ bằng chứng để kết luận về vấn đề này [134]. Nghiên cứu này có 6 trường hợp (4,9%) có thời gian dự phòng $35,6 \pm 34,8$ tháng, có thể thấy tỷ lệ kháng INH đã cao sẵn trong quần thể nghiên cứu.

Tỷ lệ kháng RMP (Bảng 3.30), 14,3%, so với điều tra lao kháng thuốc lần 4 ở Việt Nam, Nguyễn Việt Nhung (2015) kháng RMP nhóm lao mới là 4,1% và lao điều trị lại là 23,1% [132]. Kết quả tương tự về tỷ lệ kháng RMP từ các nghiên cứu của; Nguyễn Huy Điện (2010) 14,58% nhóm lao mới [128], Nguyễn Thị Ngọc Lan (2000) 16,67% nhóm lao tái phát [86]. Swaminathan (2005) khi nghiên cứu lao kháng thuốc trên 204 bệnh nhân lao đồng nhiễm HIV từ năm 2001-2003, tỷ lệ kháng RMP 18,9% [135]. Kháng RMP được sử dụng như một chỉ dẫn lao đa kháng khi có tới 90% về nguy cơ kháng RMP kèm theo kháng INH, là yếu tố tiên lượng kết quả điều trị kém [61],[62],[136],[137].

Tỷ lệ kháng EMB (Bảng 3.30) trong nghiên cứu này là 11,4% cao hơn so với các nghiên cứu khác; Nguyễn Việt Nhung (2015) 3,4% nhóm lao mới và 11,9% nhóm lao điều trị lại [132], Đặng Văn Khoa (2001) 5,9% nhóm lao mới [133], Nguyễn Thị Ngọc Lan (2000) 10,42% nhóm lao tái phát [86].

Tỷ lệ kháng đồng thời RMP và INH (Bảng 3.30) 7,1%, Nguyễn Việt Nhung (2015) 4,0% trong nhóm lao mới, 23,3% trong nhóm có tiền sử điều trị lại [132], Đặng Văn Khoa (2001) trên nhóm lao mới 6% [133], Lê Thị Kim Hoa (2008) nhóm lao mới 8,5% [138], Nguyễn Huy Điện (2010) nhóm tràn dịch màng phổi, lao mới/HIV(+) 4,16% [128]. Jeffrey K. Hom (2012) nghiên cứu trên 1035 đối tượng, tỷ lệ lao kháng thuốc ở những bệnh nhân lao nhiễm HIV, 5,1% kháng đồng thời RMP và INH [37]. Mesfin (2014), nghiên cứu gộp gộp từ 24 nghiên cứu quan sát cho thấy HIV làm tăng nguy cơ lao kháng thuốc với OR =1,24 (95%CI; 1,04-1,43) so với nhóm không nhiễm HIV, phân tích dưới nhóm tỷ lệ còn cao hơn với lao đa kháng thuốc nguyên phát OR=2,28 (95% CI: 1,52-3,04) [38].

Tỷ lệ đa kháng thuốc nguyên phát 7,1% trong nhóm bệnh nhân nhiễm HIV lao mới trong nghiên cứu này cho thấy yêu cầu không chỉ chẩn đoán nhanh, đúng lao ở những người nhiễm HIV mà còn phải xác định được tính kháng thuốc trên nhóm đối tượng này.

4.6.2.2. Giá trị Xpert MTB phát hiện kháng RMP

* **Độ nhạy, đặc hiệu của Xpert MTB phát hiện kháng RMP**

Trong nghiên cứu này (Bảng 3.31), có 50 trường hợp đồng thời có kết quả Xpert MTB(+) và MGIT(+), đồng thời có kết quả nhạy cảm kháng sinh đồ và kết quả Xpert MTB về tình trạng kháng RMP được sử dụng để đưa vào phân tích độ nhạy, đặc hiệu trong khả năng phát hiện kháng RMP của Xpert MTB. Độ nhạy của Xpert MTB phát hiện kháng RMP Se 62,5% (95%CI 24,5%-91,5%), độ đặc hiệu Sp 90,5% (95%CI 77,4%-97,3%) giá trị dự đoán

dương tính (PPV) 55,6% (95%CI 29,9%-78,6%), giá trị dự đoán âm tính (NPV) 92,7% (95%CI 84,9%-96,6%).

Lawn (2011) nghiên cứu trên 81 bệnh nhân lao, Xpert MTB phát hiện kháng RMP (4/4) trường hợp so với xét nghiệm chuẩn, độ nhạy 100% [22]. Carriquiry (2012) nghiên cứu 45 bệnh nhân lao nhiễm HIV, độ nhạy Xpert MTB phát hiện kháng RMP lên tới 100%(6/6)(95%CI: 61%-100%) độ đặc hiệu Se 91% (30/33)(95%CI: 76,4%-96,9%), giá trị dự đoán dương tính PPV 66.7%(6/9)(95%CI: 35,4%-87,9%) giá trị dự đoán âm tính NPV 100%(30/30) (95%CI: 88,7%-100%) [23], các kết quả này có khoảng tin cậy rộng do số lượng nghiên cứu không cao, 45 trường hợp. O'Grady (2012) đánh giá Xpert MTB phát hiện kháng RMP so với kháng sinh đồ môi trường đặc, độ nhạy Se 81,3%(13/16)(95%CI 53,7%-95,0%), độ đặc hiệu Sp 97,5%(78/80) (95%CI 90,4%-99,6%), giá trị dự đoán dương tính PPV 86,7%(95%CI 58,4%-97,7%), giá trị dự đoán âm tính NPV 96,2%(95%CI 88,9%-99,0%) [15]. Steingart (2013) phân tích gộp từ 24 nghiên cứu, độ nhạy phát hiện kháng RMP của Xpert MTB Se 95%(95%CI 90%-97%), độ đặc hiệu Sp 98% (95%CI 97%-99%) [61].

Giá trị của Xpert MTB ngoài chẩn đoán nhanh vi khuẩn lao, thông qua phát hiện tình trạng kháng RMP như một chỉ báo phát hiện đa kháng thuốc, tuy nhiên chỉ với những quần thể có tỷ lệ kháng RMP từ 10% trở lên khi đó giá trị dự đoán dương tính (PPV) kháng RMP của Xpert MTB mới đạt ngưỡng 84,1% là ngưỡng có giá trị thực hành. Chính vì vậy giá trị sử dụng Xpert MTB phát hiện kháng RMP được khuyến cáo cho nhóm lao điều trị lại là nhóm có khả năng đa kháng lên tới 15,3% (95%CI: 9,6% - 21,1%), cao hơn nhiều so với lao mới tỷ lệ đa kháng 2,9% (95%CI: 2,2% - 3,6%) [11], [36],[58]. Điều tra kháng thuốc lần 4 ở Việt Nam, tỷ lệ đa kháng trong nhóm lao mới 4,0% và 23,3% trong nhóm có điều trị lại [132], tỷ lệ đa kháng trong

ngiên cứu này là 7,1%, giá trị dự đoán dương tính PPV kháng RMP 55,6% (95%CI 29,9%-78,6%), như vậy có thể cần làm lại xét nghiệm RMP lần 2 ở những trường hợp dương tính kháng RMP để tăng độ chính xác. Ngoài ra kết quả này cho thấy tỷ lệ đa kháng thuốc cao ngay trong nhóm nhiễm HIV, mắc lao lần đầu, và là thể lao phổi có số lượng vi khuẩn thấp.

*** Dương tính giả và âm tính giả Xpert MTB xác định kháng RMP**

Sự không đồng nhất về kết quả giữa các xét nghiệm như; Xpert MTB/RIF, GenoType MTNDRpluss (Hain test), hoặc xét nghiệm nhạy cảm kháng sinh hình thái thông thường (môi trường đặc, môi trường lỏng) khi thực hiện cùng lúc trên một mẫu bệnh phẩm có thể do cùng lúc có nhiều quần thể vi khuẩn lao trên cùng một bệnh phẩm, trong đó có những quần thể có khả năng kháng thuốc và không kháng (đa nhiễm) [139]. Với Xpert MTB, trong những trường hợp nhiễm nhiều chủng, thì chủng vi khuẩn kháng thuốc phải chiếm ưu thế từ 65%-100% khi đó Xpert MTB mới có khả năng phát hiện đoạn gen *ropB* kháng thuốc [60],[130].

Lawn (2011) nghiên cứu trên 81 trường hợp lao, Xpert MTB phát hiện kháng RMP trên 3 trường hợp là những trường hợp xác định nhạy cảm RMP bằng xét nghiệm chuẩn. Giải trình tự gen *rpoB* chiết tách từ bệnh phẩm những trường hợp này xác định không có đột biến, như vậy 3 trường hợp đó phát hiện Xpert MTB/RIF(+) kháng RMP là dương tính giả [22]. Van Rie (2012) nghiên cứu trên 199 ca nghi lao, soi trực tiếp âm tính, có 1 trường hợp dương tính giả Xpert MTB kháng RMP 1/49 (2,0%) [120]. Gần đây, một số nghiên cứu Mokaddas (2015), Somoslovi (2013), Rigouts (2013), phát hiện một số chủng *M. tuberculosis* xuất hiện đột biến Asp 516Tyr ở gen *rpoB* gây ra tình trạng kháng RMP ở mức độ thấp, do đó vẫn được xác định là nhạy cảm với xét nghiệm bằng phương pháp nhạy cảm thuốc trên hệ thống nuôi cấy tự động MGIT, những trường hợp này sẽ tiếp tục được phân loại nhạy cảm RMP,

trong khi đó Xpert MTB lại phát hiện được và xác định là kháng RMP, khi đó những trường hợp này sẽ được xác định là dương tính giả. Những đột biến tương tự gen *rpoB* ở vị trí Ths508 phát hiện ở Haitian, Gln510 ở Newzealan, Leu511 và Gln513 ở Hàn Quốc, Phe514 ở Tây Ban Nha, Thr5252 ở Trung Quốc, Ala532 ở Ấn Độ được công bố ngày càng nhiều, như vậy việc sử dụng Xpert MTB có thể dẫn tới chẩn đoán quá mức tỷ lệ lao đa kháng thuốc, đặc biệt ở các quốc gia có nguồn lực hạn chế khi đột biến kháng RMP không được khẳng định lại bằng phương pháp hình thái hoặc dựa trên giải trình tự gen *rpoB* [64],[136],[137]. Điều này dẫn tới lo ngại về việc sử dụng phương pháp nhạy cảm thuốc hình thái trên môi trường đặc hoặc lỏng MGIT như một tiêu chuẩn vàng để đánh giá các nghiên cứu khác có thể dẫn tới độ đặc hiệu của phương pháp sinh học phân tử thấp hơn so với thực tế, như vậy khó có thể trả lời câu hỏi Xpert MTB có thể tốt hơn trong việc phát hiện kháng RMP so với phương pháp hình thái hay không. Tổ chức Y tế thế giới tiếp tục thu thập thông tin về vấn đề này [140].

Zetola (2014) nghiên cứu 370 bệnh nhân lao phổi có bằng chứng vi khuẩn, đa nhiễm vi khuẩn *M. tuberculosis* được xác định bằng phương pháp xác định đoạn lặp, Xpert MTB phát hiện kháng RMP bằng Xpert ở 52/370 mẫu (14,1%), kháng RMP bằng phương pháp hình thái nhạy cảm thuốc 55/370 mẫu (14,9%), đa nhiễm chủng *M. tuberculosis* kháng và nhạy cảm thuốc xác định ở 10,0% (10/370) mẫu. Âm tính giả với RMP chiếm 20% số trường hợp. Xpert MTB không phát hiện được kháng RMP trong ống nghiệm chứa quần thể vi khuẩn đa nhiễm nếu có ít hơn 90% số vi khuẩn trong mẫu kháng RMP, khi đó sẽ dẫn tới hiện tượng âm tính giả. Như vậy ở những quốc gia có tỷ lệ đa nhiễm cao, cần cân nhắc về kết quả Gene Xpert âm tính và làm thêm xét nghiệm chẩn đoán nếu cần [141]. Việt Nam hiện chưa có số liệu về tỷ lệ lao đa nhiễm trong quần thể bệnh nhân lao.

Từ bảng 3.31, có 5 trường hợp Xpert MTB/RIF không phát hiện kháng RMP là âm tính giả 37,5%(5/8), có 4 trường hợp Xpert MTB/RIF phát hiện kháng RMP là dương tính giả 44,4%(4/9). Về bản chất các bệnh nhân trong nghiên cứu này đều đã được chẩn đoán lao phổi AFB(-) và được điều trị theo phác đồ lao mới, 5 trường hợp âm tính giả RMP khi có kết quả kháng sinh đồ phát hiện có kháng (sau 3 tháng) thì 2 bệnh nhân bỏ trị, 3 bệnh nhân đã ổn định và được chuyển về cơ sở, liên lạc không thành công. 4 trường hợp dương tính giả, có 2 trường hợp Xpert MTB/RIF kháng RMP được làm lại xét nghiệm Xpert MTB lần 2 theo hướng dẫn [10],[12] kết quả Xpert MTB(+) không kháng RMP, bệnh nhân được duy trì điều trị theo phác đồ lao mới đáp ứng điều trị tốt, 2 trường hợp còn lại không liên hệ được vì người bệnh đã xin ra viện trước đó. Những trường hợp dương tính giả trong nghiên cứu này không được làm giải trình tự gen để xác định sự không phù hợp giữa các kết quả cũng như khả năng đồng nhiễm, đây cũng là một hạn chế của nghiên cứu cần được khắc phục trong các nghiên cứu khác.

KẾT LUẬN

Qua nghiên cứu đặc điểm lâm sàng, cận lâm sàng, kỹ thuật lấy đờm tác động và khả năng phát hiện vi khuẩn lao của xét nghiệm Gene Xpert MTB/RIF ở 123 bệnh nhân đã được chẩn đoán lao phổi AFB(-) nhiễm HIV, chúng tôi có một số kết luận sau:

1. Đặc điểm lâm sàng và cận lâm sàng, giá trị một số triệu chứng trong chẩn đoán lao phổi AFB (-) ở người nhiễm HIV

Những triệu chứng toàn thân và cơ năng của bệnh nhân lao phổi AFB(-) nhiễm HIV thường gặp là sốt (88,6%), mệt mỏi (89,4%), gầy sút cân 83,7%, ra mồ hôi về đêm (76,4%), ho (92,7%), ho khan (50,4%).

Hình ảnh Xquang phổi chủ yếu dạng nốt 82,9%, thâm nhiễm 68,3%, tập trung thùy dưới 46,3%, tổn thương độ I - 43,9%. Tỷ lệ tổn thương hang ở nhóm có lympho T-CD4 > 200/mm³ cao hơn nhóm có lympho T-CD4 ≤ 200/mm³ (48,4% so với 19,6% p < 0,05).

Một số triệu chứng có độ nhạy cao, nhưng độ đặc hiệu thấp như: ho bất kỳ - Se 96%, Sp 12,5%; ho có đờm - Se 77,3% Sp 25%; ra mồ hôi về đêm - Se 85,3%, Sp 37,5%; gầy sút cân - Se 84,0%, Sp 18,8%, cho nên có giá trị sàng lọc lao ở người nhiễm HIV.

Trong các tổ hợp triệu chứng lâm sàng và cận lâm sàng định hướng cho chẩn đoán lao phổi AFB âm tính ở người nhiễm HIV:

- Có sốt, ho bất kỳ khi nào, hình ảnh Xquang phổi bất thường có giá trị với Se 85,3%, Sp 29,2%;

- Có sốt, ho, sụt cân, ra mồ hôi đêm có giá trị với Se 65,3%, Sp 54,2%;

- Có sốt, ho, sụt cân, ra mồ hôi đêm và bất thường Xquang có giá trị với Se 62,3%, đặc hiệu Sp 58,3%.

2. Giá trị của Xpert MTB/RIF và lấy đờm tác động trong xác định chẩn đoán lao phổi ở người nhiễm HIV

Xét nghiệm Xpert MTB chẩn đoán vi khuẩn lao trong nhóm lao phổi AFB(-) nhiễm HIV là 49,6%(61/123), so với xét nghiệm tiêu chuẩn là MGIT; có độ nhạy Se 66,7%, độ đặc hiệu Sp 77,1%, giá trị dự đoán dương tính PPV 82,0%, giá trị dự đoán âm tính NPV 59,7%,

Xpert MTB chẩn đoán vi khuẩn lao kháng RMP ở nhóm lao phổi AFB (-) nhiễm HIV là 18% (9/50), so với xét nghiệm tiêu chuẩn là kháng sinh đồ với RMP; độ nhạy Se 62,5%, độ đặc hiệu Sp 90,5%, giá trị dự đoán dương tính PPV 55,6%, giá trị dự đoán âm tính NPV 92,7%

Tỷ lệ phải lấy đờm tác động là 38,3%, trong số đó tỷ lệ Xpert MTB(+) đạt 42,5%, tỷ lệ MGIT(+) đạt 55,3%.

Lấy đờm tác động là phương pháp dễ thực hiện, an toàn.

KIẾN NGHỊ

- 1- Triệu chứng có sốt, ho bất cứ khi nào đi kèm với bất thường Xquang có giá trị sàng lọc loại trừ lao ở người nhiễm HIV.
- 2- Lấy đờm tác động cần triển khai để làm tăng khả năng lấy đờm và tìm thấy vi khuẩn trong đờm cho các xét nghiệm nuôi cấy, Xpert MTB.
- 3- Kết quả xét nghiệm Xpert MTB cho nhóm đối tượng nhiễm HIV cần được kết hợp với thực tế lâm sàng.

DANH MỤC CÁC CÔNG TRÌNH NGHIÊN CỨU ĐÃ CÔNG BỐ LIÊN QUAN ĐẾN LUẬN ÁN

1. Nguyễn Kim Cương, Đinh Ngọc Sỹ, Nguyễn Viết Nhung (2015). Đặc điểm lâm sàng, cận lâm sàng, giá trị Gene Xpert MTB/RIF trong chẩn đoán lao phổi AFB(-) ở người nhiễm HIV, *Tạp chí Y học dự phòng*, tập XXV, số 10(170) 2015, 87-93.
2. Nguyễn Kim Cương, Đinh Ngọc Sỹ, Nguyễn Viết Nhung (2015). Đặc điểm Xquang phổi số lượng Lympho T-CD4 ở bệnh nhân lao phổi AFB(-) nhiễm HIV và khả năng tìm thấy vi khuẩn bằng kỹ thuật Gene Xpert MTB/RIF. *Tạp chí Lao và bệnh phổi*, tập 22, Số 9/2015, 30-35

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. WHO (2016). *Global Tuberculosis Report 2016*, Switzerland.
2. Bộ y tế (2016). *Báo cáo công tác phòng, chống HIV/AIDS 6 tháng đầu năm 2016 và nhiệm vụ trọng tâm 6 tháng cuối năm 2016*, Hà nội,
3. Bộ Y tế (2015). *Báo cáo Hoạt động phối hợp Chương trình Phòng, chống HIV/AIDS và Dự án Phòng, chống Lao năm 2014*, Hà nội,
4. A. Van Rie (2013). The challenge of diagnosing TB in people with HIV. Is stool the new tool? *Int J Tuberc Lung Dis*, 17 (8), 995.
5. R. K. Gupta, S. D. Lawn, L. G. Bekker et al (2013). Impact of human immunodeficiency virus and CD4 count on tuberculosis diagnosis: analysis of city-wide data from Cape Town, South Africa. *Int J Tuberc Lung Dis*, 17 (8), 1014-1022.
6. A. Gupta, R. Wood, R. Kaplan et al (2012). Tuberculosis incidence rates during 8 years of follow-up of an antiretroviral treatment cohort in South Africa: comparison with rates in the community. *PLoS One*, 7 (3), e34156.
7. J. R. Andrews, S. D. Lawn, C. Rusu et al (2012). The cost-effectiveness of routine tuberculosis screening with Xpert MTB/RIF prior to initiation of antiretroviral therapy: A model-based analysis. *AIDS*, 26 (8), 987-995.
8. Bộ y tế (2016). *Báo cáo tổng kết Chương trình Chống lao Quốc gia năm 2015 và phương hướng hoạt động năm 2016*, Hà Nội.
9. WHO (2007). *Improving the diagnosis and treatment of smear-negative pulmonary and extrapulmonary tuberculosis among adults and adolescents* Switzerland.
10. Bộ y tế (2015). *Hướng dẫn quản lý bệnh lao*, Nhà xuất bản Y Học, Hà Nội.
11. WHO (2011). *Rapid implementation of the Xpert MTB/RIF diagnostic test*, Switzerland.
12. Bộ y tế (2011). *Hướng dẫn quy trình triển khai kỹ thuật Gene Xpert MTP/RIF* Nhà xuất bản Y học, Hà Nội.

13. Bộ y tế (2015). *Quy trình triển khai thí điểm quản lý người bệnh xét nghiệm Xpert MTB/RIF tại Bệnh viện Bạch mai, Hà Nội.*
14. G. Theron, J. Peter, R. Van Zyl-Smit et al (2011). Evaluation of the Xpert MTB/RIF assay for the diagnosis of pulmonary tuberculosis in a high HIV prevalence setting. *Am J Respir Crit Care Med*, 184 (1), 132-140.
15. J. O'Grady, M. Bates, L. Chilukutu et al (2012). Evaluation of the Xpert MTB/RIF Assay at a Tertiary Care Referral Hospital in a Setting Where Tuberculosis and HIV Infection Are Highly Endemic. *Clinical Infectious Diseases*, 55 (9), 1171-1178.
16. G. Carriquiry, L. Otero, E. González-Lagos et al (2012). A Diagnostic Accuracy Study of Xpert[®] MTB/RIF in HIV-Positive Patients with High Clinical Suspicion of Pulmonary Tuberculosis in Lima, Peru. *PLoS One*, 7 (9), e44626.
17. Hoàng Hà (2014). Xét nghiệm Xpert MTB/RIF tại bệnh viện Lao và Bệnh phổi Thái Nguyên năm 2014. *Hội nghị Bệnh phổi toàn quốc lần thứ 6*, Đà Nẵng.
18. Jennifer Ho (2014). Mức độ tương quan về vi sinh học và hình ảnh của nồng độ Mycobacterium tuberculosis được phát hiện bằng kỹ thuật Xpert MTB/RIF trong phạm vi sàng lọc lao chủ động tại cộng đồng ở Việt Nam, *Hội nghị Bệnh phổi toàn quốc lần thứ 6*, Đà Nẵng.
19. Mai Thanh Tú (2013). *Kết quả Xpert MTB/RIF trong dịch soi phế quản bệnh nhân nghi lao*, Luận văn Thạc sỹ Y học, Đại học Y Hà Nội.
20. D. C. Giang, T. N. Duong, D. T. M. Ha et al (2015). Prospective evaluation of GeneXpert for the diagnosis of HIV- negative pediatric TB cases. *BMC Infectious Diseases*, 15, 70.
21. WHO (2011). *Guidelines for intensified tuberculosis case-finding and isoniazid preventive therapy for people living with HIV in resource-constrained settings*, Switzerland.
22. S. D. Lawn, S. V. Brooks, K. Kranzer et al (2011). Screening for HIV-associated tuberculosis and rifampicin resistance before antiretroviral therapy using the Xpert MTB/RIF assay: A prospective study. *PLoS Medicine*, 8 (7),

23. G. Carriquiry, L. Otero, E. Gonzalez-Lagos et al (2012). A diagnostic accuracy study of Xpert(R)MTB/RIF in HIV-positive patients with high clinical suspicion of pulmonary tuberculosis in Lima, Peru. *PLoS One*, 7 (9), e44626.
24. V. R. Annelies và P.-S. Liesl (2013). Xpert[®] MTB/RIF for point-of-care diagnosis of TB in high HIV burden, resource-limited countries: hype or hope?
25. A. Van Rie, L. Scott; W. Stevens (2010). Xpert[®] MTB/RIF for point-of-care diagnosis of TB in high-HIV burden, resource-limited countries: hype or hope? *Expert Rev. Mol. Diagn.*, 10 ((7)), 937-946.
26. L. Campos, M. Rocha, D. Willers et al (2016). Characteristics of Patients with Smear-Negative Pulmonary Tuberculosis (TB) in a Region with High TB and HIV Prevalence. *PLoS One*, 11 (1), e0147933.
27. M. Mendelson (2007). Diagnosing tuberculosis in HIV-infected patients: challenges and future prospects. *British Medical Bulletin*, 81-82 (1), 149-165.
28. S. Monge, M. Diez, F. Pulido et al (2014). Tuberculosis in a cohort of HIV-positive patients: epidemiology, clinical practice and treatment outcomes. *Int J Tuberc Lung Dis*, 18 (6), 700-708.
29. N. B. Hoa., D. N. Sy. et all (2010). National survey of tuberculosis prevalence in Viet Nam. *Bulletin of the World Health Organization*, 88, 273-280.
30. Bộ Y tế (2015). *Báo cáo tổng kết AIDS năm 2014*, Hà Nội.
31. Caminero. Jose A (2003). *A Tuberculosis Guide for Specialist Physicians*, France, International Union Against Tuberculosis and Lung Diseases.
32. Trần Văn Sáng (2014). *Bệnh học Lao*, Nhà xuất bản Y học, Đại học Y Hà Nội.
33. Stefan. H; Bruce. D (2006). *AIDS and Tuberculosis a Dealy Liasion*, Willey, Black Well, London.

34. Bộ Y tế (2015). *Hướng dẫn chẩn đoán và điều trị HIV/AIDS*, Nhà xuất bản Y học, Hà Nội.
35. H. Getahun, C. Gunneberg, R. Granich et al (2010). HIV Infection-Associated Tuberculosis: The Epidemiology and the Response. *Clinical Infectious Diseases*, 50 (Supplement 3), S201-S207.
36. WHO (2008). *Anti-Tuberculosis Drug Resistance in the World*, Switzerland,
37. J. K. Hom, B. Wang, S. Chetty et al (2012). Drug-resistant tuberculosis among HIV-infected patients starting antiretroviral therapy in Durban, South Africa. *PLoS One*, 7 (8), e43281.
38. Y. M. Mesfin, D. Hailemariam, S. Biadgilign et al (2014). Association between HIV/AIDS and multi-drug resistance tuberculosis: a systematic review and meta-analysis. *PLoS One*, 9 (1), e82235.
39. N. Benito, A. Moreno, J. M. Miro et al (2012). Pulmonary infections in HIV-infected patients: an update in the 21st century. *Eur Respir J*, 39 (3), 730-745.
40. M. D. Kevin P. Cain, Kimberly D. McCarthy, M.M., Charles M. Heilig, (2010). An algorithm for tuberculosis screening and diagnosis in people living with HIV. *The New England journal of medicine*, 362 (8).
41. O. Koole, S. Thai, K. Khun et al (2011). Evaluation of the 2007 WHO guideline to improve the diagnosis of tuberculosis in ambulatory HIV-positive adults. *PLoS One*, 6 (4), e18502.
42. Nguyễn Đức Thọ (2006). *Đặc điểm lâm sàng, cận lâm sàng của bệnh nhân Lao phổi mới đồng nhiễm HIV tại Hải phòng*, Luận văn thạc sỹ y học, Đại học Y Hà Nội.
43. Lưu Thị Liên (2007). *Nghiên cứu đặc điểm dịch tễ học bệnh lao và lâm sàng, cận lâm sàng lao HIV tại Hà Nội*, Học viện Quân y
44. Hoàng Đình Phê (2009). *Nghiên cứu đặc điểm lâm sàng, cận lâm sàng và kết quả điều trị tấn công bệnh nhân lao phổi mới AFB (+) đồng nhiễm HIV/AIDS tại Bệnh viện 09 Hà Nội*, Luận văn thạc sỹ, Học viện Quân Y.

45. Nguyễn Thế Anh (2011). Đặc điểm lâm sàng, xquang phổi ở bệnh nhân đồng nhiễm lao HIV/AIDS điều trị nội trú tại trung tâm phòng chống HIV/AIDS tỉnh Hải Dương từ năm 2007-2011. *Y học thực hành*, 889, 890,
46. Post. F.A (1995). Pulmonary tuberculosis in HIV infection: radiographic appearance in related to CD4 T-lymphocyte count. *Tubercle and Lung Diseases*, 4 (13), 5-7.
47. Nguyễn Huy Điện (2009). *Nghiên cứu lâm sàng, cận lâm sàng tràn dịch màng phổi do lao có xét nghiệm HIV(+) và kháng thuốc của Mycobacterium tuberculosis*, Luận án Tiến sỹ, Đại học Y Hà nội.
48. H. Getahun, M. Harrington, R. O'Brien et al (2007). Diagnosis of smear-negative pulmonary tuberculosis in people with HIV infection or AIDS in resource-constrained settings: informing urgent policy changes. *Lancet*, 369 (9578), 2042 - 2049.
49. Chartier. L, Leng. C, Vray. M (2011). Factors associated with negative direct sputum examination in Asian and African HIV-infected patients with tuberculosis *PLoS One*, 6 (6), e21212.
50. S. Walusimbi, F. Bwanga, A. De Costa et al (2013). Meta-analysis to compare the accuracy of GeneXpert, MODS and the WHO 2007 algorithm for diagnosis of smear-negative pulmonary tuberculosis. *BMC Infectious Diseases*, 13 (1), 507.
51. Y. M. Hale, G. E. Pfyffer, M. Salfinger (2001). Laboratory diagnosis of mycobacterial infections: new tools and lessons learned. *Clin Infect Dis*, 33 (6), 834-846.
52. Noordhoek. G, Kolk. A et al (1994). Sensitivity and specificity of PCR for detection of Mycobacterium tuberculosis: a blind comparison study among seven laboratories. *Journal of Clinical Microbiology*, 32 (2),
53. Trần Văn Sáng (1999). *Sinh học phân tử và miễn dịch trong bệnh lý học*, Nhà xuất bản Y Học, Hà nội.

54. M. Viveiros, C. Leandro, L. Rodrigues et al (2005). Direct Application of the INNO-LiPA Rif.TB Line-Probe Assay for Rapid Identification of Mycobacterium tuberculosis Complex Strains and Detection of Rifampin Resistance in 360 Smear-Positive Respiratory Specimens from an Area of High Incidence of Multidrug-Resistant Tuberculosis. *Journal of Clinical Microbiology*, 43 (9), 4880-4884.
55. A. Lacoma, N. Garcia-Sierra, C. Prat et al (2008). GenoType MTBDRplus Assay for Molecular Detection of Rifampin and Isoniazid Resistance in Mycobacterium tuberculosis Strains and Clinical Samples. *Journal of Clinical Microbiology*, 46 (11), 3660-3667.
56. Nguyễn Thu Hà (2012). *Nghiên cứu lâm sàng, cận lâm sàng, đột biến gen rpoB, katG và inhA của vi khuẩn trong lao phổi tái phát*, Luận án tiến sỹ y học, Đại học Y Hà Nội.
57. M. L. Wilson (2011). Recent Advances in the Laboratory Detection of Mycobacterium tuberculosis Complex and Drug Resistance. *Clinical Infectious Diseases*, 52 (11), 1350-1355.
58. WHO (2014). *Xpert MTB/RIF implementation manual*, Switzerland.
59. S. D. Lawn, M. P. Nicol (2011). Xpert[®] MTB/RIF assay: Development, evaluation and implementation of a new rapid molecular diagnostic for tuberculosis and rifampicin resistance. *Future Microbiology*, 6 (9), 1067-1082.
60. S. D. Lawn, P. Mwaba (2013). Advances in tuberculosis diagnostics: the Xpert MTB/RIF assay and future prospects for a point-of-care test. *The Lancet Infectious Diseases*, 13 (4), 349-361.
61. K. R. Steingart, I. Schiller, D. J. Horne et al (2014). Xpert(R) MTB/RIF assay for pulmonary tuberculosis and rifampicin resistance in adults. *Cochrane Database Syst Rev*, (1), CD009593.
62. Stephen. D Lawn, Mark. P Nicol (2011). Xpert[®] MTB/RIF assay:development, evaluation and implementation of a new rapid molecular diagnostic for ubliculosis and rifampicin resistance. *Future Microbiology*, 6 (9).

63. WHO (2011). *Automated Real-time nucleic acid amplification technology for rapid and simultaneous detection of Tuberculosis and Rifampicin Resistance: Xpert MTB/RIF System*, Switzerland.
64. C. K. Lippincott, M. B. Miller, A. Van Rie et al (2015). The complexities of Xpert(R) MTB/RIF interpretation. *Int J Tuberc Lung Dis*, 19 (3), 273-275.
65. C. C. Boehme, M. P. Nicol, P. Nabeta et al (2011). Feasibility, diagnostic accuracy, and effectiveness of decentralised use of the Xpert MTB/RIF test for diagnosis of tuberculosis and multidrug resistance: A multicentre implementation study. *The Lancet*, 377 (9776), 1495-1505.
66. R. T. Maveyengwa, E. Shaduka, I. Maposa (2017). Evaluation of the Xpert® MTB/RIF assay and microscopy for the diagnosis of Mycobacterium tuberculosis in Namibia. *Infectious Diseases of Poverty*, 6 (1), 13.
67. WHO (2011). *Rapid implementation of the Xpert MTB/RIF diagnostic test*, Switzerland.
68. WHO (2014). *Xpert MTB/RIF assay for the diagnosis of pulmonary and extrapulmonary TB in adults and children*, Switzerland.
69. Steingart KR, Sohn H, Schiller I et al (2013). Xpert® MTB/RIF assay for pulmonary tuberculosis and rifampicin resistance in adults (Review). *Cochrane Database Syst Rev*, 18-20.
70. WHO (2013). *WHO Policy Statement on Xpert MTB-RIF 2013 pre publication*, Switzerland.
71. Lưu Bội Khanh (2014). Tình hình điều trị của bệnh nhân lao được phát hiện trong chương trình sàng lọc chủ động tại cộng đồng tại tỉnh Cà mau, *Hội nghị Bệnh phổi toàn quốc lần thứ 6*, Đà Nẵng.
72. C. Giang Do, T. N. Duong, D. T. Ha et al (2015). Prospective evaluation of GeneXpert for the diagnosis of HIV- negative pediatric TB cases. *BMC Infect Dis*, 15, 70.

73. D. Bell, V. Leckie, M. McKendrick (2003). The role of induced sputum in the diagnosis of pulmonary tuberculosis. *J Infect*, 47, 317-321.
74. M. Brown, H. Varia, P. Bassett et al (2007). *Prospective study of sputum induction, gastric washing, and bronchoalveolar lavage for the diagnosis of pulmonary tuberculosis in patients who are unable to expectorate*. United States.
75. T. McWilliams, A. U. Wells, A. C. Harrison et al (2002). Induced sputum and bronchoscopy in the diagnosis of pulmonary tuberculosis. *Thorax*, 57 (12), 1010-1014.
76. O. D. Schoch, P. Rieder, C. Tueller et al (2007). Diagnostic yield of sputum, induced sputum, and bronchoscopy after radiologic tuberculosis screening. *Am J Respir Crit Care Med*, 175, 80-86.
77. H. Kawada, N. Suzuki, Y. Takeda et al (1996). The usefulness of induced sputum in the diagnosis of pulmonary tuberculosis. *Kekkaku*, 71 (11), 603-606.
78. M. Morse (2008). Induced sputum improves the diagnosis of pulmonary tuberculosis in hospitalized patients in Gaborone, Botswana. *Int J Tuberc Lung Dis*, 12 (11), 1279-1285.
79. Nguyễn Ngọc Thụy (2008). So sánh phương pháp lấy đàm bằng phun khí dung nước muối ưu trương với lấy bệnh phẩm qua nội soi phế quản trong chẩn đoán lao phổi bằng nhuộm lam tìm AFB. *Y học Thành Phố Hồ Chí Minh*, 12 (1), 19-24.
80. L. Saglam, M. Akgun, E. Aktas (2005). Usefulness of induced sputum and fiberoptic bronchoscopy specimens in the diagnosis of pulmonary tuberculosis. *The Journal of international medical research*, 33 (2), 260-265.
81. J. G. Peter, G. Theron, N. Singh et al (2014). Sputum induction to aid diagnosis of smear-negative or sputum-scarce tuberculosis in adults in HIV-endemic settings. *Eur Respir J*, 43 (1), 185-194.
82. Bộ Y tế (2014). *Hướng dẫn quy trình kỹ thuật Nội khoa, chuyên ngành Hô hấp*, Bộ y tế, Hà nội.

83. WHO (2014). *Xpert MTB/RIF assay for the diagnosis of pulmonary and extrapulmonary TB in adults and children*, Switzerland.
84. Bộ y tế (2013). *Hướng dẫn quản lý bệnh lao*, Nhà xuất bản Y học, Hà Nội.
85. Lưu Ngọc Hoạt (2008). *Thống kê - Tin học Ứng dụng trong nghiên cứu Y học*, Nhà xuất bản Y học, Hà Nội.
86. Nguyễn Thị Ngọc Lan (2000). Tình hình kháng thuốc lao trong nhóm bệnh nhân lao/ HIV [+] và lao HIV[-] tại thành phố Hồ Chí Minh năm 1995-1997. *Y học thực hành*, 382, 92-97.
87. L. E. Scott, K. McCarthy, N. Gous et al (2011). Comparison of Xpert MTB/RIF with other nucleic acid technologies for diagnosing pulmonary tuberculosis in a high HIV prevalence setting: A prospective study. *PLoS Medicine*, 8 (7),
88. WHO (1995). *Physical Status: The use and interpretation of anthropometry*, Switzerland.
89. Hoàng Kỳ, Nguyễn Duy Huệ, Phạm Minh Thông (2005). *Bài giảng Chẩn đoán hình ảnh*, Nhà xuất bản Y học, Hà nội.
90. American Thoracic Society (2000). Diagnosis standard and classification of tuberculosis in adults and children. *Am J Respir*, 161 (4), 1376-1395.
91. Segarra. F, Serman D.S, Rodriguez (1993). Lower lung field TB. Dis. *Am, Rev. Resp*, 87, 37 - 40.
92. Bộ Y tế (2012). *Xét nghiệm đếm tế bào T-CD4 trong điều trị HIV/AIDS*, Nhà xuất bản Y Học, Hà nội.
93. Bộ y tế (2014). *Hướng dẫn quy trình thực hành chuẩn xét nghiệm vi khuẩn lao*, Hà nội, Nhà xuất bản y học.
94. Nguyễn Đạt Anh và Nguyễn Thị Hương (2013). *Các xét nghiệm thường quy áp dụng trong thực hành lâm sàng*, Nhà xuất bản y học, Hà nội.
95. Nguyễn Thế Khánh và Phạm Tử Dương (1999). *Hóa nghiệm sử dụng trong lâm sàng*, Nhà xuất bản Y học, Hà Nội.

96. Phạm Quang Vinh (2012). *Thiếu máu: phân loại và điều trị thiếu máu* Nhà xuất bản Y học, Hà Nội.
97. Dương Đình Thiện (2006). *Dịch tễ học lâm sàng*, Nhà xuất bản Y học, Hà Nội.
98. Bộ Y tế (2014). *Báo cáo tổng kết Chương trình Chống lao Quốc gia năm 2014 và phương hướng hoạt động năm 2015*, Hà Nội, Hà Nội,
99. Trịnh Thanh Thủy (2007). HIV - Associated TB in An Giang Province, Vietnam, 2001-2004; Epidemiology and TB Treatment Outcomes. *PLoS Med*, (6),
100. Trần Hậu Khang (2010). Nhiễm HIV/AIDS ở các bệnh nhân khám và điều trị tại bệnh viện da liễu trung ương từ 2006-2010. *Công trình nghiên cứu khoa học về HIV/AIDS giai đoạn 2006-2010*, 742,
101. Hà Thị Tuyết Trinh (2004). *Nghiên cứu đặc điểm lâm sàng, cận lâm sàng ho ra máu do lao phổi mới và lao phổi đã điều trị tại Bệnh viện Lao Bệnh phổi Trung ương*, Luận văn Thạc sỹ y học, Trường Đại học Y Hà Nội.
102. Nguyễn Thị Lan Anh (2002). *So sánh lâm sàng, cận lâm sàng ở bệnh nhân lao phổi mới sau 2 tháng điều trị SRHZ còn và không còn AFB, kết quả tìm vi khuẩn trong đờm bằng kỹ thuật PCR*, Luận văn Thạc sỹ y học, Trường Đại học Y Hà Nội.
103. Trần Ngọc Bửu (2007). HIV and Tuberculosis in Ho Chi Minh City, Vietnam, 1997–2002. *Emerging infectious diseases*, 13 (10), 5-9.
104. Nguyễn Văn Kính, Nguyễn Tiến Lâm (2010). Đánh giá tuân thủ điều trị và liên quan của tuân thủ điều trị với hiệu quả điều trị bằng thuốc kháng virus. *Nghiên cứu khoa học về HIV/AIDS giai đoạn 2006-2010*, Hà Nội Nhà xuất bản Y học, 388.
105. Trần Thị Xuân Phương (1999). *Nghiên cứu kết quả điều trị bệnh nhân lao phổi mới AFB (-) giai đoạn tấn công bằng hai phác đồ 2RHZS/6HE và RHZE/6HE* Luận văn Thạc sỹ Y học, Trường Đại học Y Hà Nội.
106. David. S (2011). *Tuberculosis and Nontuberculous Mycobacterial Infections*, ASM Press, Wasington DC, 12 (1), 274-285.

107. Kassim. M, Muhammed. W (2012). Assessment of Body Mass Index and Nutritional Status in Pulmonary Tuberculosis Patients. *J Fac Med Baghdad*, 54 (3),
108. WHO (2014). *Global Tuberculosis Report 2013*, Switzerland
109. J. G. Peter (2013). Comparison of two methods for acquisition of sputum samples for diagnosis of suspected tuberculosis in smear-negative or sputum-scarce people: a randomised controlled trial. *The Lancet Respiratory Medicine*, 9 (15), 12-19.
110. Vũ Đức Phan (2002). Nghiên cứu đặc điểm cận lâm sàng lao phổi mới AFB (+) có HIV (+). *Y học thực hành*, 1, 30-32.
111. W. E. Lindup, M. C. Orme (1981). Clinical pharmacology: plasma protein binding of drugs. *British Medical Journal*, 282 (6259), 212-214.
112. S. D. Lawn, A. D. Kerkhoff, M. Vogt et al (2012). Characteristics and early outcomes of patients with xpert MTB/RIF-negative pulmonary tuberculosis diagnosed during screening before antiretroviral therapy. *Clinical Infectious Diseases*, 54 (8), 1071-1079.
113. Umashankar. P (2013). Hematological Profile in Pulmonary Tuberculosis. *Int J Health Rehabil Sci*, 2 (1), 50-55.
114. Mohammed. G (2016). Some Hematological Parameters among Patients with Pulmonary Tuberculosis *Sch. J. App. Med. Sci*, 99 (111),
115. Phan Bích Liên (2005). *Nghiên cứu số lượng lympho T, CD4, CD8, CD3 ở người bình thường và sự biến đổi của chúng ở bệnh nhân nhiễm HIV/AIDS*, Tiến sỹ, Đại học Y Hà nội.
116. L. Chartier, C. Leng, J. M. Sire et al (2011). Factors associated with negative direct sputum examination in Asian and African HIV-infected patients with tuberculosis (ANRS 1260). *PLoS One*, 6 (6), e21212.
117. J. S. Cavanaugh, S. Modi, S. Musau et al (2016). Comparative Yield of Different Diagnostic Tests for Tuberculosis among People Living with HIV in Western Kenya. *PLoS One*, 11 (3), e0152364.

118. C. J. Hoffmann, E. Variava, M. Rakgokong et al (2013). High prevalence of pulmonary tuberculosis but low sensitivity of symptom screening among HIV-infected pregnant women in South Africa. *PLoS One*, 8 (4), e62211.
119. M. P. Sekadde, E. Wobudeya, M. L. Joloba et al (2013). Evaluation of the Xpert MTB/RIF test for the diagnosis of childhood pulmonary tuberculosis in Uganda: a cross-sectional diagnostic study. *BMC Infectious Diseases*, 13, 133-133.
120. A. Van Rie (2013). Point-of-care Xpert(®) MTB/RIF for smear-negative tuberculosis suspects at a primary care clinic in South Africa. *Int J Tuberc Lung Dis*, 17 (3), 368-372.
121. C. C. Boehme, P. Nabeta, D. Hillemann et al (2010). Rapid Molecular Detection of Tuberculosis and Rifampin Resistance. *The New England journal of medicine*, 363 (11), 1005-1015.
122. H. Helena, V. Francis (2012). Performance of the 2007 WHO Algorithm to Diagnose Smear-Negative Pulmonary Tuberculosis in a HIV Prevalent Setting. *PLoS Med*, 7 (12),
123. Hỷ Kỳ Phóng (2002). Nghiên cứu một số đặc điểm lâm sàng, cận lâm sàng và điều trị lao nhiễm HIV tại Hà Nội, *Tạp chí thông tin y dược*, 15 (6), 17-18.
124. T. Peper (2008). Normal chest radiography in pulmonary tuberculosis: implications for obtaining respiratory specimen cultures. *Int J Tuberc Lung Dis*, 12 (4),
125. Zuber. Amad (2003). Lower Lung Field Tuberculosis – A Clinical Study. *Indian Academy of Clinical Medicine*, 4 (2),
126. M. D. Keiper, M. Beumont, A. Elshami et al (1995). Cd4 t lymphocyte count and the radiographic presentation of pulmonary tuberculosis : A study of the relationship between these factors in patients with human immunodeficiency virus infection. *Chest*, 107 (1), 74-80.

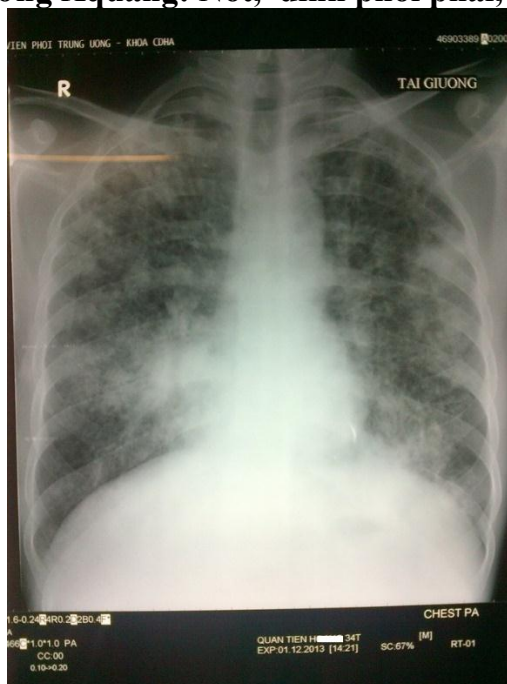
127. Nguyễn Thị Đức (2016). Yield of chest radiograph in tuberculosis screening for HIV-infected persons at a district-level HIV clinic. *Int J Tuberc Lung Dis*, 20 (2), 211-217.
128. Nguyễn Huy Điện (2010). *Nghiên cứu đặc điểm lâm sàng, cận lâm sàng tràn dịch màng phổi do lao và tính kháng thuốc của Mycobacterium tuberculosis ở bệnh nhân có xét nghiệm HIV (+)*, Luận án tiến sỹ Y học, Trường Đại học Y Hà Nội.
129. A. Rachow, A. Zumla, N. Heinrich et al (2011). Rapid and accurate detection of Mycobacterium tuberculosis in sputum samples by Cepheid Xpert MTB/RIF assay--a clinical validation study. *PLoS One*, 6 (6), e20458.
130. G. Theron (2016). Xpert MTB/RIF Results in Patients With Previous Tuberculosis: Can We Distinguish True From False Positive Results? *Clinical Infectious Diseases*, 62 (8),
131. D. A. Geleta, Y. C. Megerssa, A. N. Gudeta et al (2015). Xpert MTB/RIF assay for diagnosis of pulmonary tuberculosis in sputum specimens in remote health care facility. *BMC Microbiology*, 15 (1), 220.
132. Nguyễn Việt Nhung và Nguyễn Bình Hòa (2015). The fourth national anti-tuberculosis drug resistance survey in viet nam. *Int J Tuberc Lung Dis*, 19 (6), 670-675.
133. Đặng Văn Khoa (2001). Tình hình kháng thuốc ban đầu và ảnh hưởng của nó tới sự âm hoá đờm sau 2 tháng điều trị lao phổi bằng RHSZ tại bệnh viện K74. *Nội san lao và bệnh phổi, Tổng hội Y dược học Việt Nam*, 34, 117-119.
134. M. E. Balcells, S. L. Thomas, P. Godfrey-Faussett et al (2006). Isoniazid Preventive Therapy and Risk for Resistant Tuberculosis. *Emerging infectious diseases*, 12 (5), 744-751.
135. Swaminathan. S, C. Paramasivan và C. Ponnuraja (2005). Anti-tuberculosis drug resistance in patients with HIV and tuberculosis in South India. *Int J Tuberc Lung Dis*, 9(8), 896-900.

136. E. Mokaddas, S. Ahmad, H. S. Eldeen et al (2015). Discordance between Xpert MTB/RIF Assay and Bactec MGIT 960 Culture System for Detection of Rifampin-Resistant Mycobacterium tuberculosis Isolates in a Country with a Low Tuberculosis (TB) Incidence. *Journal of Clinical Microbiology*, 53 (4), 1351-1354.
137. A. Somoskovi, V. Deggim, D. Ciardo et al (2013). Inconsistent Results with the Xpert-MTB/Rif Assay in Detection of Mycobacterium tuberculosis with an rpoB Mutation Associated with Low Level of Rifampin Resistance: Diagnostic Implications. *Journal of Clinical Microbiology*, 98 (1), 74-75
138. Lê Thị Kim Hoa (2008). *Nghiên cứu đặc điểm lâm sàng, cận lâm sàng của lao phổi có vi khuẩn kháng đa thuốc*, Luận văn bác sỹ chuyên khoa cấp II, Trường Đại học Y Hà Nội.
139. A. Van Rie, K. Mellet, M. A. John et al (2012). False-positive rifampicin resistance on Xpert[®] MTB/RIF: Case report and clinical implications. *International Journal of Tuberculosis and Lung Disease*, 16 (2), 206-208.
140. T. Rooyen, S. Emma (2017). Evaluation of the Xpert[®] MTB/RIF assay and microscopy for the diagnosis of Mycobacterium tuberculosis in Namibia. *Infectious Diseases of Poverty*, 9 (15), 3.
141. N. M. Zetola, S. S. Shin, K. A. Tumedi et al (2014). Mixed Mycobacterium tuberculosis Complex Infections and False-Negative Results for Rifampin Resistance by GeneXpert MTB/RIF Are Associated with Poor Clinical Outcomes. *Journal of Clinical Microbiology*, 52 (7), 2422-2429.

Phụ lục:



**Mã số nghiên cứu: ID 94- Mã BA: 39- Bệnh viện 09
Tên Bệnh nhân: Nguyễn Thừa T
Tổn thương Xquang: Nốt, đỉnh phổi phải, mức độ 1**



**Mã số Nghiên cứu: ID12- Mã BA: 13012- BV Phổi TW
Tên Bệnh nhân: Quản Tiến H
Tổn thương nốt lan tỏa hai phổi độ 3**